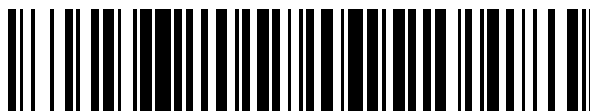


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 120**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A01N 1/00 (2006.01)

A61K 31/365 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2006 E 06838906 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.11.2014 EP 1957040**

54 Título: **Composiciones no acuosas de bencimidazol**

30 Prioridad:

06.12.2005 US 742724 P

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

20.01.2015

73 Titular/es:

**ZOETIS W LLC (100.0%)
100 Campus Drive
Florham Park NJ 07932, US**

72 Inventor/es:

**HAYES, JON C.;
GUIDO, DEBORA L. y
ZUPAN, JACOB A.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 527 120 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones no acuosas de bencimidazol

Antecedentes de la invención

Los bencimidazoles son la mayor familia química usada para tratar enfermedades endoparasitarias en animales domésticos. Se caracterizan por un amplio espectro de actividad y un amplio margen de seguridad. Su alto grado de eficacia y su baja toxicidad se buscan a menudo en la práctica agronómica. Sin embargo, son escasamente solubles en agua y se administran generalmente por vía oral en forma de una suspensión o pasta o mediante inyección intrarruminal. Aunque la administración oral de bencimidazoles en rumiantes y caballos es particularmente eficaz, una formulación de suspensión o pasta generalmente causa problemas de fabricación, almacenamiento y estabilidad. Además, a menudo es deseable combinar el bencimidazol con una lactona macrocíclica para ampliar el espectro de parásitos combatidos e incluir ectoparásitos y los endoparásitos que no cubre el bencimidazol. Sin embargo, la estabilidad física y química de la lactona macrocíclica puede verse comprometida en una formulación habitual de suspensión o pasta.

Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar una composición veterinaria oral eficaz que contenga un bencimidazol y una lactona macrocíclica, que sea una solución transparente homogénea estable.

Es otro objetivo de la invención proporcionar un procedimiento para la prevención, tratamiento y combate de infección o infestación endo y ectoparasitaria en un animal, particularmente un animal homeotermo.

Otros objetivos y características de la invención serán más evidentes a partir de la descripción detallada que se expone a continuación en el presente documento.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona una composición veterinaria estable, no acuosa, oral que comprende uno o más tensioactivos en una cantidad de un 2,5 % p/v a un 60 % p/v, un aceite farmacéuticamente aceptable en una cantidad de un 25-65 % p/v, un disolvente miscible con agua que es un alquilenglicol; un polialquilenglicol o un alcohol o una mezcla de los mismos, y una cantidad eficaz de cada uno de un bencimidazol o tiofanato o febantel o netobimina y una lactona macrocíclica, siendo la composición una solución no acuosa.

También se proporciona la composición de acuerdo con la presente invención para su uso en el tratamiento y el combate de infección o infestación endo y ectoparasitaria en un animal homeotermo mediante administración oral y un procedimiento para la preparación de una composición parasitocida veterinaria oral no acuosa.

Descripción detallada de la invención

Los bencimidazoles se usan para tratar enfermedades endoparasitarias en animales domésticos y se caracterizan por un amplio espectro de actividad y baja toxicidad. Los bencimidazoles de interés actual incluyen tiabendazol, cambendazol, parabendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, oxibendazol, albendazol, sulfóxido de albendazol, tiofanato, febantel, netobimina, y triclabendazol. A menudo es deseable administrar el compuesto de bencimidazol en combinación con una lactona macrocíclica tal como milbemicina D; avermectina; ivermectina; abamectina; doramectina; moxidectina o similar para aumentar el espectro de los parásitos que se van a combatir. Los bencimidazoles y las lactonas macrocíclicas ofrecen un combate de parásitos complementario en los animales homeotermos. Por ejemplo, el triclabendazol es activo frente a trematodos hepáticos pero no frente a nematodos o ectoparásitos y la moxidectina es activa frente a nematodos y ectoparásitos, pero es menos activa como trematodicida.

Idealmente, las composiciones veterinarias que contienen tanto un bencimidazol como una lactona macrocíclica deberían ser estables, biodisponibles y de fácil administración. Debido a que los bencimidazoles tienen una solubilidad limitada en agua, a menudo se formulan en forma de suspensiones o pastas. Sin embargo, las composiciones de suspensión y pasta exhiben frecuentemente aglutinación y sedimentación que originan problemas de fabricación, almacenamiento y estabilidad. Además, con el fin de obtener la suficiente biodisponibilidad, generalmente se requiere la micronización del bencimidazol en el procedimiento de formulación de una suspensión o pasta. Además, las formulaciones de pasta pueden retener su estructura y a menudo se escupen de la boca del animal. En el documento WO0074489 A1 se desvelan paciones que comprenden antihelmínticos de bencimidazol y lactonas macrocíclicas.

Sorprendentemente, los inventores han descubierto que un bencimidazol y una lactona macrocíclica se pueden formular en forma de una solución transparente, homogénea y no acuosa adecuada para administración oral a un animal homeotermo. De forma ventajosa, la composición de la invención es autoemulsionante de modo que el principio activo de bencimidazol no precipita en el estómago sino que permanece biodisponible. Dado que el bencimidazol permanece en solución, no se requiere micronización en la preparación de la composición de la invención. La composición veterinaria oral de la invención comprende uno o más tensioactivos en una cantidad de un 2,5 % p/v a un 60 % p/v, un aceite farmacéuticamente aceptable en una cantidad de un 25-65 % p/v, un

disolvente miscible en agua que es un alquilenglicol; un polialquilenglicol o un alcohol o una mezcla de los mismos, y una cantidad eficaz de cada uno de un bencimidazol o tiofanato o febantel o netobimina y una lactona macrocíclica, siendo la composición una solución no acuosa.

5 Tensioactivos adecuados para su uso en la composición de la invención incluyen tensioactivos no iónicos tales como monolaurato de sacarosa, monooleato de sorbitán o polisorbato 80; hidroxiestearato de polietilenglicol 660; polioxil 35 aceite de ricino; PEG-60 aceite de ricino hidrogenado o similares, o una mezcla de los mismos, preferentemente ésteres de ácidos grasos de sorbitán, más preferentemente monooleato de sorbitán o polisorbato 80 o una mezcla de los mismos.

10 Son disolventes miscibles con agua para su uso en la composición de la invención alcoholes tales como alcohol bencílico, etanol, o similares; polialquilenglicoles tales como polietilenglicol, alquilenglicoles tales como propilenglicol, preferentemente alcoholes, polietilenglicol, propilenglicol o una mezcla de los mismos, más preferentemente alcohol bencílico, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, o una mezcla de los mismos.

15 Aceites adecuados para su uso en la composición de la invención incluyen aceites farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, triglicérido caprílico/cáprico, o similares, preferentemente dicaprilato/dicaprato de propilenglicol.

Bencimidazoles adecuados para su uso en la composición de la invención incluyen tiabendazol, cambendazol, parbendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, oxibendazol, albendazol, sulfóxido de albendazol, o triclabendazol, preferentemente triclabendazol. También son adecuados tiofanato, febantel y netobimina para su uso en la invención.

20 Lactonas macrocíclicas adecuadas para su uso en la composición de la invención incluyen milbemicina D, avermectina, ivermectina, abamectina, doramectina o moxidectina, preferentemente moxidectina.

25 Las cantidades eficaces de los compuestos de bencimidazol y lactona macrocíclica pueden variar de acuerdo con la concentración de los compuestos, el procedimiento de aplicación, el animal receptor, el parásito diana, el grado de infestación, o similares. En general, pueden ser adecuadas cantidades de aproximadamente un 2-10 % p/v, preferentemente un 3-7 % p/v, de un bencimidazol tal como triclabendazol y son adecuadas cantidades de aproximadamente un 0,01-2,0 % p/v, preferentemente un 0,05-1,0 % p/v, más preferentemente aproximadamente un 0,07-0,3 % p/v de una lactona macrocíclica tal como moxidectina.

Los tensioactivos están presentes en la composición de la invención en cantidades de un 2,5-60,0 % p/v. El aceite está presente en cantidades de un 25-65 % p/v.

30 Como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, el término "bencimidazol" indica un compuesto veterinario de la familia química del bencimidazol tal como tiabendazol, cambendazol, parbendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, oxibendazol, albendazol, sulfóxido de albendazol, o triclabendazol. Como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, la expresión "lactona macrocíclica" indica un compuesto farmacéutico de la familia de compuestos de avermectina o milbemicina incluyendo avermectinas tales como ivermectina, abamectina o doramectina y milbemicinas tales como milbemicina D o moxidectina.

35 Como se usa en el presente documento, el término "p/p" indica peso/peso, el término "p/v" indica peso/volumen, y el término "mg/kg" indica miligramos por kilogramo de peso corporal.

40 De forma ventajosa, la composición veterinaria parasitocida, estable y oral de la invención proporciona una administración fácil y una biodisponibilidad eficaz de los principios activos. Por lo tanto, la presente invención proporciona una composición de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento y el combate de infección o infestación endo y ectoparasitaria en un animal homeotermo mediante administración oral.

Ejemplos de administraciones orales adecuadas para su uso en el procedimiento de la invención incluyen sonda o administración forzada en la garganta ("drench") o cualquiera de los medios convencionales de aplicar por vía oral una composición líquida veterinaria, preferentemente una administración forzada en la garganta.

45 Animales homeotermos adecuados para su tratamiento en el procedimiento de la invención incluyen: cerdos, reses, ovejas, caballos, cabras, camellos, búfalos de agua, burros, gamos, renos, o similares, preferentemente cerdos, reses, caballos u ovejas.

50 En la práctica real, la composición de la invención se puede administrar en cantidades de dosificación de mg de principio activo por kg de peso corporal del animal receptor. Las cantidades de dosificación adecuadas para su uso en el procedimiento de la invención variarán dependiendo del modo de administración, la especie y salud del animal receptor, el parásito diana, el grado de infección o infestación, el hábitat de cría, la concentración del compuesto parasitocida adicional, y similares.

La presente invención también proporciona un procedimiento para la preparación de una composición parasitocida veterinaria oral de acuerdo con la presente invención que comprende: mezclar uno o más tensioactivos y un aceite

farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla uniforme; disolver una lactona macrocíclica en dicha mezcla para formar una solución; y mezclar dicha solución con un compuesto antihelmíntico de bencimidazol y un disolvente miscible con agua seleccionado entre un alquilenglicol; un polialquilenglicol, un alcohol y una mezcla de los mismos.

- 5 Lactonas macrocíclicas adecuadas para su uso en el procedimiento de la invención incluyen milbemicina D, avermectina, ivermectina, abamectina, doramectina, o moxidectina, preferentemente moxidectina.

Bencimidazoles adecuados para su uso en el procedimiento de la invención incluyen tiabendazol, cambendazol, parbendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, oxibendazol, albendazol, sulfóxido de albendazol, o triclabendazol, preferentemente triclabendazol. También son adecuados para su uso en la invención tiofanato, febantel y netobimina.

- 10 Para una comprensión más clara de la invención, se exponen a continuación en el presente documento los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son meramente ilustrativos y no se entiende que limiten de ningún modo el alcance o los principios subyacentes de la invención.

Ejemplo 1

Preparación de una composición oral endo y ectoparasitícida

Descripción del componente	% p/v
moxidectina	0,100
triclabendazol	5,00
PEG-35 aceite de ricino	60,00
dicaprilato/dicaprato de propilenglicol	c.s.*
alcohol bencílico	4,00

* cantidad suficiente para obtener un total de un 100 % p/v

15

Procedimiento de preparación

Se mezcla una parte de dicaprilato/dicaprato de propilenglicol con PEG-35 aceite de ricino hasta homogeneidad. La mezcla se trata con alcohol bencílico, seguido de moxidectina y se agita hasta que se completa la disolución. La solución se trata lentamente con triclabendazol y se mezcla hasta que se completa la disolución. Se añade la parte restante de dicaprilato/dicaprato de propilenglicol y se continúa la mezcla hasta que se obtiene una solución homogénea transparente.

20

Ejemplos 2-4

Preparación de composiciones orales endo y ectoparasitícidas

Usando básicamente el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente en el presente documento en el Ejemplo 1, se preparan las composiciones que se muestran a continuación.

25

Descripción del componente	Ej. 2 % p/v	Ej. 3 % p/p	Ej. 4 % p/p
moxidectina	0,100	0,100	0,100
tiabendazol	5,00	5,00	5,00
monooleato de sorbitán	5,00	5,00	2,5
PEG-35 aceite de ricino	40,00	--	--
polisorbato 80	--	40,00	30,00
dicaprilato/dicaprato de propilenglicol	c.s.*	c.s.*	c.s.*
alcohol bencílico	4,00	4,00	4,00

* cantidad suficiente para obtener un total de un 100 % p/v

Ejemplo 5**Preparación de composiciones endo y ectoparasitcidas**

Descripción del componente	% p/v
moxidectina	0,100
triclabendazol	5,00
monolaurato de sacarosa	10,00
etanol	20,00
PEG 400	c.s.*

* cantidad suficiente para obtener un total de un 100 % p/v

Procedimiento de preparación

- 5 Se añade lentamente monolaurato de sacarosa al etanol y se mezcla hasta que se completa la disolución. Se añade moxidectina y la solución se agita hasta que se completa disolución. Se añade una parte de PEG 400 y la mezcla se agita hasta que la solución es homogénea y, a continuación, se añade lentamente triclabendazol y se continúa la agitación hasta que se completa la disolución. Se añade la parte restante de PEG 400 y la mezcla resultante se agita hasta que se obtiene una solución homogénea transparente.

10 Ejemplo 6**Evaluación de los niveles en plasma de las composiciones de ensayo**

- 15 En esta evaluación, se administraron por vía oral a ovejas las composiciones de ensayo preparadas en los Ejemplos 1-5 y una suspensión convencional que contenía moxidectina/triclabendazol. Se extrajeron muestras de sangre durante el transcurso de 29 horas después del tratamiento y se analizaron en busca de metabolitos de triclabendazol y moxidectina. Los niveles en sangre para los compuestos ensayados de las composiciones 1-5 fueron aproximadamente iguales o mayores que los niveles para la composición de suspensión convencional.

REIVINDICACIONES

1. Composición veterinaria oral que comprende:
 - una cantidad eficaz de un compuesto antihelmíntico de bencimidazol, o tiofanato, febantel o netobimina;
 - una cantidad eficaz de una lactona macrocíclica;
 - 5 uno o más tensioactivos en una cantidad de un 2,5 % p/v a un 60 % p/v;
 - un aceite farmacéuticamente aceptable en una cantidad de un 25-65 % p/v; y
 - un disolvente miscible con agua, siendo el disolvente miscible en agua un alquilenglicol; un polialquilenglicol o un alcohol o una mezcla de los mismos, siendo la composición una solución no acuosa.
- 10 2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 en la que dicho bencimidazol es tiabendazol; cambendazol; parbendazol; mebendazol; fenbendazol; oxfendazol; oxibendazol; albendazol; sulfóxido de albendazol; o triclabendazol.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 en la que dicho bencimidazol es triclabendazol.
4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la que la lactona macrocíclica es milbemicina D; avermectina; ivermectina; abamectina; doramectina o moxidectina.
- 15 5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la que dicha lactona macrocíclica es moxidectina.
6. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la que el aceite es dicaprilato/dicaprato de propilenglicol.
- 20 7. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende de un 2 a un 10 % p/v de un bencimidazol y de un 0,01 a un 2,0 % p/v de una lactona macrocíclica.
8. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento y el combate de infección o infestación endo y ectoparasitaria en un animal homeotermo mediante administración oral.
9. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, composición que, para su uso en dicho procedimiento de tratamiento y combate, se administra por sonda o administración forzada en la garganta ("drench").
- 25 10. La composición de acuerdo con la reivindicación 8 o la reivindicación 9, seleccionándose para su uso en dicho procedimiento de tratamiento y combate dicho animal entre cerdos; reses; caballos y ovejas.
11. Un procedimiento para la preparación de una composición de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:
 - mezclar uno o más tensioactivos y un aceite farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla uniforme;
 - disolver una lactona macrocíclica en dicha mezcla para formar una solución; y mezclar dicha solución con un
 - 30 compuesto antihelmíntico de bencimidazol, o tiofanato o febantel o netobimina y un disolvente miscible con agua seleccionado entre un alquilenglicol; un polialquilenglicol, un alcohol y una mezcla de los mismos.
12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13 en el que dicho bencimidazol es triclabendazol.
13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12 en el que la lactona macrocíclica es moxidectina.