

PETITORIO

AS: 92.906

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 112111 00

Administración de Patentes y Marcas
Fecha (MM/AA): 2003-12-24 16:25:00
Número: 011 001-001-01 479 1002 0001 479 1002 0001
Superintendencia de Industria y Comercio

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SMART DRUG SYSTEMS INC.

Dirección: 181 Sout Broad Street, Suite 102,
Pawcatuck CT 06379, Estados Unidos de América
Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos
Lugar de Constitución: Estados Unidos
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE

Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9

Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700
E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 170.322 TP 1003

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Serge R. Martinod, Malcolm Brandon

Dirección: 37 Skyline Drive, Groton, CT 06340-5427, US; 8 Tanami Court, Bulleen, VIC
3105, Australia

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América y Australia (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/AU02/00867 Fecha 01-07-2002

Publicación Internacional No. WO 03/004059 A1 Fecha 16-01-2003

Título (54): TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD PARASITARIA

7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/3048, 47/14

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de
Origen

AU

(32) Fecha

04-07-2001

(31) Número de Solicitud

PR 6105

9 Comprobante de pago No. 03-84.432

Fecha 23-12-2003

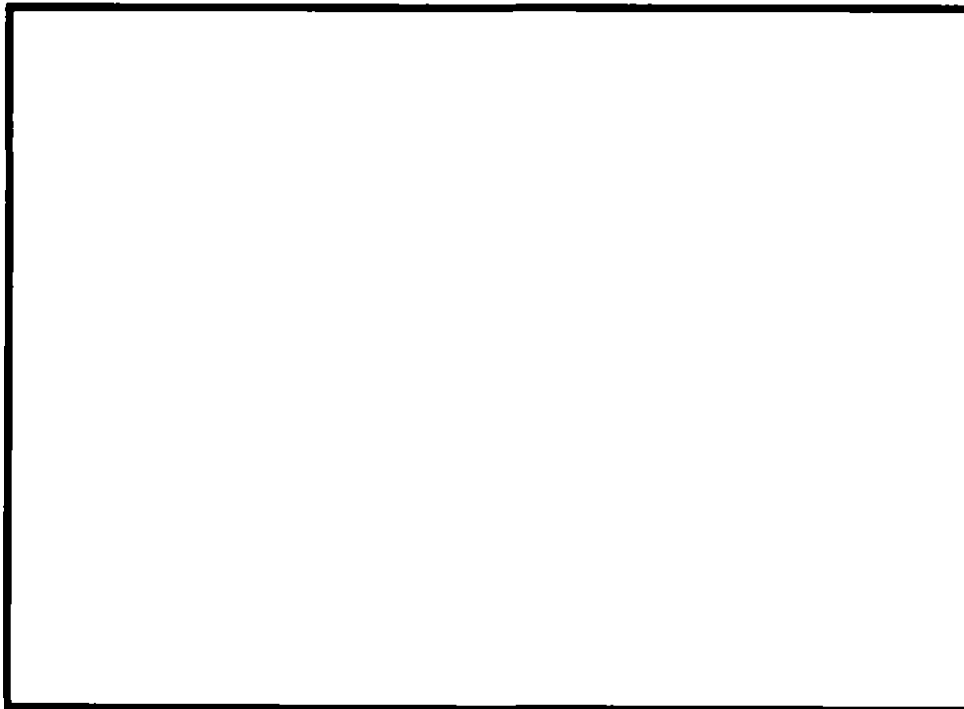
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$400.000
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arie final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros Tarjeta de propietarios.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: RAMIRO CASTRO DUQUE

FIRMA:

C.C. 170.322 de Bogotá T.P. 1003 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

3
RECEPCION DE PAGOS
Matrícula : 00112111 00000000 Folios: 106
Fecha (MM): 2003-11-24 16:57:06
Trámite : 011 MLI-4011-MI 174 1052 NÚM: 411 MLI-5-NÚM:
Dependencia: 2050 DIVISION DE MARCAS COMERCIALES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 84,432
FECHA : NOVIEMBRE 19 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	14792261	19/11/2003	14,140,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

FOLD 4
page 4

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 January 2003 (16.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/004059 A1

(51) International Patent Classification: A61K 47/14, 31/7048, A61P 33/10

(21) International Application Number: PCT/AU02/00867

(22) International Filing Date: 1 July 2002 (01.07.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: FR 6105 4 July 2001 (04.07.2001) AU

(71) Applicant (for all designated States except US): SMART DRUG SYSTEMS INC [US/US]; 181 South Broad Street, Suite 102, Pawcatuck, CT 06379 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MARTINOD, Serge, R. [US/US]; 37 Skyline Drive, Groton, CT 06340-5427 (US). BRANDON, Malcolm [AU/AU]; 8 Tanami Court, Bulleen, VIC 3105 (AU).

(74) Agent: FREEHILLS CARTER SMITH HEADLE; Level 43, 101 Collins Street, Melbourne, VIC 3000 (AU).

(52) Designated States (national): AR, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GR, GT, HK, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KG, KP, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(54) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidelines Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: TREATMENT OF PARASITIC DISEASE

(57) Abstract: Use of an anti-parasitic agent in a sustained release form in the treatment of ectoparasitosis infections.

WO 03/004059 A1

TREATMENT OF PARASITIC DISEASE

The present invention relates to a method of treatment of parasitic diseases, including external (ecto-) and internal (endo-) parasites and to a sustained release pharmaceutical composition for such treatment. More specifically, the present invention relates to the use of a sustained release pharmaceutical composition which provides a significant increase in the bio-availability of the pharmaceutical composition with a corresponding increase in the blood levels of the pharmaceutical agent.

Parasitic diseases are of particular concern in domestic and farm animals, in particular cattle, sheep, pigs, dogs, cats, rats, mice, birds and fish. Numerous forms of treatment are known including oral tablets, pour-ons, injectables and the like. However, many of the known treatments suffer from the fact that exposure to an infected environment leads to a high level of re-infection as soon as the effect of the treatment wears off.

In the case of pour-on formulations, their use is characterised by high levels of wastage and pollution of the environment with often toxic chemicals.

For example, a particularly useful anti-parasitic agent is ivermectin. This product first became available in an injectable formulation, and later as a pour-on. However, both methods of drug administration require animals to be treated on several occasions. For example, once at the start of grazing and again about six weeks later. In addition, drug levels in the blood are high immediately after administration, but drop substantially after about four weeks. This often results in re-infection developing within six to eight weeks after the second treatment.

However, in addition, the use of ivermectin is not indicated for the treatment of parasitic infestations for smaller animals with the exception of heartworm, particularly cats and dogs, as the high levels required using the conventional methods of application named above to generate protection may be toxic, even lethal, to such animals.

Accordingly, where a disease indication requires the achievement of a high threshold blood plasma level and/or requires the delivery of multiple pharmaceuticals and/or requires sustained release to be continued over an extended period at high levels, the drug delivery systems known in the prior art
5 generally exhibit insufficient drug carrying capacity.

Whilst it is theoretically possible to increase the amount of active delivered by increasing the size of the drug delivery systems in one or more dimensions (e.g. length or diameter), this may not achieve the anticipated result, e.g. as this may lead to "dose dumping" which may be harmful or even lethal to the animal to
10 be treated. Alternatively the large size of the apparatus may prevent its use even with relatively large animals, in particular cattle.

For example, such drug delivery implants may be placed subcutaneously in the ear of an animal. This may be physically impossible where the size of the implant becomes too large.

15 Further, it has been found that use of multiple implants does not provide the required threshold blood level of pharmaceutical required to successfully treat the disease indication to be treated. This also is limiting due to the total bulk of the implants used.

It is, accordingly, an object of the present invention to overcome or at least
20 alleviate one or more of the difficulties and deficiencies related to the prior art.

Accordingly, in a first aspect, the present invention provides for use of an anti-parasitic agent in a sustained release form, in the treatment of external parasites.

The anti-parasitic agent may include a macrocyclic lactone, for example
25 ivermectin, moxidectin, eprinomectin, doramectin, an insect growth regulator, or mixtures thereof.

The anti-parasitic agent may be used in the treatment of any and all animals, including domestic and farm animals, including sheep, cattle, horses,

pigs, goats, dogs, cats, ferrets, rodents, including mice and rats, birds, including chicken, geese and turkeys, marsupials, fish, primates and reptiles.

It has surprisingly been found that use of an anti-parasitic agent, e.g. ivermectin, in a sustained release (i.e. solid) form permits the achievement of ectoparasitic, and optionally endoparasitic protection to animals, without reaching harmful or toxic levels.

Accordingly, in a further aspect of the present invention, there is provided a method of treating parasitic diseases in animals, which method includes administering to an animal a prophylactically or therapeutically effective, but non-toxic, amount of an anti-parasitic agent in a sustained release form.

The anti-parasitic agent may include a macrocyclic lactone, as described above.

Preferably the parasitic disease to be treated may include an external (ecto-) parasitic infestation, for example fleas, ticks, mites, lice and the like.

In a particularly preferred form, the method may provide for the concomitant treatment of internal (endo-) parasitic infestations including worms, e.g. heartworm.

Accordingly, in a more preferred aspect, the present invention provides for use of an anti-parasitic agent in a sustained release form in the concomitant treatment of external and internal parasites.

For example, where the anti-parasitic agent is ivermectin, the present invention provides for the concomitant treatment of internal parasites (including worms, e.g. heartworm, roundworms) and external parasites (including fleas, ticks and mites) in animals, including domestic and farm animals including in particular cats and dogs.

The anti-parasitic agent may be provided in a sustained release delivery apparatus including a plurality of sustained release mini-implants or pellets;

each mini implant or pellet including
an anti-parasitic composition including
at least one anti-parasitic agent;
a carrier therefor, and optionally
5 a sustained release support material; the anti-parasitic
composition carried in or on the sustained release support material,
when present;

each implant being of insufficient size individually to provide a
predetermined desired threshold blood level of anti-parasitic active for treatment of
10 a selected disease indication.

Preferably each mini-implant includes
a pharmaceutical active-containing inner layer; and
a water-impermeable outer layer.

More preferably each mini-implant takes the form of an extruded rod
15 bearing a water-impermeable coating thereover.

In a further preferred form the plurality of sustained release mini-implants or
pellets in combination may provide a blood level of pharmaceutical active at least
equal to a predetermined threshold for an extended period, e.g. of approximately 1
to 24, preferably 1 to 4 weeks for Ivermectin active.

20 In one embodiment, the plurality of sustained release mini-implants or
pellets may be of two or more different sizes and provides for the concomitant
treatment of ectoparasites and endoparasites.

The mini-implants or pellets may be provided in a first size which provides a
blood level of pharmaceutical active of approximately 1.25 to 3 times the desired
25 threshold blood level for an extended, though relatively short, period, e.g. of
approximately 1 to 4 weeks, and in a second size which provides a blood level at
or near the desired threshold blood level over a longer time period, e.g. of
approximately 4 to 52 weeks.

In a particular preferred form, the present invention provides a method of treating fleas in animals, which method includes

administering to an animal a prophylactically or therapeutically effective, but non-toxic amount of an anti-parasitic agent, preferably a macrocyclic lactone, in a
5 sustained release form.

The animals to be treated preferably include cats, dogs, ferrets and rodents.

The sustained release form utilized in the present invention may include a sustained release apparatus.

Accordingly the present invention in this form provides a method for the
10 therapeutic or prophylactic treatment of a parasitic condition in an animal (including a human) requiring such treatment, which method includes administering to the animal a sustained release delivery apparatus including a plurality of sustained release mini-implants or pellets;

each mini implant or pellet including
15 an anti-parasitic composition including
at least one anti-parasitic agent;
a carrier therefor; and optionally
a sustained release support material; the anti-parasitic
composition carried in or on the sustained release support material,
20 when present;

each implant being of insufficient size individually to provide a predetermined desired threshold blood level of anti-parasitic active for treatment of a selected disease indication; and

administering the sustained release delivery apparatus to the animal to be
25 treated.

Applicants have surprisingly found that the threshold blood level of the anti-parasitic agent required to treat external, and optionally internal parasites, may be achieved utilizing a series of mini-implants or pellets which individually may be of insufficient or no value in treating the disease.

Preferably the sustained release apparatus may provide approximately zero order release of pharmaceutical active.

5 In a further preferred form, each mini-implant includes a pharmaceutical active-containing inner layer; and a water impermeable outer layer.

More preferably, each mini-implant takes the form of an extruded rod bearing a water-impermeable coating thereover.

10 In a particularly preferred embodiment, the mini-implants or pellets are provided in at least two different sizes and provides for the concomitant treatment of ectoparasites and endoparasites.

The mini-implants or pellets are provided

In a first size which provides a blood level of pharmaceutical active of approximately 1.25 to 3 times the desired threshold blood level for a first relatively short time period; and

15 In a second size which provides a blood level of pharmaceutical active at or near the desired threshold blood level for a second longer time period.

In a still further preferred form, the sustained release apparatus may be provided as a sustained release kit. In this embodiment, the method according to the present invention includes

20 providing a sustained release kit including

a plurality of sustained release mini implants or pellets packaged for delivery in a single treatment;

each mini-implant or pellet including

an anti-parasitic composition including

25 at least one pharmaceutically active component including an anti-parasitic agent;

a carrier therefor; and optionally

a sustained release support material; the anti-parasitic composition carried in or on the sustained release support

material;

each Implant being of insufficient size individually to provide a predetermined desired threshold blood level of anti-parasitic agent for treatment of external parasites; and

5 administering the mini Implants or pellets in a single treatment.

Optionally the sustained release kit further includes a sustained release delivery apparatus.

For example, in veterinary applications, an injector instrument for subcutaneous delivery of standard size pellets may be used as the sustained
10 release delivery apparatus.

The multiple mini-pellets may be provided in a single cartridge for use in a standard injector instrument which in turn disperse as individual mini-pellets within the body of the animal to be treated.

In a further preferred form of the present invention, the plurality of sustained
15 release implants may be provided in a biodegradable sheath. The biodegradable sheath may be formed of a water-soluble material.

The water-soluble material utilised in the biodegradable sheath may be selected from one or more of the water-soluble substances described below.

Each sustained release mini-pellet according to the present invention may
20 be biodegradable.

Each sustained release mini-pellet according to the present invention may be of the covered rod or matrix type. A rod-like shape is preferred.

For example each sustained release mini-pellet may be approximately 0.1 to 0.5 times, preferably approximately 0.20 to 0.25 times, the length of a single rod
25 shaped Implant, capable of providing the desired threshold blood level of anti-parasitic agent.

For example, in veterinary applications, a typical cattle implant is the product sold under the trade designation "Revalor", and containing as pharmaceutical actives trembolone acetate and estradiol. This implant has the dimensions 4 mm x 4 mm. The equivalent implant according to the present
5 Invention may have dimensions of 4 mm x 2 mm.

The sustained release delivery apparatus may take the form of a covered rod or dispersed matrix structure. Such a multi mini-pellet system permits the treatment of diseases over an extended period with pharmaceutically active components which have heretofore not been applicable to such diseases as it has
10 not been possible to achieve the required threshold blood plasma levels to be efficacious and to maintain those blood levels over an extended period of time.

Preferably the sustained release delivery apparatus may provide approximately zero order release of pharmaceutical active.

For example, in veterinary applications, the pharmaceutically active
15 component ivermectin is a mixture of not less than 90% ivermectin H₂B₁a and not more than 5% ivermectin H₂B₁b having the respective molecular weights 875.10 and 881.07. Ivermectin is a potent macrocyclic lactone disaccharide antiparasitic agent used to prevent and treat parasite infestations in animals. The compound has activity against both internal and external parasites as well as being effective
20 against arthropods, insects, nematodes, filarioides, platyhelminths and protozoa.

The sustained release support material may take the form of a support matrix or rod, preferably a covered rod structure.

The sustained release support material may be formed from a biodegradable or biocompatible material, preferably a biocompatible hydrophobic
25 material. The biocompatible material may be selected from the group consisting of polyesters, polyamino acids, silicones, ethylene-vinyl acetate copolymers and polyvinyl alcohols. Preferably the sustained release support material is a silicone material. A silicone rod is preferred. The silicone material may be a porous silicon or Bioesilcon material, for example as described in International patent application

14 13

PCT/GB99/01185, the entire disclosure of which is incorporated herein by reference. A mesoporous, microporous or polycrystalline silicon or mixtures thereof may be used.

5 Biodegradable polymers that may be employed in the present invention may be exemplified by, but not limited to, polyesters such as poly(lactic acid-glycolic acid) copolymers (PLGA), etc. and by hydrophobic polyamino acids such as polyalanin, polyleucine, polyanhydride, poly(glycerol-sebacate)(PGS), Biopol and the like. The hydrophobic polyamino acids mean polymers prepared from hydrophobic amino acids.

10 Nonbiodegradable polymers that may be employed in the present invention may be exemplified by, but not limited to, silicones, polytetrafluoroethylenes, polyethylenes, polypropylenes, polyurethanes, polyacrylates, polymethacrylates such as polymethylmethacrylates, etc., ethylene-vinyl acetate copolymers, and others. More preferably a silicone elastomer as described in copending Australian
15 provisional patent application PR7014, to applicants (the entire disclosure of which is incorporated herein by reference), may be used.

The anti-parasitic composition, as described above may, in a preferred embodiment, further include at least one pharmaceutically active component. The pharmaceutically active component may be exemplified by, but not limited to, one
20 or more selected from the group consisting of:

Analgessics	Anti-arthritic
Anti-convulsants	Anti-fungals
Anti-histamine	Anti-infectives
Anti-inflammatorys	Anti-microbials
Anti-protozoals	Antiviral pharmaceuticals
Contraceptives	Growth promoters
Hematinics	Hemostatics
Hormones and analogs	Immunostimulants
Minerals	Muscle relaxants
Vaccines and adjuvants	Vitamins

17 14

The pharmaceutically active component may include a water-insoluble pharmaceutical, a water-soluble pharmaceutical or mixtures thereof.

The water-soluble pharmaceutical actives useful in the sustained release delivery apparatus according to the present invention include such drugs as peptides, proteins, glycoproteins, polysaccharides, and nucleic acids.

The present invention is particularly appropriate for delivery of pharmaceuticals, in addition to parasitic agents, that are very active even in extremely small quantities and whose sustained long-term administration is sought. When used in substantially increased quantities, such pharmaceuticals may be applied to disease indications heretofore untreatable over an extended period. The pharmaceuticals may be exemplified by, but not limited to, one or more selected from the group consisting of cytokines (eg. interferons and interleukins), hematopoietic factors (eg. colony-stimulating factors and erythropoietin), hormones (eg. growth hormone, growth hormone releasing factor, calcitonin, leuteinizing hormone, leuteinizing hormone releasing hormone, and insulin), growth factors (eg. somatomedin, nerve growth factor), neurotrophic factors, fibroblast growth factor, and hepatocyte proliferation factor; cell adhesion factors; immunosuppressants; enzymes (eg. asparaginase, superoxide dismutase, tissue plasminogen activating factor, urokinase, and prourokinase), blood coagulating factors (eg. blood coagulating factor VIII), proteins involved in bone metabolism (eg. BMP (bone morphogenetic protein)), and antibodies.

The interferons may include alpha, beta, gamma, or any other interferons or any combination thereof. Likewise, the interleukin may be IL-1, IL-2, IL-3, or any others, and the colony-stimulating factor may be multi-CSF (multipotential CSF), GM-CSF (granulocyte-macrophage CSF), G-CSF (granulocyte CSF), M-CSF (macrophage CSF), or any others.

Vaccines are particularly preferred. The vaccines useful in the sustained release delivery apparatus according to the present invention may be exemplified

16 15

by, but not limited to, one or more selected from the group consisting of

Adenovirus	Anthrax
BCG	Chlamydia
Cholera	Circovirus
Classical swine fever	Coronavirus
Diphtheria-Tetanus (DT for children)	Diphtheria-Tetanus (tD for adults)
Distemper virus	DTaP
DTP	E coli
Elmeria (coccidiosis)	Feline Immunodeficiency virus
Feline leukemia virus	Foot and mouth disease
Hemophilus	Hepatitis A
Hepatitis B	Hepatitis B/Hib
Herpes virus	Hib
Influenza	Japanese Encephalitis
Lyme disease	Measles
Measles-Rubella	Meningococcal
MMR	Mumps
Mycoplasma	Para Influenza virus
Parvovirus	Pasteurella
Pertussis	Pestivirus
Plague	Pneumococcal
Polio (IPV)	Polio (OPV)
Pseudorabies	Rabies
Respiratory syncytial virus	Rotavirus
Rubella	Salmonella
Tetanus	Typhoid
Varicella	Yellow Fever

For example, in veterinary applications for control of parasitic infections, a combination of ivermectin and praziquantel or a combination of zearanol and
5 trembolone may be used.

As stated above, the anti-parasitic composition according to the present invention further includes a carrier for the anti-parasitic agent component.

The carrier may be selected to permit release of the pharmaceutically active component over an extended period of time from the composition.

5 The carrier may include a water-soluble substance.

A water-soluble substance is a substance which plays a role of controlling infiltration of water into the inside of the drug dispersion. There is no restriction in terms of the water-soluble substance so long as it is in a solid state (as a form of a preparation) at the body temperature of an animal or human being to which it is to be administered, and a physiologically acceptable, water-soluble substance.

One water-soluble substance, or a combination of two or more water-soluble substances may be used. The water-soluble substance specifically may be selected from one or more of the group consisting of synthetic polymers (eg. polyethylene glycol, polyethylene polypropylene glycol), sugars (eg. sucrose, mannitol, glucose, sodium chondroitin sulfate), polysaccharides (e.g. dextran), amino acids (eg. glycine and alanine), mineral salts (eg. sodium chloride), organic salts (eg. sodium citrate) and proteins (eg. gelatin and collagen and mixtures thereof).

In addition, when the water-soluble substance is an amphipathic substance, which dissolves in both an organic solvent and water, it has an effect of controlling the release of, for example, a lipophilic drug by altering the solubility thereof. An amphipathic substance includes, but not limited to, polyethylene glycol or a derivative thereof, polyoxyethylene polyoxypropylene glycol or a derivative thereof, fatty acid ester and sodium alkylsulfate of sugars, and more specifically, polyethylene glycol, polyoxy stearate 40, polyoxyethylene[196]polyoxypropylene-[87]glycol, polyoxyethylene[105]polyoxypropylene[5]glycol, polyoxyethylene-[160]polyoxypropylene[30]glycol, sucrose esters of fatty acids, sodium lauryl sulfate, sodium oleate, sodium deoxycholic acid (sodium deoxycholic acid (DCA)) of which mean molecular weights are more than 1500.

17/17

Polyoxyethylene polyoxypropyleneglycol, sucrose, or a mixture of sucrose and sodium deoxycholic acid (DCA) are preferred.

In addition, the water-soluble substance may include a substance which is water-soluble and has any activity in vivo such as low molecular weight drugs, peptides, proteins, glycoproteins, polysaccharides, or an antigenic substance used as vaccines, i.e. water-soluble drugs.

The pharmaceutical carrier may constitute from approximately 5% to 30% by weight, preferably approximately 10% to 20% by weight based on the total weight of the pharmaceutically active composition.

Each sustained release implant or mini-pellet may include additional carriers or excipients, lubricants, fillers, plasticizers, binding agent, pigments and stabilizing agents.

Suitable fillers may be selected from the group consisting of talc, titanium dioxide, starch, kaolin, cellulose (microcrystalline or powdered) and mixtures thereof.

Suitable binding agents include polyvinyl pyrrolidone, hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methyl cellulose and mixtures thereof.

The sustained release implant according to the present invention may have a rod-like shape, for example it is selected from circular cylinders, prisms, and elliptical cylinders. When the device is administered using an injector-type instrument, a circular cylindrical device is preferred since the injector body and the injection needle typically have a circular cylindrical shape.

The sustained release implant according to the present invention may be manufactured according to the method described in copending Australian provisional patent application PR7614 referred to above.

The inner layer of the pharmaceutical formulation of the present invention, viewed in right section, may contain two or more layers containing different anti-

parasitic agents and/or pharmaceuticals. These layers may take the form of concentric circles with a single center of gravity or may appear as a plural number of inner layers whose respective centers of gravity lie at different points in the cross section. When the formulation contains more than one inner layer there
5 may be one or more anti-parasitic agents or pharmaceuticals present in the inner layers. For example, the actives may be present such that each layer contains a different active or there is more than one active in one or all of the inner layers.

The size of the sustained release anti-parasitic formulation of the present invention may, in the case of subcutaneous administration, be relatively small, e.g.
10 $1/4$ to $1/10$ normal size. For example using an injector-type instrument, the configuration may be circular cylindrical, and the cross-sectional diameter in the case is preferably 0.2 to 4 mm, the axial length being preferably approximately 0.2 to 30 mm, preferably approximately 0.5 to 15 mm, more preferably approximately 1 to 10 mm.

15 The thickness of the outer layer should be selected as a function of the material properties and the desired release rate. The outer layer thickness is not critical as long as the specified functions of the outer layer are fulfilled. The outer layer thickness is preferably 0.05 mm to 3 mm, more preferably 0.05 mm to 0.25 mm, and even more preferably 0.05 mm to 0.1 mm.

20 Sustained release implants according to the present invention may preferably have a double-layer structure, in order to achieve long-term zero-order release.

Where a double-layer structure is used, the anti-parasitic-containing inner layer and the water-impermeable outer layer may be fabricated separately or
25 simultaneously. A circular cylindrical sustained release apparatus with a single centre of gravity in the device cross section may be fabricated, for example, by the following methods:

- (1) Initial fabrication of a rod-shaped inner layer followed by coating the rod with a liquid containing dissolved outer layer material and drying;

20
19

- (2) insertion of a separately fabricated inner layer into a tube fabricated from outer layer material; or
- (3) simultaneous extrusion and molding of the inner and outer layers using a nozzle.

5 However, the fabrication method is not limited to these examples. When a water-impermeable outer layer cannot be obtained in a single operation, it will then be necessary, for example, to repeat the outer layer fabrication process until water permeation can be prevented. In any case, the resulting composition is subsequently cut into suitable lengths. Successive cutting yields a sustained
10 release apparatus according to the present invention having both ends open.

 An anti-parasitic formulation with an open end at one terminal may be fabricated by dipping one terminal of the anti-parasitic formulation into a solution which dissolves the outer-layer material and drying it, or by covering one terminal
15 end of the anti-parasitic formulation with a cap made from the outer-layer material. In addition, the fabrication may comprise insertion of the inner layer into an outer-layer casing with a closed-end at one terminal, which are separately produced, and also formation of the inner layer in said casing.

 In a further aspect of the present invention there is provided a method for the therapeutic or prophylactic treatment of a parasitic condition in an animal
20 (including a human) requiring such treatment, which method includes administering to the animal a sustained release delivery apparatus including a plurality of sustained release mini-implants or pellets;

 each implant including

 the anti-parasitic composition including

25 at least one anti-parasitic agent; and
 a carrier therefor; and optionally

 a sustained release support material; and

 the anti-parasitic composition carried in or on the sustained release support material, when present;

30 each implant being of insufficient size individually to provide a

predetermined desired threshold blood level of anti-parasitic active for treatment of a selected disease indication.

As stated above, it has been found that the pharmaceutical payload may be increased by the sustained release delivery apparatus according to the present invention when compared to the prior art. Infestations and diseases which were therefore untreatable may now be treated over an extended period of time utilising the apparatus of the present invention. For example, treatment with ivermectin in dogs may result in protection levels, e.g. against fleas and endoparasites such as worms for up to an entire season (e.g. three to six months), with protection against heartworm for up to 12 months.

For example, in animals suffering from parasitic infections such as fleas or ticks, the animals may be treated utilising the sustained release delivery apparatus including an anti-parasitic drug such as ivermectin. As stated above, it was not possible to achieve a required blood concentration threshold to permit treatment of such a parasitic disease utilising a sustained release approach as the required blood concentration threshold could not be achieved utilising such a mechanism.

The method of administration may include subcutaneous or intramuscular injection, intradermal injection, intraperitoneal injection, intranasal insertion or indwelling, intrarectal insertion or indwelling, for example as a suppository or utilising oral administration.

The animals to be treated may be selected from the group consisting of sheep, cattle, horses, pigs, goats, dogs, cats, ferrets, rodents, including mice and rats, birds, including chicken, geese and turkeys, marsupials, fish, primates and reptiles.

The method according to the present invention is particularly applicable to larger animals, e.g. cattle, sheep, pigs, dogs, cats and humans where high dosage levels are required to achieve the prerequisite threshold pharmaceutical active blood levels for successful treatment of selected disease and/or parasitic indications.

Preferably, each mini implant takes the form of a compressed tablet or extruded rod bearing a silicone coating thereover.

More preferably each mini implant is approximately 0.1 to 0.5 times the length and/or diameter of a standard full size tablet.

- 5 In a preferred embodiment, the method further includes providing a sustained release kit including
- a plurality of sustained release mini implants or pellets packaged for delivery in a single treatment;
- each mini-implant or pellet including
- 10 an anti-parasitic composition including
- at least one pharmaceutically active component including an anti-parasitic agent;
- a carrier therefor; and optionally
- a sustained release support material; the anti-parasitic
- 15 composition carried in or on the sustained release support material;
- each implant being of insufficient size individually to provide a predetermined desired threshold blood level of anti-parasitic agent for treatment of external parasites; and
- 20 administering the mini implants or pellets in a single treatment.

Preferably the plurality of sustained release mini implants or pellets are provided in a biodegradable sheath and administered as a single cartridge via an injector instrument.

- The present invention will now be more fully described with reference to the
- 25 accompanying examples. It should be understood, however, that the description following is illustrative only and should not be taken in anyway as a restriction on the generality of the invention described above.

EXAMPLE 1

- A mixture of ivermectin and carrier material in proportions specified in Table 1 below was produced. The obtained solid was milled and passed through a sieve (212 μm). A portion of a powder thus obtained and Silastic™ Medical Grade ETR Elastomer Q7-4750 Component A and Silastic™ Medical Grade ETR Elastomer Q7-4750 component B were mixed to give a drug dispersion component. Silastic™ Medical Grade ETR Elastomer Q7-4750 Component A and Silastic™ Medical Grade ETR Elastomer Q7-4750 Component B were mixed to give a coating layer component. Thus obtained drug dispersion component and coating layer component were molded by extruding from a double extruder which enables them to be molded by extruding so that the drug dispersion is concentrically coated with the coating layer, and was allowed to stand at room temperature to cure, which was cut to obtain the cylindrical preparation 1 (the length of the preparation is 600 mm, the diameter of the preparation is 1.5 mm).
- The cylindrical preparation 1 is then cut into various lengths as shown in Table 1 to provide the sustained release mini-pellets according to the present invention.

Examination 1

- Preparation 1 was subcutaneously administered to dogs, whole blood was collected from the animal via the jugular vein and the dogs periodically challenged with fleas.

Results are shown in Tables 1 and 2.

24 23

TABLE 1

Implant	Dose	Total length cm	Length combinations	No. Dogs	Bleed (weeks)					
					0	2	Flea Challenge 2 weeks	4	Flea Challenge 4 weeks	6
30% (80% IVIM, 13% DDC, 7% sucrose) 70% silicone										
	18.8 mg	4.8 cm	2 x 1.2, 12 x 0.2	3	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	9.4 mg	2.4 cm	1 x 1.2, 6 x 0.2	3	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	9.4 mg	2.4 cm	2 x 0.6, 6 x 0.2	3	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	4.7 mg	1.2 cm	6 x 0.2	3	✓	✓	✓	✓	✓	✓
		0	0	3	✓	✓	✓	✓	✓	✓

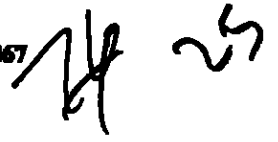
All dogs not to be treated with Revolution/ivermectin or any other anti-parasitic

 24

TABLE 2 – (Results at 4 weeks)

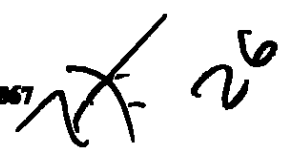
Group No.	Sample No.	Breed	Sex	Number of fleas applied	Number of fleas collected at 48 hours after administration	% Reduction in flea burden
1	1	Labrador	F	99	4	75%
	2	Beagle	F	95	8	75%
	3	Labrador	F	82	11	75%
2	4	Labrador	F	98	0	78.5%
	5	Beagle	F	45	16	78.5%
	6	Labrador	F	99	1	78.5%
3	7	Beagle	F	100	17	55.4%
	8	Labrador	F	97	24	55.4%
	9	Labrador	F	98	0	55.4%
4	10	Beagle	M	99	18	67.4%
	11	Labrador	F	97	12	67.4%
	12	Labrador	F	80	0	67.4%
5	13	Beagle	F	80	37	0
	14	Labrador	F	100	23	0
	15	Labrador	F	98	32	0

% Reduction =
$$\frac{\text{mean count (controls)} - \text{mean count (treated)}}{\text{mean count (controls)}} \times 100$$

Handwritten signature and a mark resembling a stylized '25' or '25'.

It will be understood that the invention disclosed and defined in this specification extends to all alternative combinations of two or more of the individual features mentioned or evident from the text or drawings. All of these different combinations constitute various alternative aspects of the invention.

- 5 It will also be understood that the term "comprises" (or its grammatical variants) as used in this specification is equivalent to the term "includes" and should not be taken as excluding the presence of other elements or features.

**CLAIMS**

1. Use of an anti-parasitic agent in a sustained release form in the treatment of ectoparasitic infections.
2. Use according to Claim 1, wherein the anti-parasitic agent includes a
5 macrocyclic lactone or insect growth regulator, or mixtures thereof.
3. Use according to Claim 2, wherein the macrocyclic lactone is selected from one or more of the group consisting of ivermectin, moxidectin, eprinomectin and doramectin.
4. Use according to Claim 1, wherein the anti-parasitic agent provides
10 protection to animals against ectoparasitic infections without reaching harmful toxic levels.
5. Use according to Claim 4, wherein the anti-parasitic agent in a sustained release form provides protection concomitantly against ectoparasitic and endoparasitic infections.
- 15 6. Use according to Claim 5, wherein the anti-parasitic agent includes ivermectin and provides for the concomitant treatment of ectoparasites and endoparasites.
7. Use according to Claim 1, wherein the animal to be treated is a domestic or farm animal.
- 20 8. Use according to Claim 1, wherein the animal to be treated is selected from the group consisting of sheep, cattle, horses, pigs, goats, dogs, cats, ferrets, rodents, including mice and rats, birds, including chicken, geese and turkeys, marsupials, fish, primates and reptiles.
9. Use according to Claim 1, wherein the anti-parasitic agent is
25 provided in a sustained release delivery apparatus including a plurality of sustained release mini-implants or pellets;

each mini implant or pellet including
an anti-parasitic composition including
at least one anti-parasitic agent;
a carrier therefor; and optionally
5 a sustained release support material; the anti-parasitic
composition carried in or on the sustained release support material,
when present;
each implant being of insufficient size individually to provide a
predetermined desired threshold blood level of anti-parasitic active for treatment of
10 a selected disease indication.

10. Use according to Claim 9, wherein each mini-implant includes
an inner pharmaceutical active-containing inner layer; and
a water-impermeable outer layer.

11. Use according to Claim 10, wherein each mini-implant takes the form
15 of an extruded rod bearing a water-impermeable coating thereover.

12. Use according to Claim 9, wherein the mini-implants or pellets are
provided in at least two different sizes and provides for the concomitant treatment
of ectoparasites and endoparasites.

13. Use according to Claim 12, wherein the mini-implants or pellets are
20 provided

In a first size which provides a blood level of pharmaceutical active of
approximately 1.25 to 3 times the desired threshold blood level for a first relatively
short time period; and

In a second size which provides a blood level of pharmaceutical active at or
25 near the desired threshold blood level for a second longer time period.

14. A method of treating parasitic diseases in animals, which method
includes administering to an animal a prophylactically or therapeutically effective,
but non-toxic, amount of an anti-parasitic agent in a sustained release form.

15. A method according to Claim 14, wherein the anti-parasitic agent includes a macrocyclic lactone, or an insect growth regulator, or mixtures thereof.

16. A method according to Claim 15, wherein the macrocyclic lactone is selected from one or more of the group consisting of ivermectin, moxidectin,
5 eprinomectin and doramectin.

17. A method according to Claim 16, wherein the anti-parasitic agent includes ivermectin.

18. A method according to Claim 17, wherein the method provides for the concomitant treatment of ectoparasitic and endoparasitic infections.

10 19. A method of treating fleas in animals, which method includes administering to an animal a prophylactically or therapeutically, but non-toxic, amount of an anti-parasitic agent in a sustained release form.

20. A method according to Claim 19, wherein the anti-parasitic agent includes a macrocyclic lactone, or an insect growth regulator, or mixtures thereof.

15 21. A method according to Claim 19, wherein the macrocyclic lactone is selected from one or more of the group consisting of ivermectin, moxidectin, eprinomectin and doramectin.

22. A method according to Claim 21, wherein the macrocyclic lactone includes ivermectin.

20 23. A method for the therapeutic or prophylactic treatment of a parasitic condition in an animal (including a human) requiring such treatment, which method includes administering to the animal a sustained release delivery apparatus including a plurality of sustained release mini-implants or pellets;

each mini implant or pellet including

25 an anti-parasitic composition including
at least one anti-parasitic agent;
a carrier therefor, and optionally

a sustained release support material; the anti-parasitic composition carried in or on the sustained release support material, when present;

each implant being of insufficient size individually to provide a
5 predetermined desired threshold blood level of anti-parasitic active for treatment of
a selected disease indication; and

administering the sustained release delivery apparatus to the animal to be treated.

24. A method according to Claim 25, wherein each mini-implant includes
10 a pharmaceutical active-containing inner layer; and
a water impermeable outer layer.

25. A method according to Claim 24, wherein each mini-implant takes the form of an extruded rod bearing a water-impermeable coating thereover.

26. A method according to Claim 23, wherein the mini-implants or pellets
15 are provided in at least two different sizes and provides for the concomitant treatment of ectoparasites and endoparasites.

27. A method according to Claim 26, where the mini-implants or pellets are provided

in a first size which provides a blood level of pharmaceutical active of
20 approximately 1.25 to 3 times the desired threshold blood level for a first relatively short time period; and

in a second size which provides a blood level of pharmaceutical active at or near the desired threshold blood level for a second longer time period.

28. A method according to Claim 23, wherein the animal to be treated is
25 selected from the group consisting of sheep, cattle, horses, pigs, goats, dogs, cats, ferrets, rodents, including mice and rats, birds, including chicken, geese and turkeys, marsupials, fish, primates and reptiles.

29. A method according to Claim 23, wherein the sustained release

delivery apparatus is administered via subcutaneous or intramuscular injection, intranasal insertion or indwelling, intrarectal insertion or indwelling, or oral administration.

30. A method according to Claim 23, wherein the anti-parasitic agent
5 includes a macrocyclic lactone, or an insect growth regulator, or mixtures thereof.

31. A method according to Claim 30, wherein the anti-parasitic agent includes a macrocyclic lactone selected from one or more of the group consisting of ivermectin, moxidectin, eprinomectin and doramectin.

32. A method according to Claim 31, wherein the macrocyclic lactone
10 includes ivermectin.

33. A method according to Claim 23, wherein the anti-parasitic composition further includes a pharmaceutically active component selected from one or more of the group consisting of cytokines, hematopoietic factors, hormones, growth factors, neurotrophic factors, fibroblast growth factor, and
15 hepatocyte proliferation factor; cell adhesion factors; immunosuppressants; enzymes, blood coagulating factors, proteins involved in bone metabolism, vaccines and antibodies.

34. A method according to Claim 23, which method further includes providing a sustained release kit including
20 a plurality of sustained release mini implants or pellets packaged for delivery in a single treatment;
each mini-implant or pellet including
an anti-parasitic composition including
at least one anti-parasitic agent;
25 a carrier therefor, and optionally
a sustained release support material; the anti-parasitic composition carried in or on the sustained release support material;
each implant being of insufficient size individually to provide a

32 31

predetermined desired threshold blood level of anti-parasitic agent for treatment of external parasites; and
administering the mini implants or pellets in a single treatment.

5 35. A method according to Claim 34, wherein each mini-implant includes a pharmaceutical active-containing inner layer; and
a water impermeable outer layer.

36. A method according to Claim 35, wherein each mini-implant takes the form of an extruded rod bearing a water-impermeable coating thereover.

10 37. A method according to Claim 34, wherein each mini-implant or pellets is provided in at least two different sizes and provides for the concomitant treatment of ectoparasites and endoparasites.

38. A method according to Claim 37, wherein each the mini-implants or pellets are provided

15 in a first size which provides a blood level of pharmaceutical active of approximately 1.25 to 3 times the desired threshold blood level for a first relatively short time period; and

in a second size which provides a blood level of pharmaceutical active at or near the desired threshold blood level for a second longer time period.

20 39. A method according to Claim 34, wherein the plurality of sustained release mini implants or pellets are provided in a biodegradable sheath and administered as a single cartridge via an injector instrument.

23 32

7

AMENDED

CLAIMS

34

33

CLAIMS

1. Use of an anti-parasitic agent in a sustained release form in the treatment of ectoparasitic infections, wherein the anti-parasitic agent is provided in a sustained release apparatus including a plurality of sustained release mini-
5 implants or pellets, each mini-implant or pellet including
an anti-parasitic active containing inner layer; and
a water-impermeable outer layer;
each implant being of insufficient size individually to provide a predetermined desired threshold blood level of anti-parasitic active for protection
10 against ectoparasitic infections;
the sustained release apparatus providing, in use, zero order release of anti-parasitic active at, without reaching harmful toxic levels.
2. Use according to Claim 1, wherein the anti-parasitic agent includes a macrocyclic lactone or insect growth regulator, or mixtures thereof.
- 15 3. Use according to Claim 2, wherein the macrocyclic lactone is selected from one or more of the group consisting of ivermectin, moxidectin, eprinomectin and doramectin.
4. Use according to Claim 1, wherein the anti-parasitic agent in a sustained release form provides protection concomitantly against ectoparasitic
20 and endoparasitic infections.
5. Use according to Claim 4, wherein the anti-parasitic agent includes ivermectin and provides for the concomitant treatment of ectoparasites and endoparasites.
6. Use according to Claim 1, wherein the animal to be treated is a
25 domestic or farm animal selected from the group consisting of sheep, cattle, horses, pigs, goats, dogs, cats, ferrets, rodents, including mice and rats, birds, including chicken, geese and turkeys, marsupials, fish, primates and reptiles.

37 3A

7. Use according to Claim 1, wherein each mini-implant takes the form of an extruded rod bearing a water-impermeable coating thereover.

8. Use according to Claim 4, wherein the mini-implants or pellets are provided

5 In a first size which provides a blood level of pharmaceutical active of approximately 1.25 to 3 times the desired threshold blood level for a first relatively short time period; and

In a second size which provides a blood level of pharmaceutical active at or near the desired threshold blood level for a second longer time period.

10 9. A method for the therapeutic or prophylactic treatment of a parasitic condition in an animal (including a human) requiring such treatment, which method includes administering to the animal a sustained release delivery apparatus including a plurality of sustained release mini-implants or pellets;

each mini implant or pellet including

15 an anti-parasitic active containing inner layer; and
a water-impermeable outer layer;

each implant being of insufficient size individually to provide a predetermined desired threshold blood level of anti-parasitic active for protection against ectoparasitic infections;

20 the sustained release apparatus providing, in use, zero order release of anti-parasitic active at, without reaching harmful toxic levels; and

administering the sustained release delivery apparatus to the animal to be treated.

25 10. A method according to Claim 9, wherein each mini-implant takes the form of an extruded rod bearing a water-impermeable coating thereover.

11. A method according to Claim 9, wherein the mini-implants or pellets are provided in at least two different sizes and provides for the concomitant treatment of ectoparasites and endoparasites.

12. A method according to Claim 9, where the mini-implants or pellets are provided

in a first size which provides a blood level of pharmaceutical active of approximately 1.25 to 3 times the desired threshold blood level for a first relatively
5 short time period; and

In a second size which provides a blood level of pharmaceutical active at or near the desired threshold blood level for a second longer time period.

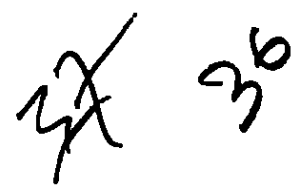
13. A method according to Claim 9, wherein the animal to be treated is selected from the group consisting of sheep, cattle, horses, pigs, goats, dogs,
10 cats, ferrets, rodents, including mice and rats, birds, including chicken, geese and turkeys, marsupials, fish, primates and reptiles.

14. A method according to Claim 13, wherein the sustained release delivery apparatus is administered via subcutaneous or intramuscular injection, intranasal insertion or indwelling, intrarectal insertion or indwelling, or oral
15 administration.

15. A method according to Claim 9, wherein the anti-parasitic agent includes a macrocyclic lactone, or an insect growth regulator, or mixtures thereof.

16. A method according to Claim 15, wherein the anti-parasitic agent includes a macrocyclic lactone selected from one or more of the group consisting
20 of ivermectin, moxidectin, eprinomectin and doramectin.

17. A method according to Claim 16, wherein the anti-parasitic composition further includes a pharmaceutically active component selected from one or more of the group consisting of cytokines, hematopoietic factors, hormones, growth factors, neurotrophic factors, fibroblast growth factor, and
25 hepatocyte proliferation factor; cell adhesion factors; immunosuppressants; enzymes, blood coagulating factors, proteins involved in bone metabolism, vaccines and antibodies.

Handwritten signature and initials, possibly 'JH' and '36'.

18. A method according to Claim 9, which method further includes providing a sustained release kit including
- 5 a plurality of sustained release mini implants or pellets packaged for delivery in a single treatment;
- each mini-implant or pellet including
- an anti-parasitic active containing inner layer; and
- a water-impermeable outer layer;
- each implant being of insufficient size individually to provide a predetermined desired threshold blood level of anti-parasitic active for
- 10 protection against ectoparasitic infections;
- the sustained release apparatus providing, in use, zero order release of anti-parasitic active at, without reaching harmful toxic levels; and
- administering the mini implants or pellets in a single treatment.
19. A method according to Claim 18, wherein each mini-implant or
- 15 pellets provides for the concomitant treatment of ectoparasites and endoparasites and is provided in a first size which provides a blood level of pharmaceutical active of approximately 1.25 to 3 times the desired threshold blood level for a first relatively short time period; and
- in a second size which provides a blood level of pharmaceutical active at or
- 20 near the desired threshold blood level for a second longer time period.
20. A method according to Claim 18, wherein the plurality of sustained release mini implants or pellets are provided in a biodegradable sheath and administered as a single cartridge via an injector instrument.

14/3

AMENDED

CLAIMS

CLAIMS

1. Use of an anti-parasitic agent in a sustained release form in the treatment of ectoparasitic infections, wherein the anti-parasitic agent is provided in a sustained release apparatus including a plurality of sustained release mini-implants or pellets, each mini-implant or pellet including
5 an anti-parasitic active containing inner layer; and
a water-impermeable outer layer;
each implant being of insufficient size individually to provide a predetermined desired threshold blood level of anti-parasitic active for protection
10 against ectoparasitic infections;
the sustained release apparatus providing, in use, zero order release of anti-parasitic active at, without reaching harmful toxic levels.
2. Use according to Claim 1, wherein the anti-parasitic agent includes a macrocyclic lactone or insect growth regulator, or mixtures thereof.
- 15 3. Use according to Claim 2, wherein the macrocyclic lactone is selected from one or more of the group consisting of ivermectin, moxidectin, eprinomectin and doramectin.
4. Use according to Claim 1, wherein the anti-parasitic agent provides protection to animals against ectoparasitic infections without reaching harmful
20 toxic levels.
5. Use according to Claim 4, wherein the anti-parasitic agent in a sustained release form provides protection concomitantly against ectoparasitic and endoparasitic infections.
6. Use according to Claim 5, wherein the anti-parasitic agent includes
25 ivermectin and provides for the concomitant treatment of ectoparasites and endoparasites.
7. Use according to Claim 1, wherein the animal to be treated is a domestic or farm animal.

8. Use according to Claim 1, wherein the animal to be treated is selected from the group consisting of sheep, cattle, horses, pigs, goats, dogs, cats, ferrets, rodents, including mice and rats, birds, including chicken, geese and turkeys, marsupials, fish, primates and reptiles.

5 9. Use according to Claim 1, wherein each mini-implant takes the form of an extruded rod bearing a water-impermeable coating thereover.

10. Use according to Claim 1, wherein the mini-implants or pellets are provided in at least two different sizes and provides for the concomitant treatment of ectoparasites and endoparasites.

10 11. Use according to Claim 10, wherein the mini-implants or pellets are provided

In a first size which provides a blood level of pharmaceutical active of approximately 1.25 to 3 times the desired threshold blood level for a first relatively short time period; and

15 In a second size which provides a blood level of pharmaceutical active at or near the desired threshold blood level for a second longer time period.

12. A method for the therapeutic or prophylactic treatment of a parasitic condition in an animal (including a human) requiring such treatment, which method includes administering to the animal a sustained release delivery apparatus
20 including a plurality of sustained release mini-implants or pellets;

each mini implant or pellet including

an anti-parasitic active containing inner layer; and

a water-impermeable outer layer;

25 each implant being of insufficient size individually to provide a predetermined desired threshold blood level of anti-parasitic active for protection against ectoparasitic infections;

the sustained release apparatus providing, in use, zero order release of anti-parasitic active at, without reaching harmful toxic levels; and

30 administering the sustained release delivery apparatus to the animal to be treated.

13. A method according to Claim 12, wherein each mini-implant takes the form of an extruded rod bearing a water-impermeable coating thereover.

14. A method according to Claim 12, wherein the mini-implants or pellets are provided in at least two different sizes and provides for the concomitant
5 treatment of ectoparasites and endoparasites.

15. A method according to Claim 12, where the mini-implants or pellets are provided

in a first size which provides a blood level of pharmaceutical active of approximately 1.25 to 3 times the desired threshold blood level for a first relatively
10 short time period; and

in a second size which provides a blood level of pharmaceutical active at or near the desired threshold blood level for a second longer time period.

16. A method according to Claim 12, wherein the animal to be treated is selected from the group consisting of sheep, cattle, horses, pigs, goats, dogs,
15 cats, ferrets, rodents, including mice and rats, birds, including chicken, geese and turkeys, marsupials, fish, primates and reptiles.

17. A method according to Claim 16, wherein the sustained release delivery apparatus is administered via subcutaneous or intramuscular injection, intranasal insertion or indwelling, intrarectal insertion or indwelling, or oral
20 administration.

18. A method according to Claim 12, wherein the anti-parasitic agent includes a macrocyclic lactone, or an insect growth regulator, or mixtures thereof.

19. A method according to Claim 18, wherein the anti-parasitic agent includes a macrocyclic lactone selected from one or more of the group consisting
25 of ivermectin, moxidectin, eprinomectin and doramectin.

20. A method according to Claim 19, wherein the macrocyclic lactone includes ivermectin.

21. A method according to Claim 12, wherein the anti-parasitic composition further includes a pharmaceutically active component selected from one or more of the group consisting of cytokines, hematopoietic factors, hormones, growth factors, neurotrophic factors, fibroblast growth factor, and
5 hepatocyte proliferation factor; cell adhesion factors; immunosuppressants; enzymes, blood coagulating factors, proteins involved in bone metabolism, vaccines and antibodies.

22. A method according to Claim 13, which method further includes
10 providing a sustained release kit including
a plurality of sustained release mini implants or pellets packaged for delivery in a single treatment;
each mini-implant or pellet including
an anti-parasitic active containing inner layer, and
a water-impermeable outer layer,
15 each implant being of insufficient size individually to provide a predetermined desired threshold blood level of anti-parasitic active for protection against ectoparasitic infections;
the sustained release apparatus providing, in use, zero order release of anti-parasitic active at, without reaching harmful toxic levels; and
20 administering the mini implants or pellets in a single treatment.

23. A method according to Claim 22, wherein each mini-implant takes the form of an extruded rod bearing a water-impermeable coating thereover.

24. A method according to Claim 22, wherein each mini-implant or pellets is provided in at least two different sizes and provides for the concomitant
25 treatment of ectoparasites and endoparasites.

25. A method according to Claim 24, wherein each the mini-implants or pellets are provided
in a first size which provides a blood level of pharmaceutical active of approximately 1.25 to 3 times the desired threshold blood level for a first relatively
30 short time period; and

in a second size which provides a blood level of pharmaceutical active at or near the desired threshold blood level for a second longer time period.

26. A method according to Claim 22, wherein the plurality of sustained release mini implants or pellets are provided in a biodegradable sheath and
5 administered as a single cartridge via an injector instrument.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha Internacional de Publicación
16 de enero de 2003 (16.01.2003)

(10) Número Internacional de Publicación

PCT

WO 03/004059 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes: A61K 47/14, 31/7048, A61P 33/10
(21) No. Solicitud Internacional: PCT/AU02/00867
(22) Fecha de Presentación Internacional: 01 de julio de 2002 (01.07.2002)
(25) Idioma de Presentación: inglés
(26) Idioma de Publicación: inglés
(30) Datos relativos a la Prioridad: PR 6105 4 de julio de 2001 (04.07.2001) AU
(71) Solicitante (para todos los países destinatarios con excepción de US): SMART DRUG SYSTEM INC [US/US]; 181 South Broad Street, Suite 102, Pawcatuck, CT 06379 (US).

(81) Países destinatarios (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Países destinatarios (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Eursiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

- (72) Inventores, e
(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente): MARTINOD, Serge, R. [US/US]; 37 Skyline Drive, Groton, CT 06340-5427 (US). BRANDON, Malcolm [AU/AU]; 8 Tanami Court, Bulleen, VIC 3105 (AU).
(74) Agente: FREEHILLS CARTER SMITH BEADLE; Level 43, 101 Collins Street, Melbourne, VIC 3000 (AU)

Publicado:
— con informe internacional de búsqueda

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, remítase a las "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada edición regular del Boletín Oficial PCT.

WO 03/004059 A1

(64) Título: TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD PARASITARIA

(57) Extracto: Uso de un agente anti-parasitario en una forma de liberación sostenida en el tratamiento de infecciones ectoparasitarias.

TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD PARASITARIA

La presente invención se relaciona con un método de tratamiento de enfermedades parasitarias, incluyendo parásitos externos (ecto-) e internos (endo) y a una composición farmacéutica de liberación sostenida para dicho tratamiento. Más específicamente, la presente invención se refiere al uso de una composición farmacéutica de liberación sostenida que provee un aumento significativo en la biodisponibilidad de la composición farmacéutica con un incremento correspondiente en los niveles sanguíneos del agente farmacéutico.

Enfermedades parasitarias son de interés particular en animales domésticos y de granja, en especial ganado vacuno, ovejas, cerdos, perros, gatos, ratas, ratones, aves y peces. Se conocen numerosas formas de tratamiento incluyendo tabletas orales, aplicaciones epicutáneas (pour-ons) inyectables y similares. Sin embargo, muchos de los tratamientos conocidos adolecen del hecho que la exposición a un ambiente infectado lleva a un alto nivel de re-infección tan pronto como se desvanece el efecto del tratamiento.

En el caso de formulaciones epicutáneas, su uso se caracteriza por altos niveles de desperdicio y polución del ambiente con químicos a menudo tóxicos.

Por ejemplo, un agente anti-parasitario particularmente útil es ivermectina. Este producto se puso por primera vez a disposición en una formulación inyectable y, posteriormente, como aplicación epicutánea (pour-on). No obstante, los dos métodos de administración del fármaco requieren que los animales se traten en varias ocasiones. Por ejemplo, una vez al comienzo del apacentamiento y nuevamente después cerca de seis semanas después. Además, los niveles de fármaco en la sangre son altos inmediatamente después de la administración, pero caen sustancialmente

luego de alrededor de cuatro semanas. Esto resulta a menudo en desarrollo de la re-infección en un término de seis a ocho semanas después del segundo tratamiento.

Por consiguiente, donde la indicación de una enfermedad requiere el logro de un elevado umbral de nivel sangre/plasma y/o requiere el transporte de múltiples fármacos y/o requiere que la liberación sostenida se continúe durante un período ampliado con altos niveles, los sistemas transportadores del fármaco conocidos en el arte previo exhiben por lo general insuficiente capacidad de transporte del fármaco.

Aunque teóricamente es posible aumentar la cantidad de activo transportado incrementando el tamaño de los sistemas portadores del fármaco en una o más dimensiones (por ejemplo, longitud o diámetro), es posible que no se alcance el resultado previsto, por ejemplo, por cuanto esto puede llevar a un "liberación excesiva y simultánea" del fármaco lo cual puede ser perjudicial o incluso letal para el animal a tratar. Alternativamente, el gran tamaño del aparato puede impedir su empleo incluso con animales relativamente grandes, en particular ganado vacuno.

Por ejemplo, tales implantes transportadores de fármaco pueden ponerse subcutáneamente en la oreja de un animal. Esto puede ser físicamente imposible donde el tamaño del implante se hace demasiado grande.

Además, se ha descubierto que el uso de múltiples implantes no provee el umbral requerido sangre/plasma de fármaco requerido para tratar exitosamente la indicación de enfermedad a tratar. Esto es también limitante debido al volumen de los implantes utilizados.

En consecuencia, es un objeto de la presente invención superar o por lo menos aliviar una o más de las dificultades y deficiencias relacionadas con el arte previo.

Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención permite el uso de un agente anti-parasitario en forma de liberación sostenida, en el tratamiento de parásitos externos.

El agente anti-parasitario puede incluir una lactona macrocíclica, por ejemplo, ivermectina, moxidectina, eprinomectina, doramectina, un regulador de crecimiento de insectos, o mezclas de los mismos.

El agente anti-parasitario puede usarse en el tratamiento de cualquiera y todos los animales, incluyendo animales domésticos y de granja, incluyendo ovejas, ganado vacuno, caballos, cerdos, cabras, perros, gatos, hurones, roedores, incluyendo ratones y ratas, aves, incluyendo pollos, gansos y pavos, marsupiales, peces, primates y reptiles.

Sorpresivamente se ha descubierto que el uso de un agente anti-parasitario, por ejemplo, ivermectina, en una forma de liberación sostenida (es decir, sólida) permite el logro de protección ectoparasitaria y, opcionalmente, endoparasitaria a animales, sin alcanzar niveles perjudiciales o tóxicos.

En consecuencia, en un aspecto más de la presente invención, se provee un método de tratar enfermedades parasitarias en animales, el cual método incluye

administrar a un animal una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva, pero no tóxica, de un agente anti-parasitario en una forma de liberación sostenida.

El agente anti-parasitario puede incluir una lactona macrocíclica, como se describe anteriormente.

Preferiblemente la enfermedad parasitaria a tratar puede incluir una infestación parasitaria externa (ecto-), por ejemplo, pulgas, garrapatas, ácaros, piojos y similares.

En una forma particularmente preferida, el método puede permitir el tratamiento concomitante de infestaciones parasitarias internas (endo-) incluyendo gusanos, por ejemplo, dirofilaria immitis (gusano del corazón).

Por consiguiente, en un aspecto más preferido, la presente invención permite el uso de un agente anti-parasitario en una forma de liberación sostenida en el tratamiento concomitante de parásitos internos y externos.

Por ejemplo, donde el agente anti-parasitario es ivermectina, la presente invención permite el tratamiento concomitante de parásitos internos (incluyendo gusanos, por ejemplo dirofilaria immitis (gusano del corazón), ascárides) y parásitos externos (incluyendo pulgas, garrapatas y ácaros) en animales, incluyendo animales domésticos y de granja incluyendo en particular gatos y perros.

El agente anti-parasitario puede proveerse en un aparato de administración de liberación sostenida incluyendo una pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida;

incluyendo cada mini-implante o comprimido

por lo menos una composición anti-parasitaria que incluye

por lo menos un agente anti-parasitario;

un portador para el mismo; y opcionalmente

un material de soporte de liberación sostenida; la composición anti-parasitaria portada en o sobre el material de soporte de liberación sostenida, cuando está presente;

48

siendo cada implante de tamaño insuficiente individualmente para proporcionar un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano de activo anti-parasitario para tratamiento de una indicación de enfermedad seleccionada.

Preferiblemente cada mini-implante incluye
una capa interna que contiene el activo farmacéutico; y
una capa externa impermeable al agua.

Más preferiblemente cada mini-implante adopta la forma de un bastoncillo extruido que lleva una capa impermeable al agua sobre ella.

En una forma adicional preferida la pluralidad de mini-implantes de liberación sostenida o comprimidos en combinación puede proveer un nivel sanguíneo de activo farmacéutico por lo menos igual a un umbral determinado de antemano durante un período ampliado, por ejemplo, de aproximadamente 1 a 24, preferiblemente 1 a 4 semanas para el activo ivermectina.

En una incorporación, la pluralidad de mini-implantes de liberación sostenida o comprimidos puede ser de dos o más tamaños diferentes y permite el tratamiento concomitante de ectoparásitos o endoparásitos.

Los mini-implantes o comprimidos pueden proporcionarse en un primer tamaño que provea un nivel sanguíneo de activo farmacéutico de aproximadamente 1.25 a 3 veces el nivel sanguíneo de umbral deseado durante un período amplio, aunque relativamente corto, por ejemplo de aproximadamente 1 a 4 semanas, y en un segundo tamaño que provee un nivel sanguíneo en o cerca del nivel sanguíneo de umbral deseado durante un período de tiempo más prolongado, por ejemplo de aproximadamente 4 a 52 semanas.

En una forma particular preferida, la presente invención provee un método de tratar pulgas en animales, el cual método incluye

administrar a un animal una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva, pero no tóxica, de un agente anti-parasitario, preferiblemente una lactona macrocíclica, en una forma de liberación sostenida.

Los animales a tratar incluyen preferiblemente gatos, perros, hurones y roedores.

La forma de liberación sostenida utilizada en la presente invención puede incluir un aparato de liberación sostenida.

Por consiguiente la presente invención en esta forma provee un método para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una condición parasitaria en un animal (incluyendo un humano) que requiere tal tratamiento, el cual método incluye administrar al animal un aparato portador de liberación sostenida que incluye una pluralidad de mini-implantes o comprimidos;

incluyendo cada mini-implante o comprimido

una composición anti-parasitaria que incluye

por lo menos un agente anti-parasitario;

un portador para el mismo; y opcionalmente

un material de soporte de liberación sostenida; la composición anti-parasitaria portada en o sobre el material de soporte de liberación sostenida, cuando está presente;

siendo cada implante de tamaño insuficiente individualmente para proporcionar un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano de activo anti-parasitario para tratamiento de una indicación de enfermedad seleccionada; y

administrar el aparato portador de liberación sostenida al animal a tratar.

50

Los solicitantes han descubierto sorprendentemente que el nivel sanguíneo de umbral del agente anti-parasitario requerido para tratar parásitos externos y, opcionalmente internos, puede lograrse utilizando una serie de mini-implantes o comprimidos que individualmente pueden ser de valor insuficiente o de ningún valor en tratar la enfermedad.

Preferiblemente el aparato de liberación sostenida puede proporcionar aproximadamente liberación de orden cero del activo farmacéutico.

En una forma adicional preferida, cada mini-implante incluye una capa interna que contiene el activo farmacéutico; y una capa exterior impermeable al agua.

Más preferiblemente, cada mini-implante adopta la forma de un bastoncillo extruido que lleva sobre él un recubrimiento impermeable al agua.

En una incorporación particularmente preferida, los mini-implantes o comprimidos se proveen en por lo menos dos tamaños diferentes y permite el tratamiento concomitante de ectoparásitos y endoparásitos.

Los mini-implantes o comprimidos se proveen

En un primer tamaño que proporciona un nivel sanguíneo de activo farmacéutico de aproximadamente 1.25 a 3 veces el nivel sanguíneo umbral deseado durante un primer período de tiempo relativamente corto; y

En un segundo tamaño que proporciona un nivel sanguíneo de activo farmacéutico en o cerca del nivel sanguíneo umbral deseado durante un segundo período de tiempo más prolongado.

En todavía otra forma preferida, el aparato de liberación sostenida puede proveerse como un kit de liberación sostenida. En esta incorporación, el método de acuerdo con la presente invención incluye

proveer un kit de liberación sostenida que incluye

una pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida empacados para entrega en un tratamiento único;

incluyendo cada mini-implante o comprimido

una composición anti-parasitaria que incluye

por lo menos un componente farmacéuticamente activo que incluye un agente anti-parasitario;

un portador para el mismo; y opcionalmente un material de soporte de liberación sostenida; la composición anti-parasitaria portada en o sobre el material de soporte de liberación sostenida;

siendo cada implante de tamaño insuficiente individualmente para proporcionar un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano de agente anti-parasitario para tratamiento de parásitos externos;

y administrar los mini-implantes o comprimidos en un tratamiento único.

Opcionalmente el kit de liberación sostenida incluye además un aparato de transportador de liberación sostenida.

Por ejemplo, en aplicaciones veterinarias, un instrumento inyector para transporte subcutáneo de comprimidos de tamaño estándar pueden usarse como el aparato transportador de liberación.

Los mini-comprimidos múltiples pueden proveerse en un cartucho único para uso en un instrumento inyector estándar que a su vez se dispersan como mini-comprimidos individuales dentro del cuerpo del animal a tratar.

En una forma adicional preferida de la presente invención, la pluralidad de implantes de liberación sostenida puede proveerse en una funda biodegradable. La funda biodegradable puede formarse de un material soluble en agua.

52
5/1

El material soluble en agua utilizado en la funda biodegradable puede seleccionarse de una o más de las sustancias solubles en agua descritas más adelante.

Cada mini-comprimido de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención puede ser biodegradable.

Cada mini-comprimido de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención puede ser del tipo de bastoncillo recubierto o matriz. Se prefiere un bastoncillo en forma de bastoncillo.

Por ejemplo cada mini-comprimido de liberación sostenida puede ser aproximadamente 0.1 a 0.5 veces, preferiblemente aproximadamente 0.20 a 0.25 veces, el largo de un implante en forma de bastoncillo único, capaz de proporcionar el nivel sanguíneo umbral deseado de agente anti-parasitario.

Por ejemplo, en aplicaciones veterinarias, un implante típico para el ganado vacuno es el producto comercializado bajo la marca registrada "Revalor", y que contiene como activos farmacéuticos acetato de trembolona y estradiol. Este implante tiene las dimensiones 4 mm x 4 mm. El implante equivalente de acuerdo con la presente invención puede tener las dimensiones de 4 mm x 2 mm.

El aparato de administración de liberación sostenida puede tomar la forma de un bastoncillo cubierto o estructura de matriz dispersada. Tal sistema multi mini-comprimido permite el tratamiento de enfermedades durante un período ampliado con componentes farmacéuticamente activos que hasta ahora no han sido aplicables a tales enfermedades, puesto que no ha sido posible alcanzar los niveles plasmáticos/sanguíneos umbral requeridos para ser eficaces y para mantener aquellos niveles sanguíneos durante un período ampliado de tiempo.

53
21

Preferiblemente el aparato de administración de liberación sostenida puede proporcionar aproximadamente una liberación de orden cero de activo farmacéutico.

Por ejemplo, en aplicaciones veterinarias, el componente farmacéuticamente activo ivermectina es una mezcla de no menos de 90% ivermectina H_2B_{1a} y no más de 5% ivermectina H_2B_{1b} que tienen los respectivos pesos moleculares 875.10 y 861.07. La ivermectina es un potente agente anti-parasitario del disacárido lactona macrolítica usado para prevenir y tratar infestaciones de parásitos en animales. El compuesto tiene actividad contra parásitos internos y externos, además de ser eficaz contra artrópodos, insectos, nemátodos, filarioidea, platelmintos y protozoos.

El material de soporte de liberación sostenida puede adoptar la forma de una matriz de soporte o bastoncillo, preferiblemente una estructura de bastoncillo cubierto.

El material de soporte de liberación sostenida puede formarse de un material biodegradable o material biocompatible, preferiblemente un material hidrofóbico biocompatible. El material biocompatible puede seleccionarse del grupo conformado por poliésteres, ácidos poliamino, siliconas, copolímeros de etilen-vinil acetato y alcoholes polivinílicos. Preferiblemente el material de soporte de liberación sostenida es un material de silicona. Se prefiere un bastoncillo de silicona. El material de silicona puede ser una silicona porosa o material Biosilicon, por ejemplo como se describe en la solicitud de patente internacional PCT/GB99/01185, cuya divulgación total se incorpora aquí por referencia. Puede usarse una silicona mesoporosa, microporosa o policristalina o mezclas de las mismas.

Polímeros biodegradables que pueden emplearse en la presente invención pueden ejemplificarse por, pero no se limitan a, poliésteres tales como copolímeros de ácido poli(láctico-glicólico) (PLGA), etc., y por

54

ácidos poliamino hidrofóbicos tales como poliaranina, polileucina, polianhídrido, poli(glicerol-sebacato) (PGS), Biopol y similares. Los ácidos poliamino hidrofóbicos significan polímeros preparados de aminoácidos hidrofóbicos.

Polímeros no biodegradables que pueden emplearse en la presente invención pueden ejemplificarse por, pero no se limitan a, siliconas, politetrafluoroetilenos, polietilenos, polipropilenos, poliuretanos, poliacrilatos, polimetacrilatos tales como polimetilmetacrilatos, etc., copolímeros de etilen-vinil acetato, y otros. Más preferiblemente puede usarse un elastómero de silicona como se describe en la solicitud provisional de patente Australiana co-pendiente PR7614, a los solicitantes (cuya divulgación total se incorpora aquí por referencia).

La composición anti-parasitaria, como se describe más arriba, en una incorporación preferida, puede incluir además por lo menos un componente farmacéuticamente activo. El componente farmacéuticamente activo puede ejemplificarse por, pero no limitarse a, uno o más seleccionados del grupo conformado por:

Analgesicos	Anti-artríticos
Anti-convulsivos	Antifungales
Anti-histamina	Anti-infecciosos
Anti-inflamatorios	Anti-microbianos
Anti-protozoarios	Farmacéuticos antivirales
Anticonceptivos	Promotores de crecimiento
Hematínicos	Hemostáticos
Hormonas y análogos	Inmunoestimulantes
Minerales	Relajantes musculares
Vacunas y coadyuvantes	Vitaminas

El componente farmacéuticamente activo puede incluir un fármaco insoluble en agua, un fármaco soluble en agua o mezclas de los mismos.

59

Los farmacéuticos activos solubles en agua útiles en el aparato de administración de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención incluyen fármacos tales como péptidos, proteínas, glicoproteínas, polisacáridos, y ácidos nucleicos.

La presente invención es particularmente apropiada para transporte de farmacéuticos, además de agentes parasitarios, que son muy activos incluso en cantidades extremadamente pequeñas y cuya administración sostenida a largo plazo se busca. Cuando se usan en cantidades sustancialmente crecientes, tales farmacéuticos pueden aplicarse a indicaciones de enfermedades invencibles hasta ahora durante un período ampliado. Los farmacéuticos pueden ejemplificarse por, pero no limitarse a, uno o más seleccionado del grupo conformado por citoquinas (por ejemplo, interferones e interleucinas), factores hematopoiéticos (por ejemplo, factores estimuladores de colonias y eritropoietina), hormonas (por ejemplo, hormona del crecimiento, factor liberador de la hormona de crecimiento, calcitonina, hormona leuteinizante, hormona liberadora de hormona leuteinizante, e insulina), factores de crecimiento (por ejemplo, somatomedina, factor de crecimiento nervioso), factores neurotróficos, factor de crecimiento de fibroblastos, y factor de proliferación de hepatocitos; factores de adhesión celular; inmunosupresores; enzimas (por ejemplo, asparaginasa, superóxido dismutasa, factor activador de plasminógeno tisular, uroquinasa, y prouroquinasa), factores de coagulación sanguínea (por ejemplo, factor de coagulación sanguínea VIII), proteínas implicadas en el metabolismo óseo (por ejemplo, BMP (proteína morfogenética ósea)), y anticuerpos.

Los interferones pueden incluir interferones alfa, beta, gamma, o cualesquiera otros interferones o cualquier combinación de los mismos. Análogamente, la interleucina puede ser IL-1, IL-2, IL-3, o cualesquiera otras, y el factor estimulador de colonias puede ser multi-CSF (CSF

56

multipotencial), GM-CSF (CSF granulocito-macrófago), G-CSF (CSF granulocito), M-CSF (CSF macrófago), o cualesquiera otros.

Las vacunas son particularmente preferidas. Las vacunas útiles en el aparato de administración de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención puede ejemplificarse por, pero no limitarse a, una o más seleccionadas del grupo conformado por

Adenovirus	Ántrax
BCG	Clamidia
Cólera	Circovirus
Peste porcina clásica	Coronavirus
Difteria-Tétano (DT de niños)	Difteria-Tétano (tD de adultos)
Virus del moquillo	DTaP
DTP	E-coli
Eimeria (coccidiosis)	Virus de la inmunodeficiencia felina
Virus de la leukemia felina	Fiebre aftosa
Hemophilus	Hepatitis A
Hepatitis B	Hepatitis B/Hlb
Herpes virus	Hlb
Influenza	Encefalitis japonesa
Enfermedad de Lyme	Sarampión
Sarampión-Rubéola	Meningococo
MMR	Paperas
Mycoplasma	Virus para-influenza
Parvovirus	Pasteurella
Pertussis	Pestivirus
Plague	Pneumococol
Polio (IPV)	Polio (OPV)
Pseudorabies	Hidrofobia
Virus sincicial respiratorio	Rotavirus
Rubéola	Salmonella
Tétano	Tifoidea
Varicela	Fiebre amarilla

52

Por ejemplo, en aplicaciones veterinarias para control de infecciones parasitarias, puede usarse una combinación de ivermectina y praziquantel o una combinación de zeranol y trembolona.

Como se indicó más arriba, la composición anti-parasitaria de acuerdo con la presente invención incluye además un portador para el componente agente anti-parasitario.

El portador puede seleccionarse para permitir la liberación del componente farmacéuticamente activo durante un período ampliado de tiempo de la composición.

El portador puede incluir una sustancia soluble en agua.

Una sustancia soluble en agua es una sustancia que juega un papel en controlar la infiltración de agua al interior de la dispersión del fármaco. No hay restricción en términos de la sustancia soluble en agua en la medida en que esté en estado sólido (como una forma de una preparación) a la temperatura corporal de un animal o ser humano al cual se va a administrar, y una sustancia soluble en agua, fisiológicamente aceptable.

Puede usarse una sustancia soluble en agua, o una combinación de dos o más sustancias solubles en agua. La sustancia soluble en agua específicamente puede seleccionarse de uno o más del grupo conformado por polímeros sintéticos (por ejemplo, polietilen glicol, polietilen polipropilen glicol), azúcares (por ejemplo, sucrosa, manitol, glucosa, sulfato sódico de condroitina), polisacáridos (por ejemplo, dextran), aminoácidos (por ejemplo, glicina y alanina), sales minerales (por ejemplo, cloruro de sodio), sales orgánicas (por ejemplo, citrato de sodio) y proteínas (por ejemplo, gelatina y colágeno y mezclas de los mismos).

58

Adicionalmente, cuando la sustancia soluble en agua es una sustancia anfipática, que se disuelve tanto en solvente orgánico como agua, y tiene un efecto de controlar la liberación de, por ejemplo, un fármaco lipofílico alterando la solubilidad del mismo. Una sustancia anfipática incluye, pero no se limita a, polietilen glicol o un derivado del mismo, polioxietilen polioxipropilen glicol o un derivado de los mismos, éster de ácido graso y alquilsulfato de sodio de azúcares, y más específicamente, polietilen glicol, polioxi estearato 40, polioxietilen[196]polioxipropilen-[67]glicol, polioxietilen[105]polioxipropilen[5]glicol, polioxietilen-[160]polioxipropilen[30]glicol, ésteres de sucrosa de ácidos grasos, laurel sulfato de sodio, oleato de sodio, ácido desoxicólico de sodio (ácido deoxicólico de sodio (DCA)) de los cuales los pesos moleculares medios son más de 1500.

Se prefieren polioxietilen polioxipropilenglicol, sucrosa, o una mezcla de sucrose y ácido deoxicólico de sodio (DCA).

Adicionalmente, la sustancia soluble en agua puede incluir una sustancia que es soluble en agua y tiene cualquier actividad *in vivo* tal como fármacos de bajo peso molecular, péptidos, proteínas, glicoproteínas, polisacáridos, o una sustancia antigénica usados como vacunas, es decir, fármacos solubles en agua.

El portador farmacéutico puede constituir desde aproximadamente 5% a 30% en peso, preferiblemente aproximadamente 10% a 20% en peso basado en el peso total de la composición farmacéuticamente activa.

Cada implante de liberación sostenida o mini-comprimido puede incluir portadores adicionales o excipientes, lubricantes, rellenos, plastificantes, agente aglutinante, pigmentos y agentes estabilizantes.

Rellenos apropiados pueden seleccionarse del grupo conformado por talco, dióxido de titanio, almidón, caolín, celulosa (microcristalina o en polvo) y mezclas de los mismos.

Agentes aglutinantes apropiados incluyen polivinil pirrolidina, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa y mezclas de las mismas.

El implante de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención puede tener una forma similar a un bastoncillo, por ejemplo se selecciona de cilindros circulares, prismas, y cilindros elípticos. Cuando el dispositivo se administra usando un instrumento tipo inyector, se prefiere un dispositivo cilíndrico circular puesto que el cuerpo del inyector y la aguja de inyección tienen típicamente una forma cilíndrica circular.

El implante de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención puede manufacturarse de acuerdo con el método descrito en la solicitud de patente provisional Australiana co-pendiente PR7614 mencionada anteriormente.

La capa interna de la formulación farmacéutica de la presente invención, vista en sección derecha, puede contener dos o más capas que incluyen diferentes agentes anti-parasitarios y/o farmacéuticos. Estas capas pueden adoptar la forma de círculos concéntricos con un centro único de gravedad o pueden aparecer como un número plural de capas internas cuyos respectivos centros de gravedad se sitúen en diferentes puntos en la sección transversal. Cuando la formulación contiene más de una capa interna puede haber uno o más agentes anti-parasitarios o farmacéuticos presentes en las capas internas. Por ejemplo, los activos pueden estar presentes en tal forma que cada capa contenga un activo diferente o hay más de un activo en una o todas las capas internas.

El tamaño de la formulación anti-parasitaria de liberación sostenida de la presente invención, en el caso de administración subcutánea, puede ser relativamente pequeña, por ejemplo, 1/4 a 1/10 del tamaño normal. Por ejemplo usando un instrumento tipo inyector, la configuración puede ser cilíndrica circular, y el diámetro de sección transversal en el caso es preferiblemente 0.2 a 4 mm, siendo la longitud axial preferiblemente aproximadamente 0.2 a 30 mm, preferiblemente aproximadamente 0.5 a 15 mm, más preferiblemente aproximadamente 1 a 10 mm.

El espesor de la capa externa debe seleccionarse como una función de las propiedades del material y la velocidad de liberación deseada. El espesor de la capa externa no es crítico siempre y cuando se cumplan las funciones especificadas de la capa externa. El espesor de la capa externa es preferiblemente 0.05 mm a 3 mm, más preferiblemente 0.05 mm a 0.25 mm, y aún más preferiblemente 0.05 mm a 0.1 mm.

Implantes de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención pueden tener preferiblemente una estructura de doble capa, con el fin de lograr una liberación a largo plazo de orden cero.

Donde se emplea la estructura de doble capa, la capa interna que contiene el anti-parasitario y la capa externa impermeable al agua pueden fabricarse separada o simultáneamente. Un aparato cilíndrico circular de liberación sostenida con un centro único de gravedad en la sección transversal del dispositivo puede fabricarse, por ejemplo, por los siguientes métodos:

- (1) fabricación inicial de una capa interna en forma de bastoncillo seguida por recubrir el bastoncillo con un líquido que contenga el material de la capa exterior disuelto y secar;
- (2) inserción de una capa interna fabricada separadamente en un tubo fabricado del material de capa externa; o

- (3) extrusión simultánea y moldeo de las capas interna y externa usando una boquilla.

Sin embargo, el método de fabricación no se limita a estos ejemplos. Cuando una capa externa impermeable al agua no puede obtenerse en una operación única, será entonces necesario, por ejemplo, repetir el proceso de fabricación de la capa externa hasta que pueda impedirse la impregnación del agua. En cualquier caso, la composición resultante se corta subsiguientemente en longitudes apropiadas. El corte sucesivo produce un aparato de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención que tiene ambos extremos abiertos.

Una formulación anti-parasitaria con un extremo abierto en una terminal puede fabricarse sumergiendo una terminal de la formulación anti-parasitaria en una solución que disuelve el material de la capa externa y secándola, o cubriendo un extremo terminal de la formulación anti-parasitaria con una caperuza hecha del material de la capa externa. Adicionalmente, la fabricación puede comprender la inserción de la capa interna en una envoltura de capa externa con un extremo cerrado en una terminal, las cuales se producen separadamente, y formación además de la capa interna en dicha envoltura.

En un aspecto más de la presente invención se provee un método para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una condición parasitaria en un animal (incluyendo un humano) que requiere dicho tratamiento, el cual método comprende administrar al animal un aparato de administración de liberación sostenida incluyendo una pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida;

incluyendo cada implante

la composición anti-parasitaria que comprende

por lo menos un agente anti-parasitario; y

b2
3/

un portador para el mismo; y opcionalmente
un material de soporte de liberación sostenida; y
la composición anti-parasitaria portada en o sobre el material
de soporte de liberación sostenida, cuando está presente;
siendo cada implante de tamaño insuficiente individualmente para
proporcionar un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano
de activo anti-parasitario para tratamiento de una indicación de enfermedad
seleccionada.

Como se indicó anteriormente, se ha descubierto que la carga útil
farmacéutica puede incrementarse por el aparato transportador de liberación
sostenida de acuerdo con la presente invención comparada con el arte
previo. Por lo tanto, las infestaciones y enfermedades que eran intratables
pueden tratarse ahora durante un período ampliado de tiempo utilizando el
aparato de la presente invención. Por ejemplo, el tratamiento con
ivermectina en perros puede resultar en niveles de protección, por ejemplo,
contra pulgas y endoparásitos tales como gusanos hasta durante una
temporada entera (por ejemplo, tres a seis meses), con protección contra
dirofilaria immitis (gusano del corazón) hasta durante 12 meses.

Por ejemplo, en animales que sufren de infecciones parasitarias tales
como pulgas o garrapatas, los animales pueden tratarse utilizando el aparato
de administración de liberación sostenida incluyendo un fármaco anti-
parasitario tal como una ivermectina. Como ya se indicó, no era posible
lograr un umbral requerido de concentración sanguínea para permitir el
tratamiento de tal enfermedad parasitaria utilizando un enfoque de
liberación sostenida, ya que el umbral requerido de concentración sanguínea
no podía lograrse utilizando tal mecanismo.

El método de administración puede incluir inyección subcutánea o
intramuscular, inyección intradérmica, inyección intraperitoneal, inserción

intranasal o permanencia, inserción intrarrectal o permanencia, por ejemplo como un supositorio o utilizando administración oral.

Los animales por tratar pueden seleccionarse del grupo conformado por ovejas, ganado vacuno, caballos, cerdos, cabras, perros, gatos, hurones, roedores, incluyendo ratones y ratas, aves, incluyendo pollos, gansos y pavos, marsupiales, peces, primates y reptiles.

El método de acuerdo con la presente invención es particularmente aplicable a animales más grandes, por ejemplo ganado vacuno, ovejas, cerdos, perros, gatos y humanos donde se requieren dosis elevadas de medicación para lograr los niveles sanguíneos de activo farmacéutico de umbral prerrequerido para el tratamiento exitoso de indicaciones de enfermedad y/o parasitarias seleccionadas.

Preferiblemente, cada mini-implante adopta la forma de una tableta comprimida o bastoncillo extruido que lleva sobre él un recubrimiento de silicona.

Más preferiblemente cada mini-implante es aproximadamente 0.1 a 0.5 veces la longitud y/o diámetro de una tableta estándar de tamaño completo.

En una incorporación preferida, el método incluye además proveer un kit de liberación sostenida que comprende

una pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida empacados para entrega en un tratamiento único;

incluyendo cada mini-implante o comprimido

una composición anti-parasitaria que incluye

por lo menos un componente farmacéuticamente activo que incluye un agente anti-parasitario;

un portador para el mismo; y opcionalmente

un material de soporte de liberación sostenida; la composición anti-parasitaria portada en o sobre el material de soporte de liberación sostenida;

siendo cada implante de tamaño insuficiente individualmente para proporcionar un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano de agente anti-parasitario para tratamiento de parásitos externos; y administrar los mini-implantes o comprimidos en un tratamiento único.

Preferiblemente la pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida se proveen en una funda biodegradable y se administra en un cartucho único mediante un instrumento inyector.

La presente invención se describirá ahora más completamente con referencia a los ejemplos acompañantes. Debe entenderse, sin embargo, que la descripción que sigue es ilustrativa únicamente y no debe tomarse en ningún modo como una restricción a la generalidad de la invención descrita anteriormente.

EJEMPLO 1

Se produjo una mezcla de ivermectina y material portador en proporciones especificadas en Tabla 1 más adelante. El sólido obtenido se molió y pasó a través de un tamiz (212 μ m). Una porción de un polvo así obtenido y Silastic™ Medical Grade ETR Elastómero Q7-4750 Componente A y Silastic™ Medical Grade ETR Elastómero Q7-4750 componente se mezclaron para producir un componente de dispersión del fármaco. Silastic™ Medical Grade ETR Elastómero Q7-4750 Componente A y Silastic™ Medical Grade ETR Elastómero Q7-4750 Componente B se mezclaron para producir un componente de capa de recubrimiento. El componente de dispersión del fármaco así obtenido y el componente de capa de recubrimiento se moldearon extruyendo de una extrusora doble que

permite moldearlos extruyendo de modo que la dispersión del fármaco se recubra concéntricamente con la capa de recubrimiento, y se dejó reposar a temperatura ambiente para que curara, lo cual se cortó para obtener la preparación cilíndrica 1 (la longitud de la preparación es 500 mm, el diámetro de la preparación es 1.5 mm).

La preparación cilíndrica 1 se corta entonces en varias longitudes como se muestra en Tabla 1 para proporcionar los mini-comprimidos de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención.

Examen 1

Preparación 1 se administró subcutáneamente a perros, se recogió sangre entera del animal por medio de la vena yugular y los perros se expusieron periódicamente a pulgas.

Los resultados se muestran en Tablas 1 y 2.


66

TABLA 1

Implante	Dosis	Longitud total cm	Combinaciones de longitud	No. Perros	Raza (semanas)				
					0	2	Exposición a pulgas 2 semanas	4	Exposición a pulgas 4 semanas
30% (80% IVM, 13% DOC, 7% sucrosa) 70% silicona									6
	18.8 mg	4.8 cm	2 x 1.2, 12 x 0.2	3	✓	✓	✓	✓	✓
	9.4 mg	2.4 cm	1 x 1.2, 6 x 0.2	3	✓	✓	✓	✓	✓
	9.4 mg	2.4 cm	2 x 0.6, 6 x 0.2	3	✓	✓	✓	✓	✓
	4.7 mg	1.2 cm	6 x 0.2	3	✓	✓	✓	✓	✓
		0	0	3	✓	✓	✓	✓	✓

Todos los perros no tienen que tratarse con Revolution/ivermectina o cualquier otro antiparasitario

[Handwritten signature]

52

TABLA 2 (Resultados en 4 semanas)

Grupo No.	Muestra No.	Raza	Sexo	Número de pulgas aplicadas	Número de pulgas recogidas en 48 horas después de la administración	% Reducción en carga de pulgas
1	1	Labrador	F	99	4	75%
	2	Beagle	F	95	8	75%
	3	Labrador	F	82	11	75%
2	4	Labrador	F	98	0	79.5%
	5	Beagle	F	45	18	79.5%
	6	Labrador	F	99	1	79.5%
3	7	Beagle	F	100	17	55.4%
	8	Labrador	F	97	24	55.4%
	9	Labrador	F	96	0	55.4%
4	10	Beagle	M	99	18	67.4%
	11	Labrador	F	97	12	67.4%
	12	Labrador	F	80	0	67.4%
5	13	Beagle	F	80	37	0
	14	Labrador	F	100	23	0
	15	Labrador	F	96	32	0

% Reducción =
$$\frac{\text{conteo medio (c nroles)} - \text{conteo medio (tratados)}}{\text{conteo medio (c nroles)}} \times 100$$

58

Se entenderá que la invención divulgada y definida en esta especificación se extiende a todas las combinaciones alternativas de dos o más de las características individuales mencionadas o evidentes del texto o los dibujos. La totalidad de estas diferentes combinaciones constituyen varios aspectos alternativos de la invención.

Se entenderá que el término "comprende" (o sus variantes gramaticales) como se emplean en esta especificación es equivalente al término "incluye" y no debe tomarse como excluyendo la presencia de otros elementos o características.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un agente anti-parasitario en una forma de liberación sostenida en el tratamiento de infecciones ectoparasitarias.
2. Uso de acuerdo con Reivindicación 1, en donde el agente anti-parasitario incluye una lactona macrocíclica o regulador de crecimiento de insectos, o mezclas de los mismos.
3. Uso de acuerdo con Reivindicación 2, en donde la lactona macrocíclica se selecciona de una o más del grupo conformado por ivermectina, moxidectina, eprinomectina y doramectina.
4. Uso de acuerdo con Reivindicación 1, en donde el agente anti-parasitario provee protección a animales contra infecciones ectoparasitarias sin alcanzar niveles tóxicos nocivos.
5. Uso de acuerdo con Reivindicación 4, en donde el agente anti-parasitario en una forma de liberación sostenida provee protección concomitantemente contra infecciones ectoparasitarias y endoparasitarias.
6. Uso de acuerdo con Reivindicación 5, en donde el agente anti-parasitario incluye ivermectina y permite el tratamiento concomitante de ectoparásitos y endoparásitos.
7. Uso de acuerdo con Reivindicación 1, en donde el animal por tratar es un animal doméstico o animal de granja.
8. Uso de acuerdo con Reivindicación 1, en donde el animal por tratar se selecciona del grupo conformado por ovejas, ganado vacuno, caballos, cerdos, cabras, perros, gatos, hurones, roedores, incluyendo

ratones y ratas, aves, incluyendo pollos, gansos y pavos, marsupiales, peces, primates y reptiles.

9. Uso de acuerdo con Reivindicación 1, en donde el agente anti-parasitario se provee en un aparato transportador de liberación sostenida incluyendo una pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida;

incluyendo cada mini-implante o comprimido

una composición anti-parasitaria que incluye

por lo menos un agente anti-parasitario;

un portador para el mismo; y opcionalmente

un material de soporte de liberación sostenida; la composición anti-parasitaria portada en o sobre el material de soporte de liberación sostenida, cuando está presente;

siendo cada implante de tamaño insuficiente individualmente para proporcionar un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano de activo anti-parasitario para tratamiento de una indicación de enfermedad seleccionada.

10. Uso de acuerdo con Reivindicación 9, en donde cada mini-implante incluye una capa interna que contiene un activo farmacéutico; y una capa externa impermeable al agua.

11. Uso de acuerdo con Reivindicación 10, en donde cada mini-implante adopta la forma de un bastoncillo extruido que lleva sobre él un recubrimiento impermeable al agua.

12. Uso de acuerdo con Reivindicación 9, en donde los mini-implantes o comprimidos se proveen en por lo menos dos diferentes tamaños y permiten el tratamiento concomitante de ectoparásitos y endoparásitos.

13. Uso de acuerdo con Reivindicación 12, en donde los mini-implantes o comprimidos se proveen

en un primer tamaño que proporciona un nivel sanguíneo de activo farmacéutico de aproximadamente 1.25 a 3 veces el nivel sanguíneo umbral deseado durante un primer período de tiempo relativamente corto; y

en un segundo tamaño que proporciona un nivel sanguíneo de activo farmacéutico en o cerca del nivel sanguíneo umbral deseado durante un segundo período de tiempo más prolongado.

14. Un método de tratar enfermedades parasitarias en animales, el cual método incluye administrar a un animal una cantidad, profiláctica o terapéuticamente efectiva mas no tóxica, de un agente anti-parasitario en una forma de liberación sostenida.

15. Un método de acuerdo con Reivindicación 14, en donde el agente anti-parasitario incluye una lactona macrocíclica, o un regulador de crecimiento de insectos, o mezclas de los mismos.

16. Un método de acuerdo con Reivindicación 15, en donde la lactona macrocíclica se selecciona de una o más del grupo conformado por ivermectina, moxidectina, eprinomectina y doramectina.

17. Un método de acuerdo con Reivindicación 16, en donde el agente anti-parasitario incluye ivermectina.

18. Un método de acuerdo con Reivindicación 17, en donde el método permite el tratamiento concomitante de infecciones ectoparasitarias y endoparasitarias.

19. Un método de tratar pulgas en animales, el cual método incluye administrar a un animal una cantidad, profiláctica o terapéuticamente

efectiva mas no tóxica, de un agente anti-parasitario en una forma de liberación sostenida.

20. Un método de acuerdo con Reivindicación 19, en donde el agente anti-parasitario incluye una lactona macrocíclica, o un regulador de crecimiento de insectos, o mezclas de los mismos.

21. Un método de acuerdo con Reivindicación 19, en donde la lactona macrocíclica se selecciona de una o más del grupo conformado por ivermectina, moxidectina, eprinomectina y doramectina.

22. Un método de acuerdo con Reivindicación 21, en donde la lactona macrocíclica incluye ivermectina.

23. Un método para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una condición parasitaria en un animal (incluyendo un humano) que requiere tal tratamiento, el cual método incluye administrar al animal un aparato transportador de liberación sostenida que comprende una pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida;

incluyendo cada mini-implante o comprimido

una composición anti-parasitaria que incluye

por lo menos un agente anti-parasitario;

un portador para el mismo; y opcionalmente

un material de soporte de liberación sostenida; la composición anti-parasitaria portada en o sobre el material de soporte de liberación sostenida, cuando está presente;

siendo cada implante de tamaño insuficiente individualmente para proporcionar un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano de activo anti-parasitario para tratamiento de una indicación de enfermedad seleccionada; y

administrar el aparato transportador de liberación sostenida al animal por tratar.

24. Un método de acuerdo con Reivindicación 25, en donde cada mini-implante incluye una capa interna que contiene el activo farmacéutico; y una capa exterior impermeable al agua.

25. Un método de acuerdo con Reivindicación 24, en donde cada mini-implante adopta la forma de un bastoncillo extruido que lleva sobre él un recubrimiento impermeable al agua.

26. Un método de acuerdo con Reivindicación 23, en donde los mini-implantes o comprimidos se proveen en por lo menos dos diferentes tamaños y permiten el tratamiento concomitante de ectoparásitos y endoparásitos.

27. Un método de acuerdo con Reivindicación 26, donde los mini-implantes o comprimidos se proveen

en un primer tamaño que proporciona un nivel sanguíneo de activo farmacéutico de aproximadamente 1.25 a 3 veces el nivel sanguíneo umbral deseado durante un primer período de tiempo relativamente corto; y

en un segundo tamaño que proporciona un nivel sanguíneo de activo farmacéutico en o cerca del nivel sanguíneo umbral deseado durante un segundo período de tiempo más prolongado.

28. Un método de acuerdo con Reivindicación 23, en donde el animal por tratar se selecciona del grupo conformado por ovejas, ganado vacuno, caballos, cerdos, cabras, perros, gatos, hurones, roedores, incluyendo ratones y ratas, aves, incluyendo pollos, gansos y pavos, marsupiales, peces, primates y reptiles.

29. Un método de acuerdo con Reivindicación 23, en donde el aparato transportador de liberación sostenida se administra mediante

inyección subcutánea o intramuscular, inserción o permanencia intranasal, inserción o permanencia intrarrectal, o administración oral.

30. Un método de acuerdo con Reivindicación 23, en donde el agente anti-parasitario incluye una lactona macrocíclica, o un regulador de crecimiento de insectos, o mezclas de los mismos.

31. Un método de acuerdo con Reivindicación 30, en donde el agente anti-parasitario incluye una lactona macrocíclica seleccionada de una o más del grupo conformado por ivermectina, moxidectina, eprinomectina y doramectina.

32. Un método de acuerdo con Reivindicación 31, en donde la lactona macrocíclica incluye ivermectina.

33. Un método de acuerdo con Reivindicación 23, en donde la composición anti-parasitaria incluye además un componente farmacéuticamente activo seleccionado de uno o más del grupo conformado por citoquinas, factores hematopoiéticos, hormonas, factores de crecimiento, factores neurotróficos, factor de crecimiento de fibroblastos, y factor de proliferación de hepatocitos; factores de adhesión celular; inmunosupresores; enzimas, factores de coagulación sanguínea, proteínas comprometidas en el metabolismo óseo, vacunas y anticuerpos.

34. Un método de acuerdo con Reivindicación 23, el cual método incluye además proveer un kit de liberación sostenida incluyendo una pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida empacados para administración en un tratamiento único; incluyendo cada mini-implante o comprimido una composición anti-parasitaria que incluye por lo menos un agente anti-parasitario; un portador para el mismo, y opcionalmente

un material de soporte de liberación sostenida; la composición anti-parasitaria portada en o sobre el material de soporte de liberación sostenida;

siendo cada implante de tamaño insuficiente individualmente para proporcionar un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano de agente anti-parasitario para tratamiento de parásitos externos; y

administrar los mini-implantes o comprimidos en un tratamiento único.

35. Un método de acuerdo con Reivindicación 34, en donde cada mini-implante incluye

una capa interna que contiene el activo farmacéutico; y

una capa exterior impermeable al agua.

36. Un método de acuerdo con Reivindicación 35, en donde cada mini-implante adopta la forma de un bastoncillo extruido que lleva sobre él un recubrimiento impermeable al agua.

37. Un método de acuerdo con Reivindicación 34, en donde cada mini-implante o comprimido se provee en por lo menos dos tamaños diferentes y permite el tratamiento concomitante de ectoparásitos y endoparásitos.

38. Un método de acuerdo con Reivindicación 37, en donde cada uno de los mini-implantes o comprimidos se proveen

en un primer tamaño que proporciona un nivel sanguíneo de activo farmacéutico de aproximadamente 1.25 a 3 veces el nivel sanguíneo umbral deseado durante un primer período de tiempo relativamente corto; y

en un segundo tamaño que provee un nivel sanguíneo de activo farmacéutico en o cerca del nivel sanguíneo umbral deseado durante un segundo período de tiempo más prolongado.



39. Un método de acuerdo con Reivindicación 34, en donde la pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida se proveen en una funda biodegradable y se administran como un cartucho único por medio de un instrumento inyector.

REIVINDICACIONES

MODIFICADAS

REIVINDICACIONES

1. Uso de un agente anti-parasitario en una forma de liberación sostenida en el tratamiento de infecciones ectoparasitarias, en donde el agente anti-parasitario se provee en un aparato de liberación sostenida que incluye una pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida; incluyendo cada mini-implante o comprimido

una capa interna que contiene un activo anti-parasitario; y

una capa externa impermeable al agua;

siendo cada implante de tamaño insuficiente individualmente para proporcionar un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano de activo anti-parasitario para protección contra infecciones ectoparasitarias;

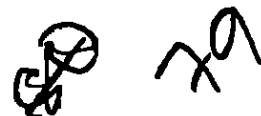
proporcionando el aparato de liberación sostenida, en uso, liberación de orden cero de activo anti-parasitario en, pero sin alcanzar niveles tóxicos nocivos.

2. Uso de acuerdo con Reivindicación 1, en donde el agente anti-parasitario incluye una lactona macrocíclica o regulador de crecimiento de insectos, o mezclas de los mismos.

3. Uso de acuerdo con Reivindicación 2, en donde la lactona macrocíclica se selecciona de una o más del grupo conformado por ivermectina, moxidectina, eprinomectina y doramectina.

4. Uso de acuerdo con Reivindicación 1, en donde el agente anti-parasitario en una forma de liberación sostenida provee protección concomitantemente contra infecciones ectoparasitarias y endoparasitarias.

5. Uso de acuerdo con Reivindicación 4, en donde el agente anti-parasitario incluye ivermectina y permite el tratamiento concomitante de ectoparásitos y endoparásitos.



6. Uso de acuerdo con Reivindicación 1, en donde el animal por tratar es un animal doméstico o de granja seleccionado del grupo conformado por ovejas, ganado vacuno, caballos, cerdos, cabras, perros, gatos, hurones, roedores, incluyendo ratones y ratas, aves, incluyendo pollos, gansos y pavos, marsupiales, peces, primates y reptiles.

7. Uso de acuerdo con Reivindicación 1, en donde cada mini-implante adopta la forma de un bastoncillo extruido que lleva sobre él un recubrimiento impermeable al agua.

8. Uso de acuerdo con Reivindicación 4, en donde los mini-implantes o comprimidos se proveen

en un primer tamaño que proporciona un nivel sanguíneo de activo farmacéutico de aproximadamente 1.25 a 3 veces el nivel sanguíneo umbral deseado durante un período de tiempo relativamente corto; y

en un segundo tamaño que proporciona un nivel sanguíneo de activo farmacéutico en o cerca del nivel sanguíneo umbral deseado durante un segundo período de tiempo más prolongado.

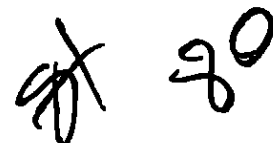
9. Un método para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una condición parasitaria en un animal (incluyendo un humano) que requiere tal tratamiento, el cual método incluye administrar al animal un aparato transportador de liberación sostenida incluyendo una pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida;

incluyendo cada mini-implante o comprimido

una capa interna que contiene el activo anti-parasitario; y

una capa externa impermeable al agua;

siendo cada implante de tamaño insuficiente individualmente para proporcionar un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano de activo anti-parasitario para protección contra infecciones ectoparasitarias;



proporcionando el aparato de liberación sostenida, en uso, liberación de orden cero de activo anti-parasitario a, sin alcanzar niveles tóxicos dañinos; y

administrar el aparato de administración de liberación sostenida al animal por tratar.

10. Un método de acuerdo con Reivindicación 9, en donde cada mini-implante adopta la forma de un bastoncillo extruido que lleva sobre él un recubrimiento impermeable al agua.

11. Un método de acuerdo con Reivindicación 9, en donde los mini-implantes o comprimidos se proveen en por lo menos dos tamaños diferentes y permite el tratamiento concomitante de ectoparásitos y endoparásitos.

12. Un método de acuerdo con Reivindicación 9, en donde los mini-implantes o comprimidos se proveen

en un primer tamaño que proporciona un nivel sanguíneo de activo farmacéutico de aproximadamente 1.25 a 3 veces el nivel sanguíneo umbral deseado durante un período de tiempo relativamente corto; y

en un segundo tamaño que proporciona un nivel sanguíneo de activo farmacéutico en o cerca del nivel sanguíneo umbral deseado durante un segundo período de tiempo más prolongado.

13. Un método de acuerdo con Reivindicación 9, en donde el animal por tratar se selecciona del grupo conformado por ovejas, ganado vacuno, caballos, cerdos, cabras, perros, gatos, hurones, roedores, incluyendo ratones y ratas, aves, incluyendo pollos, gansos y pavos, marsupiales, peces, primates y reptiles.

14. Un método de acuerdo con Reivindicación 13, en donde el aparato transportador de liberación sostenida se administra mediante

inyección subcutánea o intramuscular, inserción o permanencia intranasal, inserción o permanencia intrarrectal, o administración oral.

15. Un método de acuerdo con Reivindicación 9, en donde el agente anti-parasitario incluye una lactona macrocíclica, o un regulador de crecimiento de insectos, o mezclas de los mismos.

16. Un método de acuerdo con Reivindicación 15, en donde la lactona macrocíclica se selecciona de una o más del grupo conformado por ivermectina, moxidectina, eprinomectina y doramectina.

17. Un método de acuerdo con Reivindicación 16, en donde la composición anti-parasitaria incluye además un componente farmacéuticamente activo seleccionado de uno o más del grupo conformado por citoquinas, factores hematopoiéticos, hormonas, factores de crecimiento, factores neurotróficos, factor de crecimiento de fibroblastos, y factor de proliferación de hepatocitos; factores de adhesión celular; inmunosupresores; enzimas, factores de coagulación sanguínea, proteínas comprometidas en el metabolismo óseo, vacunas y anticuerpos.

18. Un método de acuerdo con Reivindicación 9, el cual método incluye además proveer un kit de liberación sostenida que comprende una pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida empacados para administración en un tratamiento único;

incluyendo cada mini-implante o comprimido

una capa interna que contiene el activo anti-parasitario; y

una capa externa impermeable al agua;

siendo cada implante de tamaño insuficiente individualmente para proporcionar un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano de activo anti-parasitario para protección contra infecciones ectoparasitarias;

proporcionando el aparato de liberación sostenida, en uso, liberación de orden cero de activo anti-parasitario a, sin alcanzar niveles tóxicos dañinos; y

administrar los mini-implantes o comprimidos en un tratamiento único.

19. Un método de acuerdo con Reivindicación 18, donde cada mini-implante o comprimido permite el tratamiento concomitante de ectoparásitos y endoparásitos y se provee en un primer tamaño que proporciona un nivel sanguíneo de activo farmacéutico de aproximadamente 1.25 a 3 veces el nivel sanguíneo umbral deseado durante un primer período de tiempo relativamente corto; y

en un segundo tamaño que proporciona un nivel sanguíneo de activo farmacéutico en o cerca del nivel sanguíneo umbral deseado durante un segundo período de tiempo más prolongado

20. Un método de acuerdo con Reivindicación 18, en donde la pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida se proveen en una funda biodegradable y se administran como un cartucho único por medio de un instrumento inyector.

23

REIVINDICACIONES

MODIFICADAS

84
45**REIVINDICACIONES**

1. Uso de un agente anti-parasitario en una forma de liberación sostenida en el tratamiento de infecciones ectoparasitarias, en donde el agente anti-parasitario se provee en un aparato de liberación sostenida que incluye una pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida; incluyendo cada mini-implante o comprimido

una capa interna que contiene un activo anti-parasitario; y

una capa externa impermeable al agua;

siendo cada implante de tamaño insuficiente individualmente para proporcionar un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano de activo anti-parasitario para protección contra infecciones ectoparasitarias;

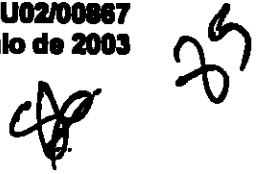
proporcionando el aparato de liberación sostenida, en uso, liberación de orden cero de activo anti-parasitario en, pero sin alcanzar niveles tóxicos nocivos.

2. Uso de acuerdo con Reivindicación 1, en donde el agente anti-parasitario incluye una lactona macrocíclica o regulador de crecimiento de insectos, o mezclas de los mismos.

3. Uso de acuerdo con Reivindicación 2, en donde la lactona macrocíclica se selecciona de una o más del grupo conformado por ivermectina, moxidectina, eprinomectina y doramectina.

4. Uso de acuerdo con Reivindicación 1, en donde el agente anti-parasitario provee protección a animales contra infecciones ectoparasitarias sin alcanzar niveles tóxicos nocivos.

5. Uso de acuerdo con Reivindicación 4, en donde el agente anti-parasitario en una forma de liberación sostenida provee protección concomitantemente contra infecciones ectoparasitarias y endoparasitarias.



6. , Uso de acuerdo con Reivindicación 5, en donde el agente anti-parasitario incluye ivermectina y permite el tratamiento concomitante de ectoparásitos y endoparásitos.

7. Uso de acuerdo con Reivindicación 1, en donde el animal por tratar es un animal doméstico o de granja.

8. Un método de acuerdo con Reivindicación 1, en donde el animal por tratar se selecciona del grupo conformado por ovejas, ganado vacuno, caballos, cerdos, cabras, perros, gatos, hurones, roedores, incluyendo ratones y ratas, aves, incluyendo pollos, gansos y pavos, marsupiales, peces, primates y reptiles.

9. Un método de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el mini-implante adopta la forma de un bastoncillo extruido que lleva sobre él un recubrimiento impermeable al agua.

10. Uso de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde los mini-implantes o comprimidos se proveen en por lo menos dos diferentes tamaños y permiten el tratamiento concomitante de ectoparásitos y endoparásitos.

11. Un método de acuerdo con Reivindicación 10, en donde los mini-implantes o comprimidos se proveen

en un primer tamaño que proporciona un nivel sanguíneo de activo farmacéutico de aproximadamente 1.25 a 3 veces el nivel sanguíneo umbral deseado durante un período de tiempo relativamente corto; y

en un segundo tamaño que proporciona un nivel sanguíneo de activo farmacéutico en o cerca del nivel sanguíneo umbral deseado durante un segundo período de tiempo más prolongado.

96

12. Un método para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una condición parasitaria en un animal (incluyendo un humano) que requiere tal tratamiento, el cual método incluye administrar al animal un aparato transportador de liberación sostenida incluyendo una pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida;

incluyendo cada mini-implante o comprimido

una capa interna que contiene el activo anti-parasitario; y

una capa externa impermeable al agua;

siendo cada implante de tamaño insuficiente individualmente para proporcionar un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano de activo anti-parasitario para protección contra infecciones ectoparasitarias;

proporcionando el aparato de liberación sostenida, en uso, liberación de orden cero de activo anti-parasitario a, sin alcanzar niveles tóxicos nocivos; y

administrar el aparato transportador de liberación sostenida al animal por tratar.

13. Un método de acuerdo con Reivindicación 12, en donde cada mini-implante adopta la forma de un bastoncillo extruido que lleva sobre él un recubrimiento impermeable al agua.

14. Un método de acuerdo con Reivindicación 12, en donde los mini-implantes o comprimidos se proveen en por lo menos dos tamaños diferentes y permiten el tratamiento concomitante de ectoparásitos y endoparásitos.

15. Un método de acuerdo con Reivindicación 12, en donde los mini-implantes o comprimidos se proveen

en un primer tamaño que proporciona un nivel sanguíneo de activo farmacéutico de aproximadamente 1.25 a 3 veces el nivel sanguíneo umbral deseado durante un primer período de tiempo relativamente corto; y

en un segundo tamaño que proporciona un nivel sanguíneo de activo farmacéutico en o cerca del nivel sanguíneo umbral deseado durante un segundo período de tiempo más prolongado

16. Un método de acuerdo con Reivindicación 12, en donde el animal por tratar se selecciona del grupo conformado por ovejas, ganado vacuno, caballos, cerdos, cabras, perros, gatos, hurones, roedores, incluyendo ratones y ratas, aves, incluyendo pollos, gansos y pavos, marsupiales, peces, primates y reptiles.

17. Un método de acuerdo con Reivindicación 13, en donde el aparato de transportador de liberación sostenida se administra mediante inyección subcutánea o intramuscular, inserción o permanencia intranasal, inserción o permanencia intrarrectal, o administración oral.

18. Un método de acuerdo con Reivindicación 12, en donde el agente anti-parasitario incluye una lactona macrocíclica, o un regulador de crecimiento de insectos, o mezclas de los mismos.

19. Un método de acuerdo con Reivindicación 18, en donde el agente anti-parasitario incluye una lactona macrocíclica seleccionada de una o más del grupo conformado por ivermectina, moxidectina, eprinomectina y doramectina.

20. Un método de acuerdo con Reivindicación 19, en donde la lactona macrocíclica incluye ivermectina.

21. Un método de acuerdo con Reivindicación 12, en donde la composición anti-parasitaria incluye además un componente farmacéuticamente activo seleccionado de uno o más del grupo conformado por citoquinas, factores hematopoiéticos, hormonas, factores de crecimiento, factores neurotróficos, factor de crecimiento de fibroblastos, y

97

dk

factor de proliferación de hepatocitos; factores de adhesión celular; inmunosupresores; enzimas, factores de coagulación sanguínea, proteínas comprometidas en el metabolismo óseo, vacunas y anticuerpos.

22. Un método de acuerdo con Reivindicación 13, el cual método incluye además proveer un kit de liberación sostenida que comprende una pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida empacados para administración en un tratamiento único;

incluyendo cada mini-implante o comprimido

una capa interna que contiene el activo anti-parasitario; y

una capa externa impermeable al agua;

siendo cada implante de tamaño insuficiente individualmente para proporcionar un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano de activo anti-parasitario para protección contra infecciones ectoparasitarias;

proporcionando el aparato de liberación sostenida, en uso, liberación de orden cero de activo anti-parasitario a, sin alcanzar niveles tóxicos dañinos; y

administrar los mini-implantes o comprimidos en un tratamiento único.

23. Un método de acuerdo con la Reivindicación 22, en donde el mini-implante adopta la forma de un bastoncillo extruido que lleva sobre él un recubrimiento impermeable al agua.

24. Uso de acuerdo con la Reivindicación 22, en donde cada mini-implante o comprimido se provee en por lo menos dos diferentes tamaños y permite el tratamiento concomitante de ectoparásitos y endoparásitos.

25. Un método de acuerdo con Reivindicación 24, en donde los mini-implantes o comprimidos se proveen

289

en un primer tamaño que proporciona un nivel sanguíneo de activo farmacéutico de aproximadamente 1.25 a 3 veces el nivel sanguíneo umbral deseado durante un período de tiempo relativamente corto; y

en un segundo tamaño que proporciona un nivel sanguíneo de activo farmacéutico en o cerca del nivel sanguíneo umbral deseado durante un segundo período de tiempo más prolongado.

26. Un método de acuerdo con Reivindicación 22, en donde la pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida se proveen en una funda biodegradable y se administran como un cartucho único por medio de un instrumento inyector.

AS: 92906
21 90

PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference M80324852:PWJ:ag	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416).
International Application No. PCT/AU02/00867	International Filing Date (day/month/year) 1 July 2002	Priority Date (day/month/year) 4 July 2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC Int. Cl. ⁷ A61K 47/14, 31/7048, A61P 33/10		
Applicant Smart Drug Systems Inc et al		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 3 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 5 sheet(s).

3. This report contains indications relating to the following items:

I ☒ Basis of the report

II ☐ Priority

III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

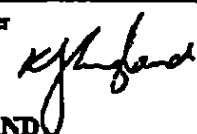
IV ☐ Lack of unity of invention

V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

VI ☐ Certain documents cited

VII ☐ Certain defects in the international application

VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 3 February 2003	Date of completion of the report 1 September 2003
Name and mailing address of the IPEA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pct@ipaustralia.gov.au Facsimile No. (02) 6283 3929	Authorized Officer  K.G. ENGLAND Telephone No. (02) 6283 2292

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/AU02/00867

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1 to 21, as originally filed,
pages , filed with the demand,
pages , received on with the letter of
- ☒ the claims, pages , as originally filed,
pages , as amended (together with any statement) under Article 19,
pages , filed with the demand,
pages 22 to 26, received on 25 June 2003 with the letter of 24 June 2003
- ☐ the drawings, pages , as originally filed,
pages , filed with the demand,
pages , received on with the letter of
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages , as originally filed
pages , filed with the demand
pages , received on with the letter of

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

4. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☒ the claims, Nos. 27 to 39
- ☐ the drawings, sheets/fig.

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.1 G and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/AU02/00867

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims 1 to 26	YES
	Claims nil	NO
Inventive step (IS)	Claims 1 to 26	YES
	Claims nil	NO
Industrial applicability (IA)	Claims 1 - 26	YES
	Claims nil	NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

- D1 EP 140632 B1 to Castex Products Limited 8 May 1985
D2 US 5698210 to Richard Levy 16 December 1997
D3 EP 990450 A2 to Ivy Animal Health Inc. 5 April 2000
D4 WO 01/37811 A1 Akzo Nobel N.V 31 May 2001
D5 WO 01/49269 A1 to Shin Poong Pharmaceutical Co. Ltd 12 July 2001
D6 WO 94/27598 A1 to Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation et al, 8 December 1994.
D7 (New Citation) US 6 083 519 to Phillippe Jeannin, 4 July 2000.

The claims of the present application generally define treatment for external parasites with implants containing multiple sustained release pellets which provide zero order release of effective levels of an active agent.

The closest prior art appears to be D3 and D4 disclosing treatment for external parasites with implants containing multiple sustained release pellets. These formulations are not disclosed as having zero order release characteristics, and it is not clear from the disclosures that the structures of the prior art pellets are the same as in the present application.

The claims of the present application are novel and inventive in comparison.

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Artículo 36 y Regla 70 PCT)

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado M80324852:PJW:ag	PROCEDIMIENTO POSTERIOR véase comunicación sobre el envío del informe de examen preliminar internacional (Formulario PCT/IPEA/416)	
No. Solicitud Internacional PCT/AU02/00867	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 1 de julio de 2002	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 4 de julio de 2001
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o Clasificación Nacional e IPC Int. Cl. ⁷ A61K 47/14, 31/7048, A61P 33/10		
Solicitante Smart Drug System Inc et al		

1.	Este informe de examen preliminar internacional fue elaborado por la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante según Artículo 36.
2.	Este INFORME comprende un total de 3 hojas, inclusive esta portada
☒	Además se adjuntan ANEXOS al informe; en este caso se trata de hojas con descripciones, reivindicaciones y/o dibujos, que se modificaron y que sirven de base a este informe, y/o hojas con correcciones efectuadas por esta oficina (véase Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones administrativas al PCT).
Estos anexos comprenden en total de 5 hoja(s).	
3.	Este informe contiene datos con respecto a los siguientes puntos:
I	☒ Base del informe
II	☐ Prioridad
III	☐ Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial
IV	☐ Uniformidad deficiente de la invención
V	☒ Declaración justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones que sustentan esta declaración
VI	☐ Ciertos documentos enumerados
VII	☐ Ciertas deficiencias del registro internacional
VIII	☐ Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición 3 de Febrero de 2003	Fecha de la conclusión de este informe 1 de Septiembre de 2003
Nombre y dirección postal de la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional IPEA AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pct@ipaustalia.gov.au Fax No. (02) 6285 3929	Empleado Autorizado K.G. ENGLAND Teléfono No. (02) 6283 2292

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. **1**
PCT/AU02/00867 **XX**

I. Base del Informe

1. Con respecto a los elementos de la solicitud internacional:*

- ☐ la solicitud internacional tal como se radicó originalmente
- ☒ la descripción: páginas **1 a 21**, como se radicarón originalmente
páginas , radicadas con la petición
páginas , recibido el con la carta de
- ☒ las reivindicaciones: páginas , como se radicarón originalmente
páginas , como se modificaron (junto con cualquier declaración) bajo artículo 19
páginas , radicadas con la petición
páginas **22 a 26**, recibidas el **25 de junio de 2003** con la carta de **24 de junio de 2003**
- ☐ los dibujos: páginas , como se radicarón originalmente
páginas , radicadas con la petición
páginas , recibido el con la carta de
- ☐ la parte del listado de secuencias de la descripción:
páginas , como se radicarón originalmente
páginas , radicadas con la petición
páginas , recibido el con la carta de

2. En lo concerniente al idioma, todos los elementos indicados más arriba estuvieron a disposición de la administración o le fueron enviados en el idioma en el cual se radicó la solicitud internacional, salvo indicación en contrario consignada bajo este punto. Estos elementos estuvieron a disposición de la administración o le fueron enviados en el idioma siguiente que es:

- ☐ el idioma de una traducción enviada para efectos de la búsqueda internacional (según la regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de publicación de la solicitud internacional (según la regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de la traducción enviada para efectos del examen preliminar internacional (según la regla 55.2 y/o 55.3).

3. En lo que concierne a la secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos divulgados en la solicitud internacional (en caso dado), el examen preliminar internacional se llevó a cabo sobre la base del listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional, por escrito.
- ☐ radicado con la solicitud internacional, en formato de lectura por computador.
- ☐ remitido posteriormente a la administración, por escrito.
- ☐ remitido posteriormente a la administración, en formato de lectura por computador.
- ☐ se ha prestado la declaración, según la cual el listado de secuencias por escrito y suministrado posteriormente no va más allá de la divulgación hecha en la solicitud tal como se radicó.
- ☐ se ha prestado la declaración, según la cual las informaciones registradas en formato de lectura por computador son idénticas a las de los listados de secuencias, presentados por escrito.

4. ☒ Las modificaciones han acarreado la anulación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☒ las reivindicaciones, Nos. **27 a 39**
- ☐ los dibujos, hojas/fig.

5. ☐ El presente informe se preparó sin tener en cuenta (algunas de) las modificaciones, que se consideraron que van más allá de la exposición de la invención tal como se radicó según se indica a continuación en el Cuadro Suplementario (regla 70.2 (c)).**

* *Hojas intercambiables, que se presentaron a la Oficina de Radicación con base en una solicitud según Artículo 14, se consideran en el marco de este informe como "presentadas inicialmente" y no se le adjuntan porque no contienen ningún tipo de modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17).*

** *Toda hoja intercambiable que incluya modificaciones de esta índole debe indicarse en el punto 1 y anexarse al presente informe.*

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.

PCT/AU02/00867

V. Declaración motivada según el artículo 36(2) en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. DECLARACIÓN

Novedad (N)	Reivindicaciones 1 a 26	SI
	Reivindicaciones Ninguna	NO
Actividad Inventiva (IS)	Reivindicaciones 1 a 26	SI
	Reivindicaciones Ninguna	NO
Posibilidad de Aplicación Industrial (IA)	Reivindicaciones 1 - 26	SI
	Reivindicaciones Ninguna	NO

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

- D1 EP 140632 B1 a Castex Products Limited, 8 de mayo de 1985
- D2 US 5698210 a Richard Levy, 16 de diciembre de 1997
- D3 EP 990450 A2 a Ivy Animal Health Inc., 5 de abril de 2000
- D4 WO 01/37811 A1 Akzo Nobel N.V., 31 de mayo de 2001
- D5 WO 01/49269 A1 a Shin Poong Pharmaceutical Co. Ltd., 12 de julio de 2001
- D6 WO 94/27598 A1 a Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation et al, 8 de diciembre de 1994
- D7 (Nueva Cita) US 6 083 519 a Phillipe Jeannin, 4 de julio de 2001

Las reivindicaciones de la presente solicitud definen generalmente el tratamiento para parásitos externos con implantes que contienen múltiples comprimidos de liberación sostenida los cuales proporcionan liberación de orden cero de niveles efectivos de un agente activo.

El arte previo más próximo parece ser D3 y D4 que divulgan un tratamiento para parásitos externos con implantes que contienen múltiples comprimidos de liberación sostenida. Estas formulaciones no se divulgan como teniendo características de liberación de orden cero, y no es claro a partir de las divulgaciones que las estructuras de los comprimidos del arte previo son las mismas que en la presente solicitud.

En comparación, las reivindicaciones de la presente solicitud son novedosas e inventivas.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/AU02/00867

AT 26

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int. Cl. ⁷ A61K 47/14, 31/7048, A61P 33/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC, AS ABOVE		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
AU, IPC, AS ABOVE		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
Derwent World Patent Index: controlled/sustained release, mini tablet/implant, parasit*, anthelmint*, rod, capsule		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 140632 B1 (Carter Products Limited) 8 May 1985. See page 2, column 2 line 40, the figures and claims.	14, 15
X	US 5698210 (Richard Levy) 16 December 1997. See column 2 lines 54 to column 6 line 63, the examples and claims.	1, 2, 4
X	EP 990450 A2 (Ivy Animal Health Inc.) 5 April 2000. See paragraphs 8, 9, 16, and the claims.	1-12, 23-26, 28-32, 34-36, 39
Y		1-12, 34-39
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C ☒ See patent family annex		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 August 2002		Date of mailing of the international search report 4 SEP 2002
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WOODEN ACT 2686, AUSTRALIA E-mail address: pat@ipaustralia.gov.au Facsimile No. (02) 6285 3929		Authorized officer  K.G. ENGLAND Telephone No : (02) 6283 2292

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/AU02/00867026
ax

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/37811 A1 (Akzo Nobel N.V.) 31 May 2001 See page 3 line 9 to 24, page 6 line 15 - page 7 line 15, the examples and claims.	1-12, 14-18, 23-26, 28-32, 34-36, 39
Y		1-36
X	WO 01/49269A1 (Shin Poong Pharmaceutical Co, Ltd.) 12 July 2001 See pages 3-5, the examples and claims	14
A	WO 94/27598 A1 (Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation et al) 8 December 1994	

(1)

Form PCT/ISA/210 (continuation of Box C) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.
PCT/AU02/00867

28
28

This Annex lists the known "A" publication level patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for those particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document Cited in Search Report				Patent Family Member			
EP	140632	AU	34590/84	NO	844261	NZ	209913
		US	4578263	ZA	8408078		
US	5698210	AU	53640/96	CA	2215377	EP	814659
		WO	9628973	US	6391328	US	6337078
		US	5846553	US	5858384	US	5858386
		US	5885605	US	5902596	US	6001382
		US	6335027	US	6346262	US	6350461
		US	6387386				
EP	990450	AU	48737/99	BR	9904379	US	2001049489
		ZA	9906060				
WO	200137811	AU	200015560				
WO	200149269	AU	200122345				
WO	9427598	AU	67902/94	BR	9406627	CA	2163455
		EP	705101	NZ	266408	US	5840324
		ZA	9403647				
END OF ANNEX							

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty.

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only		
Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference M80324852
International application No. PCT/AU02/00867	International filing date (day/month/year) 1/07/02 1 July 2002	(Earliest) Priority date (day/month/year) 4/07/01 4 July 2001
Title of invention Treatment of parasitic disease		
Box No. II APPLICANT(S)		
Name and address: (Family name followed by given names; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) SMART DRUG SYSTEMS INC 181 South Broad Street Suite 102 Pawcatuck CT 06379 United States of America		Telephone No.:
		Facsimile No.:
		Teleprinter No.:
		Applicant's registration No. with the office
State (that is, country) of nationality: United States		State (that is, country) of residence: United States
Name and address: (Family name followed by given names; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) MARTINOD, Serge, R. 37 Skyline Drive Groton CT 06340-5427 United States of America		
State (that is, country) of nationality: United States		State (that is, country) of residence: United States
Name and address: (Family name followed by given names; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) BRANDON, Malcolm 8 Tanam Court Rusleen, Victoria 3105 Australia		
State (that is, country) of nationality: Australia		State (that is, country) of residence: Australia
☐ Further applicants are indicated on a continuation sheet.		

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representative
 and ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.
☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.
☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

Freehills Carter Smith Beadle
 Level 43
 101 Collins Street
 Melbourne, VIC 3000
 AUSTRALIA

Telephone No.:

(613) 9288 1577

Facsimile No.:

(613) 9288 1567

Teleprinter No.:

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION**Statement concerning amendments:**

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filed

the description ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 34

the claims ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)

☐ as amended under Article 34

the drawings ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.

3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). (This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: ENGLISH

☒ which is the language in which the international application was filed.

☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.

☐ which is the language of publication of the international application.

☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary application.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

102
101

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Item No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | | |
|----|---|---|--------|
| 1. | translation of international application | : | sheets |
| 2. | amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. | copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. | copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. | letter | : | sheets |
| 6. | other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only
received not received

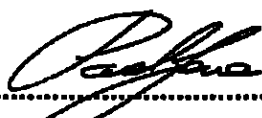
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|--|
| 1. ☐ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ other (specify): |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number if any | |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand)


.....
Paul Jones, Authorised Agent for and on behalf of
the applicants

For International Preliminary Examining Authority use only

- | | |
|--|---|
| 1. Date of actual receipt of DEMAND: | |
| 2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b): | |
| 3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. | ☐ The applicant has been informed accordingly. |
| 4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5. | |
| 5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82. | |

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

157 102

PCT REQUEST

M80324852

Original (for SUBMISSION) - printed on 01.07.2002 03:27:08 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.06.2002)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	Australian Patent Office (RO/AU)
0-7	Applicant's or agent's file reference	M80324852
I	Title of invention	TREATMENT OF PARASITIC DISEASE
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	SMART DRUG SYSTEMS INC
II-5	Address:	181 South Broad Street Suite 102 Pawcatuck, CT 06379 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	n/a
II-9	Facsimile No.	n/a
II-10	e-mail	n/a
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	MARTINOD, Serge, R.
III-1-5	Address:	37 Skyline Drive Groton, CT 06340-5427 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

PCT REQUEST

2/4

M6G324852

Original (for SUBMISSION) - printed on 01.07.2002 03:27:06 PM

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	BRANDON, Malcolm
III-2-5	Address:	8 Tanami Court Bulleen, Victoria 3105 Australia
III-2-6	State of nationality	AU
III-2-7	State of residence	AU
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name	FREEHILLS CARTER SMITH BEADLE
IV-1-2	Address:	Level 43 101 Collins Street Melbourne, Victoria 3000 Australia
IV-1-3	Telephone No.	(613) 9288 1577
IV-1-4	Facsimile No.	(613) 9288 1567
IV-1-5	e-mail	mail@fcsb.com.au
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW NX SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD NG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZM ZW

105
104

PCT REQUEST

M80324862

Original (for SUBMISSION) - printed on 01.07.2002 03:27:08 PM

V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.8(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-8 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 18 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.		
V-8	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE	
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	04 July 2001 (04.07.2001)	
VI-1-2	Number	PR6105	
VI-1-3	Country	AU	
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VII-1	International Searching Authority Chosen	Australian Patent Office (ISA/AU)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	4	-
IX-2	Description	21	-
IX-3	Claims	6	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	32	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	

10/195

PCT REQUEST

4/4

M80324852

Original (for SUBMISSION) - printed on 01.07.2002 03:27:08 PM

X-1	Signature of applicant, agent or common representative	
X-1-1	Name	FREEHILLS CARTER SMITH BEADLE
X-1-2	Name of signatory	Paul W Jones
X-1-3	Capacity	Authorised Agent for and on behalf of the applicants

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/AU
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

106

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	(X)
MODELO DE UTILIDAD	()	(X)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(X)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(X)
- Descripción de la invención.	()	(X)
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(X)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	(X)
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Edwin Novaro

Fecha: 23-12-2003

PETITORIO

AS: 92.906

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 112111 00

MANIPULACION 1 04112111 00000000
Fecha (MES): 12-12-2003
Tramite: 1-112111-001111 4/9 1002 MES: 111 1002111111
Superintendencia de Industria y Comercio

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

FECHA RAD 23-12-2003 PCT EXPEDIENTE 03-112111

FECHA ENTRADA EN FASE NACIONAL 04-02-2004

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SMART DRUG SYSTEMS INC.

Dirección: 181 Sout Broad Street, Suite 102,
Pawcatuck CT 06379, Estados Unidos de América
Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos
Lugar de Constitución: Estados Unidos
Teléfono: Fax
E-mail

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE

Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9

Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700
E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 170.322 TP 1003

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Serge R. Martinod, Malcolm Brandon

Dirección: 37 Skyline Drive, Groton, CT 06340-5427, US; 8 Tanami Court, Bulleen, VIC
3105, Australia

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América y Australia (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/AU02/00867 Fecha 01-07-2002

Publicación Internacional No. WO 03/004059 A1 Fecha 16-01-2003

Título (54): TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD PARASITARIA

7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/3048 , 49/14

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de
Origen

AU

(32) Fecha

04-07-2001

(31) Número de Solicitud

PR 6105

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un agente anti-parasitario en una forma de liberación sostenida en el tratamiento de infecciones ectoparasitarias, en donde el agente anti-parasitario se provee en un aparato de liberación sostenida que incluye una pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida; incluyendo cada mini-implante o comprimido

una capa interna que contiene un activo anti-parasitario; y

una capa externa impermeable al agua;

siendo cada implante de tamaño insuficiente individualmente para proporcionar un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano de activo anti-parasitario para protección contra infecciones ectoparasitarias;

proporcionando el aparato de liberación sostenida, en uso, liberación de orden cero de activo anti-parasitario en, pero sin alcanzar niveles tóxicos nocivos.

2. Uso de acuerdo con Reivindicación 1, en donde el agente anti-parasitario incluye una lactona macrocíclica o regulador de crecimiento de insectos, o mezclas de los mismos.

3. Uso de acuerdo con Reivindicación 2, en donde la lactona macrocíclica se selecciona de una o más del grupo conformado por ivermectina, moxidectina, eprinomectina y doramectina.

4. Uso de acuerdo con Reivindicación 1, en donde el agente anti-parasitario provee protección a animales contra infecciones ectoparasitarias sin alcanzar niveles tóxicos nocivos.

5. Uso de acuerdo con Reivindicación 4, en donde el agente anti-parasitario en una forma de liberación sostenida provee protección concomitantemente contra infecciones ectoparasitarias y endoparasitarias.

HOJA MODIFICADA
IPEA/AU

110 189

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE ☒ PCT /AU02/00867 MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

SOLICITANTE/S. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES SMART DRUG SYSTEMS INC.

DOMICILIO PAWCATUCK, CT 06379, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

APODERADO RAMIRO CASTRO DUQUE

TITULO TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD PARASITARIA

EXPEDIENTE No. 03-11211 CLASIFICACION A61K 8/7048, 27/14

CERTIFICADO No. 23-12-03 FECHA DE SOLICITUD 23-12-03 ROLLO MICROFILM

PRORROGA FECHA DE CONCESION VIGENCIA DESDE HASTA

TRASPASO A CAMBIO DE NOMBRE

INVENTOR (ES) SERGE R. MARTINOD, MALCOLM BRANDON

OTROS PCT/AU02/00867 01-07-2002 CAP 2

OFICINA DE COMUNICACIONES

110

	PC1 / AVOZ / 00863
21	03-112111
22	23-12-2003
31	PR 6125
32	04-07-2001
33	AU
51	ABIK 21/7048, 43/14
74	Lamiro Castro Pug
72	MARTINO, Serge ; Ben
71	SMART PUG SYSTEMS
54	TITULO

1. Uso de un agente anti-parasitario en una forma de liberación sostenida en el tratamiento de infecciones ectoparasitarias, en donde el agente anti-parasitario se provee en un aparato de liberación sostenida que incluye una pluralidad de mini-implantes o comprimidos de liberación sostenida; incluyendo cada mini-implante o comprimido una capa interna que contiene un activo anti-parasitario; y una capa externa impermeable al agua; siendo cada implante de tamaño insuficiente individualmente para proporcionar un nivel sanguíneo umbral deseado determinado de antemano de activo anti-parasitario para protección contra infecciones ectoparasitarias; proporcionando el aparato de liberación sostenida, en uso, liberación de orden cero de activo anti-parasitario en, pero sin alcanzar niveles tóxicos nocivos.
2. Uso de acuerdo con Reivindicación 1, en donde el agente anti-parasitario incluye una lactona macrocíclica o regulador de crecimiento de insectos, o mezclas de los mismos.
3. Uso de acuerdo con Reivindicación 2, en donde la lactona macrocíclica se selecciona de una o más del grupo conformado por ivermectina, moxidectina, eprinomectina y doramectina.
4. Uso de acuerdo con Reivindicación 1, en donde el agente anti-parasitario provee protección a animales contra infecciones ectoparasitarias sin alcanzar niveles tóxicos nocivos.
5. Uso de acuerdo con Reivindicación 4, en donde el agente anti-parasitario en una forma de liberación sostenida provee protección concomitantemente contra infecciones ectoparasitarias y endoparasitarias.

LDO



442
111

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado
SMART DRUG SYSTEMS INC

Oficio N° 00728

ASUNTO:	Radicación N°	03-112111
	Solicitud Internacional	PCT/AU2002/00867
	Fecha inicio fase nacional	04/02/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	002

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ❑ La solicitud no contiene la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT).
- ❑ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).
- ❑ La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.
- ❑ El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

243
112



ALIX CARMENZA GESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento 2004 fue notificado por fijación en lista de
fecha 23 ENE. 2004

202056