



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 306 879**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 31/7048** (2006.01)  
**A61K 31/498** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03737140 .8**  
86 Fecha de presentación : **13.06.2003**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1534072**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **01.06.2005**

54 Título: **Pastas veterinarias homogéneas orales antihelmínticas.**

30 Prioridad: **21.06.2002 US 177822**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.11.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.11.2008**

73 Titular/es: **Merial Limited**  
**3239 Satellite Blvd.**  
**Duluth, Georgia 30096-4640, US**

72 Inventor/es: **Freehauf, Keith y**  
**Moaddeb, Maryam**

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 306 879 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

Pastas veterinarias homogéneas orales antihelmínticas.

5 **Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

Esta invención proporciona pastas veterinarias homogéneas orales que se utilizan en el tratamiento, en el control y en la prevención de infecciones endo- y ectoparasitarias, en animales de sangre caliente o en pájaros, tales como caballos y animales de compañía. Esta invención proporciona, además, un procedimiento para la preparación de estas pastas veterinarias y un procedimiento para incrementar la biodisponibilidad de los agentes antihelmínticos contenidos en la pasta en los animales de sangre caliente o pájaros. Las pastas antihelmínticas homogéneas orales inventivas comprenden un primer agente antihelmíntico, que es praziquantel y/o pirantel, y al menos un compuesto macrólido antihelmíntico, un disolvente, que disuelve tanto al primer agente antihelmíntico como al compuesto antihelmíntico macrólido y un agente espesante. Las pastas homogéneas orales inventivas permiten lograr una mejor biodisponibilidad de los dos agentes antihelmínticos en el animal que la que se obtiene cuando los dos agentes activos se encuentran en suspensión y no disueltos.

20 **Descripción de la técnica relacionada**

Los agentes terapéuticos son administrados a los animales a través de una diversidad de vías. Entre estas vías se incluyen, por ejemplo, la ingestión oral, la aplicación tópica o la administración parenteral. La vía seleccionada en particular por el practicante estará en función de factores tales como las propiedades fisicoquímicas del agente farmacéutico o terapéutico, la dolencia del huésped y factores económicos.

Por ejemplo, un procedimiento para la formulación de un agente terapéutico para administración subdérmica, dérmica, tópica u oral consiste en formular el agente terapéutico en forma de pasta o como una formulación inyectable y se hace referencia a la solicitud US N° de serie 09/504.741, depositada el 16 de febrero de 2000, ahora en trámite, titulada, "Formulaciones en forma de pasta mejoradas" o a la de n° de serie 09/346.905, depositada el 2 de julio de 1999, ahora en trámite; la de n° de serie 09/112.690, depositada el 9 de julio de 1999, ahora concedida; y la de n° de serie 09/15.277, depositada el 14 de septiembre de 1998, ahora en trámite, titulada "Formulaciones inyectables de larga duración que contienen aceite de ricino hidrogenado".

Otros procedimientos incluyen la ubicación del agente terapéutico en una matriz sólida o líquida para suministro oral.

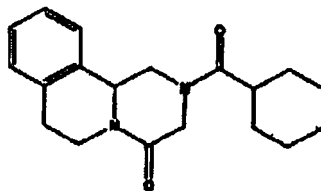
Un área importante en la ciencia veterinaria es el control de endo- y ectoparásitos en animales de sangre caliente, tales como animales equinos y mascotas domésticas. Las infecciones de parásitos, incluyendo cestodos y nematodos, tiene lugar habitualmente en animales tales como caballos, burros, mulas, cebras, perros y gatos. En la tecnología dedicada al control de estas infecciones se han desarrollado diversos agentes antihelmínticos; ver, por ejemplo, las patentes USA 3.993.682 y 4.032.655, las cuales describen fenilguanidinas como agentes antihelmínticos. Además, la técnica reconoce que resulta ventajoso administrar combinaciones de dos o más clases diferentes de agentes antihelmínticos, con vistas a mejorar el espectro de actividad; ver, por ejemplo, la descripción referida al producto RM<sup>TM</sup> Parasiticid-10, una pasta antihelmíntica que comprende febantel y praziquantel.

La utilización de compuestos antihelmínticos macrólidos resulta conocida en la técnica del tratamiento de infecciones por endo- y ectoparásitos, en animales de sangre caliente y en pájaros. Entre los compuestos que pertenecen a esta clase de agentes se incluyen las series de compuestos avermectina y milbemicina. Estos compuestos son agentes antiparasitarios potentes frente a una amplia variedad de parásitos externos e internos. Las avermectinas y las milbemicinas comparten el mismo anillo común de lactona macrocíclico de 16 componentes, no obstante, las milbemicinas no poseen el sustituyente disacárido en la posición 13 del anillo de lactona. Además de para el tratamiento de insectos parásitos, tales como moscas, las avermectinas y las milbemicinas se utilizan para el tratamiento de endoparásitos, por ejemplo, infecciones causadas por lombrices, en animales de sangre caliente.

Las series de compuestos avermectina y milbemicina son, o bien productos naturales o derivados semi-sintéticos. Las avermectinas de origen natural se describen en la patente USA n°. 4.310.519, concedida a Albers-Schonberg *et al.*, y los compuestos 22,23-dihidro avermectina se describen en Chabala *et al.*, patente USA n° 4.199.569. Para una discusión general relacionada con avermectinas, que incluye una discusión de sus usos en humanos y en animales, ver "Ivermectin and Abamectin", W.C. Campbell, ed. Springer-Verlag, New York (1989). Las milbemicinas de origen natural se describen en Auki *et al.*, patente USA n° 3.950.360, al igual que en diversas referencias citadas en "The Merck Index", 12th edition., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996). Derivados semi-sintéticos de estas clases de compuestos, bien conocidas en el estado de la técnica, se describen, por ejemplo, en las patentes US 5.077.308, US 4.859.657, US 4.963.582, US 4.855.317, US 4.871.719, US 4.874.749, US 4.427.663, US 4.310.519, US 4.199.569, US 5.055.596, US 4.973.711, US 4.978.677 y US 4.920.148.

Las avermectinas y las milbemicinas resultan ineficaces frente a cestodos, tales como tenias, las cuales son parásitos comunes en animales de sangre caliente (ver la patente US 6.207.179). De particular importancia en la industria es el

tratamiento de tenias equinas, en general, y de *Anoplacephala perfoliata*, en particular (ver por ejemplo, la patente US 6.207.179 o la patente US 5.824.653). Con vistas a tratar infecciones causadas por cestodos (y trematodos) en animales de sangre caliente, resulta conocida la administración al animal de derivados de 2-acil-4-oxo-pirazino-isoquinolina (ver la patente US 4.001.441). Un compuesto de esta clase que es a menudo utilizado para tratar infecciones causadas por cestodos y nematodos es praziquantel, el cual presenta la siguiente estructura:



Tal y como se ha mencionado anteriormente, a menudo resulta beneficioso administrar una formulación que contenga una combinación de dos o más antihelmínticos, los cuales poseen diferente actividad, con vistas a obtener una formulación en vez de dos o más diferentes formulaciones para el animal. Las formulaciones que administran una combinación de dos o más antihelmínticos son conocidas en el estado de la técnica. Estas formulaciones pueden presentarse en forma de soluciones, suspensiones, pastas, pociones, o formulaciones derramables (ver, por ejemplo, la patente US 6.165.987, concedida a Harvey o la patente US 6.340.672, concedida a Mihalik). Por ejemplo, la patente US 4.468.390, concedida a Kitano y la patente US nº 5.824.653, concedida a Beuvry *et al.*, describen composiciones antihelmínticas para el tratamiento de infecciones por nematodos o cestodos en animales, tales como caballos, que comprenden compuestos tales como una avermectina o una milbemicina y una isoquinolina, tal como praziquantel, para el animal. En estas formulaciones, el compuesto avermectina o milbemicina y el compuesto isoquinolina no se disuelven en un disolvente, el cual es posteriormente dispersado en una matriz semi-sólida. De forma similar, la patente US 6.207.179, concedida a Mihalik, describe formulaciones de pasta antihelmíntica en las que la avermectina o la milbemicina es disuelta en un líquido no acuoso y pirantel o morantel, compuestos que pertenecen a la misma clase que el praziquantel pero acerca de los cuales se dice que resultan menos eficaces que el praziquantel, son suspendidos en el líquido. Estas patentes anteriores no describen ninguna formulación en la que ni el praziquantel ni la avermectina o la milbemicina son disueltas en un disolvente y después dispersadas en una matriz soporte. La patente US 6.165.987 describe formulaciones antihelmínticas que contienen praziquantel y al menos una avermectina o milbemicina disueltas en compuestos éster o de tipo éster, tal como glicerol-formal, alcohol bencílico y N-metil-2-pirrolidona, que pueden ser líquidos, pastas o pociones; siendo la cantidad de praziquantel administrada al animal siempre a una dosis de más de 2,0 mg por kg de peso corporal. La patente US 6.165.987 proporciona pastas que requieren la presencia de dos disolventes, uno para praziquantel y uno para el compuesto macrólido.

El documento WO9806407A describe una composición veterinaria que contiene una cantidad eficaz de praziquantel, una cantidad eficaz de al menos un antihelmíntico macrólido seleccionado de entre el grupo que comprende avermectinas y milbemicinas, y un disolvente orgánico adecuado, seleccionado de entre el grupo que comprende glicerol-formal, lactato de etilo, alcohol bencílico y N-metil-2-pirrolidona y similares, en donde la composición es adecuada para administración a animales no humanos de sangre caliente. La composición puede ser una solución o una pasta y puede ser administrada al animal receptor por medio de inyección, poción o en forma de pasta oral.

## Resumen de la invención

Esta invención proporciona pastas veterinarias homogéneas para administración oral, para el tratamiento, el control y la prevención de infecciones endo- y ectoparasitarias en animales de sangre caliente, tales como caballos, y animales de compañía y pájaros, al igual que un procedimiento para la preparación de las citadas formulaciones. Las pastas antihelmínticas orales inventivas comprenden un primer agente antihelmíntico, tal como praziquantel y/o pirantel y, como segundo agente, ivermectina disuelta en un disolvente, el cual disuelve tanto al primer compuesto antihelmíntico como al compuesto antihelmíntico macrólido, y un agente espesante. Las pastas veterinarias inventivas orales proporcionan un tratamiento más eficaz de las infecciones provocadas por parásitos en animales no humanos, dado que los ingredientes activos no interfieren los unos con los otros, incrementando por ello la biodisponibilidad en el animal, manteniendo sin embargo la buena estabilidad químico-física a lo largo del período de almacenamiento del producto. Por lo tanto, las formulaciones veterinarias orales de la invención muestran los beneficios derivados de una solución y una formulación que es una pasta. Además, la presente invención proporciona un procedimiento para la fabricación de formulaciones inventivas, al igual que un procedimiento para incrementar la biodisponibilidad del primer agente antihelmíntico y del compuesto antihelmíntico macrólido en animales de sangre caliente o en pájaros.

Estas y otras realizaciones se describen o resultan obvias y quedan abarcadas a través de la siguiente descripción detallada.

## Descripción detallada

La presente invención proporciona una pasta veterinaria antihelmíntica homogénea oral para el tratamiento, el control y la prevención de infecciones provocadas por endo- y ectoparásitos en animales de sangre caliente o pájaros, la cual comprende un agente antihelmíntico, tal como praziquantel y/o pirantel y, como segundo ingrediente activo, al

## ES 2 306 879 T3

menos un agente antihelmítico macrólido, un disolvente que disuelve tanto al primer agente antihelmítico como al agente antihelmítico macrólido, y un agente espesante.

Más específicamente, esta invención proporciona una composición veterinaria oral que comprende esencialmente la pasta veterinaria homogénea oral inventiva y un agente opacificante, en la que la pasta veterinaria homogénea oral comprende esencialmente:

- un primer agente antihelmítico que es praziquantel y/o pirantel;

- al menos un compuesto antihelmítico macrólido;

- un disolvente, que disuelve tanto al praziquantel y/o al pirantel como al compuesto antihelmítico macrólido;

- un agentes espesante;

- un modificador de la viscosidad; y

- al menos un compuesto seleccionado de entre un antioxidante, un colorante, un estabilizador del pH y un conservante;

en donde

- el compuesto antihelmítico macrólido es ivermectina;

- el disolvente es glicerol-formal;

- el agente espesante es hidroxipropilcelulosa;

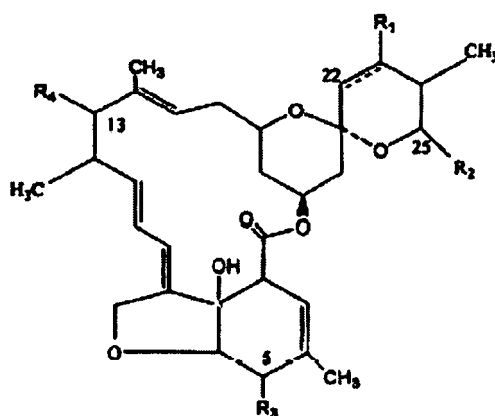
- el modificador de la viscosidad es aceite de ricino hidrogenado;

- el colorante es un tinte orgánico; y

- el conservante es seleccionado de entre hidroxitolueno butilado e hidroxianisol butilado.

Las pastas veterinarias homogéneas orales inventivas proporcionan la combinación de al menos dos agentes antihelmíticos diferentes, uno de los cuales es un compuesto antihelmítico macrólido. Las clases de compuestos abarcados por el primer agente son bien conocidas por parte de los expertos en la materia. Entre estos compuestos se incluyen, además de praziquantel, el agente antihelmítico pirantel (ver la patente US 3.502.661 para una descripción de pirantel y compuestos relacionados).

Los compuestos antihelmíticos macrólidos son también bien conocidos. Entre estos compuestos se incluyen las avermectinas y las milbemicinas, algunas de las cuales se han discutido anteriormente. Los compuestos pertenecientes a esta clase son representados a través de la siguiente estructura:



en la que la línea discontinua representa un enlace sencillo o doble en las posiciones 22, 23;

R<sub>1</sub> es hidrógeno o hidroxilo, siempre y cuando R<sub>1</sub> se encuentre presente tan solo cuando la línea discontinua represente un enlace sencillo;

R<sub>2</sub> es alquilo, de entre 1 a 6 átomos de carbono o alquenilo, de 3 a 6 átomos de carbono, o cicloalquilo, de 3 a 8 átomos de carbono;

## ES 2 306 879 T3

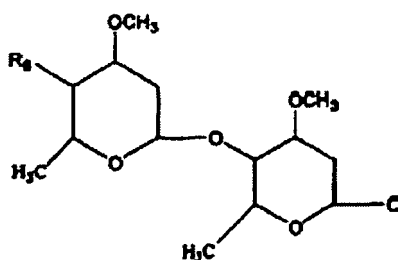
R<sub>3</sub> es hidroxilo, metoxi ó es igual a NOR<sub>5</sub>, siendo R<sub>5</sub> hidrógeno o alquilo inferior; y

R<sub>4</sub> es hidrógeno, hidroxilo o

5

10

15



donde R<sub>6</sub> es hidroxilo, amino, mono- o di-alquilamino inferior o alcanoilamino inferior.

Algunos compuestos son avermectina BlA/BlB (abamectina), 22,23-dihidro avermectina BlA/BlB (ivermectina) y el derivado 4''-acetilamino-5-cetoxiimino de avermectina BlA/BlB. Tanto la abamectina como la ivermectina han sido aprobados como agentes antiparasitarios de amplio espectro. Las estructuras de la abamectina y de la ivermectina son las siguientes:

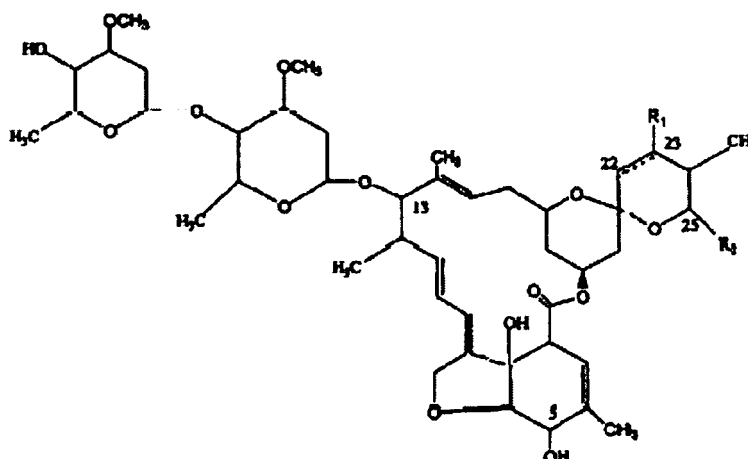
25

para el caso de la abamectina, la línea discontinua representa un enlace doble y R<sub>1</sub> no se encuentra presente

30

35

40



45

y para la ivermectina, el enlace doble representa un enlace sencillo y R<sub>1</sub> es hidrógeno; y R<sub>2</sub> es isopropilo o sec-butilo.

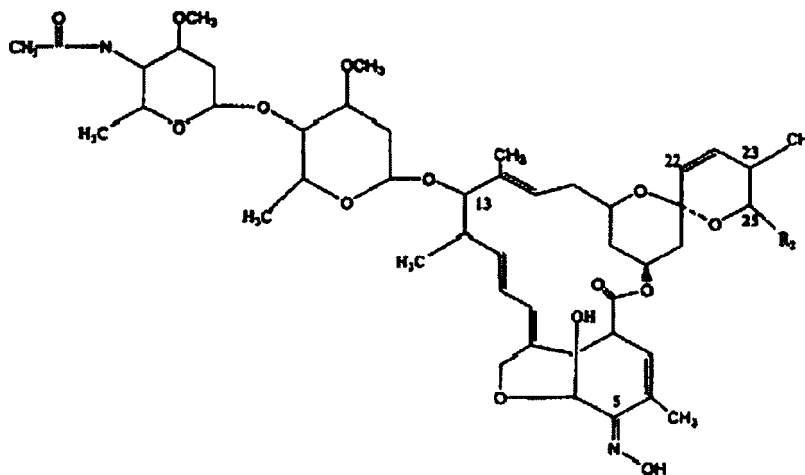
Los derivados 4''-acetilamino-5-cetoxiimino de avermectina BlA/BlB presentan la siguiente fórmula estructural:

50

55

60

65



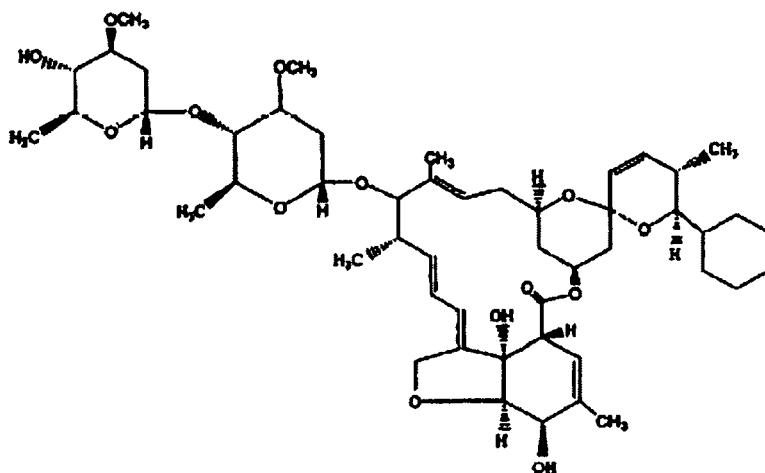
en la que R<sub>2</sub> es isopropilo o sec-butilo.

## ES 2 306 879 T3

Los productos avermectina son generalmente preparados en forma de mezcla de al menos el 80% del compuesto en el que R<sub>2</sub> es sec-butilo y no más del 20% del compuesto en el que R<sub>2</sub> es isopropilo.

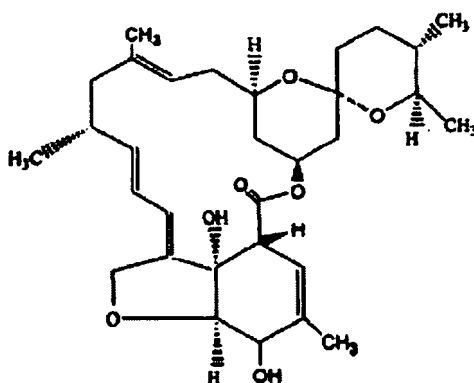
Otras avermectinas incluyen ememectina, epinomectina y doramectina. La doramectina se describe en la patente US 5.089.490 y en la patente EP 214.738.

Este compuesto presenta la siguiente estructura:

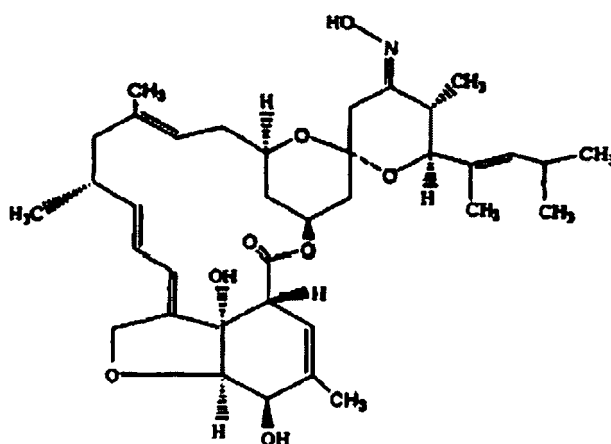


La ivermectina está contenida en las presentes formulaciones.

Una estructura representativa para la milbemicina es la de la milbemicina  $\alpha_1$ :



Otra milbemicina es la moxidectina, que presenta la siguiente estructura:



## ES 2 306 879 T3

El compuesto se describe en la patente US 5.089.490.

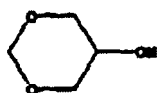
Entre los derivados avermectina monosacáridos se incluyen también aquellos en los cuales se encuentra presente una sustitución oxima sobre la posición 5 del anillo de lactona. Los citados compuestos se describen, por ejemplo, en la patente EP 667.054. La selamectina es un compuesto de esta clase de derivados.

Esta solicitud contempla la totalidad de formas de sales de base o de ácido de los compuestos antihelmínticos farmacéutica o veterinariamente aceptables, cuando resulte aplicable. El término "ácido" contempla la totalidad de ácidos orgánicos o inorgánicos que resultan farmacéutica o veterinariamente aceptables. Entre los ácidos inorgánicos se incluyen ácidos minerales, tales como ácidos hidrohálicos, tales como los ácidos bromhídrico y clorhídrico, ácidos sulfúricos, ácidos forfóricos y ácidos nítricos. Entre los ácidos orgánicos se incluyen la totalidad de ácidos carboxílicos aromáticos, alicíclicos y alifáticos, los ácidos dicarboxílicos, tricarboxílicos y los ácidos grasos, que resulten farmacéutica y veterinariamente aceptables. Los ácidos preferidos son los ácidos carboxílicos alifáticos C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, saturados o insaturados, de cadena lineal o ramificada, los cuales están opcionalmente sustituidos por halógeno o por grupos hidroxilo, o los ácidos carboxílicos aromáticos C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>. Entre los ejemplos de los citados ácidos se encuentran el ácido carbónico, el ácido fórmico, el ácido fumárico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido isopropiónico, el ácido valérico, los ácidos  $\alpha$ -hidroxí, tales como el ácido glicólico y el ácido láctico, el ácido cloroacético, el ácido benzoico, el ácido metansulfónico y el ácido salicílico. Entre los ejemplos de ácidos dicarboxílicos se incluyen el ácido oxálico, el ácido málico, el ácido succínico, el ácido tartárico, y el ácido maleico. El ácido cítrico constituye un ejemplo de ácido tricarboxílico. Entre los ácidos grasos se incluyen la totalidad de ácidos carboxílicos aromáticos o alifáticos, saturados o insaturados, que tienen entre 4 y 24 átomos de carbono y resulten farmacéutica y veterinariamente aceptables. Entre los ejemplos se incluyen, el ácido butírico, el ácido isobutírico, el ácido sec-butírico, el ácido laurico, el ácido palmítico, el ácido esteárico, el ácido oleico, el ácido linoléico y el ácido fenilestérico. Entre otros ácidos se incluyen, el ácido glucónico, el ácido glicoheptónico y el ácido lactobiónico.

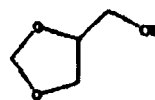
El término "base" contempla la totalidad de bases orgánicas e inorgánicas farmacéutica o veterinariamente aceptables. Entre las citadas bases se incluyen, por ejemplo, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como las sales de litio, sodio, potasio, magnesio o calcio. Entre las bases orgánicas se incluyen las sales de hidrocarbilo común y las sales de aminas heterocíclicas, entre las cuales se incluyen las sales de morfolina y de piperidina.

Los derivados éster y amida de estos compuestos, cuando ello resulta aplicable, son asimismo contempladas. Los compuestos específicos que pertenecen a esta clase de agentes antiparasitarios macrólidos son bien conocidos por parte de los expertos en la materia.

El disolvente proporcionado en las pastas homogéneas inventivas es un disolvente polar que disolverá tanto al primer agente antihelmíntico como al compuesto antihelmíntico macrólido, especialmente, glicerol-formal. El glicerol-formal se presenta bajo dos formas isómeras, la forma  $\alpha\alpha'$  y la forma  $\alpha\beta$ . Estas formas se reproducen seguidamente:



forma  $\alpha\alpha'$



forma  $\alpha\beta$

Los espesantes resultan ser productos bien conocidos por parte del experto en la materia. Entre los compuestos que funcionan como espesantes se incluyen, por ejemplo, celulosas, almidones, gomas naturales, monotioglicerol, polímeros sintéticos, tales como polímeros y copolímeros de polivinilpirrolidona o (met)acrilatos, etc. El espesante utilizado en la presente invención es hidroxipropilcelulosa. El espesante se encuentra presente en cantidades comprendidas entre aproximadamente el 3% y aproximadamente el 30%.

Con vistas a absorber y/o reflejar determinada luz y/o energía de determinadas longitudes de onda, pueden añadirse sustancias opacificantes y de este modo reforzar la estabilidad de las formulaciones. Entre las sustancias opacificantes se incluyen, por ejemplo, óxido de zinc, o dióxido de titanio, y pueden encontrarse presentes en cantidades que oscilan entre aproximadamente 0,5 y el 2,5%. El dióxido de titanio resulta especialmente preferido. Estos compuestos son bien conocidos por parte de los expertos en la materia.

Adicionalmente, las formulaciones inventivas pueden contener otros ingredientes inertes, tales como antioxidantes, conservantes, o estabilizadores del pH. Estos compuestos son bien conocidos en la técnica de la formulación. A la presente formulación pueden añadirse antioxidantes tales como alfa-tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbi-

## ES 2 306 879 T3

lo, ácido fumárico, ácido málico, ascorbato sódico, metilbisulfato sódico, gallato de n-propilo, BHA (anisol hidroxibutilado), BHT (tolueno hidroxibutilado), monotioglicerol y similares. Los antioxidantes son generalmente añadidos a la formulación en cantidades que oscilan entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente el 2,0%, en base al peso total de la formulación, resultando especialmente preferidas las cantidades que oscilan entre aproximadamente el 0,05 y aproximadamente el 1,0%. Conservantes, tales como los parabenos (metilparabeno y/o propilparabeno), son adecuadamente utilizados en la formulación en cantidades que oscilan entre aproximadamente el 0,01 y aproximadamente el 2,0%, resultando especialmente preferidas las cantidades que oscilan entre aproximadamente el 0,05 y aproximadamente el 1,0%. Entre otros conservantes se incluyen, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, bronopol, butilparabeno, cetrimida, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cresol, etilparabeno, imidurea, metilparabeno, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, acetato de fenilmercurio, borato de fenilmercurio, nitrato de fenilmercurio, sorbato de potasio, benzoato sódico, propionato sódico, ácido sórbico, timerosal y similares. Los rangos preferidos para estos compuestos están comprendidos entre aproximadamente el 0,01 y aproximadamente el 5,0%.

A las formulaciones inventivas se les puede añadir colorantes. Los colorantes son habitualmente conocidos en el estado de la técnica. Entre los colorantes específicos se incluyen, por ejemplo, tintes, una laca de aluminio, caramelo, colorante basado en óxido de hierro o una mezcla de cualquiera de los anteriores. El colorante es un tinte orgánico. Entre las bandas preferidas se incluye entre el 0,5 y el 25%.

Se contemplan también compuestos que estabilizan el pH de la formulación. De nuevo, los citados compuestos son bien conocidos para un experto en la materia, al igual también resulta conocida la utilización de estos compuestos. Entre los sistemas tamponantes se incluyen, por ejemplo, los sistemas seleccionados a partir del grupo que comprende ácido acético/acetato, ácido málico/malato, ácido cítrico/citrato, ácido tartárico/tartrato, ácido láctico/lactato, ácido fosfórico/fosfato, glicina/glicinato, tris, ácido glutámico/glutamatos y carbonato de sodio. Las bandas preferidas para el pH incluyen aproximadamente 4 a aproximadamente 6,5.

Las pastas inventivas son administradas a animales de sangre caliente y pájaros. Entre los animales de sangre caliente se incluyen, por ejemplo, todos los rumiantes, equinos, caninos y felinos. Resultan especialmente preferidos el ganado vacuno, las ovejas, los cerdos, los perros, los gatos, los caballos y similares. La cantidad de cada uno de los compuestos antihelmínticos resulta bien conocida por parte de los expertos en la materia. Las cantidades preferidas de prazequantel incluyen, por ejemplo, entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 7,5 mg/kg de peso corporal animal, resultando especialmente preferida una banda de entre aproximadamente 0,5 mg/kg hasta aproximadamente 2 mg/kg o 2,5 mg/kg de peso corporal. Una cantidad especialmente preferida es la de entre aproximadamente 1,0 mg/kg de peso corporal animal. Entre las bandas preferidas para los compuestos antihelmínticos macrólidos se incluyen, por ejemplo, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal animal, resultando especialmente preferidas las bandas de entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg y entre aproximadamente 1 y aproximadamente 30 mg/kg.

Un procedimiento para preparar las composiciones veterinarias orales inventivas, comprende:

- disolver al menos los dos agentes antihelmínticos diferentes, por ejemplo, parzequantel o pirantel, y al menos un compuesto antihelmíntico macrólido y el agente o los agentes espesante(s) en el disolvente y la formación de una solución espesante;

- añadir el opacificante a la solución espesada y mezclado hasta que el opacificante quede finalmente dispersado;

- enfriar la solución espesada con el opacificante dispersado de forma igualitaria, hasta alcanzar una temperatura por debajo de aproximadamente 35°C;

- añadir el modificador de la viscosidad y agitar hasta que se forme la composición veterinaria oral.

Las formulaciones veterinarias orales inventivas pueden ser utilizadas para tratar un determinado número de infecciones provocadas por ecto- y endoparásitos. La determinación de un protocolo de tratamiento para una infección de un parásito o parásito(s) específico(s) quedaría entonces dentro del campo de práctica habitual de un experto en la materia. La invención proporciona además un procedimiento para incrementar la biodisponibilidad de al menos dos agentes antihelmínticos diferentes en el animal.

### 60 Ejemplos

A partir del siguiente ejemplo se podrá alcanzar una mejor comprensión de la presente invención y de sus muchas ventajas.

65

## ES 2 306 879 T3

Se preparó una pasta homogénea veterinaria oral, que tenía los siguientes ingredientes:

INGREDIENTES	CANTIDAD (% en peso/peso)
Praziquantel	7,75
Ivermectina	1,55
Hidroxianisol butilado (BHA)	0,02
Amarillo puesta de sol (FD&C Yellow N <sup>o</sup> . 6)	0,04
Dióxido de titanio	2,0
Hidroxipropilcelulosa (HPC)	6,0
Aceite de ricino hidrogenado	4,0
Glicerol formal estabilizado	QS AD 100

a partir del siguiente procedimiento:

1. Añadir todo o parte del glicerol-formal estabilizado a una mezcla, seguido de la adición de praziquantel, ivermectina y BHA. Los ingredientes se mezclan hasta que se disuelven en el glicerol-formal estabilizado.

2. Añadir amarillo puesta de sol a la solución y mezclar la misma hasta su disolución.

3. Añadir dióxido de titanio a la solución y mezclar la misma hasta su completa dispersión.

4. Añadir el resto de glicerol-formal, si ello resulta necesario.

5. Añadir HPC a la solución y mezclar la misma hasta obtener una solución viscosa, homogénea.

6. Enfriar la solución hasta alcanzar una temperatura inferior a los 35°C.

7. Una vez enfriada la solución a una temperatura inferior a 35°C, añadir el aceite de ricino hidrogenado, manteniendo el mezclado hasta que la totalidad del aceite de ricino se haya mezclado en la solución; manteniendo la temperatura de la solución por debajo de los 35°C.

8. Una vez añadido el aceite de ricino, incrementar la velocidad de agitación del mezclador mientras se calienta la mezcla.

9. Mezclar hasta que el producto se convierta en una pasta.

### Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citada por el solicitante se proporciona para la conveniencia del lector. La misma no forma parte del documento de patente europea. Si bien se ha puesto gran empeño en la compilación de las referencias, no pueden excluirse la presencia de errores u omisiones y la EPO no acepta ninguna responsabilidad en este sentido.

### Documentos patente citados en la descripción

- US 50474100 A [0003]
- US 09346905 B [0003]
- US 09112690 B [0003]
- US 0915277 A [0003]
- US 3993682 A [0005]

## ES 2 306 879 T3

- US 4032655 A [0005]
- US 4310519 A, **Albers-Schonberg** [0007][0007]
- 5 • US 4199569 A, **Chabala** [0007][0007]
- US 3950360 A, **Aoki** [0007]
- US 5077308 A [0007]
- 10 • US 4859657 A [0007]
- US 4963582 A [0007]
- 15 • US 4855317 A [0007]
- US 4871719 A [0007]
- US 4874749 A [0007]
- 20 • US 4427663 A [0007]
- US 5055596 A [0007]
- 25 • US 4973711 A [0007]
- US 4978677 A [0007]
- US 4920148 A [0007]
- 30 • US 6207179 B [0008][0008][0009]
- US 5824653 A [0008][0009]
- 35 • US 4001441 A [0008]
- US 6165987 A, **Harvey** [0009][0009][0009]
- US 6340672 B, **Mihalik** [0009]
- 40 • US 4468390 A, **Kitano** [0009]
- WO 9806407 A [0010]
- 45 • US 3502661 A [0015]
- US 5089490 A [0020][0023]
- EP 214738 A [0020]
- 50 • EP 667054 A [0024]

### **Literatura no patente citada en la descripción**

- 55 • *Ivermectin and Abamectin*. Springer-Verlag, 1989 [0007]
- *The Merck Index*. Merck & Co., Inc. 1996 [0007]

60

65

# ES 2 306 879 T3

## REIVINDICACIONES

1. Composición veterinaria oral que comprende, esencialmente:

(i) un opacificante; y

(ii) una pasta veterinaria homogénea oral, que comprende esencialmente:

- un primer agente antihelmíntico, que es praziquantel y/o pirantel;

- al menos un compuesto antihelmíntico macrólido;

- un disolvente, que disuelve tanto al praziquantel y/o al pirantel como al compuesto antihelmíntico macrólido;

- un agente espesante;

- un modificador de la viscosidad; y

- al menos un compuesto seleccionado de entre un antioxidante, un colorante, un estabilizador del pH y un conservante;

en donde:

- el compuesto antihelmíntico macrólido es ivermectina;

- el disolvente es glicerol-formal;

- el agente espesante es hidroxipropilcelulosa;

- el modificador de la viscosidad es aceite de ricino hidrogenado;

- el colorante es un tinte orgánico; y

- el conservante es seleccionado de entre hidroxitolueno butilado e hidroxianisol butilado.

2. Composición veterinaria oral según la reivindicación 1, en donde el opacificante es dióxido de titanio.

3. Composición veterinaria oral según la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, en donde el tinte orgánico es amarillo puesta de sol.

4. Composición veterinaria oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el primer agente antihelmíntico es praziquantel.

5. Composición veterinaria oral según la reivindicación 1, que es:

Praziquantel 7,75% en peso/peso;

Ivermectina 1,55% en peso/peso;

Hidroxianisol butilado 0,02% en peso/peso;

Amarillo puesta de sol (FD & C Yellow N°. 6) 0,04% en peso/peso;

Dióxido de titanio 2,0% en peso/peso;

Hidroxipropilcelulosa 6,0% en peso/peso;

Aceite de ricino hidrogenado 4,0% en peso/peso

Cantidad suficiente de glicerol-formal estabilizado hasta el 100%.

6. Procedimiento para preparar una composición veterinaria oral según la reivindicación 1, que comprende:

- disolver el praziquantel, la ivermectina, el agente espesante, el colorante y el conservante en el disolvente y obtener de una solución espesada;

## ES 2 306 879 T3

- añadir el opacificante a la solución espesada y mezclar la misma hasta que el opacificante quede igualmente dispersado;

5 - enfriar la solución espesada con el opacificante dispersado igualitariamente, hasta alcanzar una temperatura por debajo de los 35°C;

- añadir el modificador de la viscosidad y agitar hasta la formación de la composición oral veterinaria.

10 7. Uso de una composición veterinaria oral según la reivindicación 1, en la preparación de un medicamento para el tratamiento, el control y la prevención de infecciones causadas por endo- y ectoparásitos, en animales de sangre caliente o pájaros.

8. Uso según la reivindicación 7, en donde el animal de sangre caliente es un caballo.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65