

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 416 004**

21 Número de solicitud: 201230092

51 Int. Cl.:

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 33/02 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

24.01.2012

43 Fecha de publicación de la solicitud:

29.07.2013

Fecha de la concesión:

21.01.2014

45 Fecha de publicación de la concesión:

28.01.2014

73 Titular/es:

**INVESTIGACIONES FARMACEUTICAS Y
VETERINARIAS, S.L. (50.0%)
Macià Vila, 1 - 3º A y B
43205 REUS (Tarragona) ES y
LABORATORIOS REVEEX DE VENEZUELA C.A.
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**GONZALEZ CORDERO, Auristela y
OCHOA, Roviro Alberto**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

54 Título: **COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE CLORURO DE ISOMETAMIDIUM EN SOLUCIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA TRIPANOSOMIASIS EN ANIMALES.**

57 Resumen:

Composición farmacéutica, que comprende cloruro de isometamidium a una concentración entre 1 y 4% (peso/volumen), isopropilidenoglicerol o glicerinformal a una concentración entre 40 y 95% (peso/volumen), un poliol a una concentración entre 0 y 50% (peso/volumen), 15-hidroestearato de polietilenglicol a una concentración entre 0,5 y 7% (peso/volumen), en solución junto con excipientes farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de la tripanosomiasis en animales. La composición farmacéutica es una solución inyectable lista para usar y se puede administrar por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular en rumiantes, équidos y camélidos. La composición puede comprender además agentes antiparasitarios, como la ivermectina, a una concentración entre 1 y 5 % (peso/volumen) para el tratamiento de la tripanosomiasis y la eliminación de parásitos gastrointestinales y pulmonares en animales.

ES 2 416 004 B1

DESCRIPCIÓN

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE CLORURO DE ISOMETAMIDIUM EN SOLUCIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA TRIPANOSOMIASIS EN ANIMALES

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención es una composición farmacéutica que comprende isometamidium en solución para el tratamiento de la tripanosomiasis en animales. Los campos de aplicación de la invención son el sector veterinario, sanidad animal, medicina tropical y producción ganadera.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

En la producción de animales en áreas tropicales las enfermedades parasitarias suponen uno de los mayores retos para los veterinarios y ganaderos ya que conllevan importantes pérdidas económicas a los ganaderos, especialmente cuando se usan razas selectas menos adaptadas al clima y más sensibles a estas enfermedades.

15

En Venezuela la prevalencia de la tripanosomiasis es de un 30% y de los parásitos gastrointestinales ronda el 100% de los rebaños. En el resto de países de la franja tropical los resultados son similares. Por este motivo es necesario el control estricto de los parásitos pulmonares, gastrointestinales y la tripanosomiasis.

20

La ivermectina es uno de los medicamentos utilizados para combatir enfermedades parasitarias en áreas tropicales. La ivermectina es un antiparasitario de amplio espectro, capaz de controlar eficazmente parásitos gastrointestinales, pulmonares, así como piojos, ácaros y garrapatas. Este medicamento se ha utilizado para controlar los parásitos o al menos para bajar las cargas parasitarias, incrementado así la producción de los rebaños.

25

Para la tripanosomiasis existe un número de fármacos eficaces limitados como isometamidium, diminaceno y etidio.

30

El isometamidium es un antiparasitario especialmente activo frente a los parásitos hemáticos (parásitos de la sangre) y es uno de los fármacos que se demuestra más eficaz frente a la tripanosomiasis. Este fármaco se comercializa en forma de tabletas

35

de uso extemporáneo y en el estado de la técnica no se ha descrito ninguna composición farmacéutica que contenga isometamidium en solución en la que el isometamidium sea estable y soluble. La baja solubilidad y poca estabilidad en solución acuosa del isometamidium ocasiona que el fármaco tenga que ser disuelto específicamente para cada preparación y que haya que eliminar el sobrante. El isometamidium tiene que prepararse para cada preparación con agua destilada o agua hervida y enfriada antes de su uso. Con este método de preparación, existe el riesgo de que se administre una dosificación incorrecta o que no se tomen las precauciones adecuadas y ocurran reacciones severas en el sitio de la inyección.

La presente invención está dirigida a resolver el problema que plantea la técnica, que es proporcionar una composición farmacéutica de isometamidium para el tratamiento de la tripanosomiasis y enfermedades parasitarias en animales que evite que el isometamidium tenga que ser disuelto específicamente en cada preparación

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención es una composición farmacéutica, que comprende: cloruro de isometamidium a una concentración entre 1 y 4% (peso/volumen), isopropilidenoglicerol o glicerinformal a una concentración entre 40 y 95% (peso/volumen), un poliol a una concentración entre 0 y 50% (peso/volumen), 15-hidroestearato de polietilenglicol a una concentración entre 0,5 y 7% (peso/volumen), en solución junto con excipientes farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de la tripanosomiasis en animales.

En la presente invención todos los porcentajes son porcentajes peso/volumen. En la presente invención la suma de las cantidades de los compuestos comprendidos en la composición farmacéutica no supera la totalidad de la composición.

La composición farmacéutica de la invención es una formulación estable en forma de solución inyectable lista para usar que no exige manipulación por parte del ganadero o veterinario y que permite el tratamiento de la tripanosomiasis y de la mayoría de enfermedades parasitarias que afectan a los animales en las zonas tropicales.

La composición farmacéutica de la invención es completamente miscible en agua, característica importante para el cloruro de isometamidium y otros antiparasitarios que se puedan combinar aún no siendo solubles en agua.

5 La composición de la invención consigue una difusión controlada pero efectiva del cloruro de isometamidium y otros principios activos que se puedan asociar. Para lograr esto los principios activos se tienen que mantener solubles en el punto de inyección. La composición de la invención comprende un solvente orgánico polar (isopropilidenoglicerol o glicerinformal) y un poliol que crean puentes de hidrogeno
10 con los principios activos y ayudan a mantenerlos solubles y un tensioactivo (15-hidroestearato de polietilenglicol) que actúa como un cosolvente; al poner en contacto la composición con el agua, los principios activos se combinan con el 15-hidroestearato de polietilenglicol y no precipitan.

15 La concentración del 15-hidroestearato de polietilenglicol en la composición determina la solubilidad de los principios activos en agua. Al aumentar la concentración del 15-hidroestearato de polietilenglicol se incrementa la solubilidad del cloruro de isometamidium y por tanto incrementa su difusión desde el punto de aplicación. Al disminuir la concentración de 15-hidroestearato de polietilenglicol se
20 logra una difusión más lenta o controlada de los principios activos.

El compuesto 15-hidroestearato de polietilenglicol también contribuye a que la composición farmacéutica se absorba tanto por vía subcutánea como por vía intramuscular profunda.

25 La polaridad de los solventes orgánicos elegidos es tal que cuando el agua se incorpora a la composición no ocurren cambios bruscos de polaridad y no se produce la solvatación de los principios activos; esto permite que los principios activos no precipiten y que no formen cristales.

30 Una realización es la composición de la invención, donde dicho cloruro de isometamidium es cloruro de isometamidium micronizado.

Otra realización es la composición de la invención, donde la concentración de dicho
35 isopropilidenoglicerol o glicerinformal es 49% (peso/volumen).

Una realización más es la composición de la invención, donde la concentración de dicho poliol es 40% (peso/volumen). En una realización preferible, dicho poliol es propilenglicol.

5

Una realización es la composición de la invención, donde la concentración de 15-hidroestearato de polietilenglicol es entre 1 y 5% (peso/volumen). En una realización preferible, dicha concentración es 2,5% (peso/volumen).

10

Una realización es la composición de la invención, donde dichos excipientes son: propil galato entre 0,02 y 0,05% (peso/volumen), polivinilpirrolidona entre 0,5 y 5% (peso/volumen), N-metil-2-pirrolidona entre 1 y 20% (peso/volumen) y 2-(2-etoxietoxi)etanol entre 1 y 10% (peso/volumen).

15

En una realización preferible, la concentración de dichos excipientes es: propil galato 0,02% (peso/volumen), polivinilpirrolidona 2 % (peso/volumen), N-metil-2-pirrolidona 2,5% (peso/volumen) y 2-(2-etoxietoxi)etanol 5% (peso/volumen).

20

Otra realización es la composición de la invención, donde dicha polivinilpirrolidona tiene un valor de K entre 12 y 90.

En la presente invención, se entiende por "K" al valor de la viscosidad cinemática.

25

La polivinilpirrolidona se comporta como cosolvente que incrementa la solubilidad de los principios activos (para evitar cualquier precipitación de los principios activos) y la viscosidad de la composición. Al incrementar la viscosidad, también actúa como agente de liberación controlada.

30

Una realización es la composición de la invención, donde dichos animales se seleccionan del grupo compuesto por rumiantes, équidos y camélidos.

Una realización más es la composición de la invención, donde dicha composición farmacéutica se administra por vía parenteral. En una realización preferible, dicha

composición farmacéutica se administra por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular.

5 Una realización más es la composición farmacéutica de la invención, que comprende además uno o varios agentes antiparasitarios para el tratamiento de la tripanosomiasis y la eliminación de parásitos gastrointestinales y pulmonares en animales. Una realización preferible es la composición de la invención, donde la concentración de dicho agente antiparasitario es entre 1 y 5% (peso/volumen). En una realización más preferible, dicha concentración es 2% (peso/volumen).

10

Otra realización es la composición de la invención, donde dichos agentes antiparasitarios se seleccionan del grupo compuesto por probenzimidazoles, imidazotiazoles, salicilanilidas, sustitutos nitrofenílicos y lactonas macrocíclicas. En una realización preferible, dicha lactona macrocíclica es la ivermectina.

15

La composición farmacéutica de la invención que asocia en un mismo producto cloruro de isometamidium e ivermectina resulta útil tanto para el tratamiento de la tripanosomiasis como el tratamiento de los parásitos gastrointestinales y pulmonares y se reduce la manipulación de los animales y el tiempo de administración. Dicha

20 composición puede emplearse en los planes profilácticos en el control de la tripanosomiasis y de los parásitos gastrointestinales y pulmonares.

MODOS DE REALIZACIÓN PREFERENTE

25 Ejemplo 1. Desarrollo de distintas composiciones farmacéuticas cuyos principios activos son cloruro de isometamidium e ivermectina.

Composición 1

30 Se preparó una composición farmacéutica empleando un vehículo oleoso, el Labrafac® lipófilo (glicéridos C8-C10), cuya fórmula era:

Compuesto	Cantidad en % p/v
Ivermectina	2,00
Cloruro de isometamidium	2,40

Labrafac® lipófilo	95,99
Cabosil® (dioxosilano)	2,00
Propil galato	0,02
BHT (butilhidroxitolueno)	0,10
BHA (butilhidroxianisol)	0,10

- Los resultados con esta composición no fueron muy positivos. Cuando se aplicó esta fórmula a los animales por vía subcutánea e intramuscular se formaron edemas. Las determinaciones sanguíneas y estudios de PCR contra *Trypanosoma vivax* se observaron valores positivos, indicativos de que esta fórmula no se liberó adecuadamente del sitio de aplicación (liberación muy lenta).

Composición 2

- Se preparó una composición farmacéutica con fórmula:

Compuesto	Cantidad en % p/v
Ivermectina	2,00
Cloruro de isometamidium micronizado	2,40
Isopropilidenoglicerol	50,00
Propil galato	0,02
Polivinilpirrolidona (Colidon K – 30)	2,00
2-(2-etoxietoxi)etanol (Transcutol)	5,00
N-metil-2-pirrolidona (Pharmasolve)	2,50
Propilenglicol Farmacéutico	40,82

- Al elaborar esta segunda formula se apreció que el cloruro de isometamidium no era completamente soluble.

Composición 3

- Se preparó una composición farmacéutica que incluía todos los componentes de la composición 2 y además 15-hidroestearato de polietilenglicol (Solutol SH 15), cuya fórmula era:

Compuesto	Cantidad en % p/v
Ivermectina	2,00
Cloruro de isometamidium micronizado	2,40
Isopropilidenoglicerol	49,00
Propil galato	0,02
Polivinilpirrolidona (Colidon K – 30)	2,00
2-(2-etoxietoxi)etanol (Transcutol)	5,00
N-metil-2-pirrolidona (Pharmasolve)	2,50
Propilenglicol Farmaceutico	40,0
15-hidroestearato de polietilenglicol (Solutol SH 15)	2,50

Con esta fórmula se comprobó que la ivermectina y el cloruro de isometamidium eran completamente solubles.

- 5 Se realizó un estudio de estabilidad de los principios activos de la composición 3 durante 2 años, y se obtuvo que la ivermectina permanece casi inalterable y el cloruro de isometamidium se degradó menos de un 3%, permaneciendo por tanto dentro de rangos muy aceptables de estabilidad, por lo que la composición 3 es estable durante todo este tiempo.

10

Ejemplo 2. Estabilidad de los principios activos ivermectina y cloruro de isometamidium en solución acuosa.

15

Se midieron 15 ml de la composición 3 y se colocaron en un cilindro graduado con tapa y se llevó a un volumen final de 50 ml con agua destilada, obteniéndose una solución final que contiene 300 mg de ivermectina y 360 mg de cloruro de isometamidium, esta solución fue analizada por NIR (*Near-Infrared spectroscopy*, espectroscopía en el Infrarrojo cercano) y se procedió a cuantificar obteniéndose los siguientes resultados: 311,3 mg de ivermectina y 358,52 mg de cloruro de isometamidium.

20

La solución anterior fue colocada en una estufa para evaluar la estabilidad de la mezcla sometida a un alto estrés (50°C de temperatura y humedad relativa de 75%).

El estudio se efectuó por un periodo de 5 días tomándose 1 ml diario del cilindro y analizándolo por NIR obteniéndose los siguientes resultados:

Tabla 1. Cantidad de ivermectina y cloruro de isometamidium presente en la disolución

Tiempo en días	Ivermectina (mg)	Cloruro de Isometamidium (mg)
Inicial	311,3	358,52
1	309,72	355,41
2	308,24	350,71
3	302,48	348,31
4	296,44	344,14
5	294,52	340,63

La tabla anterior muestra que la ivermectina tiene una degradación baja en presencia de agua y que el cloruro de isometamidium tiene una degradación un poco mayor.

10 Ejemplo 3. Eficacia de la composición 3 en los estudios de campo.

La eficacia de la composición 3 se determinó mediante el ensayo en 6 animales. Los animales presentaban altos niveles de parasitismo gastrointestinal evidenciado por las coprologías, donde se apreciaban huevos del tipo de la superfamilia de *Thichostrongyloidea*, principalmente.

Tras los primeros 12 días post infección y haber constatado la aparición de la parasitemia mediante pruebas parasitológicas de hemoconcentración (Woo) para la detección de *Trypanosomas* circulantes en los 4 animales experimentales, estos fueron tratados con la composición 3 y con cloruro de isometamidium en forma de tabletas de uso extemporáneo. Se constató la presencia de huevos en las heces mediante exámenes coprológicos antes y después del tratamiento. La duración del estudio fue de 50 días consecutivos.

Ambos medicamentos de ensayo mostraron acción tripanocida en solo 24 horas postratamiento. La composición 3 fue capaz de eliminar los parásitos, aún en condición extrema de máxima parasitemia. Los animales tratados con la composición 3 recuperaron mejor su hematocrito (Hto) y bajaron su carga parasitaria de *Trichostrongyloidea*.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, que comprende:
cloruro de isometamidium a una concentración entre 1 y 4% (peso/volumen),
isopropilidenoglicerol o glicerinformal a una concentración entre 40 y 95%
5 (peso/volumen),
un poliol a una concentración entre 0 y 50% (peso/volumen),
15-hidroestearato de polietilenglicol a una concentración entre 0,5 y 7%
(peso/volumen),
en solución junto con excipientes farmacéuticamente aceptables, para el
10 tratamiento de la tripanosomiasis en animales.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde dicho cloruro de isometamidium es cloruro de isometamidium micronizado.
3. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 ó 2, donde la
concentración de dicho isopropilidenoglicerol o glicerinformal es 49%
15 (peso/volumen).
4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la concentración de dicho poliol es 40% (peso/volumen).
5. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde dicho poliol es propilenglicol.
- 20 6. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la concentración de 15-hidroestearato de polietilenglicol es entre 1 y 5% (peso/volumen).
7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, donde dicha concentración es 2,5% (peso/volumen).
- 25 8. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde dichos excipientes son:
propil galato entre 0,02 y 0,05% (peso/volumen),
polivinilpirrolidona entre 0,5 y 5% (peso/volumen),
N-metil-2-pirrolidona entre 1 y 20% (peso/volumen) y
30 2-(2-etoxietoxi)etanol entre 1 y 10% (peso/volumen).
9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, donde la concentración de dichos excipientes es: propil galato 0,02% (peso/volumen), polivinilpirrolidona 2 % (peso/volumen), N-metil-2-pirrolidona 2,5% (peso/volumen) y 2-(2-etoxietoxi)etanol 5% (peso/volumen).

10. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 8 o 9, donde dicha polivinilpirrolidona tiene un valor de K entre 12 y 90.
11. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde dichos animales se seleccionan del grupo compuesto por rumiantes, équidos y camélidos.
12. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde dicha composición farmacéutica se administra por vía parenteral.
13. Composición farmacéutica según la reivindicación 12, donde dicha composición farmacéutica se administra por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular.
14. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende además uno o varios agentes antiparasitarios para el tratamiento de la tripanosomiasis y la eliminación de parásitos gastrointestinales y pulmonares en animales.
15. Composición farmacéutica según la reivindicación 14, donde la concentración de dicho agente antiparasitario es entre 1 y 5% (peso/volumen).
16. Composición farmacéutica según la reivindicación 15, donde dicha concentración es 2% (peso/volumen).
17. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, donde dichos agentes antiparasitarios se seleccionan del grupo compuesto por probenzimidazoles, imidazotiazoles, salicilanilidas, sustitutos nitrofenílicos y lactonas macrocíclicas.
18. Composición farmacéutica según la reivindicación 17, donde dicha lactona macrocíclica es la ivermectina.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

- ②① N.º solicitud: 201230092
②② Fecha de presentación de la solicitud: 24.01.2012
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K31/435** (2006.01)
A61P33/02 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	GB 2216411 A (SCHERING AGROCHEMICALS LTD) 11/10/1989, páginas 1-3	1-18
A	WO 2011042565 A2 (INST VOOR TROPISCHE GENEESKUNDE ET AL.) 14/04/2011, páginas 8 y 9	1-18
A	US 2011028756 A1 (CLEMENT BERND ET AL.) 03/02/2011, párrafos 22 y 41	1-18
A	US 5496830 A (SHAPIRO THERESA A ET AL.) 05/03/1996, columna 1, párrafo 4, columna 5, último párrafo.	1-18

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
29.05.2013

Examinador
H. Aylagas Cancio

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, XPESP, XPESP2

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 29.05.2013

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-18	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-18	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	GB 2216411 A (SCHERING AGROCHEMICALS LTD)	11.10.1989
D02	WO 2011042565 A2 (INST VOOR TROPISCHE GENEESKUNDE et al.)	14.04.2011
D03	US 2011028756 A1 (CLEMENT BERND et al.)	03.02.2011
D04	US 5496830 A (SHAPIRO THERESA A et al.)	05.03.1996

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud se refiere a una composición que comprende cloruro de isometamidium, isopropilidenoglicerol, un poliol y 15-hidroxiestearato de polietilenglicol en solución junto con excipientes farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de la tripanosomiasis en animales.

Los documentos citados D1-D4 se refieren a la utilización de distintos compuestos para el tratamiento de la tripanosomiasis tales como el cloruro de isometamidium o el bromuro de ethidium del grupo de las fenantridinas. Así mismo se cita la utilización de aditivos para incrementar su estabilidad y su capacidad de liberación (ver documento D1, página 2). Se administran junto a antibióticos para potenciar su acción (ver documento D2). Con objeto de mejorar la administración parenteral en el documento D4 se cita la utilización de diversos ingredientes tales como polietilenglicol o propilen glicol que se añaden a soluciones de derivados de camptotecina, agente utilizado para el tratamiento de la tripanosomiasis.

Por lo tanto, a la vista de los documentos citados, si bien se conoce la utilización del cloruro de isometamidium en el tratamiento de la tripanosomiasis, de ninguno de los documentos citados ni de ninguna combinación relevante de ellos se deduce una composición como la descrita en la reivindicación 1, en la que la utilización del compuesto 15-hidroxiestearato de polietilenglicol es determinante para la solubilidad de los principios activos en agua, al incrementar la concentración del mismo se incrementa la solubilidad del cloruro de isometamidium.

En consecuencia, a la vista de los documentos citados, la materia correspondiente a las reivindicaciones 1-18 de la presente solicitud tiene novedad y actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la L.P.