

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 944 476**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/365 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/7042 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2013** **E 13002434 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2023** **EP 2662075**

54 Título: **Composiciones de enmascaramiento del sabor de praziquantel**

30 Prioridad:

08.05.2012 HU 1200265

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

21.06.2023

73 Titular/es:

**LAVET GYOGYSZERGYARTO ES SZOLGALTATO
KFT. (100.0%)**

**Batthyány u. 6.
2143 Kistarcsa, HU**

72 Inventor/es:

LACZAY, PÉTER

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 944 476 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 de enmascaramiento del sabor de praziquantel

5 La presente invención se refiere a mejoras de las formulaciones orales del antihelmíntico praziquantel, utilizado para el control y el tratamiento de las infestaciones endoparasitarias en animales homeotermos, en particular en animales de compañía, tales como gatos, perros y caballos, y a métodos de producción de las formulaciones.

10 Los atributos principales de un producto farmacéutico de éxito para los animales de compañía siguen siendo la eficacia y la seguridad del ingrediente activo. Sin embargo, la importancia de la palatabilidad ha crecido significativamente durante los últimos años debido a que tiene efectos acusados sobre la comodidad y el cumplimiento.

15 Puede ser una tarea bastante difícil para un propietario de mascota administrar un producto oral en gatos o perros, ya que el animal con frecuencia no toma el medicamento de forma voluntaria, especialmente si tiene mal sabor u olor. Su agudo sentido del olfato con frecuencia les alerta de que se está acercando su propietario con un producto farmacéutico desagradable, aunque esté oculto en una golosina o en los alimentos. La administración de medicamentos de mal sabor en un caballo también supone varios retos. Los caballos son animales inteligentes y aprenderán después del primer esfuerzo que el tubo insertado en su boca tiene un sabor desagradable. Por lo tanto, la palatabilidad es uno de los factores principales a considerar en el desarrollo de formulaciones orales para animales de compañía.

20 Son ejemplos de dichos medicamentos desagradables, las formulaciones veterinarias antihelmínticas que contienen el ingrediente activo praziquantel (2-(ciclohexilcarbonil)-1,2,3,6,7-11b-hexahidro-4H-pirazino[2,1-a]isoquinolín-4-ona). El praziquantel es un agente antihelmíntico bien conocido, ampliamente utilizado en medicamentos tanto humanos como animales. En sanidad animal se utiliza contra cestodos y trematodos, mientras que en farmacéuticos humanos el praziquantel es el fármaco de elección para el tratamiento de todas las formas de esquistosomiasis.

25 El praziquantel tiene un sabor muy amargo y mal olor, y como consecuencia resulta rechazado por prácticamente todos los gatos y perros a los que se ofrece el medicamento sin algún tipo de enmascaramiento del sabor. La manera más simple de intentar superar el sabor amargo del praziquantel es añadir un sabor bien aceptado a la composición. Sin embargo, la simple adición de un sabor puede no resultar suficiente porque no enmascara el sabor de los medicamentos muy amargos y, además, no tapa los olores. Los gatos son especialmente sensibles al mal sabor y olor y no se les puede engañar tan fácilmente como a los perros, simplemente añadiendo un sabor. Entre otros métodos de conseguir el enmascaramiento del sabor puede incluirse el recubrimiento, el acomplejamiento o la inclusión en agentes enmascaradores del sabor. La técnica utilizada más frecuentemente y más sencilla de enmascarar el sabor amargo de los medicamentos humanos es el recubrimiento, debido a que encierra el fármaco y, por lo tanto, también enmascara el olor. Sin embargo, los animales pueden triturar el recubrimiento durante la masticación y, como resultado, perciben el sabor amargo y rechazan tragar el producto farmacéutico. Se consigue un mejor resultado si se recubren micropartículas de gránulos del fármaco amargo con diferentes polímeros o mediante formación de un complejo con portadores adecuados, tales como ciclodextrinas, mediante coprecipitación o mediante amasado.

30 Prácticamente la totalidad de dichos procedimientos requiere solventes, es decir, agua, solventes orgánicos o mezclas. La utilización de solventes orgánicos puede conllevar problemas medioambientales, residuos de solvente y un coste excesivo de recuperación. Además, puede ocurrir que el ingrediente activo sea inestable en dichos solventes y los solventes acuosos generalmente prolongan la duración de los procesos.

35 Varias técnicas térmicas, tales como la granulación por fusión, la extrusión de termofusibles, el recubrimiento con termofusible y enfriamiento por atomización, también han dado resultados prometedores en el enmascaramiento del sabor de fármacos amargos. Estos métodos se basan en la utilización de portadores hidrofóbicos adecuados, mayoritariamente ceras lipofílicas con una temperatura de fusión bastante baja. Debido a la naturaleza hidrofóbica de los portadores lipídicos, se suele retrasar la liberación de las sustancias farmacológicas. Lo anterior puede afectar a la biodisponibilidad de los fármacos, especialmente en el caso de aquellas sustancias en las que la disolución es el factor limitante de la velocidad de absorción. Respecto a las propiedades biofarmacéuticas, el praziquantel pertenece a la clase de fármacos II en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.

40 Se han descrito diversos métodos de enmascaramiento del sabor del praziquantel. La patente n.º US 7.348.027 proporciona un método de posible enmascaramiento del sabor mediante la mezcla de praziquantel, embonato de pirantel y febantel con componentes artificiales cárnicos y de levadura, y se somete a una primera compresión. El comprimido en bruto resultante seguidamente se muele para incrementar la densidad del material, que a continuación se somete a una segunda compresión para formar un comprimido final de toma autónoma. Dicho método de enmascaramiento del sabor se basa en añadir un sabor bien aceptado a la composición sin aplicación de un recubrimiento integral en las partículas.

45 El documento n.º WO 2005/081612 describe una composición farmacéutica sólida para el uso veterinario, en la que dicha composición incluye un núcleo comprimido que contiene los ingredientes activos de sabor desagradable, tales

como el praziquantel y excipientes farmacéuticamente aceptados, así como una capa que incluye saborizantes y coadyuvantes de compresión.

Según la presente invención, la capa se comprime sobre un núcleo que se produce mediante granulación húmeda sin aplicación de un recubrimiento integral en las partículas.

La patente EP n.º 1.566.173 proporciona un método de enmascaramiento del sabor del praziquantel en el que el agente antihelmíntico se adsorbe en la superficie interna de un excipiente que presenta una estructura porosa con una superficie particular que proporciona un efecto de enmascaramiento eficiente del sabor y el olor, así como un perfil de liberación sostenida. Mediante la utilización de carbón como excipiente, se consiguió un buen enmascaramiento del sabor y una liberación sostenida del praziquantel. Dicho método de enmascaramiento del sabor se basa en la adsorción del compuesto amargo en un excipiente poroso.

La patente n.º GB 2.403.407 da a conocer un método de enmascaramiento del sabor en el que se granulan en húmedo praziquantel y fenbendazol con un polímero enmascarador del sabor, edulcorante y excipientes de sabor dulce. El polímero enmascarador del sabor, edulcorante y excipientes de sabor dulce rellenan la masa intergranular de la composición, proporcionándole de esta manera un sabor más dulce. Este método de enmascaramiento del sabor se basa en la granulación en húmedo del compuesto amargo con un polímero enmascarador del sabor.

La patente n.º 1.362.583 se refiere al enmascaramiento del sabor del praziquantel y el epsiprantel mediante microencapsulado que comprende una dispersión de los ingredientes activos circundados por una pared de cápsula impermeable. Dicho método de enmascaramiento del sabor se basa en la microencapsulación de un compuesto amargo mediante la utilización de un material formador de pared de cápsula adecuado.

El documento n.º WO 2007/073911 proporciona un método de polvos de enmascaramiento del sabor que deben inhalarse o administrarse por vía oral mediante recubrimiento de las micropartículas de la sustancia activa, tal como praziquantel, con una cera disuelta en un solvente orgánico y después se secan por pulverización para obtener partículas de entre 1 y 40 µm. Son solventes adecuados según la invención los hidrocarburos aromáticos o alifáticos, que son líquidos a temperatura ambiente, alcoholes de cadena corta, cetonas de cadena corta, ácidos carboxílicos, éteres, ésteres y aminas heterocíclicas. Son solventes particularmente preferentes el n-heptano y el metilciclohexano. De acuerdo con lo anterior, dicho método de enmascaramiento del sabor se basa en el recubrimiento con cera mediante secado por pulverización mediante la utilización de solventes orgánicos.

El documento n.º EP 2008/065335 se refiere a una pasta antihelmíntica, que comprende praziquantel y una lactona macrocíclica como ingredientes activos. Según la invención, el enmascaramiento del praziquantel se lleva a cabo mediante acomplejamiento por inclusión con ciclodextrinas.

El documento n.º WO 2008/148484 describe un método de enmascaramiento del sabor del praziquantel y algunas otras sustancias farmacológicamente activas mediante extrusión de la masa fundida con materiales termoformables, incluyendo polímeros, lípidos, surfactantes, macrogoles, azúcares, alcoholes de azúcar y una combinación de los mismos. Los extruidos de la invención presentan un diámetro de fibra de 0,5 mm o inferior que se afirma que resulta adecuado para ocultar el sabor de los ingredientes que presentan un sabor desagradable. De acuerdo con lo anterior, dicho método de enmascaramiento del sabor se basa en la extrusión de termofusibles.

El documento n.º WO 2010/063387 también se refiere a extruidos que contienen por lo menos una sustancia farmacéuticamente activa en la forma de agujas, en la que la proporción de tamaño de partícula de la sustancia farmacéuticamente activa en forma de agujas y el diámetro de fibra es de 1:15. Según la presente invención se producen extruidos caracterizados por un diámetro de fibra que puede cortarse posteriormente en trozos utilizando una cuchilla apropiada.

La patente n.º EP 1.675.474 se refiere a composiciones veterinarias masticables de agentes parasiticidas, incluyendo praziquantel, mediante extrusión de los ingredientes activos con almidón parcialmente pregelatinizado y saborizante de carne, que comprende un elevado contenido de grasas a temperaturas no superiores a 40°C.

Tal como puede observarse a partir de los datos, anteriormente, entre los métodos aplicados al enmascaramiento de sabor del praziquantel hasta ahora se incluyen la granulación seca y húmeda, la adsorción en sustancias porosas, el recubrimiento con polímero y ceras mediante la utilización de solventes orgánicos, la microencapsulación y la extrusión.

Los presentes inventores ahora han encontrado que el sabor extremadamente amargo del praziquantel puede enmascarse mediante inclusión de la sustancia farmacológica en un lípido adecuado. Las partículas de praziquantel con recubrimientos integrales de lípidos son sustancialmente insolubles en agua y por consiguiente no liberan el praziquantel, que es amargo, en el medio húmedo de la boca. Debido a la naturaleza hidrofóbica de los lípidos, se esperaba que el recubrimiento de lípidos del praziquantel particulado también retrasaría la liberación del principio activo en el tracto gastrointestinal, tal como indican, p. ej., Jannin et al. (Jannin, V. et al: Influence of poloxamers on the dissolution performance and stability of controlled-release formulations containing Precirol ATO 5. International

Journal of Pharmaceutics, 309, 6-15). Para los productos de veterinaria, principalmente gatos y perros, lo anterior no resulta razonable ya que el tiempo de tránsito gastrointestinal es menor en animales de compañía que en seres humanos.

Por lo tanto, resulta inesperado, y era absolutamente no previsible, que las formulaciones según la presente invención que contienen praziquantel recubierto con lípidos puedan llevar al mismo nivel de biodisponibilidad en términos de bioequivalencia que la administración de formulaciones similares que contienen praziquantel no recubierto. Las partículas recubiertas formuladas, aunque no liberan el amargo praziquantel en el medio húmedo de la boca, se descomponen al entrar en contacto con el líquido gastrointestinal, permitiendo de esta manera la rápida dispersión y disolución en el tracto gastrointestinal. De esta manera, la presente invención proporciona composiciones antihelmínticas orales altamente comestibles y fáciles de administrar que son por lo menos tan eficaces y seguras como las formulaciones orales de praziquantel convencionales.

De esta manera, según un aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende partículas de praziquantel con un recubrimiento integral de un lípido o de una mezcla de lípidos que son insolubles en agua y que sirve para enmascarar el sabor extremadamente amargo del praziquantel tras la administración oral, pero que se dispersa o se disuelven en contacto con el tracto gastrointestinal y, de esta manera, no influye en la biodisponibilidad de la sustancia farmacológica.

Según un aspecto adicional, la presente invención proporciona composiciones para la administración oral de praziquantel en gatos y perros, que está sustancialmente libre del sabor amargo asociado al praziquantel y que comprende una dispersión de las partículas recubiertas con lípidos de praziquantel en un vehículo adecuado. Según un aspecto todavía adicional, la invención proporciona un método para enmascarar el sabor amargo del praziquantel, que comprende recubrir el praziquantel con un lípido adecuado o una mezcla de lípidos e incorporar las partículas recubiertas con lípido en formulaciones orales, por ejemplo en comprimidos, pastas orales o geles.

Con el fin de enmascarar eficazmente el sabor amargo del praziquantel, el diámetro medio de las partículas debería ser inferior a 100 μm .

El punto de fusión del lípido utilizado debe ser suficientemente elevado para impedir la fusión de las partículas recubiertas en la boca, lo que de esta manera conduciría a la liberación de la sustancia activa de sabor amargo, pero no tan elevada que el praziquantel mismo se funde y/o se degrade químicamente durante el procedimiento de recubrimiento. De esta manera, el lípido o mezcla de lípidos para la utilización en la presente invención presentará un punto de fusión de entre 40°C y 80°C, y preferentemente de entre 50°C y 70°C.

Entre los lípidos adecuados para el recubrimiento de las partículas de praziquantel se incluyen ácidos grasos o alcoholes monohídricos de los mismos, aceites fijos, grasas, ceras, esteroides, fosfolípidos, sea individualmente o en una mezcla. El lípido puede ser, por ejemplo, un ácido alifático saturado o insaturado de cadena lineal de peso molecular elevado ($\text{C}_{10}\text{-C}_{30}$), tal como ácido palmítico o esteárico; monoésteres, diésteres o triésteres de glicerol de ácidos grasos $\text{C}_{10}\text{-C}_{30}$, tales como dibehenato de glicerol, diestearato de glicerol, trilaurato de glicerol, miristato de glicerol, tripalmitato de glicerol o triestearato de glicerol, y mezclas de monoésteres, diésteres o triésteres de glicerol, tales como, por ejemplo, palmitoestearato de glicerol. Pueden mencionarse también las ceras, especialmente las que presentan 30 a 60 átomos de carbono, tales como el palmitato de cetilo. Puede hacerse mención, además, de aceites vegetales o animales parcialmente hidrogenados, tales como aceite de palma endurecido o sebo comestible, y alcoholes alifáticos de cadena lineal de peso molecular elevado ($\text{C}_{10}\text{-C}_{30}$), tales como alcohol estearílico o alcohol cetílico. Son ejemplos particularmente preferentes el diestearato de glicerol y el palmitato de cetilo.

Las partículas recubiertas con lípidos según la invención contienen entre 5 % y 80 %, preferentemente entre 10 % y 50 %, más preferentemente entre 20 % y 40 %, de praziquantel en porcentaje de peso a peso (p/p).

Las partículas recubiertas con lípidos de la invención generalmente presentarán un diámetro inferior a 500 μm y preferentemente inferior a 300 μm . Resultan preferentes las partículas recubiertas con un diámetro comprendido en el intervalo de entre 1 y 300 μm , p. ej., de entre 40 y 200 μm . El control del tamaño de las partículas resulta necesario para garantizar que el producto formulado posteriormente no provoca una sensación arenosa en la boca. Las partículas con un diámetro inferior a aproximadamente 200 μm resultan preferentes en este sentido.

Las partículas recubiertas con lípidos de la invención pueden prepararse mediante atomización de una dispersión de praziquantel en un lípido fundido y enfriamiento de las partículas obtenidas de esta manera, y dicho procedimiento constituye una característica adicional de la invención. La dispersión puede prepararse mediante la adición de praziquantel particulado al lípido o mezcla de lípidos como masa fundida, o alternativamente mezclar los ingredientes de la dispersión entre sí en el estado sólido y fundir la mezcla o mezcla de lípidos. El praziquantel particulado puede dispersarse en el lípido fundido mediante la utilización de técnicas convencionales, por ejemplo, mediante la utilización de un mezclador de alta cizalla. Generalmente, la temperatura del lípido fundido debería ser 20°C a 30°C superior a su punto de fusión. En general, el lípido o mezcla de lípidos utilizado para el recubrimiento de las partículas de praziquantel debería presentar un punto de fusión comprendido en el intervalo de entre 40°C y 100°C, preferentemente de entre 50°C y 70°C, y la temperatura del lípido fundido debe ser 20°C a 40°C superior a su punto de fusión. Entre

las técnicas de atomización que pueden aplicarse se incluyen la utilización de atomizadores convencionales, tales como atomizadores rotatorios, boquillas de presión y boquilla sónicas. La utilización de un atomizador de boquilla neumática de dos líquidos acoplada con un aparato estándar de enfriamiento por atomización/refrigeración resulta particularmente conveniente.

En el procedimiento de atomización, la dispersión fundida de lípido generalmente se suministra al cabezal del atomizador a una temperatura comprendida en el intervalo de entre 70°C y 110°C, preferentemente de entre 80°C y 100°C, en el que la temperatura exacta dependerá del lípido particular utilizado. El gas atomizador suministrado a la boquilla puede ser aire o un gas inerte, tal como nitrógeno. La presión de atomización se controla deseablemente con el fin de producir partículas del tamaño preferido.

Las partículas recubiertas pueden solidificarse y recogerse mediante técnicas convencionales. Las partículas recubiertas pueden solidificarse convenientemente mediante la aplicación de una corriente de aire frío o nitrógeno seco en la cámara de pulverización a una temperatura de entre 0°C y 30°C, preferentemente de entre 5°C y 15°C. Las partículas recubiertas con lípidos se recogen en forma de unos polvos de flujo libre utilizando un separador ciclónico o un filtro de mangas. Las partículas son de forma esférica y presentan un tamaño de partícula preferentemente inferior a 300 µm y más preferentemente comprendido en el intervalo de entre 40 y 200 µm. Las partículas recubiertas con lípidos de la invención pueden incorporarse en una composición farmacéutica para la administración oral, mediante la utilización de ingredientes farmacológicamente activos adicionales y portadores o excipientes fisiológicamente aceptables.

Entre las composiciones según la invención pueden incluirse, por ejemplo, comprimidos, gránulos, polvos, suspensiones, pastas y geles orales. Los comprimidos y las pastas o geles orales representan formas de administración particularmente preferentes.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención se refiere en una realización a una formulación oral antiparasitaria, preferentemente un comprimido, o pasta o gel oral, que comprende:

- una cantidad veterinariamente eficaz de praziquantel como agente anticestodo en la forma recubierta con lípidos;
- cantidades veterinariamente eficaces de uno o más agentes antinematodos y/o endectocidas seleccionados de entre bencimidazoles, tetrahidropirimidinas, avermectinas, milbemicinas y derivados de los mismos, que son activos contra ascárides y/o ectoparásitos de gatos y perros,
- excipientes fisiológicamente aceptables.

La cantidad de praziquantel en las formulaciones orales preferentemente está comprendida en el intervalo de entre 0,1 % y 50 % en peso, más preferentemente de entre 0,5 % y 25 % en peso, respecto a la formulación entera.

Las formulaciones antiparasitarias orales de la presente invención comprenden cantidades veterinariamente eficaces de ingredientes activos adicionales que pueden seleccionarse de entre bencimidazoles, tetrahidropirimidinas, avermectinas, milbemicinas y derivados de los mismos. Son ejemplos no limitativos preferentes de ingredientes activos utilizados en combinación con el praziquantel recubierto con lípidos según la invención: febantel (n.º CAS 58306-30-2); Pyrantel (n.º CAS 22204-24-6); ivermectina (n.º CAS 70288-86-7); doramectina (n.º CAS 117704-25-3); moxidectina (n.º CAS 113507-06-5); selamectina (n.º CAS 220119-17-5); emamectina (n.º CAS 119791-41-2); eprinomectina (n.º CAS 123997-26-2); milbemicina D (n.º CAS 77855-81-3); abamectina (n.º CAS 71751-41-2); oxima de milbemicina (n.º CAS 129496-10-2); nemadectina (n.º CAS 102130-84-7) y derivados de los mismos, en forma libre o la forma de una sal fisiológicamente activa.

Los compuestos antinematodos están presentes preferentemente en las formulaciones antiparasitarias orales de la invención en el intervalo de entre 0,01 % y 50 % en peso, más preferentemente de entre 0,05 % y 30 % en peso, respecto al peso total.

Las composiciones antiparasitarias orales pueden formularse mediante la utilización de excipientes farmacéuticamente aceptables convencionales. De esta manera, pueden prepararse, por ejemplo, comprimidos, mediante la utilización de agentes ligantes (p. ej., almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa), agentes de carga (p. ej., lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio), lubricantes (p. ej., estearato de magnesio, talco o sílice coloidal), desintegrantes (p. ej., almidón o glicolato de almidón sódico) o agentes humectantes (p. ej., laurilsulfato sódico). Las formulaciones de comprimido de la presente invención además contienen uno o más saborizantes naturales o sintéticos fisiológicamente aceptables atractivos. Los agentes saborizantes preferentes son saborizante cárnico artificial, polvos de hígado y levaduras de cerveza. El saborizante cárnico artificial más preferente es suministrado por Pharma Chemie Inc, 1877 Midland Street, Syracuse, Nebr. 4866. El saborizante preferente se identifica como PC-0125. El saborizante es una proteína vegetal hidrolizada y por lo tanto está libre de contaminación por encefalopatía espongiforme bovina (EEB) y fiebre aftosa. Los agentes saborizantes están presentes preferentemente en las formulaciones de comprimido de la invención en el intervalo de entre 1 % y 60 % en peso, más preferentemente de entre 5,0 % y 30 % en peso, respecto al peso total.

La pasta oral o las formulaciones de gel de la presente invención son suspensiones acuosas que no presentan ningún solvente orgánico que disuelva el praziquantel recubierto con lípido y/o cualquier agente antiparasitario adicional utilizado en la formulación. El contenido de agua de las formulaciones es, por ejemplo, ≥ 30 % en peso, preferentemente ≥ 50 % en peso, y en particular ≥ 60 % en peso, respecto al peso de la formulación entera. Las formulaciones acuosas de pasta o gel oral de la presente invención pueden contener ventajosamente un soluto oralmente aceptable a una concentración relativamente elevada, ya que ello ayuda a mantener las propiedades de enmascaramiento del sabor del recubrimiento de lípidos. De esta manera, por ejemplo, el medio acuoso contiene un azúcar, p. ej., sacarosa, preferentemente en el intervalo de concentración de entre 40 % y 85 % en peso.

La formulaciones de pasta o gel oral de la presente invención contiene uno o más espesantes farmacológicamente aceptables. Entre los espesantes adecuados que resultan útiles en las formulaciones de pasta o gel oral de la presente invención se incluyen, en principio, todos los espesantes que resulten aceptables para la administración oral en animales. Son ejemplos de espesantes adecuados, goma xantana, polivinilpirrolidonas, poliacrilatos, tales como carbopoles, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hidroxietilcelulosa, dióxido de silicio o combinaciones de los mismos. Son espesantes preferentes, goma xantana, carbopoles, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona o una mezcla de dos o tres de los mismos. El espesante está presente preferentemente en las formulaciones de pasta o gel oral de la presente invención en el intervalo de entre 0,1 % y 10 % en peso, más preferentemente de entre 1 % y 5 % en peso, respecto a la formulación entera. La formulación de pasta o gel oral antiparasitaria de la presente invención, además, puede contener excipientes farmacológicamente aceptables adicionales, por ejemplo, humectantes (p. ej., glicerol), conservantes (p. ej., alcohol bencílico, ácido benzoico, benzoatos o p-hidroxibenzoatos, agentes de ajuste del pH (bases o ácidos), ligantes, agentes de carga, agentes activos en superficie o dispersantes. Dichos ingredientes farmacológicamente activos son conocidos por el experto en la materia de la tecnología de formulación veterinaria. Las formulaciones de pasta y gel oral de la presente invención contienen, además, saborizantes atractivos veterinariamente aceptables. Son agentes saborizantes adecuados en las composiciones de la invención, por ejemplo, saborizante cárnico artificial, extractos alimentarios, tales como extracto de hígado o malta seco y saborizantes de miel.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse según técnicas convencionales bien conocidos en la industria farmacéutica.

De esta manera, por ejemplo, pueden prepararse comprimidos mediante compresión directa de una mezcla seca del praziquantel recubierto con lípido, con sustancias activas adicionales y excipientes o mediante granulación húmeda. Las formulaciones de pasta o gel oral pueden obtenerse mediante dispersión de las partículas recubiertas con lípido de praziquantel y los ingredientes activos adicionales en vehículos acuosos adicionales.

Las composiciones para la utilización según la presente invención pueden, si se desea, presentarse en un paquete o dispositivo dispensador que puede contener una o más dosis unitarias. El paquete puede comprender, por ejemplo, hoja de metal o plástico, tal como un paquete blíster.

Las formulaciones de comprimido y de pasta o gel oral de la presente invención resultan adecuadas para controlar los endoparásitos patogénicos en animales homeotermos, tales como, por ejemplo, animales de compañía, en particular perros y gatos. Resultan eficaces contra todos los estadios de desarrollo, o estadios individuales, de los parásitos, incluyendo cestodos, nemátodos, trematodos y *Acanthocephala*.

La base de la eficacia es una biodisponibilidad adecuada de los ingredientes activos en los animales objetivo. La biodisponibilidad en plasma de una formulación de comprimido que contiene el praziquantel recubierto con lípido según el Ejemplo 3 de la presente invención se estudió en perros Beagle en comparación con un producto de referencia autorizado. Las concentraciones plasmáticas de praziquantel se determinaron mediante un método validado de CL/EM. La bioequivalencia de las formulaciones de ensayo y de referencia se evaluó mediante la utilización del paquete de software SAS 9.2.

Además, las formulaciones orales según la presente invención presentan una palatabilidad mejorada, lo que implica la aceptación o ingestión voluntaria de las formulaciones por animales homeotermos, en particular por perros y gatos. La aceptación de las formulaciones de comprimido y de pasta/gel oral que contienen praziquantel recubierto con lípido e ingredientes adicionales adecuados según la presente invención se sometió a ensayo en perros y gatos, respectivamente.

Ejemplos

Los ejemplos a continuación ilustran la presente invención.

Ejemplo 1: recubrimiento con lípido del praziquantel.

Se fundió diestearato de glicerol (8,0 kg) en un recipiente de acero inoxidable y se elevó la temperatura hasta 85°C. Se añadió al lípido fundido el praziquantel (2,0 kg) con un tamaño de partícula medio < 100 μm . La dispersión fundida

se mezcló con un mezclador de alta cizalla, proporcionando una suspensión homogénea y se bombeó a un aparato de enfriamiento por atomización. La mezcla se atomizó mediante la utilización de un sistema de atomización de boquilla de presión aplicando tasas de gas de atomización de 5 a 7 kg/h. Las gotas atomizadas se enfriaron utilizando el aire alimentado hacia el interior de la cámara de atomización, a una temperatura de entre 5°C y 10°C, y las partículas sólidas se recogieron en un separador ciclónico. El praziquantel recubierto con lípido comprendía partículas esféricas con un tamaño de partícula medio de 90 µm.

Ejemplo 2: recubrimiento con lípido del praziquantel.

Se fundió palmitato de cetilo (7,25 kg) en un recipiente de acero inoxidable, elevando simultáneamente la temperatura a 90°C. A lo anterior se añadió praziquantel (2,75 kg) con un tamaño de partícula <100 µm. La dispersión fundida se sometió a mezcla de alta cizalla, obteniendo una suspensión homogénea y esta mezcla se enfrió por atomización tal como se ha indicado en el Ejemplo 1, proporcionando un producto recubierto con lípido que presentaba tamaño y forma de las partículas similares.

Ejemplo 3: formulación de comprimido.

Se combinó praziquantel recubierto con palmitato de cetilo, con embonato de pirantel, febantel, saborizante cárnico artificial y otros ingredientes en un mezclador rotatorio. La mezcla resultante se comprimió en comprimidos mediante la utilización de una tableteadora adecuada y punzones adecuados.

<i>Comprimidos de compresión directa</i>	<i>Cantidad (% p/p)</i>
Praziquantel recubierto con película*	21,4
Febantel	17,6
Embonato de pirantel	16,9
Saborizante cárnico artificial	21,5
Almidón pregelatinizado	7,6
Glicolato de almidón sódico	7,0
Lactosa	7,0
Sílice coloidal	1,0
* Según el Ejemplo 2	

Ejemplo 4: formulación de pasta

Se dispersaron consecutivamente praziquantel recubierto de diestearato de glicerol, moxidectina y los excipientes en un gel de xantana acuoso y la dispersión se sometió a agitación hasta formar una pasta homogénea.

<i>Pasta oral</i>	<i>Cantidad (% p/p)</i>
Praziquantel recubierto con película*	4,0
Moxidectina	0,05
Goma xantana	0,5
Lactosa	26,7
Sacarosa	33,4
Almidón de trigo	2,0
Miel artificial	2,0
Parahidroxibenzoato de metilo	0,05
Agua purificada	hasta 100,0 %
* Según el Ejemplo 1	

Ejemplo 5: biodisponibilidad *in vivo*

Se determinó la biodisponibilidad *in vivo* del praziquantel utilizado en la forma recubierta con lípido según el Ejemplo 2 de la invención y administrado como formulación de comprimido según el Ejemplo 3 de la presente invención, en comparación con una formulación de referencia que contenía la misma cantidad de praziquantel (50 mg/comprimido), aunque en forma no recubierta. Se administraron ambas formulaciones a una dosis de 5 mg de praziquantel por kg de peso corporal en un diseño cruzado. Se encontraron las medias geométricas de los parámetros cinéticos medidos/calculados siguientes:

	<i>Parámetros cinéticos medidos/calculados del praziquantel</i>	
	<i>Formulación de ensayo de la invención</i>	<i>Formulación de referencia</i>
C_{max} (ng/ml)	308,3	325,6
T_{max} (h)	1,9	1,8
AUC (ng·h/ml)	921,1	984,0
C_{max} = concentración plasmática máxima; T_{max} = tiempo hasta alcanzar la concentración máxima; AUC = superficie bajo la curva		

Basándose en la evaluación estadística de los parámetros farmacocinéticos relevantes, se encontró que la formulación de ensayo que contenía praziquantel recubierto con lípido satisfacía fielmente los requisitos de bioequivalencia.

5 Ejemplo 6: ensayo de palatabilidad (aceptación).

Se sometieron a ensayo 129 perros macho y hembra de diferentes razas y edades. La persona que realizaba el ensayo ofreció a cada perro una única dosis de la formulación de ensayo que había sido adaptada al peso corporal del animal. En el caso de las formulaciones de comprimido de la presente invención, inicialmente se ofreció el comprimido manualmente durante 1 minuto. Si el perro no tomaba la formulación, se le ofreció al perro en su bol vacío. Nuevamente se le dejaba al perro 1 minuto para tomar la formulación. En caso contrario, se le introducía en la boca. Si una de las tres ofertas anteriormente mencionadas conducía a que el perro comiese voluntariamente el comprimido, se evaluó como aceptación del comprimido. Si el perro la escupía, se informó como no aceptado.

Se llevó a cabo un ensayo similar con las formulaciones de pasta/gel orales de la presente invención con 34 gatos. Las formulaciones sometidas a ensayo se introdujeron en jeringas orales graduadas. Durante toda la realización del estudio, se ofreció 1 ml de todas las formulaciones de pasta/gel oral sometidas a ensayo a cada gato. En primer lugar, se aplicó una pequeña cantidad de pasta en los labios/nariz del animal y en el caso de que el gato lamiese y tragase espontáneamente la pasta, se le administraba la dosis completa de este modo. En el caso de que la pasta no fuese lamida espontáneamente, se administraba la dosis total introduciendo la jeringa en la boca del gato. Se evaluó la aceptabilidad basándose en el comportamiento del gato y se puntuó de la manera siguiente:

puntuación 2 = traga la totalidad;
puntuación 1 = traga una parte;
puntuación 0 = rechaza/escupe la totalidad hacia el exterior.

<i>Formulación de comprimido.</i>	<i>Sabor</i>	<i>Aceptación total por los perros (%)</i>		
Comprimido que contiene praziquantel recubierto de lípido, febantel y embonato de pirantel	Cerdo, polvos de hígado, levadura de cerveza	91,6		
Comprimido que contiene praziquantel recubierto de lípido, febantel y embonato de pirantel	Saborizante cárnico artificial	95,4		
Comprimido que contiene praziquantel recubierto de lípido, febantel y embonato de pirantel	Saborizante de hígado artificial	88,7		
Comprimido que contiene praziquantel recubierto de lípido, febantel y embonato de pirantel	Polvos de hígado de cerdo, levadura de cerveza	90,9		
<i>Formulación de pasta</i>	<i>Sabor</i>	<i>Aceptación total por los gatos (%)</i>		
		<i>Puntuación 2</i>	<i>Puntuación 1</i>	<i>Puntuación 0</i>
Pasta que contiene praziquantel recubierto con lípido y moxidectina	Saborizante cárnico artificial	61,8	29,4	8,8
Pasta que contiene praziquantel recubierto con lípido y moxidectina	Miel artificial	58,8	32,4	8,8
Pasta que contiene praziquantel recubierto con lípido y embonato de pirantel	Saborizante cárnico artificial	67,6	26,5	5,9
Pasta que contiene praziquantel recubierto con lípido y embonato de pirantel	Miel artificial	64,7	26,5	8,8

REIVINDICACIONES

1. Composición que está sustancialmente libre del sabor amargo asociado al praziquantel y que comprende praziquantel en forma particulada recubierta con un lípido o mezcla de lípidos que sirve para enmascarar el sabor extremadamente amargo del praziquantel tras la administración oral, en la que:

- a) el lípido o mezcla de lípidos comprende uno o más ácidos carboxílicos alifáticos de cadena lineal con 10 a 30 átomos de carbono,
- b) la concentración del lípido o lípidos utilizados para el recubrimiento de lípido está comprendida entre 20 % y 95 % p/p,
- c) el punto de fusión del lípido o lípidos está comprendido entre 40°C y 80°C,
- d) las partículas presentan diámetros comprendidos en el intervalo de entre 1 y 300 µm,
- e) los solventes orgánicos están excluidos de la formulación.

2. Composición según la reivindicación 1, en la que el lípido o mezcla de lípidos es el cetil o glicerol éster de ácido esteárico o ácido palmítico.

3. Composición según la reivindicación 1, en la que el punto de fusión del lípido o mezcla de lípidos está comprendido entre 50°C y 70°C.

4. Composición según la reivindicación 1, en la que el contenido de praziquantel de las partículas recubiertas está comprendido entre 5 % y 80 % p/p.

5. Composición según la reivindicación 4, en la que el contenido de praziquantel de las partículas recubiertas está comprendido en el intervalo de entre 20 % y 40 % p/p.

6. Procedimiento para la preparación de una composición según la reivindicación 1, que comprende dispersar el praziquantel particulado en un lípido fundido, atomizar la dispersión y después enfriar y recoger las partículas recubiertas obtenidas de esta manera.

7. Composición farmacéutica para la administración oral en animales homeotermos, en particular en gatos, perros y caballos, que comprende:

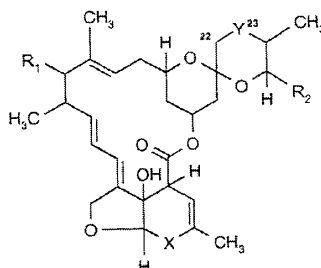
- a) una cantidad veterinariamente eficaz de composición según la reivindicación 1,
- b) cantidades veterinariamente eficaces de uno o más agentes antinematodo seleccionados de entre bencimidazoles, tetrahidropirimidinas o lactonas macrocíclicas, tales como avermectinas, milbemicinas y derivados de los mismos,
- c) uno o más excipientes fisiológicamente aceptables.

8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7 en la forma de comprimidos y pastas o geles orales.

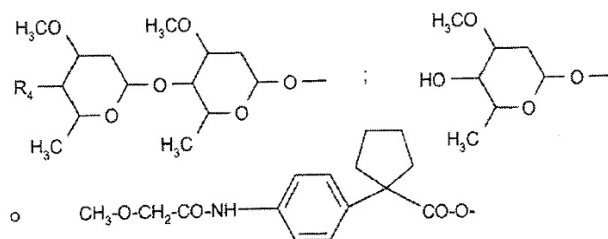
9. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, que contiene praziquantel en el intervalo de entre 0,5 % y 25 % p/p, respecto a la formulación entera.

10. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la que el agente bencimidazol es febantel o fenbendazol y el compuesto de tetrahidropirimidina es embonato de pirantel.

11. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la que la lactona macrocíclica es de fórmula:



en la que X es -C(H)(OH)-; -C(O)- o -C(=N-OH)-; Y es -C(H2)-; =C(H)-; -C(H)(OH)- o -C(=N-OCH3)-; R-i es hidrógeno o uno de los radicales siguientes:



R_4 es hidroxilo, $-NH-CH_3$ o $-NH-OCH_3$; y R_2 es hidrógeno, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C(CH_3)=CH-CH(CH_3)_2$ o ciclohexilo, y en el caso de que el enlace entre los átomos 22 y 23 represente un doble enlace, el átomo de carbono en la posición 23 no está sustituido, de manera que Y es $=C(H)-$, o en el caso de que el enlace entre los átomos 22 y 23 sea un enlace sencillo, el átomo de carbono en la posición 23 está no sustituido o sustituido con hidroxilo o con el grupo $=N-O-CH_3$ de manera que Y es $-C(H_2)-$, $-C(H)(OH)-$ o $-C(=N-OCH_3)-$, en forma libre o en forma de una sal fisiológicamente aceptable.

- 10 12. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, que contiene uno o más agentes antinemátodo en un porcentaje comprendido en el intervalo de entre 0,01 % y 50 % p/p, respecto a la formulación entera.