



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 314 235**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 31/609 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03755163 .7**

96 Fecha de presentación : **12.05.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1503733**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.02.2005**

54 Título: **Composiciones orales aceitosas antiparasitarias.**

30 Prioridad: **14.05.2002 FR 02 05899**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2009

73 Titular/es: **VIRBAC S.A.**
1ère avenue 2065 m, L.I.D.
F-06510 Carros, FR
Janssen Pharmaceutica N.V.

72 Inventor/es: **Derrieu, Guy;**
Delhom, Nathalie y
De Spiegeleer, Bart

74 Agente: **Martín Santos, Victoria Sofía**

ES 2 314 235 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).

ES 2 314 235 T3

DESCRIPCIÓN

Composiciones orales aceitosas antiparasitarias.

5 La presente invención se refiere a nuevas composiciones, en particular a composiciones destinadas a una administración oral para usar en veterinaria, constituidas por un vehículo aceitoso y al menos un compuesto elegido entre las lactonas macrocíclicas, en solución, en asociación con al menos un compuesto elegido entre el closantel y sus sales, en suspensión, siendo estas composiciones además física y químicamente estables.

10 Las composiciones antiparasitarias veterinarias deben estar adaptadas para combatir los endoparásitos así como los ectoparásitos patógenos que se encuentran en los animales de ganadería y de producción, pero también en los animales de zoológico, animales de laboratorio, animales para la experimentación y animales de compañía. Se pueden citar a modo de ejemplos particulares los animales bovinos, equinos, ovinos, caprinos, porcinos o también los camélidos, burros, gamos, renos, búfalos, aves de corral, avestruces, animales de compañía perros o gatos.

15 Los parásitos patógenos incluyen platelmintos tales como los cestodos y trematodos, nematelmintos tales como nematodos y acantocéfalos, o también los artrópodos. Estos parásitos están ampliamente extendidos en el reino animal. El desarrollo parasitario necesita el paso por diferentes fases, huevo - larvas - inmaduros - adultos, y la penetración en diferentes tejidos de los huéspedes que conlleva síntomas clínicos de la enfermedad parasitaria. Tanto durante las fases clínicas como las subclínicas, estas infestaciones parasitarias crean problemas considerables, sobre todo a los animales jóvenes que a menudo son inmunodeficientes, sin olvidar la posible transmisión de los parásitos al hombre. Por lo tanto, es necesario disponer de tratamientos para curar a los animales con parásitos, pero también para prevenir las infestaciones de los animales sanos. Todas estas enfermedades tienen consecuencias zootécnicas negativas en los animales de producción, tales como la reducción de los rendimientos de carne, reducción de la producción láctea, de huevos, lanas, pieles y cueros, y a veces conllevan la pérdida de animales.

20 Los principios activos antiparasitarios que existen tienen actividades diferentes con respecto a los parásitos considerados. Además, es conveniente disponer de composiciones que asocien diferentes principios activos eficaces contra diferentes parásitos que puedan infestar un mismo animal, de forma que se aumente el espectro de actividad de la composición en relación a una composición que contuviera un solo principio activo. Es interesante, por ejemplo, poder disponer de una composición oral que asocie al menos un compuesto con acción nematodocida con al menos un compuesto con acción trematodocida en el caso de infestaciones concomitantes del animal por parásitos patógenos nematodos (por ejemplo del género *Cooperia* spp. o *Haemonchus* spp. o *Dictyocaulus* spp.) y duelas (por ejemplo *Fasciola hepatica*). Las composiciones entonces son activas contra todas o contra diferentes etapas del desarrollo de un gran número de parásitos. Por otro lado, los espectros de acción individuales de cada uno de los principios activos asociados pueden superponerse, permitiendo así que la composición sea más eficaz en el tratamiento de parásitos sensibles a la vez a los diferentes principios activos. Al combatir los endoparásitos y ectoparásitos patógenos, se pretende prevenir o reducir la enfermedad parasitaria, la mortalidad y las reducciones de rendimiento (por ejemplo, en la producción de carne, leche, lana, huevos, etc.), de modo que el uso de las composiciones consideradas permita una gestión más sencilla y económica de los animales. Sin embargo, es importante que las composiciones sean de uso práctico para la persona que administra el tratamiento.

30 Para esto, las composiciones orales bebibles están particularmente adaptadas a la administración de tratamientos medicamentosos, en particular en corderos y animales bovinos. Dicha composición debe ser estable, fácil de conservar, transportar y administrar a los animales, en particular debe ser bien aceptada por el animal.

35 Por lo tanto, en el campo de la veterinaria se necesitan tratamientos eficaces que tengan un amplio espectro de actividad, que sean prácticos de manipular y de administrar al animal, que sean bien aceptados por el animal y que tengan una estabilidad suficiente para permitir una buena conservación de la composición durante una duración de al menos dos años.

40 En este contexto, es muy interesante disponer de una composición que asocie una lactona macrocíclica tal como una avermectina (como por ejemplo la ivermectina) cuyas propiedades nematodocidas (o antiparasitarias) son muy usadas desde hace mucho tiempo en el campo de la veterinaria, y el closantel o una de sus sales cuyas propiedades contra las duelas, por la actividad contra los trematodos, también se usa mucho en el campo de la veterinaria. Esta composición debe poder administrarse fácilmente a los animales por vía oral y debe ser estable.

45 También es importante que la composición oral sea bien tolerada por el animal y no sea tóxica para el animal, para la persona que administra el tratamiento, ni para el medio ambiente. Así pues, se buscará disminuir tanto como sea posible las dosis de los principios activos administrados, pero conservando una eficacia satisfactoria, de forma que la seguridad del tratamiento para el animal sea importante y que el impacto en el entorno sea lo menor posible. En efecto, se sabe que los principios activos antiparasitarios pueden ser excretados al entorno, sea en el estado nativo o en forma de productos de degradación procedentes del metabolismo del animal tratado. Por ejemplo, las heces de los animales bovinos que pastan pueden ser dispersadas por los pastos y los cultivos y ser el origen de la destrucción de organismos útiles que se encuentran en el suelo. Para un principio activo dado, las cantidades del principio activo y/o de sus metabolitos excretados en general serán tanto más importantes cuanto más elevada sea la dosis administrada al animal.

ES 2 314 235 T3

Se sabe que las lactonas macrocíclicas, como por ejemplo la ivermectina, tienen efectos negativos en el entorno, teniendo en cuenta principalmente la excreción fecal de esta familia de moléculas y de sus metabolitos, su poder antiparasitario elevado y su gran persistencia de actividad en el organismo de un animal tratado. Muchos organismos, incluso microorganismos, pero sobre todo los insectos que viven en el suelo pueden ser destruidos por estos compuestos durante periodos largos. Por lo tanto, es muy importante vigilar que las cantidades de estos compuestos o de sus metabolitos excretados en el entorno, sean lo menores posibles. Por otra parte, se sabe que el closantel o sus sales, muy usados en el campo de la veterinaria, son excretados de forma importante en las heces. Además, una composición que contenga los dos tipos de principios activos será susceptible de presentar *a priori* un impacto negativo sobre el entorno.

En el campo de la veterinaria también existe la necesidad de tratamientos eficaces que tengan un amplio espectro de actividad y una seguridad de uso incrementados con respecto al animal y al entorno que hay que satisfacer.

Las avermectinas se pueden administrar por vía oral o parenteral a los mamíferos. A menudo se usan formulaciones acuosas u orgánicas con carácter hidrófilo para administrar las avermectinas. Por otra parte, se sabe que en general son inestables y poco solubles, en particular en el agua. Sin embargo, para una administración oral de un medicamento, en general se prefieren las formulaciones acuosas ya que saben mejor, son aceptadas mejor por los animales y son menos costosas que las formulaciones no acuosas. También se han hecho esfuerzos importantes para disolver las avermectinas en formulaciones acuosas usando, por ejemplo, diferentes tensioactivos como se describe en la patente US 4.389.397. Sin embargo, debido a la insolubilidad y la inestabilidad de las avermectinas en las formulaciones acuosas, se siguen queriendo las formulaciones no acuosas. Sin embargo, las formulaciones no acuosas que se han desarrollado hasta ahora para las administraciones parenterales, en general no son conveniente para la administración oral. Por ejemplo, la patente US 4.853.372, enseña formulaciones que comprenden ivermectina disuelta en un vehículo a base de propilenglicol y glicerol formal. Dichas composiciones pueden causar irritaciones graves a los animales si se administran por vía oral, puesto que el propilenglicol es conocido por ser responsable de la ataxia y hemoglobinuria en algunos animales tales como el cordero.

La solubilidad de la ivermectina en disolventes orgánicos es variable y depende del disolvente usado.

La patente WO 97/26895 enseña, por ejemplo, que las avermectinas tienen una solubilidad satisfactoria en N-metilpirrolidona o 2-pirrolidona y sus mezclas. Son disolventes convenientes para las formulaciones de ivermectina dirigidas a una administración por inyección intramuscular, inyección subcutánea, aplicación tópica, intubación estomacal y administración oral bebible. El documento presenta en particular ejemplos de formulaciones para la administración oral que comprenden como vehículos N-metilpirrolidona al 5%, propilenglicol al 20%, polisorbato 80 al 10%, alcohol bencílico al 1,5% y el resto agua (es decir, más de 50% en v/v de agua). Dichas composiciones se presentan como que tienen una estabilidad mejorada. Sin embargo, no se proporciona ninguna medición cuantitativa de la estabilidad.

La patente US 5.756.654 enseña composiciones bebibles no acuosas que contienen compuestos de avermectinas y contienen de 30 a 45% de un aceite así como de 50 a 70% de un éster de ácido graso en el que primero se disuelve el compuesto de avermectina. El éster de ácido graso aumenta la solubilidad del compuesto de avermectina en la composición y permite ajustar la viscosidad. La composición contiene además un antioxidante soluble en aceite (0,01 a 1%) que tiene como efecto prevenir la degradación del principio activo y mejorar la estabilidad de la formulación. Sin embargo, no se indica ninguna medida cuantitativa de la estabilidad de la composición.

La solicitud internacional WO 02/04764 describe composiciones que comprenden un principio activo hidrófilo y un principio activo lipófilo en un soporte aceitoso o de agua/aceite, que comprende opcionalmente disolventes. El principio activo hidrófilo se dispersa en la composición con ayuda de tensioactivos.

La solicitud de patente EP 0617892 describe la combinación de un antibiótico y un antihelmíntico como antiparasitario. La actividad observada para esta asociación es suficientemente fuerte para permitir la reducción de la cantidad total de los productos químicos usados. Dichas composiciones se presentan como estables durante muchos años. El antibiótico preferiblemente es ivermectina y el antihelmíntico preferiblemente es closantel. Este documento da ejemplos de compuestos en medio orgánico o acuoso que se pueden administrar por vía oral. Menciona también la formulación en forma de ungüentos, lo cual supone la presencia de cuerpos grasos e indica una posible estabilidad de las composiciones durante varios años.

S. E.MARRINER y col., (*J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 10:175-179) han puesto de manifiesto la variación muy importante entre animales para la administración de la ivermectina, y lo han confirmado Q.A. McKELLAR y col., (*Vet. Parasitology*, 39, 1/2, 123-136, 1991).

Los autores de la invención han mostrado que, de forma inesperada, una composición a base de una lactona macrocíclica y closantel y/o sus sales en un vehículo aceitoso en el que la lactona macrocíclica está en solución y el closantel y/o sus sales están en suspensión, presenta, por una parte, una buena aceptabilidad por los animales cuando se administra por vía oral, y por otra parte está dotada de una estabilidad a la vez física y química superiores a las de una composición aceitosa en la que el closantel y/o sus sales estén en solución. Por último, dicha composición presenta una mejor biodisponibilidad de la lactona macrocíclica en comparación a la biodisponibilidad de la misma lactona macrocíclica cuando se usa en composiciones orales en un disolvente orgánico y/o acuoso, tal como las com-

ES 2 314 235 T3

posiciones descritas en la bibliografía, en particular las composiciones orales comerciales usadas solas en las mismas condiciones. También presentan una mejor biodisponibilidad comparado con la biodisponibilidad de la misma lactona macrocíclica cuando se formula en una composición oral orgánica asociada con closantel o sus sales. Además, el vehículo aceitoso es aceptado bien por el animal cuando se administra por vía oral. Este vehículo aceitoso permite obtener una mejor biodisponibilidad de la lactona macrocíclica en comparación con la misma asociación de principios activos en un disolvente orgánico, y el estado de no disolución del closantel en el vehículo aceitoso mejora la estabilidad de la composición y de los principios activos que encierra.

La biodisponibilidad se define como la fracción de la cantidad de compuesto activo absorbida por un organismo a partir de una composición, que llega a la circulación general, y por la velocidad a la que se produce este fenómeno. Esta fracción de dosis absorbida, esquematizada por una curva que relaciona la concentración y la cantidad absorbida por volumen sanguíneo en función del tiempo, se define, entre otros, por dos parámetros: la $C_{m\acute{a}x}$, concentración plasmática máxima, que representa un pico en la curva trazada, y por el AUC o “área bajo la curva” plasmática. Como regla general, la biodisponibilidad representada en particular por la concentración plasmática máxima, no es un valor único sino un valor que se inscribe en un dominio de concentraciones. Este dominio de concentraciones se define por su límite inferior y por su límite superior, respectivamente por el valor más pequeño conocido y por el valor más grande conocido de la concentración plasmática máxima.

Por mejor biodisponibilidad hay que entender, entre otros, que el valor de la concentración plasmática máxima está inscrito en un dominio de concentraciones bastante más estrecho que el dominio conocido. La variación menor de la $C_{m\acute{a}x}$ obtenida para las composiciones según la invención con respecto a las composiciones de la técnica anterior, permite afirmar que la biodisponibilidad de la ivermectina en las composiciones según la invención es superior a la de las composiciones de la técnica anterior.

Los autores de la invención han mostrado que, de forma inesperada, una composición a base de una lactona macrocíclica, tal como la ivermectina, y de closantel o una de sus sales tal como la sal sódica por ejemplo, en un vehículo aceitoso en el que la lactona macrocíclica está en solución y el closantel o una de sus sales están en suspensión, dada por vía oral al cordero, presenta valores de la concentración plasmática máxima de la lactona macrocíclica que delimitan un dominio de concentraciones comprendido entre 12,54 ng/ml y 21,61 ng/ml. Este dominio de concentraciones se extiende de aproximadamente el sencillo al doble, cuando lo que se conoce por los datos de la bibliografía para composiciones orales en disolvente orgánico, incluida el agua, está comprendido entre 6,4 ng/ml (R.P. GOGOLEWSKI y col., *Vet. Parasitology*, 1995, 60, 297-302) y 31,66 ng/ml (Q.A. McKELLAR y col., *Vet. Parasitology*, 39, 1/2, 123-136, 1991), es decir una horquilla de valores que va de 1 a casi 5 veces el valor mínimo.

Al depender la eficacia de un tratamiento a base de una lactona macrocíclica directamente de la biodisponibilidad del principio activo que depende ella misma de una forma general de la cantidad de principio activo en la composición, con las composiciones según la invención se puede reducir la cantidad de las lactonas macrocíclicas, componentes ecotóxicos, pero mejorando su biodisponibilidad con el fin de presentar la eficacia deseada. Así pues, en el caso de la ivermectina presentada en una composición oral aceitosa de acuerdo con la invención, para garantizar la eficacia, la cantidad normalmente aconsejada se puede reducir al menos 40%.

Además, las nuevas composiciones orales descritas, por la mejor biodisponibilidad que proporcionan y por la disminución de la dosis administrada de lactona macrocíclica, permiten disminuir el efecto nefasto sobre el entorno. Esto representa una ventaja tanto económica como ecológica.

La presente invención también tiene como objetivos poder disponer de composiciones orales aceitosas que permitan tener:

- una reducción de la cantidad de los principios activos y/o de sus metabolitos excretados al entorno, pero manteniendo una actividad antiparasitaria en el conjunto de las familias de parásitos sensibles a los principios activos de la asociación,

- una estabilidad de al menos 2 años de las composiciones orales, con el fin de conservar la eficacia óptima, es decir una conservación de los principios activos y en particular del closantel y/o sus sales, durante 2 años de al menos 90% y preferiblemente de al menos 95% de la cantidad inicial,

- una buena aceptabilidad por los animales tratados.

La presente invención tiene por objeto composiciones orales aceitosas caracterizadas porque comprenden:

- un vehículo aceitoso,

- al menos un compuesto elegido entre las lactonas macrocíclicas, en solución en el vehículo aceitoso,

- al menos un compuesto elegido entre el closantel o una de sus sales, en suspensión en dicho vehículo aceitoso.

ES 2 314 235 T3

Las lactonas macrocíclicas tales como los compuestos LL-F28249, las milbemicinas y las avermectinas se usan ampliamente desde hace años en el campo de la veterinaria para el tratamiento de infestaciones por nematodos y contra los artrópodos.

5 La familia de compuestos muy activos LL-F28249 está constituida por agentes endectocidas naturales aislados a partir de baños de fermentación de *Streptomyces cyaneogriseus* subsp. *noncyanogenus*. Las patentes de EE.UU. n° 5.106.994 y de EE.UU. n° 5.169.956 describen la preparación de compuestos mayoritarios y minoritarios, LL-F28249 α - λ . La familia de compuestos LL-F28249 también comprende, pero no se limita a los semisintéticos 23-oxo y 23-imino de LL-F28249 α - λ , como se enseña en la patente de EE.UU. n° 4.916.154. La moxidectina, químicamente conocida como 23-(O-metiloxima)-LL-F28249 α , es un derivado 23-imino particularmente activo. Otros ejemplos de derivados de LL-F28249 incluidos en la presente invención son las 23-(semicarbazona)-LL-F28249 α y 23-(tiosemicarbazona)-LL-F28249 α .

15 Las milbemicinas, también conocidas como los antibióticos de la serie B-41, son lactonas macrocíclicas naturales aisladas a partir de *Streptomyces hygroscopicus* subsp. *aureolacrimosus*. La patente de EE.UU. n° 3.950.360 enseña la preparación de los antibióticos macrólidos milbemicina α 1- α 10, milbemicina β 1- β 3 etc. Normalmente se hace referencia a estos compuestos como milbemicina A, milbemicina B, milbemicina D etc., o antibiótico B-41A1, antibiótico B-41 A3, etc.

20 Las avermectinas, también conocidas como la familia de los compuestos C-076 son lactonas macrocíclicas naturales producidas por *Streptomyces avermitilis*. La patente de EE.UU. n° 4.310.519 describe el aislamiento y la preparación de los compuestos mayoritarios A 1a (avermectina A1a), A2a, B1a y B2a, y de los compuestos minoritarios A1b (avermectina A1b), A2b, B1b y B2b. La familia de los compuestos C-076 también comprende derivados semisintéticos tales como las 22,23-dihidroavermectinas descritas en la patente de EE.UU. n° 4.199.569. Los derivados semisintéticos comprenden, pero no se limitan a ivermectina, abamectina, doramectina, eprinomectina, selamectina.

30 La ivermectina (IVM), químicamente definida como la 22,23-dihidroavermectina B1 o 22,23-dihidro C-076 B1, se conoce por ser un antihelmíntico eficaz y poco tóxico (Campbell, Ivermectin and Abamectin, Springer, N.Y., 1989). La IVM se ha usado especialmente desde hace muchos años por vía oral, por inyección subcutánea o transdérmica para tratar las infestaciones en particular por nematodos en animales y en el hombre.

Según otro modo de realización ventajoso de dichas composiciones orales aceitosas, las lactonas macrocíclicas se eligen ventajosamente entre la ivermectina, abamectina, eprinomectina, doramectina, selamectina, oxima de milbemicina y moxidectina.

35 El closantel o 5'-cloro-4'-(4-cloro-alfa-cianobencil)-3,5-diyodosalicil-o-toluidida, y sus sales, son conocidos por su actividad frente a los trematodos (como por ejemplo *Fasciola hepatica*), los nematodos hematófagos (como por ejemplo *Haemonchus contortus*, *Chabertia ovina*), los estados larvarios de *Hypoderma* spp. y otros parásitos que infestan animales.

40 El vehículo aceitoso se elige entre los aceites minerales, como por ejemplo el aceite de parafina, o entre los aceites vegetales, como por ejemplo aceite de sésamo o aceite de soja o aceite de cacahuete o aceite de coco o aceite de algodón, o entre los aceites vegetales semisintéticos obtenidos por fraccionamiento y/o hidrólisis y/o esterificación de aceites vegetales naturales, como por ejemplo los diésteres de propilenglicol y de ácidos grasos, o los triglicéridos de ácidos grasos procedentes de la nuez de coco. Los aceites aceitosos también pueden estar constituidos por una mezcla de estos aceites.

50 Según un modo de realización ventajoso de dichas composiciones orales aceitosas según la invención, el vehículo aceitoso se elige entre los aceites vegetales, como por ejemplo el aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de cacahuete o aceite de algodón, así como sus mezclas. Preferiblemente, el vehículo aceitoso comprende aceite de soja.

Según otro modo de realización ventajoso de dichas composiciones orales aceitosas, comprenden closantel sódico.

55 De forma ventajosa, la composición oral según la invención deberá realizarse con closantel o una de sus sales cuyo tamaño de partículas esté comprendido entre 0,01 y 100 μ m y preferiblemente entre 0,1 y 20 μ m.

Según otro modo de realización ventajoso de dichas composiciones orales aceitosas, pueden comprender además al menos uno de los siguientes compuestos: agentes espesantes tales como etil o metil-celulosa, hidroxietil o hidroxipropil-celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, la sal sódica o potásica de la carboximetilcelulosa, carbomer, sílices coloidales y silicatos, celulosas microcristalinas, poli(alcoholes vinílicos), povidonas, copolímeros de ácidos acrílicos y metacrílicos, estearatos de aluminio, agentes antiapelmazantes, antiagregantes, adsorbentes tales como bentonitas, sílices coloidales, trisilicato de magnesio, talco, fosfatos de calcio, agentes solubilizantes que facilitan la disolución o previenen la precipitación de las lactonas macrocíclicas en el vehículo aceitoso, tales como el monoestearato de glicerol, aceites de ricino polioxi-etilenados, ésteres de sorbitol polioxi-etilenados, alcohol bencílico, triacetina, propilenglicol, glicerina, glicofurol, glicerol formal, agentes antioxidantes tales como vitamina E y sus derivados, ácido ascórbico y sus derivados, 2-*terc*-butil-4-metoxifenol, 2,6-di-*terc*-4-metilfenol, galato de propilo, agentes quelantes tales como ácido edético y sus sales, ácido cítrico y sus sales, agentes conservantes antimicrobianos, antibacterianos o antifúngicos tales como alcohol bencílico, triclorobutanol, fenol, ésteres de ácido p-hidroxibenzoico.

ES 2 314 235 T3

Según otro modo más de realización de dichas composiciones orales aceitosas, estas contienen:

- entre 0,01 y 0,48% (en peso con respecto a la composición total) de al menos una lactona macrocíclica,
- entre 1 y 24% (en peso con respecto a la composición total) de closantel o de una de sus sales.
- un vehículo aceitoso elegido entre los aceites vegetales, semisintéticos o minerales.

Según un modo particularmente preferido de realización de dichas composiciones orales aceitosas, estas contienen:

- entre 0,04 y 0,08% (en peso con respecto a la composición total) de avermectinas B₁ o 22,23-dihidroavermectinas B₁ (ivermectinas),
- aproximadamente 4% (en peso con respecto a la composición total) de closantel en forma de su sal sódica.
- aceite de soja.

De forma ventajosa, en las composiciones orales aceitosas con actividad endo y ectoparasitaria según la invención, cuando se administran a un animal, en general la relación en peso entre las lactonas macrocíclicas y el closantel y/o sus sales está comprendida entre 1:200 y 1:10, y preferiblemente entre 1:100 y 1:50. Según otra disposición preferida más de la invención, la composición oral es un medicamento.

Según otra disposición preferida más de la invención, la composición oral se usa para preparar un medicamento para prevenir y/o tratar endo y/o ectoparásitos.

Las composiciones orales según la invención se podrán administrar directamente o previamente diluidas de forma extemporánea, entre otros con agua, a los animales por vía oral (en forma de poción por ejemplo).

Las composiciones orales según la invención pueden comprender de forma ventajosa otros principios activos medicamentosos en vista a aumentar el espectro de actividad de la composición, mejorar la eficacia antiparasitaria y/o prevenir y/o tratar otras patologías del animal.

Las composiciones se realizan y acondicionan de forma conocida para el experto en la materia, con el fin de conservar la integridad de las moléculas.

La invención se entenderá mejor con la lectura del siguiente complemento de la descripción y que se refiere a ejemplos de realización de composiciones orales aceitosas de acuerdo con la invención, así como a la demostración de sus propiedades particulares. Debe entenderse, no obstante, que estos ejemplos se dan solo a modo de ilustración de la invención y no constituyen de ninguna forma una limitación.

Ejemplo 1

Biodisponibilidad de la ivermectina y el closantel en el cordero por vía oral y aceptabilidad de las composiciones por los animales

A - 1^{er} ensayo

a) *Modo de trabajo*

Cada uno de los 4 grupos de 6 corderos, cada cordero con un peso comprendido entre 25 y 40 kg, estando los grupos compuestos de forma homogénea de corderos de raza europea y de los sexos, se trató por vía oral con una de las siguientes composiciones orales:

De acuerdo con las técnicas conocidas para el experto en la materia, se preparan una composición oral aceitosa A, una composición orgánica B, y se usan preparaciones orales de fórmula C y D comerciales.

El contenido de las composiciones A a D se ilustra en la siguiente tabla I. Las cantidades de los componentes se expresan en porcentaje en peso, gramos, con respecto al volumen total, 100 ml, de la composición. El volumen final se obtiene por adición de aceite de soja a la composición A, por adición de agua a la composición B, y por adición del excipiente para las composiciones comerciales D y C.

La suspensión aceitosa de fórmula A es una composición aceitosa según la invención.

La solución orgánica B es una composición orgánica que contiene la lactona macrocíclica y el closantel en forma de sal sódica, que representa las composiciones descritas en la bibliografía o equivalentes a las comerciales. Para tener una estabilidad mejor, esta solución se prepara primero con un vehículo exclusivamente orgánico en el que las

ES 2 314 235 T3

concentraciones de ivermectina y de closantel en forma de la sal sódica se multiplican por cuatro. Con el fin de evitar irritaciones graves después de la administración a los animales, se diluye con agua a la cuarta parte, en el momento de su uso.

5 La composición C corresponde a un producto comercial "Oramec®" comercializado por los laboratorios MERIAL Animal Health Limited.

La composición D corresponde al producto "Flukiver®" comercializado por Janssen Animal Health BVBA.

10

TABLA I

15

20

25

30

35

40

45

Fórmula	COMPOSICIÓN			
	A	B (Diluida)	C	D
Ivermectina (22,23-dihidroavermectinas B _{1a} /B _{1b})	0,08	0,08	0,08**	-
Closantel*	4,0	4,0	-	5,0
Agente antiapelmazante (sílice coloidal)	1,58	-		
Agente antioxidante (BHA/BHT)	0,03	0,0075		
Agente conservante (Alcohol bencílico)	1,00	-		
Polivinilpirrolidona		1,0		
Propilenglicol		25 ml		
Agua c.s.		100 ml		20,72
Aceite de soja c.s.	100 ml	-	-	-
Excipiente c.s.		-	100 ml	100 ml
*El closantel se introduce en forma de sal sódica en cantidad suficiente para garantizar un contenido en Closantel de 4% (p/v) en la composición final.				
** La ivermectina presente en la formulación comercial se ha dosificado y se ha puesto de manifiesto una sobredosificación de 10% con respecto a las cantidades anunciadas en la etiqueta del producto comercializado. Por lo tanto hay 0,088% (p/v) de ivermectina en la composición final.				

b) Modo de tratamiento de los grupos

b-1) Tratamiento

50

Cada animal de cada grupo recibe por vía oral de una vez con ayuda de una pistola para fármacos, los siguientes volúmenes:

55

- grupo A: 1 ml por 4 kg de peso vivo

(es decir, ivermectina 200 µg/kg y closantel 10 mg/kg),

60

- grupo B: 1 ml por 4 kg de peso vivo

(es decir, ivermectina 200 µg/kg y closantel 10 mg/kg),

65

- grupo C: 1 ml por 4 kg de peso vivo

(es decir, ivermectina 200 µg/kg), y

- grupo D: 1 ml por 5 kg de peso vivo

(es decir, closantel 10 mg/kg).

ES 2 314 235 T3

b-2) Tomas de muestras de sangre y análisis

Se sacaron 9 ml de sangre de cada animal en tubos de heparina antes del tratamiento y después de tratamiento con una de las composiciones A, B, C y D a las 2, 4, 8, 12, 24, 48 y 72 horas y a continuación después de 7, 14, 21, 28 y 35 días.

El análisis de las muestras se ha llevado a cabo según las técnicas clásicas conocidas para el experto en la materia.

10 c) Estudio comparativo de la biodisponibilidad de moléculas activas

c-1) Ivermectina

15 Las concentraciones plasmáticas (desviación típica) expresadas en ng de ivermectina por ml en función del tiempo, se reúnen en la siguiente tabla II.

TABLA II

Hora del día	Concentraciones		
	Composición A	Composición B	Composición C
0.00	<LDD	<LDD	<LDD
0.08	0,20±0,28	2,21±3,16	4,88±8,72
0.16	3,19±1,82	9,11±5,48	9,34±10,59
0.33	14,68±4,95	16,15±4,70	13,24±5,02
0.50	20,19±1,42	15,87±4,70	14,26±4,13
1.00	16,62±3,18	10,65±4,13	10,24±4,30
2.00	7,86±2,45	4,34±1,44	4,08±2,26
3.00	4,44±1,70	1,67±0,87	1,81±1,10
7.00	0,78±0,58	0,30±0,14	0,28±0,15
14.00	0,18±0,24	0,21±0,21	<LDD
21.00	<LDD	0,12±0,17	<LDD
28.00	0,03±0,01	<LDD	<LDD
35.00	<LDD	<LDD	<LDD
LDD : valor inferior al límite de detección, se sustituye por el valor 0,025 ng/ml que corresponde a LDD/2 para los cálculos y las representaciones gráficas			

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 314 235 T3

c-2) Closantel

Las concentraciones plasmáticas (desviación típica) expresadas en μg de closantel por ml en función del tiempo, se reúnen en la siguiente tabla III.

TABLA III

Hora del día	Concentraciones		
	Composición A	Composición B	Composición D
0.00	<LDD	<LDD	<LDD
0.08	<LDD	4,51 \pm 6,79	0,57 \pm 1,27
0.16	4,98 \pm 3,32	18,62 \pm 12,29	8,58 \pm 4,16
0.33	32,86 \pm 15,11	43,90 \pm 13,04	43,06 \pm 14,98
0.50	44,21 \pm 9,42	55,72 \pm 9,51	51,44 \pm 5,60
1.00	63,24 \pm 11,54	65,11 \pm 8,1	69,13 \pm 7,68
2.00	59,56 \pm 10,10	60,46 \pm 5,53	64,22 \pm 5,33
3.00	57,99 \pm 9,47	59,33 \pm 6,81	60,37 \pm 4,92
7.00	47,43 \pm 7,68	48,63 \pm 5,80	50,41 \pm 3,85
14.00	42,95 \pm 9,68	43,13 \pm 5,90	43,93 \pm 4,75
21.00	38,11 \pm 8,82	37,73 \pm 5,70	38,59 \pm 4,82
28.00	30,63 \pm 7,44	30,13 \pm 5,20	30,92 \pm 3,44
35.00	24,52 \pm 6,05	26,08 \pm 5,06	26,44 \pm 3,34
LDD : valor inferior al límite de detección, se sustituye por el valor 0,05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ que corresponde a LDD/2 para los cálculos y las representaciones gráficas			

B - 2º ensayo

a) Modo de trabajo

Cada uno de los 5 grupos de 6 corderos, cada cordero con un peso comprendido entre 24 y 34 kg, estando los grupos compuestos de forma homogénea de corderos de raza europea y de los dos sexos, se trató por vía oral con una de las siguientes composiciones orales:

De acuerdo con las técnicas conocidas para el experto en la materia, se preparan una composición oral aceitosa A, una composición oral aceitosa E, una composición oral aceitosa F, y se usan preparaciones orales de fórmula C y D comerciales.

El contenido de las composiciones A, C, D, E y F se ilustra en la siguiente tabla IV. Las cantidades de los componentes se expresan en porcentaje en peso, gramos, con respecto al volumen total, 100 ml, de la composición. El volumen final se obtiene con aceite de soja en las composiciones A, E, F y con excipiente para las composiciones comerciales C y D.

La suspensión aceitosa de fórmula A corresponde a una composición aceitosa según la invención, composición idéntica a la composición A usada en el primer ensayo.

La suspensión E corresponde de forma similar a la composición aceitosa de fórmula A, pero solo contiene closantel, en forma de sal sódica.

La suspensión F corresponde de forma similar a la composición aceitosa de fórmula A, pero solo contiene ivermectina.

La composición C corresponde a un producto comercial "Oramec®" comercializado por los laboratorios MERIAL Animal Health Limited, composición comercial idéntica a la composición C usada en el primer ensayo

ES 2 314 235 T3

La composición D corresponde a un producto “Flukiver®” de Janssen Animal Health BVBA, composición comercial idéntica a la composición D usada en el primer ensayo.

TABLA IV

FÓRMULA	COMPOSICIÓN				
	A	E	F	C	D
Ivermectina (22,23-dihidroavermectinas B _{1a} /B _{1b})	0,08		0,08	0,08**	-
Closantel	4,0*	4,0*			5,0
Agente antiapelmazante (sílice coloidal)	1,58	1,58	1,58		
Agente antioxidante (BHA/BHT)	0,03	0,03	0,03		
Agente conservante (Alcohol bencílico)	1,00	1,00	1,00		
Aceite de soja c.s.	100 ml	100 ml	100 ml		-
Excipiente c.s.		-		100 ml	100 ml

*El closantel se introduce en forma de sal sódica en cantidad suficiente para garantizar un contenido en Closantel de 4% (p/v) en la composición final.

** La ivermectina presente en la formulación comercial se ha dosificado y se ha puesto de manifiesto una sobredosificación de 10% con respecto a las cantidades anunciadas en la etiqueta del producto comercializado. Por lo tanto hay 0,088% (p/v) de ivermectina en la composición final.

b) Modo de tratamiento de los grupos

b-1) Tratamiento

Cada animal de cada grupo recibe por vía oral en una vez con ayuda de una pistola para fármacos, los siguientes volúmenes:

- grupo A: 1 ml por 4 kg de peso vivo
(es decir, ivermectina 200 µg/kg y closantel 10 mg/kg),
- grupo E: 1 ml por 4 kg de peso vivo
(es decir, closantel 10 mg/kg),
- grupo F: 1 ml por 4 kg de peso vivo
(es decir, ivermectina 200 µg/kg),
- grupo C: 1 ml por 4 kg de peso vivo
(es decir, ivermectina 200 µg/kg), y
- grupo D: 1 ml por 5 kg de peso vivo
(es decir, closantel 10 mg/kg).

ES 2 314 235 T3

b-2) Tomas de muestras de sangre y análisis

El modo de trabajo se ha descrito en el primer ensayo.

5

c) Estudio comparativo de la biodisponibilidad de moléculas activas

c-1) Ivermectina

10 Las concentraciones plasmáticas (desviación típica) expresadas en ng de ivermectina por ml en función del tiempo, se reúnen en la siguiente tabla V.

15

TABLA V

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Hora del día	Concentraciones		
	Composición A	Composición F	Composición C
0.00	0	0	0
0.08	7,21 ±4,58	2,04±1,06	19,72±20,05
0.16	11,91 ±5,94	6,87±2,68	23,03±14,40
0.33	16,36±5,36	14,69±2,17	22,49±8,48
0.50	16,81±4,27	14,99±4,60	20,6±7,38
1.00	14,29±4,97	12,36±6,32	14,5±5,16
2.00	6,91±2,76	5,34±3,00	7,13±2,31
3.00	3,92±1,30	3,17±1,96	3,78±1,92
7.00	0,9±0,26	0,73±0,44	0,87±0,42
14.00	0,21±0,17	0,16±0,10	0,14±0,10
21.00	0,03±0,07	0,04±0,06	0,03±0,04
28.00	<LDD	<LDD	<LDD
35.00	<LDD	<LDD	<LDD

LDD : valor inferior al límite de detección, se sustituye por el valor 0,025 ng/ml que corresponde a LDD/2 para los cálculos y las representaciones gráficas

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 314 235 T3

c-2) Closantel

Las concentraciones plasmáticas (desviación típica) expresadas en μg de closantel por ml en función del tiempo, se reúnen en la siguiente tabla VI.

TABLA VI

Hora del día	Concentraciones		
	Composición A	Composición E	Composición D
0.00	<LDD	<LDD	<LDD
0.08	9,34±4,74	5,43±8,51	6,36±6,27
0.16	25,22±8,65	13,63±11,70	18,23±7,59
0.33	44,18±10,52	28,06±8,48	40,54±11,77
0.50	51,62±8,28	38,77±7,47	47,34±13,15
1.00	59,25±9,10	49,7±5,82	59,63±8,85
2.00	56,17±6,22	50,61 ±7,66	57,33±8,41
3.00	50,28±5,76	45,52±6,06	54,2±7,65
7.00	41,44±6,52	38,66±7,05	45,11±7,15
14.00	30,98±7,71	30,8±6,56	35,31±7,02
21.00	24,62±6,83	25,17±6,78	30,23±5,17
28.00	19,06±6,17	18,93±4,74	22,87±4,63
35.00	14,88±5,82	15,13±4,43	16,74±5,31
LDD : valor inferior al límite de detección, se sustituye por el valor 0,05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ que corresponde a LDD/2 para los cálculos y las representaciones gráficas			

C- Resultados

La biodisponibilidad se define, entre otros, por la cantidad de materia o materias activas que llegan a la circulación, es decir por la $C_{\text{máx}}$ (concentración plasmática máxima) representada por la cima del pico de la curva y por el AUC (área bajo la curva plasmática). Para cada parásito se conoce la tasa mínima necesaria de materia activa para alcanzar una actividad letal sobre los parásitos objetivo. Así, los productos de referencia Oramec[®] para la ivermectina y Flukiver[®] para el closantel, dan los umbrales mínimos que hay que alcanzar para el parásito menos sensible (limitante de la dosis).

Como muestran las figuras 1 a 3, dadas en el anexo, la cantidad máxima de ivermectina que circula obtenida (pico plasmático) con la composición A según la invención es de 21,61 ng/ml (ensayo 1) y de 12,54 ng/ml (ensayo 2), y está comprendida entre 10,13 ng/ml (ensayo 1) y 27,98 ng/ml (ensayo 2 en $t = 0,50$ d), para el producto comercial de referencia, composición C (las mediciones obtenidas en el ensayo 2 en $t = 16$ d y $t = 0,30$ d confirman la extrema variabilidad de las concentraciones plasmáticas observadas para la ivermectina en la composición C).

Estos resultados confirman lo que se conoce de la bibliografía para la concentración C, es decir una variabilidad muy grande de la $C_{\text{máx}}$. Al contrario, los resultados obtenidos con la composición A según la invención están incluidos en un dominio de $C_{\text{máx}}$ más restringido, incluso teniendo en cuenta la variabilidad debida a un ensayo *in vivo*. Se observa un aumento de más de 19% comparando la cantidad máxima de ivermectina en la circulación obtenida en el segundo ensayo con la composición A según la invención, con la cantidad máxima de ivermectina en la circulación obtenida en el primer ensayo con la composición comercial C. Estos resultados demuestran la mayor fiabilidad de la administración de ivermectina cuando se introduce en composiciones según la invención con respecto a las composiciones comerciales que solo comprenden ivermectina. Así pues, para obtener la misma cantidad máxima de ivermectina en la circulación es suficiente usar para la composición A de acuerdo con la invención sólo 0,065% en p/p de ivermectina. Por otro lado, si se tiene en cuenta además la sobredosificación de 10% de ivermectina en la fórmula C, se reduce al menos 25% la cantidad necesaria de la lactona macrocíclica pero manteniendo la actividad antiparasitaria buscada.

ES 2 314 235 T3

La relación en peso entre la ivermectina y el closantel es de 1:50 en la composición A, y se puede llevar a 1:62,5 manteniendo la actividad antiparasitaria buscada de la lactona macrocíclica.

Se constata que con respecto a las composiciones que comprenden ivermectina y closantel en solución en medio orgánico (composición B), las composiciones según la invención tienen un valor de $C_{máx}$ y AUC mayores para la ivermectina y se mantienen para el closantel.

Como muestran las figuras 2 y 4, las composiciones, cualquiera que sea su formulación, dan cantidades máximas de closantel respectivamente muy cercanas, comprendidas entre 49,70 y 69,16 $\mu\text{g/ml}$, lo que por otro lado muestra una buena reproducibilidad teniendo en cuenta la variabilidad debida a los ensayos *in vivo*, realizados en momentos diferentes. Se deduce que la composición según la invención no ha modificado la biodisponibilidad y por lo tanto la eficacia del closantel.

15 *Aceptabilidad por los animales tratados*

En el curso de los ensayos

los autores de la invención han evaluado también la toma de composición oral aceitosa según la invención para verificar su buena aceptación por el animal tratado en comparación con composiciones orales ya comercializadas.

El comportamiento de los animales es observado por el operador que administra los tratamientos. No se ha puesto de manifiesto ninguna diferencia en lo que se refiere a la aceptación de las composiciones bebibles por los animales en los diferentes grupos.

Por lo tanto, la composición oral aceitosa según la invención es bien aceptada y tolerada por los animales tratados, lo cual confirma la facilidad de uso para la persona que administra la composición según la invención, la seguridad de uso, y que el animal no rehúsa el tratamiento.

30 Ejemplo 2

Estudio comparativo de la estabilidad de la ivermectina y el closantel

Se prepara según las técnicas conocidas por el experto en la materia una composición oral aceitosa A según la invención que se presenta en forma de una suspensión, una composición oral aceitosa G que se presenta en forma de una solución y una composición oral en medio orgánico B.

El contenido de las composiciones A, B y G se ilustra en la tabla VII. Las cantidades de los componentes se expresan en porcentaje en peso (gramos) en relación al volumen total (100 ml) de la composición. Los resultados de los ensayos de estabilidad se resumen en la tabla VIII.

TABLA VII

Composiciones cualitativas y cuantitativas de las formulaciones comparadas

FÓRMULA	COMPOSICIONES		
	A	B	G
Ivermectina (22,23-dihidroavermectinas B _{1a} /B _{1b})	0,08	0,32	0,08
Closantel*	4,0	16,0	4,0
Agente antiapelmazante (Sílice coloidal)	1,58		-
Agente antioxidante (BHA/BHT)	0,03	0,03	0,03
Polivinilpirrolidona		4,0	
Agente conservante (Alcohol bencílico)	1,00		1,00
Aceite de soja c.s.	100 ml		-
Propilenglicol c.s.		100 ml	
Glicéridos polioxietilenados glicosados c.s.			100 ml
* El closantel se introduce en forma de sal sódica y en cantidad suficiente para garantizar un contenido de closantel de 4% (p/v) en la composición final.			

Tabla VIII: Mediciones comparativas de la estabilidad de las formulaciones en el tiempo

	T 0 meses						T 4 meses						T 6 meses					
	25°C			40°C			25°C			40°C			25°C			40°C		
	Clos	Iver		Clos	Iver		Clos	Iver		Clos	Iver		Clos	Iver		Clos	Iver	
Composición A	96,15	100,2		96,15	100,2		96,27	100,2		99,6	101,9		95,0	99,67		97,4	99,8	
Composición B	95,75	97,32		95,75	97,32		96,17	97,16		90,94	81,53		94,40	96,74		ND	ND	
Composición G	95,02	102,7		95,02	102,7		90,19	100,3		84,36	98,41		86,54	97,96		ND	ND	

ES 2 314 235 T3

Se dosifica la cantidad de principios activos (ivermectina y closantel) en las composiciones y se calcula el porcentaje de materia activa que queda con respecto a la cantidad introducida. El resultado se expone en la tabla VIII. Se constata que después de 6 meses a 25°C la composición A consta todavía de más de 98,8% de closantel con respecto a la cantidad introducida inicialmente y que la composición G, en cambio, no consta más que de 91%. A 40°C la estabilidad del closantel en la composición A es de 100%. Por lo tanto, se constata una diferencia significativa de la estabilidad del closantel entre las composiciones A y G. Las estabilidades de la ivermectina y del closantel comprometidos en una composición aceitosa A, en la que la ivermectina está en solución y el closantel en suspensión de acuerdo con la invención, están perfectamente establecidas comparativamente con la composición G en la que la ivermectina está en solución y el closantel está en solución y comparativamente con la solución B que comprende un disolvente orgánico.

Es reconocido que la demostración de 6 meses de estabilidad a una temperatura de 40° Celsius equivale a una estabilidad en condiciones ambiente de 24 meses (2 años).

Ejemplo 3

Composición aceitosa de acuerdo con la invención para administración por vía oral

20	- Doramectina	0,06% (p/v)
	- Closantel (sal sódica)	4,0% (p/v)
	- agente antiapelmazante (sílice coloidal)	1,0% (p/v)
25	- agente antioxidante (BHT)	0,1% (p/v)
	- Oleato de etilo	22,0% (p/v)
30	- Aceite de sésamo c.s para 100,0 ml.	

Ejemplo 4

Composición aceitosa de acuerdo con la invención para administración por vía oral

	- Eprinomectina	0,06% (p/v)
	- Closantel (sal sódica)	4,0% (p/v)
40	- agente antiapelmazante (sílice coloidal)	1,0% (p/v)
	- agente antioxidante (BHT)	0,1% (p/v)
45	- Triglicéridos cápricos/caprílicos c.s para 100,0 ml.	

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el autor de la solicitud es sólo para la conveniencia del lector y no forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha tenido mucho cuidado al recopilar las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP rechaza cualquier responsabilidad en este aspecto.

Documentos de patente citados en la descripción

55	- US 4389397 A	- US 5106994 A
	- US 4853372 A	- US 5169956 A
60	- WO 9726895 A	- US 4916154 A
	- US 5756454 A	- US 3950360 A
	- WO 0204764 A	- US 4310519 A
65	- EP 0617892 A	- US 4199569 A

ES 2 314 235 T3

Bibliografía de no patentes citada en la descripción

- S.E. MARRINER y col. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, vol. 10, 175-179

5 - Q.A. MCKELLAR y col. *Vet. Parasitology*, 1991, vol. 39 (1 /2), 123-136

- R.P. GOGOLEWSKI y col. *Vet. Parasitology*, 1995, vol. 60, 297-302

10 - Q.A. MCKELLAR y col. *Vet. Parasitology*, 1991, vol. 39 (1-2), 123-136

- CAMPBELL. Ivermectin and Abamectin. Springer, 1989.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 314 235 T3

REIVINDICACIONES

1. Composición aceitosa **caracterizada** porque comprende:

- un vehículo aceitoso,
- al menos un compuesto elegido entre las lactonas macrocíclicas, en solución en el vehículo aceitoso,
- al menos un compuesto elegido entre el closantel o una de sus sales, en suspensión en dicho vehículo aceitoso.

2. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada** porque presenta una estabilidad de los principios activos durante 2 años de al menos 90% y preferiblemente de al menos 95%.

3. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizada** porque el vehículo se elige para que sea adecuado para una administración oral.

4. Composición antiparasitaria según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque la relación en peso entre las lactonas macrocíclicas y el closantel y/o sus sales, está comprendida entre 1:200 y 1:10.

5. Composición según la reivindicación 4, **caracterizada** porque la relación en peso entre las lactonas macrocíclicas y el closantel y/o sus sales está comprendida entre 1:100 y 1:50.

6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada** porque la lactona macrocíclica se elige del grupo formado por los compuestos LL-F28249, milbemicinas y avermectinas.

7. Composición según la reivindicación 6, **caracterizada** porque la lactona macrocíclica se elige del grupo constituido por ivermectina, abamectina, eprinomectina, doramectina, selamectina, oxima de milbemicina y moxidectina.

8. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada** porque el closantel está presente en forma de sal sódica.

9. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada** porque el tamaño de partículas del closantel o sus sales está comprendido entre 0,01 y 100 μm .

10. Composición según la reivindicación 9, **caracterizada** porque el tamaño de partículas del closantel o sus sales está comprendido entre 0,1 y 20 μm .

11. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada** porque el vehículo aceitoso se elige entre los aceites minerales, aceites vegetales, aceites vegetales semisintéticos y sus mezclas.

12. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizada** porque el vehículo aceitoso se elige entre los aceites vegetales.

13. Composición según la reivindicación 12, **caracterizada** porque el vehículo aceitoso es aceite de soja.

14. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizada** porque comprende además al menos uno de los siguientes compuestos: agentes espesantes, agentes antiapelmazantes, agentes antiagregantes, agentes adsorbentes, agentes solubilizantes, agentes antioxidantes, agentes quelantes, agentes conservantes antimicrobianos, antibacterianos y antifúngicos.

15. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, **caracterizada** porque comprende:

- entre 0,01 y 0,48% en peso con respecto al peso total de la composición, de al menos una lactona macrocíclica,
- entre 1 y 24% en peso con respecto al peso total de la composición, de closantel o una de sus sales,
- un vehículo aceitoso elegido entre los aceites vegetales, semisintéticos o minerales.

16. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, **caracterizada** porque comprende

- entre 0,04 y 0,08% en peso con respecto al peso total de la composición, de avermectinas B₁ o 22,23-dihidroavermectinas B₁ (ivermectinas),

- aproximadamente 4% en peso con respecto al peso total de la composición, de closantel sódico,
- aceite de soja.

ES 2 314 235 T3

17. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para usar como medicamento.

18. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para preparar un medicamento destinado a prevenir y/o tratar los endo y/o ectoparásitos.

5

19. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para preparar un medicamento destinado a prevenir y/o tratar un parasito elegido entre los platelmintos y los nematelmintos y los artrópodos.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Figura 1

Concentración plasmática de la ivermectina en el cordero

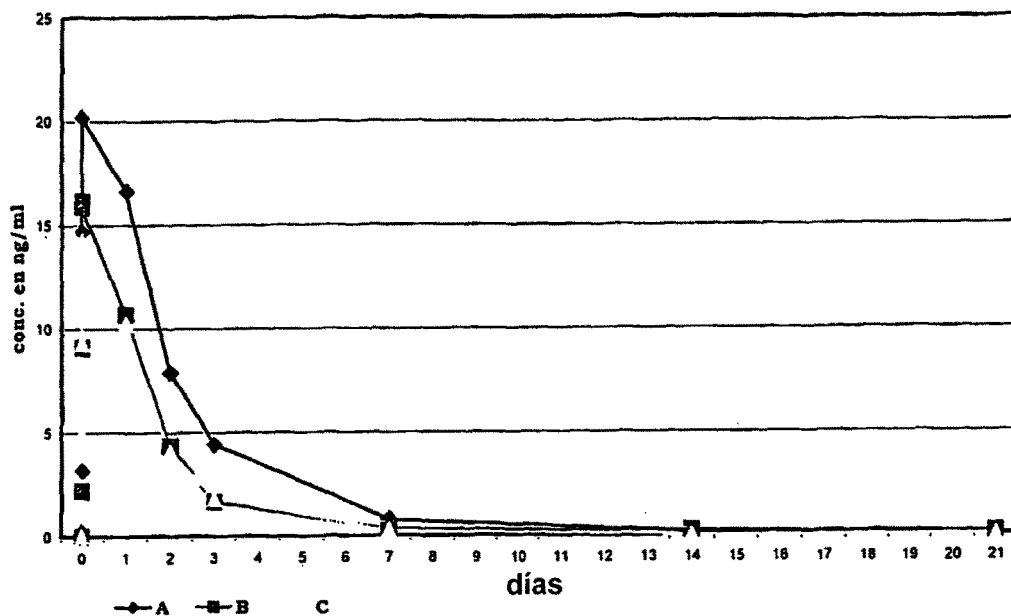


Figura 2

Concentración plasmática del closantel en el cordero

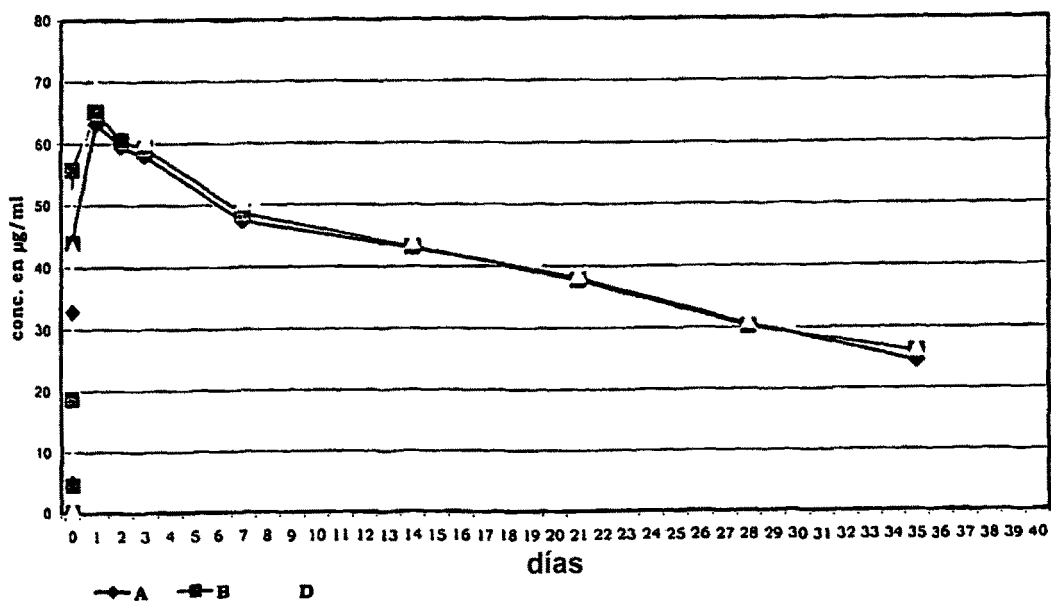


Figura 3

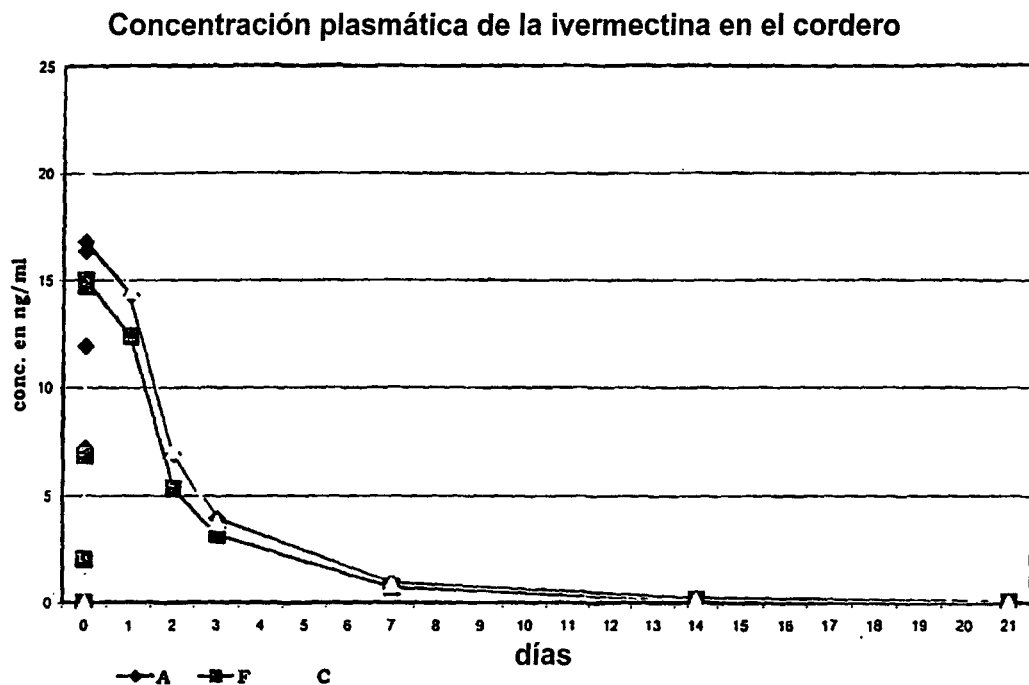


Figura 4

