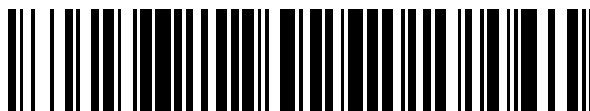


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 169**

51 Int. Cl.:

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 31/4152 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/662 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 38/15 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09741812 .3**

96 Fecha de presentación: **23.04.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2285359**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.02.2011**

54 Título: **Formulación farmacéutica sólida con liberación retardada**

30 Prioridad:

07.05.2008 DE 102008022520

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

19.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

19.12.2012

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**KANIKANTI, VENKATA-RANGARAO;
BACH, THOMAS;
TRÄUBEL, MICHAEL;
ALTREUTHER, GERTRAUT;
REHAGEN, MARTINA y
SCHMIDT, AXEL**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 393 169 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

Formulación farmacéutica sólida con liberación retardada

La invención se refiere a una preparación farmacéutica sólida con liberación retardada de los principios activos que es adecuada en particular para usar en animales.

5 Los productos farmacéuticos con liberación retardada (formulaciones de liberación controlada, formulaciones de liberación lenta) no son habituales en veterinaria, y en especial para gatos y perros, aunque están disponibles numerosos productos farmacéuticos de liberación lenta basados en diferentes técnicas para usar en seres humanos. Una de las razones principales de esto, es que los animales, en especial gatos y perros, son distintos de los seres humanos en lo que se refiere a los tiempos de tránsito en el tracto gastrointestinal (tiempos de tránsito gastrointestinal [TTGI]), las influencias del alimento, la influencia de los hábitos alimenticios, especie, tamaño, pH en el estómago, enzimas intestinales, permeabilidad del tracto gastrointestinal y de las regiones en las que se absorben los principios activos [S.C. Sutton, *Adv. Drug delivery reviews*, 56 (2004) 1383 – 1398]. Las diferencias fisiológicas entre perros y seres humanos están descritas con detalle en la bibliografía [Dressman, *Pharm. Res.*, 3 (1986) 123 – 131; Schneider y col., *J. Med. Chem.*, 42 (1999) 5072]. Si, cuando un animal ingiere por vía oral un comprimido de liberación lenta convencional, lo mastica o se reduce de tamaño de otra forma, el principio activo es liberado muy rápidamente y no se logra el propósito real del comprimido de liberación lenta. La absorción del principio activo o, en otras palabras, el perfil farmacocinético se puede alterar considerablemente cuando el animal mastica el comprimido. El objetivo es desarrollar para dichos casos una formulación en la que la reducción de tamaño tenga una influencia mínima en la absorción del principio activo. Por lo tanto, el desarrollo de dicha formulación para usar en animales representa un problema técnico difícil para el experto en la materia. En relación con esto, también hay que tener en cuenta que la tensión mecánica, por ejemplo, en el estómago canino es considerablemente mayor que en seres humanos.

25 El documento WO 2004/014346 describe comprimidos de carprofeno con liberación retardada en los que se usan los polímeros hidrófilos Methocel (hidroxipropilmetilcelulosa "HPMC"), Polyox y Carbopol. Los comprimidos se basan en el ingrediente de que comprenden micropartículas que tienen propiedades de liberación controlada. Dichas formulaciones son complicadas de producir, y además no está claro si se puede lograr un perfil de liberación adecuado en el tracto gastrointestinal del animal sin pérdida de biodisponibilidad.

30 El documento EP 0439858 A1 describe comprimidos de fenitoína con liberación retardada para usar en animales, que contienen como agentes gelificantes derivados de celulosa o de almidón, polivinilpirrolidona o alcohol polivinílico.

35 Otra dificultad para los técnicos farmacéuticos es que los tiempos de tránsito en el estómago y en el tracto digestivo pueden variar considerablemente. Los tiempos de tránsito en el tracto gastrointestinal de perros pachones en ayunas y alimentados varían considerablemente [véase, por ejemplo, Figuras 7 y 8 en Sutton, citado antes]. Sutton indica que aproximadamente el 80% de los comprimidos tenían un tiempo de tránsito alto de más de 24 horas en el tracto digestivo. De esto concluye que con las formulaciones de liberación lenta que tienen un tiempo de liberación in vitro menor de 24 horas, normalmente es posible que el perro absorba la dosis completa, y no sea excretada de forma prematura. El tiempo de tránsito en el estómago también depende del tamaño del producto farmacéutico y de la especie y raza del animal relevante [véase, por ejemplo, Fix y col., *Pharm. Res.*, 10 (1993) 1087 -1089]. El objetivo es desarrollar una formulación que sea adecuada para usar en diferentes especies y razas de animales.

40 Otra dificultad para los técnicos farmacéuticos deriva del hecho de que el principio activo a menudo puede ser absorbido del todo solo en determinadas regiones limitadas del tracto gastrointestinal. Si, por ejemplo, el principio activo es absorbido sólo en el intestino delgado, la formulación debería liberar también el principio activo lo más completamente posible en el intestino delgado. Las variaciones en el tiempo de tránsito de la formulación en el tracto gastrointestinal pueden influir en la biodisponibilidad. Un movimiento peristáltico pasa por el tracto digestivo, p. ej. en los perros, a intervalos de tiempo particulares y se denomina también "onda de mantenimiento"; esta onda de mantenimiento tiene influencia en el tiempo de tránsito de la formulación en el tracto gastrointestinal, puesto que el tiempo de tránsito depende de si la onda de mantenimiento acaba de empezar o empezará más tarde. Los tiempos de tránsito en el estómago también dependen considerablemente de la naturaleza y cantidad del alimento consumido e incluso del tamaño de la abertura pilórica.

50 Estas dificultades pueden haber contribuido al hecho de que, según el conocimiento de los autores de la invención, todavía no haya en el mercado productos farmacéuticos orales con liberación controlada para perros. En cualquier caso, el desarrollo de una formulación con liberación controlada adecuada, por ejemplo, para gatos y/o perros es una tarea difícil cuya solución no se puede inferir directamente de la bibliografía.

55 Se conocen numerosas posibilidades para lograr la liberación retardada. El experto en la materia normalmente prefiere comprimidos de matriz que comprenden un polímero tal como, por ejemplo, éter de celulosa (hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa) que forma un gel hidrófilo, porque dichos comprimidos pueden producirse con máquinas habituales en la industria farmacéutica y también son insensibles a las condiciones de producción. Incluso si, por ejemplo, un perro mastica dicho comprimido, los fragmentos se hinchan debido al polímero formador de gel, y de esta forma la liberación rápida directa del principio activo se retrasa.

60 Los animales tales como, por ejemplo, los perros pueden variar de tamaño dependiendo de la especie y varían de peso. Por lo tanto, las dosificaciones adaptadas con exactitud a los respectivos tamaños apenas están disponibles en el mercado, porque esto sería demasiado complicado de producir y vender. Es por esto que los comprimidos dirigidos a animales más pequeños normalmente también se administran a animales más grandes. En dichos casos es necesario administrar dos o más comprimidos a los animales más grandes. Si se usa la técnica habitual, descrita antes, de comprimidos de matriz hidrófila que comprenden polímeros formadores de geles tales como éteres de

celulosa, los comprimidos se hinchan en el medio acuoso del tracto gastrointestinal y forman una envuelta de gel. Los autores de la invención encontraron en sus investigaciones que las capas de gel de dichos comprimidos se pegan entre sí y forman agregados grandes en el tracto gastrointestinal. La superficie de dicho agregado es considerablemente menor que el total de las superficies de los comprimidos individuales tragados. Esto conduce a que la velocidad de liberación del agregado sea sustancialmente menor que la de los comprimidos individuales. Por lo tanto, la liberación del principio activo in vivo de las matrices de gel ya no es reproducible.

De acuerdo con las recomendaciones de la técnica anterior, un tiempo de liberación de hasta 24 horas debe ser aceptable para comprimidos de liberación lenta para perros, porque el tiempo de tránsito en el tracto gastrointestinal (TTGI) es al menos 24 horas para aproximadamente 80% de los comprimidos. Sin embargo, los autores de la invención han encontrado de forma inesperada lo siguiente: aunque se administren comprimidos basados en éter de celulosa que liberan >80% del principio activo durante aproximadamente 12 horas in vitro, a perros en ayunas, se encuentran en las heces comprimidos que se han hinchado solo parcialmente y tienen un núcleo seco. Esto conduce a una reducción de la biodisponibilidad. Los problemas se intensifican más en la administración de una pluralidad de comprimidos, como es práctica habitual para animales más grandes, con el fin de lograr la dosificación correcta. En este caso, también se encuentran agregados de comprimidos adherentes en las heces.

McInnes y col. (*Pharm. Res.*, Oct 2007) investigaron dos comprimidos de matriz diferentes con velocidades de liberación in vitro diferentes en perros alimentados y en ayunas. En su investigación no pudieron encontrar una correlación sencilla entre la liberación in vitro e in vivo. Esto subraya el hecho de que no es fácil desarrollar un comprimido con liberación retardada que, por una parte libere todo el principio activo antes de la excreción con las heces, y que, por otra parte, permita administrar más de un comprimido sin desventajas.

Por lo tanto, la presente invención se dirige al desarrollo de un comprimido con liberación retardada que se disuelva tan completamente como sea posible en el tracto gastrointestinal y libere el principio activo tan completamente como sea posible en un tiempo determinado, independientemente de si el animal se ha alimentado o está en ayunas. Esto también es importante, porque el dueño del animal o el veterinario pueden perder confianza en el producto si encuentran partes no disueltas del comprimido en las heces. El objetivo era, en particular, encontrar un sistema de matriz que libere preferiblemente al menos el 80% de todo el principio activo en 1 a 6 horas, y con el que no se produzca agregación en el medio acuoso del tracto gastrointestinal si se administran dos o más comprimidos. Finalmente, la producción debería ser posible, fácilmente con máquinas convencionales de la industria farmacéutica.

La invención se refiere a una preparación farmacéutica sólida con liberación retardada, que contiene:

a. al menos un principio activo farmacéuticamente activo

b. del 15 al 40% en peso de polivinilpirrolidona y/o derivado de polivinilpirrolidona, en cuyo caso se trata de un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo en la relación 6:4, tratándose en el caso de la polivinilpirrolidona y/o derivado de polivinilpirrolidona de una mezcla

i. de una polivinilpirrolidona o derivado de polivinilpirrolidona de cadena corta con un valor K de 17 a 30 y

ii. de una polivinilpirrolidona o derivado de polivinilpirrolidona de cadena larga con un valor K de más del 40,

c. al menos una carga.

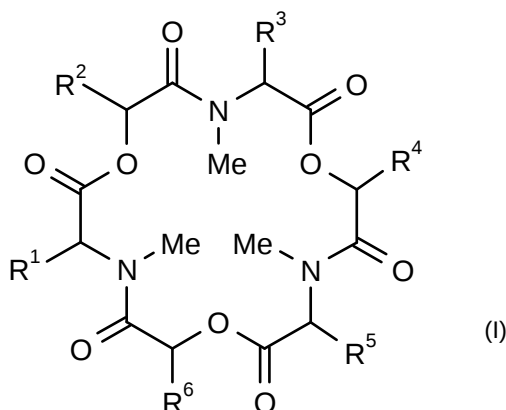
Como principios activos farmacéuticamente activos se consideran en principio todos los compuestos químicos farmacéuticamente adecuados.

En una realización preferida, estos son principios activos antihelmínticos.

Un grupo preferido de principios activos antihelmínticos que se puede mencionar son los depsipéptidos:

Los depsipéptidos son similares a los péptidos y difieren de estos últimos en que una o más unidades de α -aminoácidos están sustituidas por unidades de ácido α -hidroxicarboxílico. De acuerdo con la invención se usan preferiblemente depsipéptidos cíclicos con 18 a 24 átomos en el anillo, en particular con 24 átomos en el anillo.

Los depsipéptidos con 18 átomos en el anillo incluyen compuestos de fórmula general (I):

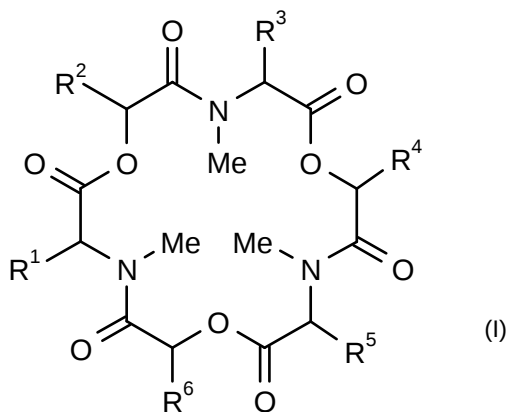


en la que

R¹, R³ y R⁵ representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene hasta 8 átomos de carbono, hidroxialquilo, alcanoloxialquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, mercaptoalquilo, alquiltioalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, carboxialquilo, alcóxicarbonilalquilo, arilalcóxicarbonilalquilo, carbamoilalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, guanidinoalquilo, que pueden estar dado el caso sustituidos con uno o dos restos benciloxycarbonilo, o con uno, dos, tres o cuatro restos alquilo, alcóxicarbonilaminoalquilo, 9-fluorenilmetoxycarbonil(Fmoc)aminoalquilo, alquenoil, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y arilalquilo dado el caso sustituido, en los que halógeno, hidroxí, alquilo y alcoxi se pueden mencionar como sustituyentes,

R², R⁴ y R⁶ representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene hasta 8 átomos de carbono, hidroxialquilo, mercaptoalquilo, alcanoloxialquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, alquiltioalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, carboxialquilo, alcóxicarbonilalquilo, arilalcóxicarbonilalquilo, carbamoilalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcóxicarbonilaminoalquilo, alquenoil, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo o arilalquilo dado el caso sustituido, pudiéndose mencionar como sustituyentes halógeno, hidroxí, alquilo, alcoxi, y los isómeros ópticos y racematos de los mismos.

Se da preferencia a los compuestos de fórmula (I)



en la que

R¹, R³ y R⁵ representan independientemente entre sí alquilo C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada, en particular metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, hexilo, isohexilo, sec-hexilo, heptilo, isoheptilo, sec-heptilo, terc-heptilo, octilo, isooctilo, sec-octilo, hidroxialquilo C₁-C₆, en particular hidroximetilo, 1-hidroxietilo, alcanoloxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₆), en particular acetoximetilo, 1-acetoxietilo, alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₆), en particular metoximetilo, 1-metoxietilo, aril-alquilo(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₆), en particular benciloximetilo, 1-benciloxietilo, mercaptoalquilo C₁-C₆, en particular mercaptometilo, alquiltio(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₆), en particular metiltioetilo, alquilsulfinil(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₆), en particular metilsulfinietilo, alquilsulfonil(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₆), en particular metilsulfonietilo, carboxi-alquilo(C₁-C₆), en particular carboximetilo, carboxietilo, alcoxi(C₁-C₄)-carbonil-alquilo(C₁-C₆), en particular metoxycarbonilmetilo, etoxycarbonilmetilo, arilalcoxi(C₁-C₄)-carbonil-alquilo(C₁-C₆), en particular benciloxycarbonilmetilo, carbamoil-alquilo(C₁-C₆), en particular carbamoilmetilo, carbamoiletilo, amino-alquilo(C₁-C₆), en particular aminopropilo, aminobutilo, alquil(C₁-C₄)amino-alquilo(C₁-C₆), en particular metilaminopropilo, metilaminobutilo, dialquil(C₁-C₄) amino-alquilo(C₁-C₆), en particular dimetilaminopropilo, dimetilaminobutilo, guanido-alquilo(C₁-C₆), en particular guanidopropilo, alcoxi(C₁-C₄)carbonilamino-alquilo(C₁-C₆), en particular terc-butoxycarbonilaminopropilo, terc-butoxycarbonilaminobutilo, 9-fluorenilmetoxycarbonil(Fmoc)amino-alquilo(C₁-C₆), en particular 9-fluorenilmetoxycarbonil(Fmoc)aminopropilo, 9-

fluorenilmetoxycarbonil(Fmoc)aminobutilo, alquenilo C₂-C₈, en particular vinilo, alilo, butenilo, cicloalquilo C₃-C₇, en particular ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilo(C₁-C₄), en particular ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, fenil-alquilo(C₁-C₄), en particular fenilmetilo que puede estar dado el caso sustituido con restos de la serie de halógenos, en particular flúor, cloro, bromo o yodo, hidroxí, alcoxi C₁-C₄, en particular metoxi o etoxi, alquilo C₁-C₄, en particular metilo,

R², R⁴ y R⁶ representan independientemente entre sí alquilo C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada, en particular metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, hexilo, isohexilo, sec-hexilo, heptilo, isoheptilo, sec-heptilo, terc-heptilo, octilo, isooctilo, sec-octilo, hidroxialquilo C₁-C₆, en particular hidroximetilo, 1-hidroxietilo, alcanilo(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₆), en particular acetoximetilo, 1-acetoxietilo, alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₆), en particular metoximetilo, 1-metoxietilo, aril-alquilo(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₆), en particular benciloximetilo, 1-benciloxietilo, mercaptoalquilo C₁-C₆, en particular mercaptometilo, alquiltio(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₆), en particular metiltioetilo, alquilsulfinil(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₆), en particular metilsulfiniletilo, alquilsulfonyl(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₆), en particular metilsulfonylmetilo, carboxi- alquilo(C₁-C₆), en particular carboximetilo, carboxietilo, alcoxi(C₁-C₄)carbonil-alquilo(C₁-C₆), en particular metoxycarbonilmetilo, etoxycarbonilmetilo, arilalcoxi(C₁-C₄)carbonil-alquilo(C₁-C₆), en particular benciloxycarbonilmetilo, carbamoil-alquilo(C₁-C₆), en particular carbamoilmetilo, amino- alquilo(C₁-C₆), en particular aminopropilo, aminobutilo, alquil(C₁-C₄)amino-alquilo(C₁-C₆), en particular metilaminopropilo, metilaminobutilo, dialquil(C₁-C₄)amino-alquilo(C₁-C₆), en particular dimetilaminopropilo, dimetilaminobutilo, alquenilo C₂-C₈, en particular vinilo, alilo, butenilo, cicloalquilo C₃-C₇, en particular ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilo(C₁-C₄), en particular ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, fenilo, fenil-alquilo(C₁-C₄), en particular fenilmetilo que puede estar dado el caso sustituido con restos de la serie de halógenos, en particular flúor, cloro, bromo o yodo, hidroxí, alcoxi C₁-C₄, en particular metoxi o etoxi, alquilo C₁-C₄, en particular metilo, y los isómeros ópticos y racematos de los mismos.

Se da preferencia en particular a los compuestos de fórmula (I) en la que

R¹, R³ y R⁵ representan independientemente entre sí alquilo C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada, en particular metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, hexilo, isohexilo, sec-hexilo, heptilo, isoheptilo, sec-heptilo, octilo, isooctilo, sec-octilo, hidroxialquilo C₁-C₆, en particular hidroximetilo, 1-hidroxietilo, alcanilo(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₆), en particular acetoximetilo, 1-acetoxietilo, alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₆), en particular metoximetilo, 1-metoxietilo, aril-alquilo(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₆), en particular benciloximetilo, 1-benciloxietilo, alcoxi(C₁-C₄)carbonilamino-alquilo(C₁-C₆), en particular terc-butoxicarbonilaminopropilo, terc-butoxicarbonilaminobutilo, alquenilo C₂-C₈, en particular vinilo, alilo, cicloalquilo C₃-C₇, en particular ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilo(C₁-C₄), en particular ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, fenil-alquilo(C₁-C₄), en particular fenilmetilo que puede estar dado el caso sustituido con uno o más restos iguales o diferentes de los indicados antes,

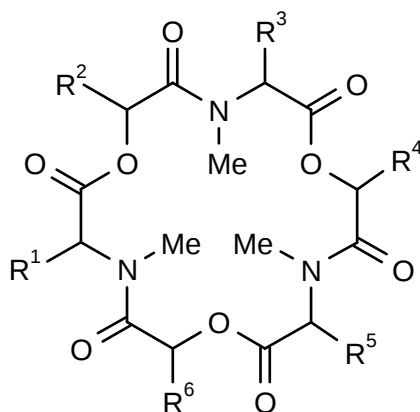
R², R⁴ y R⁶ representan independientemente entre sí alquilo C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada, en particular metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, hexilo, isohexilo, sec-hexilo, heptilo, isoheptilo, sec-heptilo, terc-heptilo, octilo, isooctilo, sec-octilo, hidroxí-alquilo(C₁-C₆), en particular hidroximetilo, aril-alquilo(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₆), en particular benciloximetilo, 1-benciloxietilo, carboxi-alquilo(C₁-C₆), en particular carboximetilo, carboxietilo, alcoxi(C₁-C₄)carbonil-alquilo(C₁-C₆), en particular metoxycarbonilmetilo, etoxycarbonilmetilo, arilalcoxi(C₁-C₄)carbonil-alquilo(C₁-C₆), en particular benciloxycarbonilmetilo, alquil(C₁-C₄)amino-alquilo(C₁-C₆), en particular metilaminopropilo, metilaminobutilo, dialquil(C₁-C₄)amino-alquilo(C₁-C₆), en particular dimetilaminopropilo, dimetilaminobutilo, alquenilo C₂-C₈, en particular vinilo, alilo, butenilo, cicloalquilo C₃-C₇, en particular ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilo(C₁-C₄), en particular ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, fenilo, fenil-alquilo(C₁-C₄), en particular fenilmetilo que puede estar dado el caso sustituido con uno o más restos iguales o diferentes, de los indicados antes, y los isómeros ópticos y racematos de los mismos.

Se da preferencia muy particular a los compuestos de fórmula (I) en la que

R¹, R³ y R⁵ representan independientemente entre sí alquilo C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada, en particular metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, hexilo, isohexilo, sec-hexilo, heptilo, isoheptilo, sec-heptilo, octilo, isooctilo, sec-octilo, alquenilo C₂-C₈, en particular vinilo, alilo, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilo(C₁-C₄), en particular ciclohexilmetilo, fenil-alquilo(C₁-C₄), en particular fenilmetilo,

R², R⁴ y R⁶ representan independientemente entre sí alquilo C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada, en particular metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, hexilo, isohexilo, sec-hexilo, heptilo, isoheptilo, sec-heptilo, octilo, isooctilo, sec-octilo, alquenilo C₂-C₈, en particular vinilo, alilo, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilo(C₁-C₄), en particular ciclohexilmetilo, fenil-alquilo(C₁-C₄), en particular fenilmetilo que puede estar dado el caso sustituido con uno o más restos iguales o diferentes, de los indicados antes, y los isómeros ópticos y racematos de los mismos.

Se pueden mencionar específicamente los siguientes compuestos de fórmula general (I) en la que los restos R¹ a R⁶ tienen los siguientes significados:

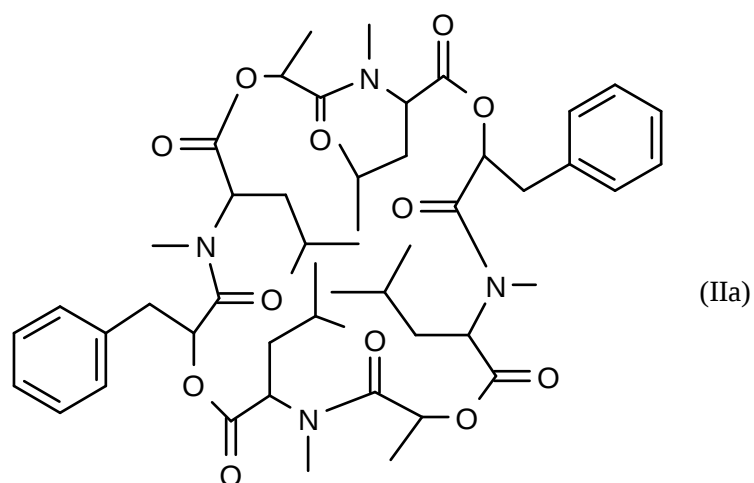


R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
-CHMeCH ₂ Me	-Ciclohexilo	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me
-CHMeCH ₂ Me	-Ciclohexilo	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Ciclohexilo
-CHMeCH ₂ Me	-CH ₂ -Phe	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me
-CHMeCH ₂ Me	-CH ₂ -Phe	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-CH ₂ -Phe
-CHMeCH ₂ Me	-(CH ₂) ₃ -Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me
-CHMeCH ₂ Me	-(CH ₂) ₃ -Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-(CH ₂) ₃ -Me
-CHMe ₂	-CH ₂ -Phe	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me
-CH ₂ -Phe	-CHMe ₂	-CH ₂ -Phe	-CHMe ₂	-CHMeCH ₂ Me	-CHMe ₂
-CH ₂ CHMe ₂	-CH ₂ -Phe	-CH ₂ CHMe ₂	-Me	-CH ₂ CHMe ₂	-CH ₂ -Phe
-(CH ₂) ₃ -Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me
-CHMe ₂	-Me	-CHMe ₂	-Me	-CHMe ₂	-Me
-CH ₂ -Me	-Me	-CH ₂ -Me	-Me	-CH ₂ -Me	-Me
-(CH ₂) ₂ -Me	-Me	-(CH ₂) ₂ -Me	-Me	-(CH ₂) ₂ -Me	-Me
-(CH ₂) ₃ -Me	-Me	-(CH ₂) ₃ -Me	-Me	-(CH ₂) ₃ -Me	-Me
-CH ₂ -CH=CH ₂	-Me	-CH ₂ -CH=CH ₂	-Me	-(CH ₂)-CH=CH ₂	-Me
-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-CH ₂ -Me
-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-(CH ₂) ₂ -Me
-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-(CH ₂) ₃ -Me
-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CH ₂ Me	-Me
-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-(CH ₂) ₂ -Me	-Me
-Ciclohexyl	-Me	-Ciclohexilo	-Me	-Ciclohexilo	-Me
-CH ₂ CHMe ₂	-Ciclohexilo	-CH ₂ CHMe ₂	-Me	-CH ₂ CHMe ₂	-Ciclohexilo
-CH ₂ CHMe ₂	-Ciclohexilo	-CH ₂ CHMe ₂	-Me	-CH ₂ CHMe ₂	-Me
-CHMeCH ₂ Me	-CHMe ₂	-CHMeCH ₂ Me	-CHMe ₂	-CHMeCH ₂ Me	-Me
-CH ₂ -Phe	-Me	-CH ₂ -Phe	-Me	-CH ₂ -Phe	-Me

(continuación)

-Ciclohexilo	-Me	-Ciclohexilo	-Me	-Ciclohexilo	-Me
-CHMe ₂	-CHMe ₂	-CHMe	-Me	-CHMe ₂	-Me
-CHMe ₂	-CHMe ₂	-CHMe ₂	-CHMe ₂	-CHMe ₂	-Me
-CH ₂ -Me	-CHMe ₂	-CH ₂ Me	-Me	-CH ₂ -Me	-Me
-CH ₂ -Me	-CHMe ₂	-CHMe ₂	-CHMe ₂	-CH ₂ -Me	-Me
-(CH ₂) ₂ -Me	-CHMe ₂	-(CH ₂) ₂ -Me	-Me	-(CH ₂) ₂ -Me	-Me
-(CH ₂) ₂ -Me	-CHMe ₂	-(CH ₂) ₂ -Me	-CHMe ₂	-(CH ₂) ₂ -Me	-Me
-(CH ₂) ₃ -Me	-CHMe ₂	-(CH ₂) ₃ -Me	-Me	-(CH ₂) ₃ -Me	-Me
-(CH ₂) ₃ -Me	-CHMe ₂	-(CH ₂) ₃ -Me	-CHMe ₂	-(CH ₂) ₃ -Me	-Me
-CH ₂ -CH=CH ₂	-CHMe ₂	-CH ₂ -CH=CH ₂	-Me	-CH ₂ -CH=CH ₂	-Me
-CH ₂ -CH=CH ₂	-CHMe ₂	-CH ₂ -CH=CH ₂	-CHMe ₂	-CH ₂ -CH=CH ₂	-Me
-Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CH ₂ -Me	-Me
-Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-(CH ₂) ₃ -Me	-Me
Me = metilo; Phe = fenilo					

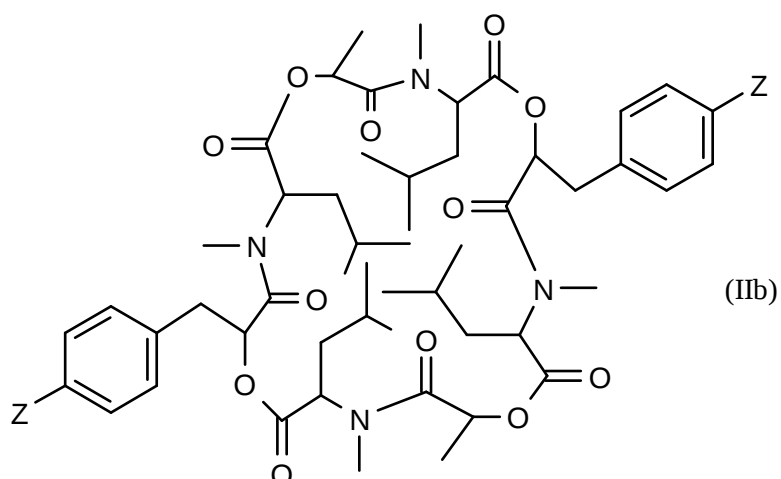
Se puede mencionar además el compuesto PF 1022 de la siguiente fórmula (IIa) descrita en el documento EP 0382173 como depsipéptido:



5

Además se pueden mencionar los compuestos descritos en la solicitud PCT WO 93/19053 como depsipéptidos.

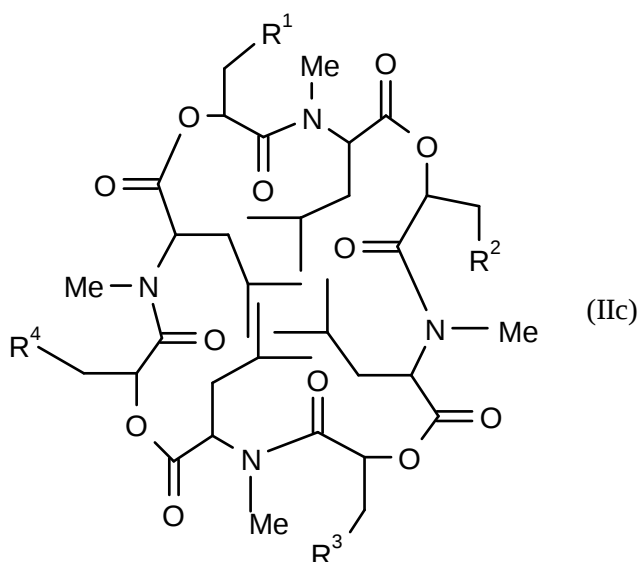
Se pueden mencionar en particular los compuestos de la siguiente fórmula (IIb) del documento WO 93/19053:



en la que

Z representa N-morfolinilo, amino, mono- o dimetilamino.

Se pueden mencionar además los compuestos de la siguiente fórmula (IIc):



5

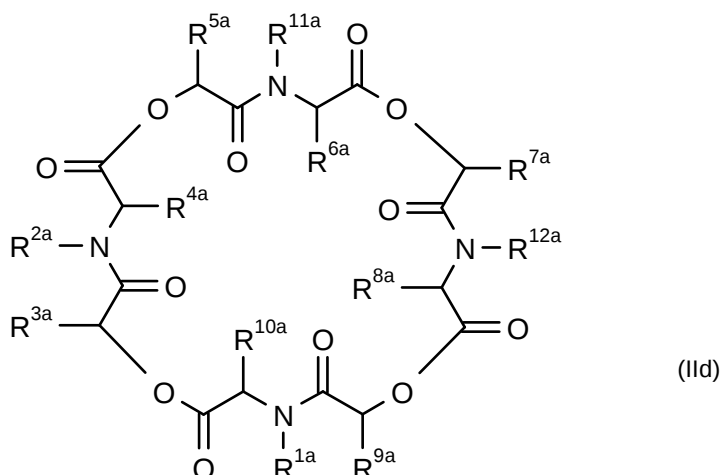
en la que

R¹, R², R³, R⁴ representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀ o arilo, en particular fenilo, que están dado el caso sustituidos con hidroxilo, alcoxi C₁-C₁₀ o halógeno.

10

Los compuestos de fórmulas generales (I) y (IIa), (IIb) y (IIc) son conocidos y se pueden obtener por los procedimientos descritos en los documentos EP-A-382173, DE-A 4317432, DE-A 4317457, DE-A 4317458, EP-A-634408, EP-A-718293, EP-A-872481, EP-A-685469, EP-A-626375, EP-A-664297, EP-A-669343, EP-A-787141, EP-A-865498, EP-A-903347, o de forma análoga a los mismos.

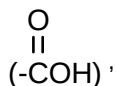
Los depsipéptidos cíclicos que tienen 24 átomos en el anillo también incluyen compuestos de fórmula general (IId)



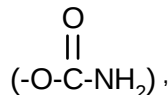
en la que

R^{1a} , R^{2a} , R^{11a} y R^{12a} representan independientemente entre sí alquilo C_{1-8} , halogenoalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-6} , aralquilo, arilo,

- 5 R^{3a} , R^{5a} , R^{7a} , R^{9a} representan independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C_{1-8} de cadena lineal o ramificada que puede estar dado el caso sustituido con hidroxí, alcoxi C_{1-4} , carboxi,



carboxamida,



- 10 imidazolilo, indolilo, guanidino, SH o alquiltio C_{1-4} , y además es arilo o aralquilo que puede estar sustituido con halógeno, hidroxí, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} ,

R^{4a} , R^{6a} , R^{8a} , R^{10a} representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C_{1-5} de cadena lineal, alquenilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , que pueden estar dado el caso sustituidos con hidroxí, alcoxi C_{1-4} , carboxi, carboxamida, imidazolilo, indolilo, guanidino, SH o alquiltio C_{1-4} , así como representan arilo o aralquilo que pueden estar sustituidos con halógeno, hidroxí, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , y los isómeros ópticos y racematos de los mismos.

- 15

Se da preferencia al uso de compuestos de fórmula (IId) en los que

R^{1a} , R^{2a} , R^{11a} y R^{12a} representan independientemente entre sí metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-, s-, t-butilo o fenilo que están dado el caso sustituidos con halógeno, alquilo C_{1-4} , OH, alcoxi C_{1-4} , así como representan bencilo o feniletilo que pueden estar dado el caso sustituidos con los restos indicados para fenilo;

- 20 R^{3a} a R^{10a} tienen el significado indicado antes.

Se da preferencia en particular a los compuestos de fórmula (IId) en los que

R^{1a} , R^{2a} , R^{11a} y R^{12a} representan independientemente entre sí metilo, etilo, propilo, isopropilo o n-, s-, t-butilo,

R^{3a} , R^{5a} , R^{7a} , R^{9a} representan hidrógeno, alquilo C_{1-8} de cadena lineal o ramificada, en particular metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-, s-, t-butilo, que pueden estar dado el caso sustituidos con alcoxi C_{1-4} , en particular metoxi, etoxi, imidazolilo, indolilo o alquiltio C_{1-4} , en particular metiltio, etiltio, así como representan además fenilo, bencilo o feniletilo, cada uno de los cuales puede estar dado el caso sustituido con halógeno, en particular cloro.

- 25

R^{4a} , R^{6a} , R^{8a} , R^{10a} representan independientemente entre sí hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, vinilo, ciclohexilo, que pueden estar dado el caso sustituidos con metoxi, etoxi, imidazolilo, indolilo, metiltio, etiltio, así como representan isopropilo, s-butilo y además fenilo, bencilo o feniletilo dado el caso sustituidos con halógeno.

- 30 Los compuestos de fórmula (IId) también pueden obtenerse por los procedimientos descritos en los documentos EP-A-382173, DE-A 4317432, DE-A 4317457, DE-A 4317458, EP-A-634408, EP-A-718293, EP-A-872481, EP-A-685469, EP-A-626375, EP-A-664297, EP-A-669343, EP-A-787141, EP-A-865498, EP-A-903347.

Los depsipéptidos que son muy particularmente preferidos de acuerdo con la invención, son PF 1022 A (véase la fórmula (IIa)) y emodepsida (PF 1022-221, compuesto de la fórmula (IIb) en la que ambos restos Z son el radical morfolinilo). El INN emodepsida representa el compuesto que tiene el nombre sistémico: ciclo[(R)-lactoil-N-metil-L-leucil-(R)-3-(p-morfolinofenil)lactoil-N-metil-L-leucil-(R)-lactoil-N-metil-L-leucil-(R)-3-(p-morfolinofenil)lactoil-N-metil-L-leucilo.

Principios activos antihelmínticos adecuados adicionales son praziquantel o epsiprantel. Ambos se conocen desde hace tiempo como principios activos antiendoparasitarios (véase, por ejemplo, el documento US 4661489 para el epsiprantel y US 4001411 para el praziquantel). Los productos que contienen praziquantel están disponibles en el comercio, por ejemplo, con el nombre Droncit®. En el contexto de esta invención se prefiere el uso de praziquantel.

En una realización particular preferida, los depsipéptidos se pueden usar combinados con praziquantel y epsiprantel, siendo preferido el praziquantel como asociado de combinación.

Los depsipéptidos mencionados antes como preferidos también se prefieren de forma correspondiente o se prefieren particularmente en las combinaciones.

En una realización muy particularmente preferida, las preparaciones farmacéuticas sólidas de la invención comprenden una combinación de praziquantel y PF 1022 A.

En una realización adicional muy particularmente preferida, las preparaciones farmacéuticas sólidas de la invención comprenden una combinación de praziquantel y emodepsida.

Como principios activos adicionales adecuados se consideran lactonas macrocíclicas, en particular avermectinas, dihidroavermectinas (ivermectinas) o milbemicinas. Estas tienen un efecto antihelmíntico, pero también presentan un efecto más o menos pronunciado sobre los ectoparásitos, por ejemplo sobre insectos o ácaros.

Las avermectinas, en un sentido reducido, son en particular los ocho componentes de avermectinas A_{1a}, A_{1b}, A_{2a}, A_{2b}, B_{1a}, B_{1b}, B_{2a} y B_{2b}. En la práctica, se usa, por ejemplo, la mezcla denominada abamectina, que comprende esencialmente las avermectinas B₁. Además, se incluyen entre las avermectinas, por ejemplo, la doramectina y selamectina.

El producto de hidrogenación de la abamectina se denomina ivermectina y corresponde a 22,23-dihidroavermectinas B₁.

Las milbemicinas que se pueden mencionar son milbemicina B41 D, nemadectina, moxidectina.

En una realización adicional muy particularmente preferida, las preparaciones farmacéuticas sólidas de la invención comprenden una combinación de praziquantel, emodepsida y una de las lactonas macrocíclicas antes mencionadas. De estas, se prefiere muy particularmente la ivermectina en esta realización.

Un grupo adicional adecuado de principios activos son analgésicos tales como, por ejemplo, analgésicos no opiáceos o analgésicos opiáceos. Los ejemplos de analgésicos no opiáceos que se pueden mencionar son meloxicam, carprofeno y metamizol. Los ejemplos de analgésicos opiáceos que se pueden mencionar son buprenorfina y fentanilo.

El metamizol (ácido N-metil-N-(2,3-dimetil-5-oxo-1-fenil-3-pirazolin-4-il)aminometanosulfónico, también denominado dipirona), que se usa normalmente en la forma de su sal de sodio, se puede mencionar como un ejemplo preferido. Igualmente se pueden usar otras sales farmacéuticamente aceptables. El metamizol debe considerarse de forma más precisa, como un profármaco que tiene cuatro metabolitos principales. Dos de ellos tienen actividad, en particular la 4-N-metilaminoantipirina (4-MAA) y aminoantipirina (4-AA).

Ingredientes farmacéuticamente activos adicionales que pueden usarse son los derivados de ácido fosfónico farmacológicamente aceptables, siendo estos normalmente compuestos orgánicos adecuados como estimulantes y tónicos metabólicos, en particular, para animales de producción y domésticos. Los ejemplos preferidos que se pueden mencionar, son los compuestos, conocidos desde hace tiempo, toldimfos y en particular butafosfano (p. ej., usado en el producto Catosal®), que sirven, entre otros, de complemento mineral (fósforo).

Dependiendo de la estructura, los principios activos pueden estar presentes en formas estereoisómeras o como mezclas de estereoisómeros, p. ej., como enantiómeros o racematos. De acuerdo con la invención, se pueden usar tanto las mezclas de estereoisómeros como los estereoisómeros puros.

Además, cuando sea adecuado se pueden usar: sales de los principios activos con ácidos o bases farmacéuticamente aceptables y también solvatos, en especial hidratos, de los principios activos o sales de los mismos.

En una realización preferida, las preparaciones de acuerdo con la invención son comprimidos.

Las preparaciones comprenden polímeros de liberación lenta que son polímeros que se hinchan en agua. Puesto que los polímeros que se hinchan en agua forman geles en presencia de agua, también se pueden denominar "polímeros formadores de geles". Los polímeros que se hinchan en agua usados preferiblemente de acuerdo con la invención son polivinilpirrolidonas o derivados de las mismas, pero también son concebibles mezclas de polivinilpirrolidonas y derivados de polivinilpirrolidona. Sin embargo, se prefiere en particular el uso de polivinilpirrolidonas.

También se puede concebir el uso de polivinilpirrolidonas combinadas con otros polímeros adecuados, mencionando Kollidon® SR de BASF como un ejemplo. Este comprende una mezcla que contiene poli(acetato de vinilo) secado por atomización (con un peso molecular medio ponderado de aproximadamente 450.000) y polivinilpirrolidona soluble (Povidone K 30) en la relación 8:2.

- 5 Un ejemplo de derivado de polivinilpirrolidona adecuado que se puede mencionar es la copovidona (p. ej., Kollidon VA 64 de BASF). Este es un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo en la relación 6:4.

Las polivinilpirrolidonas (povidonas, PVP) son polímeros hidrófilos disponibles en el comercio, adecuados para usar en preparaciones farmacéuticas sólidas con liberación retardada. Hay diferentes tipos de PVP disponibles en el comercio. Las PVP de peso molecular relativamente bajo normalmente se usan como aglutinantes para comprimidos. Las PVP se hinchan en medio acuoso y se erosionan. Sin embargo, ha resultado que los comprimidos que contienen PVP no forman una capa de gel pegajosa como, por ejemplo, los éteres de celulosa. De acuerdo con los experimentos in vitro de los autores de la invención, los comprimidos que contienen PVP no se adhieren ni siquiera en un medio acuoso. El riesgo de agregación en el tracto gastrointestinal con la administración de una pluralidad de comprimidos es baja. Mediante el uso de PVP que tienen diferentes pesos moleculares, se pueden variar las cinéticas de liberación dentro de un intervalo definido.

Las polivinilpirrolidonas o derivados de polivinilpirrolidona usados preferiblemente son solubles en agua. En este caso, las polivinilpirrolidonas o derivados de polivinilpirrolidona normalmente son lineales y no reticuladas.

Las polivinilpirrolidonas o derivados de polivinilpirrolidona normalmente tienen un valor de K de al menos 17.

- 20 El valor de K de las polivinilpirrolidonas o derivados de polivinilpirrolidona está relacionado con la viscosidad y el peso molecular, y se puede determinar por procedimientos conocidos. Si hay dudas, se usan los datos de los valores de K de la Farmacopea Europea (Ph. Eur.).

Se da preferencia al uso de polivinilpirrolidonas y/o derivados de polivinilpirrolidona con un valor de K de 17 a 90, en particular preferiblemente de 25 a 90.

- 25 La formulación acabada normalmente contiene del 15 al 40%, preferiblemente del 25 al 35% en peso de polivinilpirrolidona o derivado de polivinilpirrolidona o mezclas de los mismos.

Conforme a la invención se usan una polivinilpirrolidona y/o derivado de polivinilpirrolidona con una longitud de cadena menor y una con una longitud de cadena mayor. De esta forma las características de liberación se pueden ajustar particularmente bien, porque se logra una liberación relativamente rápida con polivinilpirrolidonas o derivados de polivinilpirrolidona de cadena corta, mientras que las polivinilpirrolidonas o derivados de polivinilpirrolidona de cadena más larga conducen a una liberación más lenta. La relación de polivinilpirrolidona o derivado de polivinilpirrolidona de cadena más larga a cadena más corta normalmente puede variar en un intervalo de 1:10 partes en peso hasta el uso exclusivo del polivinilpirrolidona o derivado de polivinilpirrolidona de cadena más larga. La relación exacta debería ajustarse de acuerdo con el comportamiento de difusión del principio activo usado. Los principios activos que son fácilmente solubles en agua, tales como, por ejemplo, el metamizol, se difunden fácilmente fuera del gel. En este caso, las cinéticas de liberación adecuadas se pueden lograr sin polivinilpirrolidona o derivado de polivinilpirrolidona de cadena corta o con cantidades relativamente pequeñas de los mismos. Por lo tanto, la relación de polivinilpirrolidona o derivado de polivinilpirrolidona de cadena larga a cadena corta, en una realización preferida está en el intervalo de al menos 5:1 en peso hasta el uso exclusivo de polivinilpirrolidona de cadena larga, y la relación preferiblemente es al menos 10:1 en peso.

- 40 Los principios activos que son menos fácilmente solubles en agua, tales como emodepsida y praziquantel, difunden fuera del gel más lentamente y son liberados esencialmente en la erosión del gel. Por lo tanto, en este caso es aconsejable una proporción mayor de la polivinilpirrolidona o derivado de polivinilpirrolidona de cadena corta, con el fin de lograr las cinéticas de liberación deseadas. En una realización preferida adicional, por lo tanto, la relación de polivinilpirrolidona o derivado de polivinilpirrolidona de cadena larga a cadena corta está en el intervalo de 1:1 a 5:1, preferiblemente 2:1 a 4:1, en peso.

La polivinilpirrolidona o derivado de polivinilpirrolidona de cadena corta normalmente tiene un valor de K de 17 a 30, en particular preferiblemente aproximadamente 25.

La polivinilpirrolidona o derivado de polivinilpirrolidona de cadena más larga normalmente tiene un valor de K superior a 40, preferiblemente de 60 a 120, en particular preferiblemente aproximadamente 90.

- 50 Se pueden encontrar detalles relacionados con las polivinilpirrolidonas, derivados de polivinilpirrolidona y mezclas particulares, antes mencionadas, en el siguiente libro: V. Bühler, "Kollidon, Polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry," 9ª edición revisada, BASF Pharma Ingredients, Alemania, 2008.

Se puede ajustar la velocidad de liberación de las preparaciones conforme a la invención usando excipientes solubles en agua tales como, por ejemplo, polietilenglicol, lactosa (en especial lactosa monohidrato) o alcoholes polihídricos, p. ej., manitol, sorbitol, xilitol o mezclas de los excipientes mencionados; estos excipientes están presentes, cuando es adecuado, en cantidades normalmente del 1 al 20% (m/m), preferiblemente del 5 al 15% (m/m).

- 60 Las características de liberación de las preparaciones conforme a la invención se pueden variar más preferiblemente incorporando disgregantes tales como, por ejemplo, almidón, carboximetilcelulosa de sodio reticulada (croscarmelosa sódica), almidón-glicolato de sodio, polivinilpirrolidona reticulada (crospovidonas, tales como, por ejemplo Kollidon® CL). El uso de los excipientes solubles en agua mencionados antes, entonces no es

absolutamente necesario. Un disgregante preferido es croscarmelosa sódica, y un disgregante más preferido es crospovidona. Cuando se usan disgregantes, normalmente están presentes en cantidades de hasta el 5% (m/m), preferiblemente del 0,1 al 3% (m/m), en particular preferiblemente del 0,5 al 1,5% (m/m).

5 En general es posible, mediante las mediciones descritas antes, lograr una biodisponibilidad muy reproducible, y el riesgo de encontrar comprimidos no disgregados o parcialmente disgregados en las heces, es muy bajo.

10 Las cargas adecuadas para preparaciones sólidas (p. ej., comprimidos) son cargas habituales tales como, por ejemplo, carbonatos tales como carbonatos de calcio, bicarbonatos, , cloruro sódico, óxidos de aluminio, ácidos silícicos, alúminas, fosfatos (en especial fosfatos de calcio) o cargas orgánicas tales como lactosa o celulosa microcristalina. Preferiblemente se usa hidrogenofosfato de calcio anhidro. La celulosa microcristalina también es preferida. También se pueden combinar diferentes cargas entre sí. La cantidad total de carga o cargas normalmente es del 5 al 80% (m/m), preferiblemente del 10 al 70% (m/m), en particular preferiblemente del 20 al 60% (m/m).

15 Las preparaciones farmacéuticas sólidas conforme a la invención pueden comprender además, aparte del o de los principios activos y los otros ingredientes mencionados antes, también coadyuvantes tales como, por ejemplo: deslizantes, p. ej., dióxidos de silicio coloidal tales como Aerosil®, aceites vegetales hidrogenados, ácido esteárico, talco o mezclas de los mismos, que están presentes, cuando es adecuado, en cantidades normalmente del 0,1% al 2% (m/m), preferiblemente del 0,5 al 1% (m/m). Los lubricantes tales como, por ejemplo, el estearato de magnesio están presentes, cuando es adecuado, en cantidades normalmente del 0,3 al 2% (m/m), preferiblemente del 0,5 al 1,5% (m/m).

Para mejorar la palatabilidad, en una realización preferida se añaden aromas y/o agentes saborizantes.

20 Como aromas de carne adecuados están los polvos de hígado seco de ganado vacuno, aves, oveja o cerdo, preferiblemente de aves y cerdos, y otras preparaciones de aromas. Conforme a una realización preferida, los agentes saborizantes y aromatizantes apropiados son mezclas de proteínas, grasas e hidratos de carbono que son procesadas de forma especial; se pueden mencionar en particular Artificial Beef Flavour® de Pharma Chemie (Syracuse, Nebraska, EE.UU.). Artificial Beef Flavour® es un extracto de hígado de cerdo al que se le añaden proteínas adicionales. Conforme a una realización adicional preferida, también se pueden usar polvos de hígado secos. Los agentes saborizantes o aromatizantes se usan en las formulaciones farmacéuticas conforme a la invención en una cantidad del 1-40% en peso, basado en el peso total de la formulación acabada, preferiblemente 5-30% en peso, en particular el 10-25% en peso. Los datos de porcentajes en este caso son porcentajes en peso de la formulación acabada.

30 Las preparaciones conforme a la invención se pueden producir, por ejemplo, por mezclamiento o granulación de los ingredientes y después compresión en comprimidos. Se prefieren los procedimientos de granulación en húmedo. Los aromatizantes o agentes de sabor, disgregantes, deslizantes y lubricantes se mezclan preferiblemente después de la granulación, y después se forma el comprimido con la mezcla.

35 La liberación in vitro de las preparaciones conforme a la invención se puede determinar en aparatos de liberación convencionales, específicamente con el ensayo de paletas de la Farmacopea de EE.UU. (USP) en condiciones de inmersión. "Condiciones de inmersión" es una expresión habitual en farmacia y conlleva la naturaleza y cantidad del medio de liberación usado que se elige de modo que se disuelvan en el mismo tres veces la cantidad del principio activo relevante. El volumen máximo de medio de liberación es 900 ml. El medio comprende agua como componente esencial, al que se le añade un tensioactivo, cuando es adecuado, para mejorar la solubilidad. Se usan tampones convencionales para ajustar el pH en el que el principio activo correspondiente es más estable. El objetivo con las formulaciones conforme a la invención es lograr al menos el 80%, preferiblemente al menos el 85%, en particular al menos el 90% de liberación in vitro del principio activo en 1 a 6 horas, preferiblemente en 1 a 5 horas, en particular preferiblemente en 1,5 a 5 horas. Las mediciones se producen a 37°C y 75 rpm. En el caso de la liberación de decapeptidos, tales como emodepsida, de formulaciones que contienen decapeptido, el medio de liberación tiene un pH de 3,0 (tampón de hidrogenofosfato disódico dihidrato/ácido cítrico monohidrato), y se añade laurilsulfato sódico al 0,5%. El volumen para las formulaciones que contienen hasta 10 mg de emodepsida por unidad es 500 ml. Las condiciones de inmersión deben cumplirse para las unidades (p. ej. comprimidos) con un contenido de emodepsida más alto. Por lo tanto, se necesitan 900 ml de medio para unidades de 30 mg.

50 En el caso de preparaciones con metamizol, las condiciones para determinar la liberación in vitro son las siguientes: pH 6,8 (tampón de fosfato, medio de liberación estándar USP), 900 ml.

Las preparaciones de la invención son adecuadas para usar en seres humanos y en la tenencia de animales, y en la cría de animales para el ganado de producción y cría, animales de zoológico, laboratorio, experimentales y de compañía.

55 El ganado de producción y cría incluye mamíferos tales como, por ejemplo, ganado vacuno, caballos, ovejas, cerdos, cabras, camellos, búfalos de agua, burros, conejos, gamos, renos, animales con piel tales como, por ejemplo, visón, chinchilla, mapache, aves tales como, por ejemplo, pollos, gansos, pavos, patos, avestruces.

Los animales de laboratorio y experimentales incluyen ratones, ratas, cobayas, hámsteres dorados, perros y gatos.

Los animales de compañía incluyen perros y gatos. Se prefiere en particular el uso en gatos y en especial perros.

60 Conforme a una realización preferida, las preparaciones comprenden principios activos antihelmínticos como se ha descrito en lo que antecede. Por lo tanto, son adecuadas para combatir endoparásitos patógenos que se encuentran en seres humanos y en la gestión de animales y cría de animales para el ganado de producción y de cría, animales de zoológico, laboratorio, experimentales y de compañía. En relación con esto, dependiendo del principio activo

usado, son eficaces para todas o algunas de las etapas de desarrollo de las plagas, y para tipos resistentes y de sensibilidad normal. El propósito de reprimir los parásitos patógenos es reducir la enfermedad, muertes y reducciones de rendimiento (p. ej., en la producción de carne, leche, lana, piel, huevos, miel, etc.) de modo que el uso de los principios activos haga lo más económica y sencilla posible la gestión de los animales. Los endoparásitos patógenos incluyen cestodos, trematodos, nematodos, acantocefalos:

del orden Pseudophyllidea, por ejemplo: *Diphyllobothrium* spp., *Spirometra* spp., *Schistocephalus* spp., *Ligula* spp., *Bothridium* spp., *Diphlogonoporus* spp.

del orden Cyclophyllidea por ejemplo: *Mesocetoides* spp., *Anoplocephala* spp., *Paranoplocephala* spp., *Moniezia* spp., *Thysanosoma* spp., *Thysaniezia* spp., *Avitellina* spp., *Stilesia* spp., *Cittotaenia* spp., *Andrya* spp., *Bertiella* spp., *Taenia* spp., *Echinococcus* spp., *Hydatigera* spp., *Davainea* spp., *Raillietina* spp., *Hymenolepis* spp., *Echinolepis* spp., *Echinocotyle* spp., *Diorchis* spp., *Dipylidium* spp., *Joyeuxiella* spp., *Diplopylidium* spp.

de la subclase monogenea por ejemplo: *Gyrodactylus* spp., *Dactylogyrus* spp., *Polystoma* spp.

de la subclase digenea por ejemplo: *Diplostomum* spp., *Posthodiplostomum* spp., *Schistosoma* spp., *Trichobilharzia* spp., *Ornithobilharzia* spp., *Austrotrichobilharzia* spp., *Gigantobilharzia* spp., *Leucochloridium* spp., *Brachylaima* spp., *Echinostoma* spp., *Echinoparyphium* spp., *Echinochasmus* spp., *Hypoderaeum* spp., *Fasciola* spp., *Fasciolides* spp., *Fasciolopsis* spp., *Cyclocoelum* spp., *Typhlocoelum* spp., *Paramphistomum* spp., *Calicophoron* spp., *Cotylophoron* spp., *Gigantocotyle* spp., *Fischoederius* spp., *Gastrothylacus* spp., *Notocotylus* spp., *Catantropis* spp., *Plagiorchis* spp., *Prosthogonimus* spp., *Dicrocoelium* spp., *Eurytrema* spp., *Troglostrongylus* spp., *Paragonimus* spp., *Collyriclum* spp., *Nanophyetus* spp., *Opisthorchis* spp., *Clonorchis* spp., *Metorchis* spp., *Heterophyes* spp., *Metagonimus* spp.

del orden Enoplida por ejemplo: *Trichuris* spp., *Capillaria* spp., *Trichomosoides* spp., *Trichinella* spp.

del orden Rhabditia por ejemplo: *Micronema* spp., *Strongyloides* spp.

del orden Strongylida por ejemplo: *Strongylus* spp., *Triodontophorus* spp., *Oesophagodontus* spp., *Trichonema* spp., *Gyaloccephalus* spp., *Cylindropharynx* spp., *Poteriostomum* spp., *Cyclococercus* spp., *Cylicostephanus* spp., *Oesophagostomum* spp., *Chabertia* spp., *Stephanurus* spp., *Ancylostoma* spp., *Uncinaria* spp., *Bunostomum* spp.

Globocephalus spp., *Syngamus* spp., *Cyathostoma* spp., *Metastrongylus* spp., *Dictyocaulus* spp., *Muellerius* spp., *Protostrongylus* spp., *Neostrongylus* spp., *Cystocaulus* spp., *Pneumostrongylus* spp., *Spicocaulus* spp., *Elaphostrongylus* spp., *Parelaphostrongylus* spp., *Crenosoma* spp., *Paracrenosoma* spp., *Angiostrongylus* spp., *Aelurostrongylus* spp., *Filaroides* spp., *Parafilaroides* spp., *Trichostrongylus* spp., *Haemonchus* spp., *Ostertagia* spp., *Marshallagia* spp., *Cooperia* spp., *Nematodirus* spp., *Hyostomylus* spp., *Obeliscoides* spp., *Amidostomum* spp., *Ollulanus* spp.

del orden Oxyurida por ejemplo: *Oxyuris* spp., *Enterobius* spp., *Passalurus* spp., *Syphacia* spp., *Aspiculuris* spp., *Heterakis* spp.

del orden Ascaridia por ejemplo: *Ascaris* spp., *Toxascaris* spp., *Toxocara* spp., *Parascaris* spp., *Anisakis* spp., *Ascaridia* spp.

del orden Apirurida por ejemplo: *Gnathostoma* spp., *Physaloptera* spp., *Thelazia* spp., *Gongylonema* spp., *Habronema* spp., *Parabronema* spp., *Draschia* spp., *Dracunculus* spp.

del orden Filariida por ejemplo: *Stephanofilaria* spp., *Parafilaria* spp., *Setaria* spp., *Loa* spp., *Dirofilaria* spp., *Litomosoides* spp., *Brugia* spp., *Wuchereria* spp., *Onchocerca* spp.

del orden Gigantorhynchida por ejemplo: *Filicollis* spp., *Moniliformis* spp., *Macracanthorhynchus* spp., *Prosthenorchis* spp..

Los agentes de la invención se usan preferiblemente en particular para: *Toxocara cati*, *Toxascaris leonina*, *Ancylostoma tubaeforme*, *Dipylidium caninum*, *Taenia taeniaeformis* y *Echinococcus multilocularis*.

Las preparaciones también son adecuadas con otros principios activos para el tratamiento de las indicaciones para las que se sabe que los respectivos principios activos son adecuados.

Se pueden usar analgésicos tales como metamizol, por ejemplo, para el tratamiento de dolor leve y moderado a grave, tal como, por ejemplo, dolor postraumático (p. ej. traumatismo cerrado, distorsiones), dolor perioperatorio, dolor postoperatorio, dolor de tumor, dolor osteoartítico, tendopatías, dolor de tejido blando abdominal, dolor de muelas geriátrico.

Es posible el uso tanto profiláctico como terapéutico.

Ejemplos

A. Ejemplos de formulaciones

Los siguientes ejemplos se producen mezclando hidrogenofosfato de calcio anhidro, povidona 90 (y, cuando sea adecuado, copovidona 64), y una parte de la cantidad total de povidona 25 y celulosa microcristalina, y después se mezclan emodepsida y praziquantel. La mezcla se granula con una disolución acuosa de la segunda parte de povidona 25 y se seca en un granulador de lecho fluidizado a temperaturas inferiores a 110°C. Los gránulos se

tamizan y se mezclan con Artificial Beef Flavour, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal anhidro y estearato de magnesio.

El material obtenido de esta forma se puede comprimir en forma de comprimidos.

Ejemplo 1

5	3,00 mg	de emodepsida
	15,00 mg	de praziquantel
	19,20 mg	de hidrogenofosfato de calcio anhidro
	37,80 mg	de celulosa microcristalina
	31,50 mg	de Artificial Beef Flavour (PC 0125, Pharma Chemie Inc., Syracuse/EE.UU.)
10	36,00 mg	de povidona 90 (polivinilpirrolidona con valor K de 90)
	12,90 mg	de povidona 25 (polivinilpirrolidona con valor K de 25)
	0,90 mg	de dióxido de silicio coloidal anhidro
	1,20 mg	de carboximetilcelulosa sódica reticulada (croscarmelosa sódica)
	1,50 mg	de estearato de magnesio

15 Ejemplo 2

	10,00 mg	de emodepsida
	50,00 mg	de praziquantel
	64,00 mg	de hidrogenofosfato de calcio anhidro
	126,00 mg	de celulosa microcristalina
20	105,00 mg	de Artificial Beef Flavour (PC 0125, Pharma Chemie Inc., Syracuse/EE.UU.)
	120,00 mg	de povidona 90 (polivinilpirrolidona con valor K de 90)
	43,00 mg	de povidona 25 (polivinilpirrolidona con valor K de 25)
	3,00 mg	de dióxido de silicio coloidal anhidro
	4,00 mg	de carboximetilcelulosa sódica reticulada (croscarmelosa sódica)
25	5,00 mg	de estearato de magnesio

Ejemplo 3

	10,00 mg	de emodepsida
	50,00 mg	de praziquantel
	64,00 mg	de hidrogenofosfato de calcio anhidro
30	126,00 mg	de celulosa microcristalina
	37,50 mg	de Artificial Beef Flavour (PC 0125, Pharma Chemie Inc., Syracuse/EE.UU.)
	40,00 mg	de povidona 90 (polivinilpirrolidona con valor K de 90)
	42,00 mg	de povidona 25 (polivinilpirrolidona con valor K de 25)
	2,00 mg	de dióxido de silicio coloidal anhidro
35	4,00 mg	de carboximetilcelulosa sódica reticulada (croscarmelosa sódica®)
	3,75 mg	de estearato de magnesio

Ejemplo 4

500,00 mg	de metamizol de sodio
300,00 mg	de celulosa microcristalina

300,00 mg	de povidona 90 (polivinilpirrolidona con valor K de 90)
10,00 mg	de dióxido de silicio coloidal anhidro
10,00 mg	de estearato de magnesio

Ejemplo 5

5	1000,00 mg	de metamizol de sodio
	600,00 mg	de celulosa microcristalina
	600,00 mg	de povidona 90 (polivinilpirrolidona con valor K de 90)
	20,00 mg	de dióxido de silicio coloidal anhidro
	20,00 mg	de estearato de magnesio
10	278,00 mg	de harina de hígado seco

Ejemplo 6

	10,00 mg	de emodepsida
	50,00 mg	de praziquantel
	64,00 mg	de hidrogenofosfato de calcio anhidro
15	126,00 mg	de celulosa microcristalina
	105,00 mg	de Artificial Beef Flavour (PC 0125, Pharma Chemie Inc., Syracuse/EE.UU.)
	90,00 mg	de povidona 90 (polivinilpirrolidona con valor K de 90)
	30,00 mg	de copovidona 64 (Kollidon® VA 64 de BASF, copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo en una relación 6:4)
20	43,00 mg	de povidona 25 (polivinilpirrolidona con valor K de 25)
	3,00 mg	de dióxido de silicio coloidal anhidro
	4,00 mg	de carboximetilcelulosa sódica reticulada (croscarmelosa sódica)
	5,00 mg	de estearato de magnesio

Ejemplo 7

25	10,00 mg	de emodepsida
	50,00 mg	de praziquantel
	64,00 mg	de hidrogenofosfato de calcio anhidro
	126,00 mg	de celulosa microcristalina
	105,00 mg	de Artificial Beef Flavour (PC 0125, Pharma Chemie Inc., Syracuse/EE.UU.)
30	30,00 mg	de povidona 90 (polivinilpirrolidona con valor K de 90)
	90,00 mg	de copovidona 64 (Kollidon® VA 64 de BASF, copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo en una relación 6:4)
	43,00 mg	de povidona 25 (polivinilpirrolidona con valor K de 25)
	3,00 mg	de dióxido de silicio coloidal anhidro
35	4,00 mg	de carboximetilcelulosa sódica reticulada (croscarmelosa sódica)
	5,00 mg	de estearato de magnesio

Ejemplo comparativo (formulación no de acuerdo con la invención)

5,00 mg	de emodepsida
50,00 mg	de praziquantel

	30,00 mg	de hidrogenofosfato de calcio anhidro
	63,00 mg	de celulosa microcristalina
	35,00 mg	de Artificial Beef Flavour
	92,00 mg	de hidroxipropilcelulosa M (HPC-M, de Nisso, Japón)
5	1,00 mg	de dióxido de silicio coloidal anhidro
	3,00 mg	de estearato de magnesio

Los comprimidos producidos con la formulación del ejemplo comparativo alcanzaron una liberación de >80% del principio activo en 12 horas en el ensayo de liberación de USP. En experimentos con perros, se encontraron comprimidos no disueltos completamente y residuos de comprimidos en las heces. Con la administración de una pluralidad de comprimidos había adherencia y agregación.

Liberación in vitro

La liberación in vitro de las preparaciones de la invención se determinó con el ensayo de paletas de la Farmacopea de EE.UU. (USP) en las condiciones de inmersión.

la fig. 1 muestra los resultados de diferentes comprimidos de emodepsida/praziquantel:

“Pequeño” indica los comprimidos del ejemplo 1

“Intermedio” indica los comprimidos del ejemplo 2

“Grande” indica los comprimidos más grandes con 30 mg de emodepsida y 150 mg de praziquantel por comprimido. Los comprimidos tienen la misma composición en porcentaje que los de los ejemplos 1 y 2.

Condiciones de medición: 37°C, 75 rpm, medio acuoso con un pH de 3,0 (tampón de hidrogenofosfato de disodio dihidrato/ácido cítrico monohidrato), laurilsulfato sódico al 0,5%. Se usaron 500 ml de medio de liberación para los comprimidos pequeños e intermedios, y 900 ml para el grande.

La figura 1 muestra que se alcanza más del 90% de liberación después de 1 a 5 horas, con todos los comprimidos.

A. Ejemplos biológicos

I. Investigaciones farmacocinéticas

El medicamento a investigar se administró a perros en ayunas. Se determinó el nivel del principio activo o principios activos en el plasma en diferentes tiempos.

la fig. 2 muestra los resultados después de la administración de un comprimido del ejemplo 2. Se observa tanto para el praziquantel como en particular para la emodepsida una caída retardada clara en la concentración en el plasma.

II. Comparación de una formulación de comprimido de metamizol con una disolución disponible en el comercio para la administración intravenosa

6 perros (peso corporal 9,9-11,1 kg) se dividieron en dos grupos de 3 perros cada uno. Un grupo recibió la administración intravenosa de metamizol en forma de una formulación de inyección disponible en el comercio Metapyrin® con una dosis de 500 mg/perro. El segundo grupo recibió la administración oral de metamizol en forma de la formulación del ejemplo 4, igualmente con una dosificación de 500 mg/perro. Los perros se mantuvieron en ayunas mientras tuvo lugar la administración.

la fig. 3 muestra los niveles en el plasma de metamizol después de la administración, siendo la concentración de metamizol indicada [4-MAA + 4-AA] un valor calculado determinado a partir de las concentraciones totales en el suero de los dos metabolitos principales activos 4-MAA y 4-AA, teniendo en cuenta la masa molecular de estos dos metabolitos.

III. Concentraciones en el plasma después de administración oral de uno o dos comprimidos de metamizol

la fig. 4 muestra la concentración media de metamizol [4-MAA + 4-AA] en el suero de perros en ayunas, después de administración oral de uno o dos comprimidos de metamizol del ejemplo 4. Se aprecia que los niveles en el plasma se correlacionan muy bien con la dosis administrada.

REIVINDICACIONES

1. Preparación farmacéutica sólida con liberación retardada, que contiene:

a. al menos un principio activo farmacéuticamente activo

b. del 15 al 40% en peso de polivinilpirrolidona y/o derivado de polivinilpirrolidona, en cuyo caso se trata de un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo en la relación 6:4, tratándose en el caso de la polivinilpirrolidona y/o derivado de polivinilpirrolidona de una mezcla

i. de una polivinilpirrolidona o derivado de polivinilpirrolidona de cadena corta con un valor K de 17 a 30 y

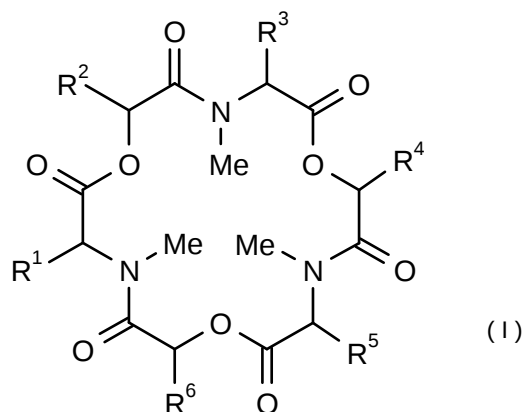
ii. de una polivinilpirrolidona o derivado de polivinilpirrolidona de cadena larga con un valor K de más del 40,

c. al menos una carga.

2. Preparación farmacéutica sólida de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, que comprende además un disgregante.

3. Preparación farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende el disgregante en cantidades de hasta el 5% (m/m).

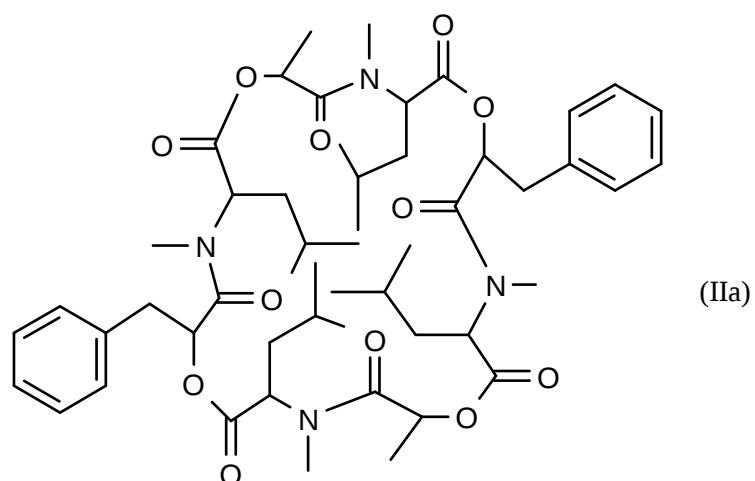
4. Preparación farmacéutica sólida de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, que contiene como depsipéptido un compuesto de la fórmula general (I):



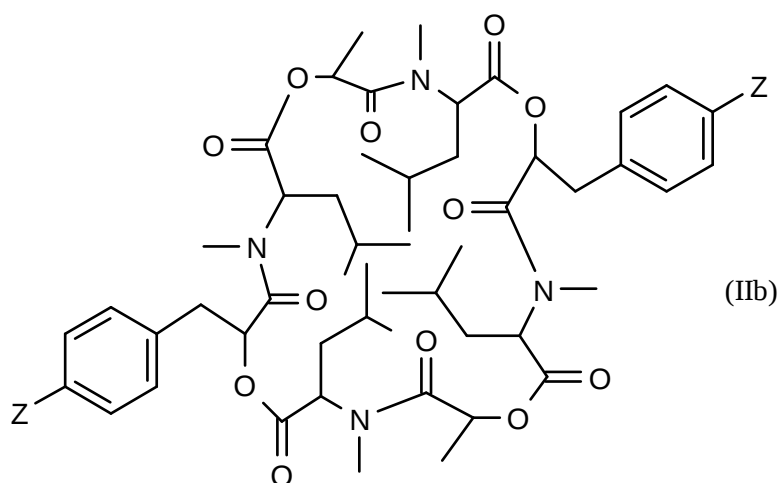
en la que

R¹, R³ y R⁵ representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene hasta 8 átomos de carbono, hidroxialquilo, alcanoiloxialquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, mercaptoalquilo, alquiltioalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, carboxialquilo, alcocarbonilalquilo, aril-alcocarbonilalquilo, carbamoilalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, guanidinoalquilo, que pueden estar dado el caso sustituidos con uno o dos restos benciloxycarbonilo, o con uno, dos, tres o cuatro restos alquilo, alcocarbonilaminoalquilo, 9-fluorenilmetoxycarbonil(Fmoc)aminoalquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y arilalquilo dado el caso sustituido, en los que halógeno, hidroxilo, alquilo y alcoxi se pueden mencionar como sustituyentes,

R², R⁴ y R⁶ representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene hasta 8 átomos de carbono, hidroxialquilo, mercaptoalquilo, alcanoiloxialquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, alquiltioalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, carboxialquilo, alcocarbonilalquilo, arilalcocarbonilalquilo, carbamoilalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcocarbonilaminoalquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo o arilalquilo dado el caso sustituido, pudiéndose mencionar como sustituyentes halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, o el compuesto PF 1022 de la siguiente fórmula (IIa):

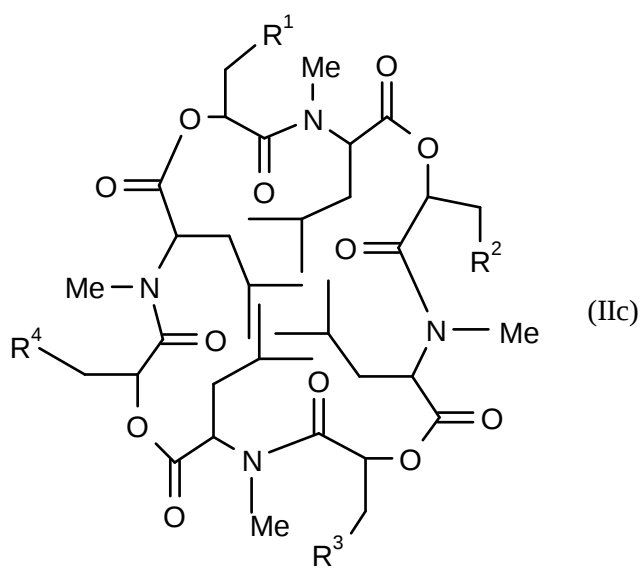


o un compuesto de la fórmula (IIb):



en la que

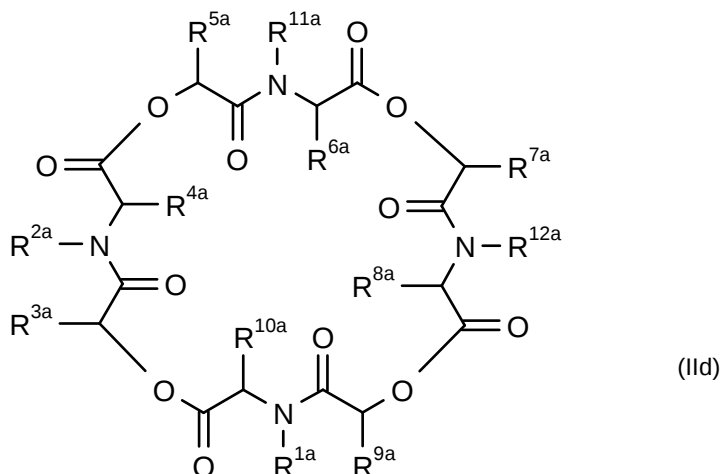
- 5 Z representa N-morfolinilo, amino, mono- o dimetilamino o un compuesto de la siguiente fórmula (IIc):



en la que

R^1, R^2, R^3, R^4 representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} o arilo, en particular fenilo, que están dado el caso sustituidos con hidroxilo, alcoxi C_1-C_{10} o halógeno

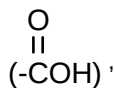
o un compuesto de la fórmula general (IId):



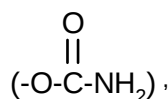
en la que

R^{1a}, R^{2a}, R^{11a} y R^{12a} representan independientemente entre sí alquilo C_{1-8} , halogenoalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-6} , aralquilo, arilo,

$R^{3a}, R^{5a}, R^{7a}, R^{9a}$ representan independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C_{1-8} de cadena lineal o ramificada que puede estar dado el caso sustituido con hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , carboxi,



carboxamida,



imidazolilo, indolilo, guanidino, SH o alquiltio C_{1-4} , y además representan arilo o aralquilo que pueden estar sustituidos con halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} ,

$R^{4a}, R^{6a}, R^{8a}, R^{10a}$ representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C_{1-5} de cadena lineal, alquenilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , que pueden estar dado el caso sustituidos con hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , carboxi, carboxamida, imidazolilo, indolilo, guanidino, SH o alquiltio C_{1-4} , así como representan arilo o aralquilo que pueden estar sustituidos con halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , y los isómeros ópticos y racematos de los mismos.

5. Preparación farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 4 que contiene emodepsida.
6. Preparación farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 5 que contiene emodepsida y praziquantel.
7. Preparación farmacéutica sólida de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 que contiene un analgésico.
8. Preparación farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 7 que contiene metamizol.
9. Preparación farmacéutica sólida de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 que contiene una lactona macrocíclica.
10. Preparación farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 9 que contiene ivermectina.
11. Preparación farmacéutica sólida de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 que contiene un derivado de ácido fosfónico farmacológicamente aceptable seleccionado entre toldimfos y butafosfano.
12. Preparación farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 11 que contiene butafosfano.
13. Preparación farmacéutica sólida de acuerdo con una de las reivindicaciones 4, 5 ó 6, **caracterizada porque**

libera el 80% del decapeptido en el ensayo de paletas de la Farmacopea de EE. UU. a 37°C y 75 revoluciones por minuto como medio de liberación en condiciones de inmersión, en 1 a 6 horas, en el que como medio de liberación se usa tampón de hidrogenofosfato disódico dihidrato/ácido cítrico monohidrato pH de 3,0 con laurilsulfato sódico al 0,5%.

- 5 14. Preparación farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizada porque** libera el 80% del metanizol en el ensayo de paletas de la Farmacopea de EE. UU. a 37°C y 75 revoluciones por minuto en condiciones de inmersión, en 1 a 6 horas, en el que como medio de liberación se usa tampón de fosfato pH 6,8 (medio de liberación estándar USP).

Fig. 1

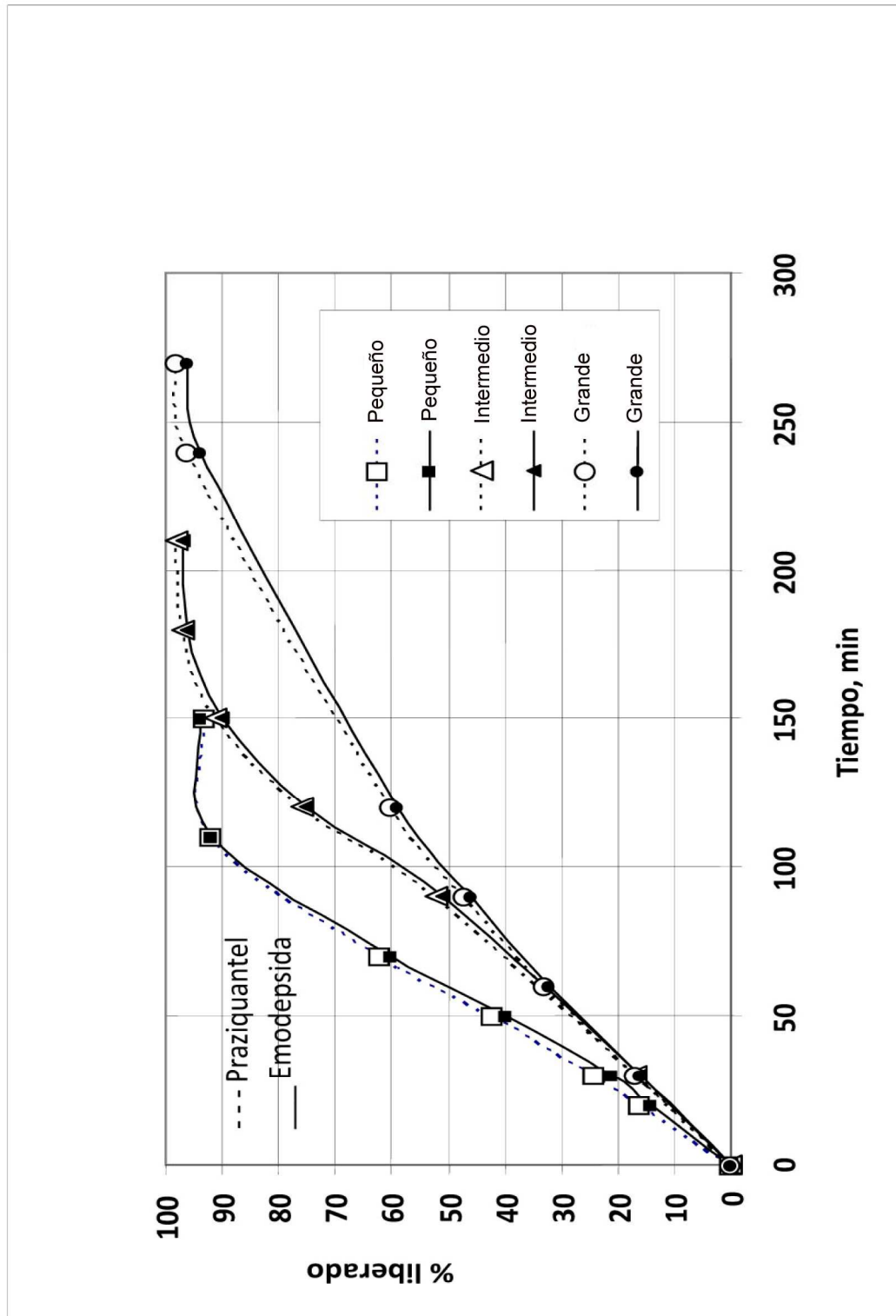


Fig. 2

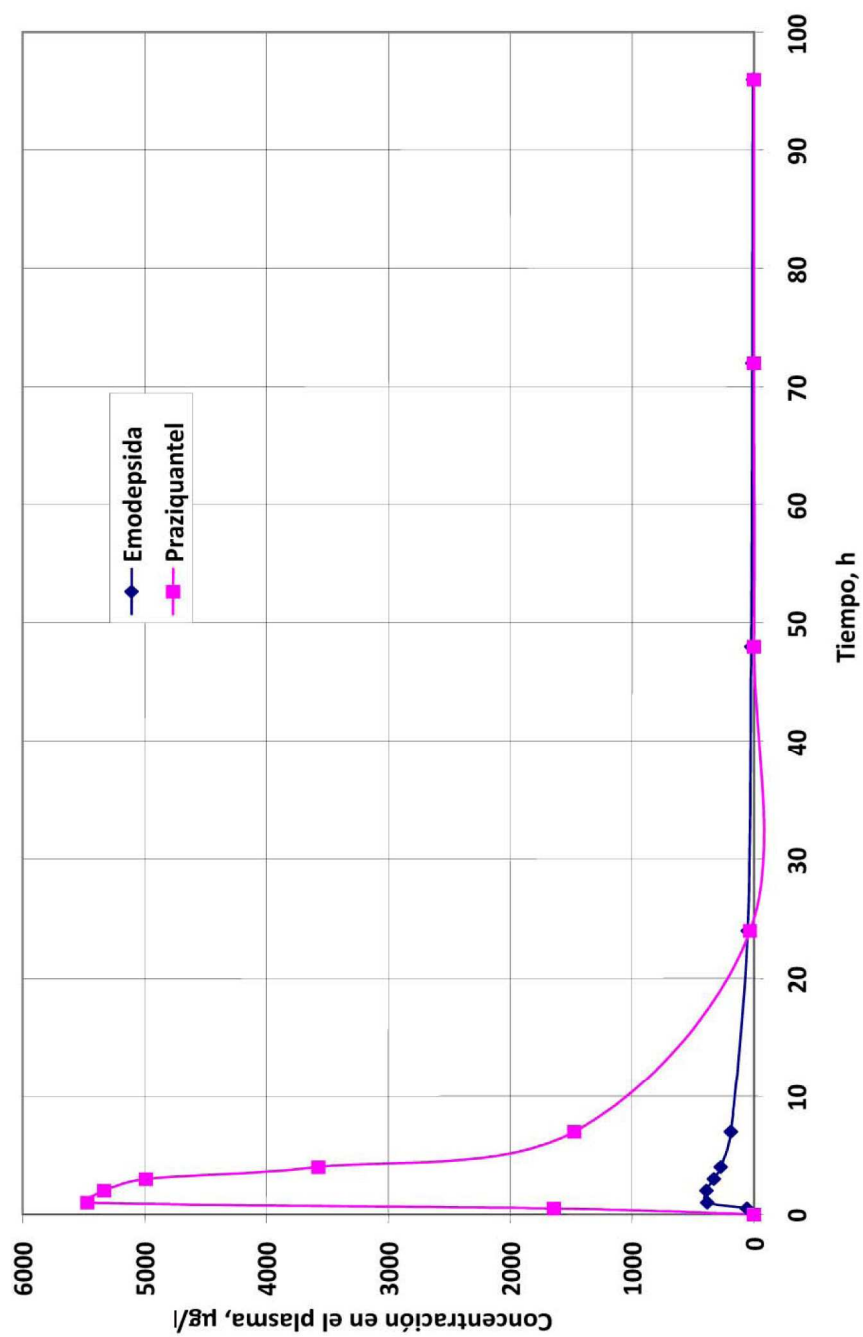


Fig.3

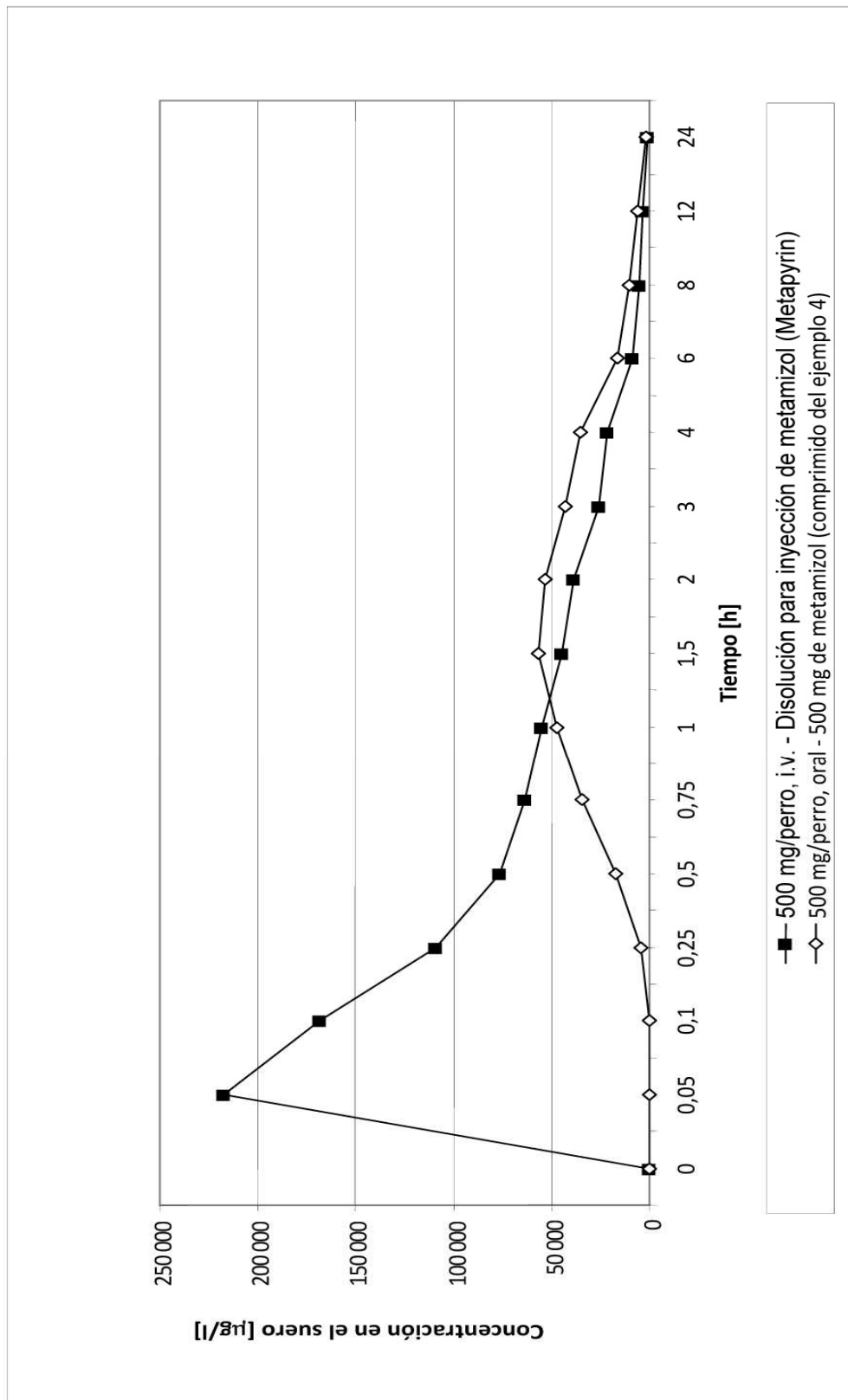


Fig. 4

