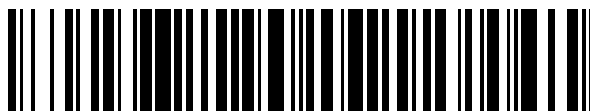


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 126**

51 Int. Cl.:
A61K 31/366 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/724 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08850197 .8**
96 Fecha de presentación: **12.11.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2219643**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.08.2010**

54 Título: **Pasta antihelmíntica que comprende praziquantel, una lactona macrolida, ciclodextrina y un espesante**

30 Prioridad:
15.11.2007 EP 07120767

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.07.2012

73 Titular/es:
**NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**WIELAND-BERGHAUSEN, Susanne Christine;
OPPEL, Katrin y
HAAS, Stefan**

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 385 126 T3

DESCRIPCION

Pasta antihelmíntica que comprende praziquantel, una lactona macrolida, ciclodextrina y un espesante

La presente invención se refiere a nuevas composiciones orales para el control y tratamiento de infestaciones endoparásitas en animales de sangre caliente, en particular en animales de compañía tales como gatos y perros.

5 Praziquantel, lactonas macrocíclicas o sus combinaciones se emplean frecuentemente en el control y tratamiento de helmintos en animales de sangre caliente. Los ingredientes activos pueden ser aplicados, por ejemplo, mediante empapado o inyección o preferentemente por vía oral, por ejemplo en forma de polvo o comprimidos. Sin embargo, la manipulación de polvos o gránulos es en general engorrosa y los comprimidos suelen causar problemas debido a que los animales tales como perros o especialmente gatos no tienden a tomarlos de forma voluntaria.

10 La Patente US No. 5.824.653 describe una pasta parasitocida para aplicación oral a caballos que comprende praziquantel y abamectina. La pasta es una emulsión de aceite/agua siendo disuelta la abamectina durante el procedimiento de preparación. Si bien esta pasta puede ser aceptable en el tratamiento de caballos, es inadecuada para aplicarse a animales más pequeños, como consecuencia de características insuficientes de capacidad de dosificación, estabilidad de la pasta y degustabilidad. Una formulación de pasta similar de ivermectina y praziquantel se describe en AU 2007/100254.

15 En WO 2004/000034 se describen formulaciones en pasta no acuosas de una lactona macrocíclica y praziquantel. La WO 2005/062782 resume además el estado de la técnica en relación con formulaciones en pasta que comprenden una lactona macrocíclica y praziquantel. En EP 0930077 y WO 2006/011051 se describen composiciones sólidas de sabor enmascarado que comprenden un ingrediente farmacéuticamente activo que está completado con una ciclodextrina.

20 Por ejemplo, una degustabilidad adecuada resulta crucial para la aplicación oral de fármacos a gatos o perros. Si bien, en seres humanos, se pueden administrar medicamentos de un modo relativamente sencillo debido a que puede confiarse en la disciplina y deseo de recuperación de los pacientes humanos, los perros y especialmente los gatos rechazan tomarlos por vía oral, dado que un ingrediente farmacéutico activo tiene un sabor que es desagradable para el animal, ya sea a que es amargo o tiene algún otro sabor desagradable o es simplemente ajeno al animal. El praziquantel es muy problemático a este respecto debido a su mal olor y amargo sabor.

25 Además, una composición veterinaria para perros y gatos deberá ser utilizable también por el propietario de la mascota en su casa. Esto requiere, por un lado, una estabilidad suficiente de la pasta y, además, la capacidad de la composición para ser dosificada de manera exacta en pequeñas porciones. Las emulsiones de aceite en agua conocidas se enfrentan siempre a la situación de una separación de fases y resultan así inconvenientes para su uso en el hogar como consecuencia de su baja estabilidad. Por otro lado, el praziquantel y también las lactonas macrocíclicas, tal como abamectina, tienen un margen de seguridad de dosificación comparativamente bajo lo cual subyace la importancia de una dosificación exacta.

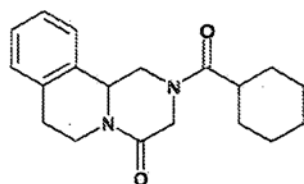
30 La Patente US No. 7.144.878 propone por tanto sustituir praziquantel por pirantel o morantel en una composición oral similar, aunque el praziquantel es claramente el ingrediente activo preferido con respecto al espectro de actividad antihelmíntica.

35 El problema a solucionar dentro de la presente invención fue por tanto encontrar nuevas formulaciones de pasta antihelmínticamente activas mejoradas para utilizarse en animales de compañía tales como gatos y perros, que resuelvan los inconvenientes antes mencionados. El problema es solucionado al proporcionar una suspensión a base de agua de los ingredientes activos en forma de una pasta que comprende una ciclodextrina. Dichas nuevas pastas tienen en general un bajo contenido en disolventes orgánicos o incluso están libres de estos últimos.

La presente invención se refiere por tanto, según una modalidad, a una pasta antihelmíntica en forma de una suspensión acuosa, que comprende:

40 una cantidad veterinariamente efectiva de praziquantel;
una cantidad veterinariamente efectiva de una lactona macrocíclica seleccionada entre avermectinas, milbemicinas y sus derivados;
una ciclodextrina; un espesante; y
agua; en donde el contenido en agua de la pasta antihelmíntica es $\geq 50\%$ en peso, basado en el peso de la formulación entera; y en donde la pasta antihelmíntica está libre de un surfactante.

50 El primer ingrediente activo de las suspensiones acuosas de la invención es praziquantel, 2-(ciclohexilcarbonil)-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4H-pirazin[2,1-a]isoquinolin-4-ona, que tiene la siguiente estructura:



(1)

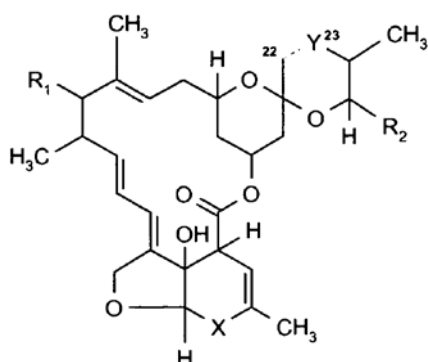
El compuesto puede ser utilizado en forma del racemato o en forma de uno de sus isómeros, el (s)-isómero o el levo-(r)-isómero.

- 5 Resulta ventajoso utilizar una formulación antihelmíntica de la presente invención en donde el praziquantel está presente en una cantidad de 0,5 a 20% en peso, con preferencia de 0,5 a 15% en peso, más preferentemente de 1,0 a 10,0% en peso y en particular de 2,0 a 7,5% en peso, basado en la formulación entera.

Las suspensiones acuosas de la presente invención comprenden una cantidad veterinariamente efectiva de un segundo ingrediente activo que es una lactona macrocíclica seleccionada entre avermectinas, milbemicinas y sus derivados.

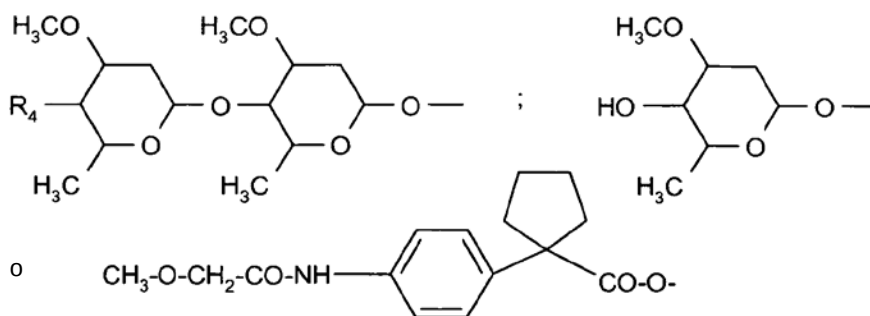
- 10 Ejemplos no limitativos de compuestos de lactonas macrocíclicas son Ivermectina, Doramectina, Moxidectina, Selamectina, Emamectina, Eprinomectina, Milbemectina, Abamectina, Milbemicina oxima, Nemadectina, y sus derivados, en forma libre o en forma de una sal fisiológicamente aceptable.

En el contexto de la invención, un grupo preferido de lactonas macrocíclicas viene representado por los compuestos de fórmula



(2),

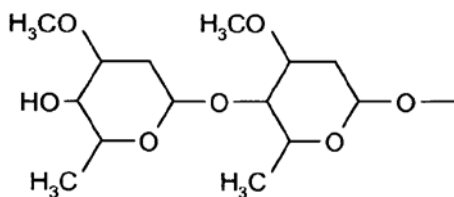
- 15 en donde X es -C(H)(OH)-; -C(O)-; o -C(=N-OH)-; Y es -C(H2)-; =C(H)-; -C(H)(OH)-; o -C(=N-OCH3)-; R₁ es hidrógeno o uno de los radicales



- 20 R₄ es hidroxilo, -NH-CH₃ o -NH-OCH₃; y R₂ es hidrógeno, -CH₃, -C₂H₅, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)=CHCH(CH₃)₂ o ciclohexilo; y si el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un doble enlace el átomo de carbono en la posición 23 está insustituido, de manera que Y es =C(H)-; o si el enlace entre los átomos 22 y 23 es un enlace sencillo el átomo de carbono en la posición 23 está insustituido o sustituido por hidroxilo o por el grupo =N-O-CH₃, de manera que Y es -C(H₂)-; -C(H)(OH)-; o -C(=N-OCH₃)-; en forma libre o en forma de una sal fisiológicamente aceptable.

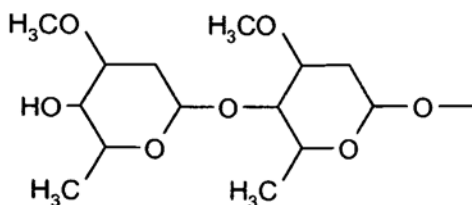
Representantes típicos y especialmente preferidos de los compuestos de fórmula (2) son:

1) Ivermectina es 22,23-Dihydroabamectina; 22,23-dihydroavermectins B 1; o 22,23-dihydro C-076B 1, en donde X es -C(H)(OH) ; Y es -C(H₂)-; R₁ es el radical



5 R₂ es o bien -CH(CH₃)-CH₃ o bien -CH(CH₃-C₂H₅) y el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un enlace sencillo. La ivermectina ha sido dada a conocer en US-4.199.569.

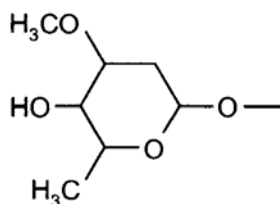
2) Doramectina es 25-ciclohexil-5-O-demetil-25-de(1-metilpropil)avermectina A 1a, en donde X es -C(H)-(OH)-; Y es =C(H)-; R₁ es el radical



10 R₂ es ciclohexilo y el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un doble enlace. La doramectina ha sido dada a conocer en US-5.089.480.

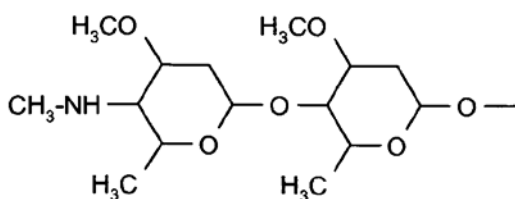
3) Moxidectina es [6R, 23E, 25S(E)]-5-O-demetil-28-deoxi-25-(1,3-dimetil-1-butenil)-6,28-epoxi-23-(metoxiimino)milbemicina B, en donde X es -C(H)(OH)-; Y es -C(=N-OCH₃)-; R₁ es hidrógeno; R₂ es -C(CH₃)=CH-CH(CH₃)₂; y el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un enlace sencillo. La moxidectina ha sido dada a conocer en EP-0.237.339 y US-4.916.154.

15 4) Selamectina es 25-ciclohexil-25-de(1-metilpropil)-5-deoxi-22,23-dihidro-5-(hidroxiimino)avermectina B1 monosacárido y así un compuesto de fórmula (2) en donde X es -C(=N-OH)-; Y es -C(H₂)-; R₁ es el radical



20 R₂ es ciclohexilo; y el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un enlace sencillo. La selamectina ha sido dada a conocer, por ejemplo, en: ECTOPARASITE ACTIVITY OF SELAMECTIN. Un nuevo selamectocida para perros y gatos. Un simposio de Pfizer celebrado en combinación con The 17th international Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology, 19 August 1999. Copenhagen, Denmark.

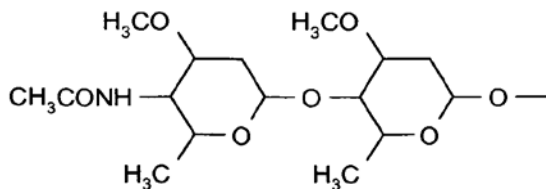
5) Enamectina es (4primaprima R)-5-O-demetil-4primaprimadeoxi-4primaprima-(metilamino) avermectina A 1a y (4primaprimaR)-5-O-demetil-25-de(1-metilpropil)-4primaprima-deoxi-4primaprima-(metilamino)-25-(1-metiletil)-avermectina A 1 a (9:1), en donde X es -C(H)(OH) ; l es =C(H)-; R₁ es



25 R₂ es -CH(CH₃)-CH₃ o -CH(CH₃)-C₂H₅, y el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un doble enlace. La

emamectina ha sido dada a conocer en US-4.874.749.

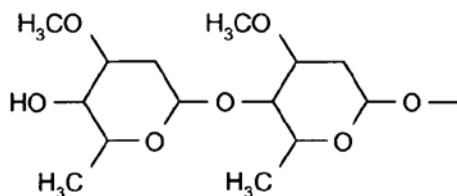
6) Eprinomectina es (4primaprima R)-4primaprima-epi-(acetilamino)-4primaprima-deoxiavermectina B1, en donde X es -C(H)(OH)-; Y es =C(H)-; R₁ es el radical



5 R₂ es -CH(CH₃)-CH₃ o -CH(CH₃)-C₂H₅ y el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un doble enlace. La eprinomectina ha sido dada a conocer en US-4.427.663.

7) Milbemectina es (6R,25R)-5-O-demetil-28-deoxi-6,28-epoxi-25-metilmilbemicina, en donde X es -C(H)(OH)-; Y es -C(H₂)-; R₁ es hidrógeno; R₂ es -CH₃, o -C₂H₅; y el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un enlace sencillo. La milbemectina ha sido dada a conocer en US-3.950.360.

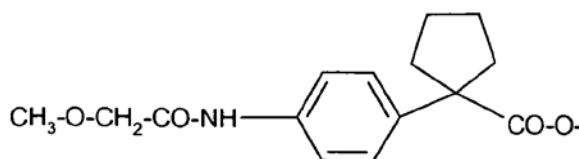
10 8) Abamectina es Avermectina B 1 conocida también como 5-O-demetilavermectina A1 a y 5-O-demetil-25-de(1-metilpropil)-25-(1-metiletil)avermectina A 1a (4:1), en donde X es -C(H)(OH)-; Y es =C(H)-; R₁ es el radical



R₂ es -CH(CH₃)-CH₃ o -CH(CH₃)-C₂H₅; y el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un doble enlace. La abamectina ha sido dada a conocer en US-4.310.519.

15 9) Milbemicina oxima es un compuesto de fórmula (2) en donde X es -C(=N-OH)-; Y es -C(H₂)-; R₁ es hidrógeno; R₂ es -C₂H₅ o -CH₃, y el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un enlace sencillo. La milbemicina oxima ha sido dada a conocer en US-4.547.520.

10) El compuesto de fórmula (2) en donde X es -C(H)(OH)-; Y es -C(H₂)-; R₁ es el radical



20 R₂ es -CH₃ o C₂H₅ y el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un enlace sencillo. Este compuesto ha sido dado a conocer en WO 01/83500.

11) Nemadectina es el antibiótico S-541 A; conocido también como [6R,23S,25S, (E)]-5-O-demetil-28-deoxi-25-(1,3-dimetil-1-butenil)-6,28-epoxi-23-hidroximilbemicina B; en donde X es =CH-OH; Y es -C(H₂)-; R₁ es hidrógeno; R₂ es -C(CH₃)=CH-CH(CH₃)₂ y el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un enlace sencillo. La nemadectina ha sido dada a conocer en US-4.869.901.

Las avermectinas, milbemicinas y milbemicina oximas de fórmula (2) anterior se emplean frecuentemente como una mezcla de dos compuestos, los cuales son idénticos con la excepción del radical R₂. Por ejemplo, la ivermectina es una mezcla de dos compuestos como se han descrito anteriormente, teniendo el principal de ellos un radical R₂ que es sec-butilo, teniendo el otro un radical R₂ que es isopropilo. La relación entre el compuesto sec-butilo y el compuesto isopropilo es, por ejemplo, de 80:20 aproximadamente. De manera similar, la milbemicina oxima es una mezcla de dos compuestos anteriormente descritos, teniendo el principal de ellos un radical R₂ que es etilo, teniendo el otro un radical R₂ que es metilo. La relación entre el compuesto etilo y el compuesto metilo es, por ejemplo, de 80:20 aproximadamente. Las lactonas macrocíclicas sumamente preferidas dentro de las formulaciones de la

presente invención son ivermectina o, en particular, milbemicina oxima.

La lactona macrocíclica está presente en las formulaciones antihelmínticas de la invención en una cantidad, por ejemplo, de 0,1 a 10% en peso, con preferencia de 0,1 a 8% en peso, más preferentemente de 0,5 a 5,0% en peso y en particular de 1,0 a 2,5% en peso, basado en la formulación entera.

5 Las ciclodextrinas para utilizarse de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo, ciclodextrinas insustituídas o sustituidas que tienen de 6 a 12 unidades glucosa, por ejemplo, α -, β - y γ -ciclodextrinas y derivados de las mismas. Derivados de ciclodextrina adecuados son, por ejemplo, derivados alquilo C₁-C₆ e hidroxi-alquilo C₁-C₆, por ejemplo, hidroxipropil- β -ciclodextrina o hidroxietil- β -ciclodextrina. En una modalidad preferida, la ciclodextrina es una β -ciclodextrina o un derivado de la misma, en particular β -ciclodextrina de origen natural. Las ciclodextrinas
10 pueden ser amorfas o cristalinas.

La concentración de la ciclodextrina en las formulaciones de la invención puede variar dentro de amplios límites dependiendo, por ejemplo, de la concentración de los ingredientes activos. En general, la ciclodextrina está presente en las formulaciones de la invención en una cantidad, por ejemplo, de 0,5 a 40% en peso, con preferencia de 1,0 a 20% en peso, más preferentemente de 1,5 a 10% en peso y en particular de 2,0 a 7,5% en peso, basado en la
15 formulación entera.

Espesantes adecuados útiles en las formulaciones de la presente invención incluyen en principio todos los espesantes que son aceptables para aplicación oral en animales. Ejemplos de espesantes adecuados son carragenano, goma de xantano, polivinilpirrolidonas, carbómeros (B.F. Goodrich), almidón de maíz, harina de avena, celulosa microcristalina (Avicel), hidroxietilcelulosa, arcilla comestible, dióxido de silicio o sus combinaciones. Los
20 espesantes preferidos son goma de xantano, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona o una mezcla de dos o tres de las anteriores. Espesantes preferidos en particular son goma de xantano o una mezcla de goma de xantano y una polivinilpirrolidona o una mezcla de goma de xantano, una polivinilpirrolidona y una celulosa microcristalina.

El espesante está presente en las formulaciones de la presente invención, por ejemplo, en una cantidad de 0,1 a 10% en peso, con preferencia de 0,5 a 7,5% en peso y en particular de 1 a 5% en peso, basado en la formulación entera.
25

Las suspensiones acuosas antihelmínticas de la presente invención pueden contener, además, otros ingredientes veterinariamente aceptables, por ejemplo, humectantes, conservantes, agentes reguladores del pH, colorantes, sazonzantes, ligantes, cargas o agentes dispersantes. Dichos ingredientes veterinariamente aceptables son conocidos para los expertos en el campo de la tecnología de formulaciones veterinarias. Un humectante preferido es glicerol. Sazonantes adecuados dentro de la composición de la invención son, por ejemplo, sazonzante de carne de vaca artificial o extractos de productos alimenticios tales como hígado desecado, extracto de malta o harina de pescado. Conservantes útiles son, por ejemplo, alcohol bencílico, ácido benzoico o benzoatos tal como benzoato sódico o mezclas de los anteriores. Los agentes reguladores del pH adecuados son, por ejemplo, bases o en particular, ácidos. Un ejemplo de un colorante aceptable por vía oral es dióxido de titanio o rojo de óxido de hierro.
30

35 Las formulaciones antihelmínticas de la presente invención son suspensiones a base de agua que están libres de cualquier disolvente orgánico que disuelva al praziquantel y/o a la lactona macrocíclica. En particular, las formulaciones de la presente invención están libres de (i) lubricantes tales como aceites, por ejemplo aceites vegetales, aceites minerales o productos comerciales Miglyol®, por ejemplo dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (Miglyol® 840); (ii) disolventes tales como poliglicoles, por ejemplo un polietilen- o polipropilenglicol, glicoléteres, por ejemplo monometil- o monoetiléter de etilenglicol o monometil- o monoetiléter de dietilenglicol; o glicerol formal; y (iii) surfactantes tales como sulfato de laurilo o polisorbato 80. El contenido en agua de las formulaciones en forma de pasta de la presente invención es $\geq 50\%$ en peso y en particular $\geq 60\%$ en peso, en cada caso basado en el peso de la formulación entera.
40

Modalidades preferidas de la formulación en suspensión antihelmíntica de acuerdo con la presente invención son como sigue:
45

(1) una formulación en suspensión acuosa en forma de una pasta que comprende

50	0,5 a 20% 0,1 a 8% 0,5 a 40% 0,1 a 10% hasta 100%	en peso de praziquantel; en peso de una lactona macrocíclica en donde se aplican los significados y preferencias que se han indicado anteriormente; en peso de una ciclodextrina; en peso de un espesante; y en peso de agua;
----	---	---

(2) una formulación en suspensión acuosa en forma de una pasta que comprende:

- | | | |
|---|------------|--|
| | 1,0 a 10% | en peso de praziquantel; |
| | 0,5 a 5% | en peso de una lactona macrocíclica en donde se aplican los significados y preferencias que se han indicado anteriormente; |
| 5 | 1,0 a 20% | en peso de una ciclodextrina; |
| | 0,5 a 7,5% | en peso de un espesante; y |
| | hasta 100% | en peso de agua; |

(3) una formulación en suspensión acuosa en forma de pasta que comprende

- | | | |
|----|------------|--|
| | 2.0 a 7.5% | en peso de praziquantel; |
| 10 | 1.0 a 2.5% | en peso de una lactona macrocíclica en donde se aplican los significados y preferencias que se han indicado anteriormente; |
| | 2.0 a 7.5% | en peso de una ciclodextrina; |
| | 1.0 a 5.0% | en peso de un espesante; y |
| | hasta 100% | en peso de agua; |

15 (4) cada una de las formulaciones en suspensión acuosa (1), (2) o (3) anteriores, en donde la lactona macrocíclica es milbemicina oxima;

20 (5) cada una de las formulaciones en suspensión acuosa (1), (2), (3) o (4) anteriores, en donde la ciclodextrina es β -ciclodextrina o un derivado de la misma;

(6) cada una de las formulaciones en suspensión acuosa (1) a (5) anteriores, en donde el contenido en agua es $\geq 50\%$ en peso o preferentemente $\geq 60\%$ en peso, basado en la formulación entera;

25 (7) cada una de las formulaciones en suspensión acuosa (1) a (6) anteriores, que comprenden uno o más componentes adicionales seleccionados del grupo consistente en humectantes, conservantes, agentes reguladores del pH, colorantes y sazonantes;

(8) (1) una formulación en suspensión acuosa en forma de pasta consistente en

- | | | |
|----|------------|-------------------------------|
| | 1,0 a 10% | en peso de praziquantel; |
| | 0,5 a 5% | en peso de milbemicina oxima; |
| 30 | 1,0 a 20% | en peso de a ciclodextrina; |
| | 0,5 a 7,5% | en peso de espesantes; |
| | 1,0 a 10% | en peso de humectantes; |
| | 0,5 a 5% | en peso de conservantes; |
| | 2,5 a 20% | en peso de sazonantes; |
| 35 | 0 a 5,0% | en peso colorantes; y |
| | hasta 100% | en peso agua y ácido. |

40 Las formulaciones en suspensión de la presente invención se pueden preparar por métodos conocidos per se en la técnica de la tecnología de suspensiones. Como principio general, se proporciona agua y los componentes se añaden y dispersan en la misma de manera consecutiva, preferentemente según un procedimiento en un solo recipiente. El orden de los componentes que se han de añadir al agua en principio no es crítico. Sin embargo, ha resultado que es ventajoso añadir primero la ciclodextrina al agua y dispersar y/o disolver parcialmente la misma en el agua mientras se agita.

Un procedimiento adecuado para la preparación de la formulación en suspensión de la presente invención comprende por tanto:

- | | |
|----|--|
| 45 | (i) proporcionar el agua y opcionalmente otros ingredientes que son solubles en agua, tales como agentes reguladores del pH, conservantes o humectantes, |
| | (ii) añadir la ciclodextrina y dispersar y/o parcialmente disolver la misma en el agua, |
| | (iii) añadir el praziquantel y dispersarlo en la mezcla de agua/ciclodextrina, |
| | (iv) dispersar la lactona macrocíclica, otros ingredientes opcionales y un espesante de manera consecutiva, y |
| 50 | (v) agitar la dispersión salvo que se haya formado una pasta homogénea. |

En el caso de que estén presentes otros ingredientes en el agua en la etapa (i), puede ser aconsejable calentar el agua a una temperatura, por ejemplo, que va desde por encima de la temperatura ambiente a 80° C aproximadamente y/o disminuir el valor pH del agua a un valor, por ejemplo, de 1,5 a 6, con preferencia de 2 a 5 por adición de un ácido, por ejemplo, con el fin de acelerar la solubilización de dichos ingredientes en el agua. Se añade

la ciclodextrina y después el praziquantel y se continúa la agitación durante cierto tiempo después de cada adición, por ejemplo durante 15 minutos a 1 hora, antes de añadir el resto de los ingredientes de la pasta. La relación en peso de praziquantel a ciclodextrina se elige convenientemente de manera que sea de 1:1 a 1:6 aproximadamente, con preferencia de 1:1 a 1:5 aproximadamente y en particular de 1:1 a 1:2 aproximadamente. Como se ha indicado anteriormente, el orden de adición de los otros componentes no es crítico. Por ejemplo, se añade la lactona macrocíclica, seguida por opcionalmente otros componentes tales como colorante, sazonzante y similares y espesantes para ajustar finalmente la viscosidad y densidad específica de las pastas en un valor deseado.

Una densidad específica adecuada de las pastas de la presente invención es, por ejemplo, de 1,05 a 1,5 aproximadamente, con preferencia de 1,07 a 1,12 aproximadamente y en particular de 1,08 a 1,10. El valor pH de la pasta en suspensión final es con preferencia de 3 a 7, preferentemente de 4 a 5,5, y se puede ajustar por la adición de bases o ácidos adecuados. Convenientemente, la viscosidad de la formulación en pasta se ajusta de manera que se evite la sedimentación por un lado y se mantengan una fácil aplicación y una dosificación exacta por otro lado.

Las composiciones en forma de pasta de la presente invención son con preferencia tixotrópicas, lo cual significa que su viscosidad disminuye con el incremento del esfuerzo cortante aplicado. Las propiedades tixotrópicas de las pastas de la presente invención incrementan la facilidad de dosificación, especialmente cuando la pasta se aplica por medio de una pipeta.

Las pastas en suspensión acuosa de la presente invención son adecuadas para controlar endoparásitos patógenos en animales de sangre caliente tales como, por ejemplo, animales de compañía, en particular perros o especialmente gatos; las mismas tienen una toxicidad favorable para especies de sangre caliente. Son eficaces contra todas las fases o fases individuales de desarrollo de las plagas. Los endoparásitos patógenos incluyen cestodos, trematodos, nematodos y acantocéfala.

Las formulaciones en suspensión acuosa de la presente invención se aplican a los animales preferentemente por medio de una pipeta. Las pipetas ofrecen la ventaja, por ejemplo, de conseguir una dosificación exacta. La introducción de la dosis exacta de pasta necesaria en una pipeta y la aplicación de la pasta directamente al interior de la boca, asegura que los animales tengan la dosis exacta. Un requisito previo para el uso de las pastas en suspensión de la presente invención en pipetas, especialmente para uso doméstico, es su excelente estabilidad y vida en almacenamiento. No se detecta una separación de fases notable, pérdida de homogeneidad o cambio en parámetros físicos, tal como densidad específica, incluso después de largos periodos de tiempo tras su preparación.

Además, las pastas en suspensión acuosa de la presente invención presentan una degustabilidad mejorada significando ello la aceptación o ingestión voluntaria de la composición farmacéutica por animales de sangre caliente, en particular por perros o especialmente gatos.

Se puede efectuar como sigue un ensayo de aceptación adecuada en gatos como sigue. Durante toda la realización del estudio, se administran porciones de 1 ml de todas las formulaciones en pasta orales ensayadas como sigue. Inicialmente, se aplica una pequeña cantidad de pasta sobre los labios/nariz del animal y se evalúa la aceptación como sigue. Se consigue una alta aceptación (3 puntos) si el gato de manera espontánea lame e ingiere la pasta y se administra la dosis completa sin introducir la pipeta dentro de la boca. Se consigue una aceptación satisfactoria (2 puntos) cuando la pasta no es espontáneamente lamada, sino que la pipeta debe ser introducida en la boca del gato y administrar enteramente la dosis. El gato podría sacudir su cabeza y masticar durante y después de la administración, pero no es aceptable una hipersalivación o vómito durante los 5 minutos después de la dosis. Para una aceptación pobre (1 punto) los criterios son los mismos que para la aceptación satisfactoria, pero podría observarse hipersalivación y/o excitación y pueden ocurrir vómitos en el plazo de 5 minutos después de la aplicación de la pasta. La peor clasificación, aceptación fallada (0 puntos) surge en el caso de que la dosis no se administre en absoluto debido a incidentes tales como retirada de la cabeza o intento de raspar o en el caso de que la pasta sea rechazada por entero después de su introducción en la boca. Esto también podría implicar hipersalivación y aparición de vómitos.

Los siguientes ejemplos ilustran la siguiente invención.

Ejemplo 1: Una pasta en suspensión acuosa homogénea de aplicación por vía oral que tiene los siguientes ingredientes:

	Cantidad (%p/v)
Praziquantel	2,5 %
Milbemicina oxima	1,0 %
β-Ciclodextrina	2,5 %
Polivinilpirrolidona K30	1,0 %
Benzoato sódico	0,4 %
Alcohol bencílico	1,0 %

	Sazonante de carne de vaca artificial	10,0 %
	Dióxido de titanio	2,0 %
	Glicerol libre de agua	5,0 %
	Goma de xantano	1,0 %
5	0,01M HCl	hasta 100,0 %

se prepara por el siguiente procedimiento:

- (i) se disuelven benzoato sódico, alcohol bencílico y glicerol en la solución de ácido clorhídrico 0,01 M;
(ii) después de la adición y disolución/dispersión de la α -ciclodextrina y polivinilpirrolidona K30, se añade el praziquantel y se dispersa homogéneamente;
10 (iii) se añaden la milbemicina oxima, el sazónante de carne de vaca artificial y el dióxido de titanio y se dispersan antes de añadir y dispersar finalmente la goma de xantano para proporcionar una pasta en suspensión acuosa, homogénea. La densidad específica de la pasta final es de 1,0814 g/ml.

Ejemplo 2: Una pasta en suspensión acuosa homogénea de aplicación por vía oral que tiene los siguientes ingredientes:

15		Cantidad (%p/v)
	Praziquantel	5,0 %
	Milbemicina oxima	2,0 %
	β -Ciclodextrina	5,0 %
	Polivinilpirrolidona K30	1,0 %
20	Benzoato sódico	0,5 %
	Alcohol bencílico	1,25 %
	Sazonante de carne de vaca artificial	10,0 %
	Glicerol libre de agua	5,0 %
	Goma de xantano	1,0 %
25	0,01M HCl	hasta 100,0 %

se prepara empleando el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (densidad específica 1,0844 g/ml).

Ejemplo 3: Ensayo de estabilidad de la pasta

- La composición en forma de pasta del ejemplo 2 se guardó en recipientes de vidrio a diferentes temperaturas durante un periodo de hasta 12 meses y se ensayaron ambos ingredientes activos seguido por análisis HPLC en
30 puntos de tiempo determinados (3, 6 y 12 meses). La siguiente tabla 1 muestra los respectivos contenidos en praziquantel y milbemicina oxima en la composición en porcentaje del valor de partida (= ensayo directamente después de la preparación).

Tabla 1: Contenido en praziquantel y milbemicina oxima en % del valor de partida

(A) Praziquantel				
Tiempo	5° C	25° C	30° C	40° C
3 meses	102,20%	102,52%	100,63%	101,36%
6 meses	103,98%	101,99%	102,31%	102,10%
12 meses	103,56%	102,73%	102,62%	100,94%
(B) Milbemicina oxima:				
Tiempo	5° C	25° C	30° C	40° C
3 meses	101,92%	101,71%	99,57%	99,47%
6 meses	102,77%	100,32%	100,43%	98,83%
12 meses	101,71%	100,53%	99,68%	95,20%

Los resultados ofrecidos en la tabla anterior demuestran que ambos ingredientes activos son químicamente estables en la formulación en cuestión bajo las condiciones dadas.

- Además de la estabilidad química de ambos ingredientes activos, la pasta no mostró ninguna sedimentación o segregación macroscópica durante el almacenamiento y el valor pH de la formulación en pasta fue estable en todas las temperaturas investigadas así como en todos los momentos de tiempo.

Ejemplo 4: Ensayo de aceptación de la pasta en gatos

En el estudio se incluyeron aproximadamente 90 gatos sanos, que dieron ensayo negativo a la lombriz del corazón, con una edad mayor de o igual a seis (6) meses y con un peso de ≥ 1 y ≤ 22 libras, de diversos sexos y razas.

- El material del ensayo consistió en la formulación en pasta oral del ejemplo 1 para gatos con menos de 7 libras de peso corporal y la pasta oral del ejemplo 2 para gatos de 7 libras a 22 libras. Ambas formulaciones proporcionaron una dosis de 2 mg/kg de milbemicina oxima y 5 mg/kg de praziquantel. Cada gato fue administrado por vía oral con la pasta por su Dueño/Encargado en los días 0 y 21 del estudio por vía de jeringas previamente llenadas y preparadas en la química veterinaria en el día 0 del estudio. Las jeringas se guardaron en envases resistentes a los niños para su almacenamiento en el hogar. Para evaluar la respuesta del dueño del gato a la administración de la pasta en comparación con un comprimido, se administró 1/4 de Pet Tab® (suplemento de vitaminas-minerales) por medio de un dispositivo de administración de píldoras en el día 27 ± 2 d del estudio como un control. La aceptabilidad por el gato y administración por el dueño se evaluó mediante análisis de respuestas aportadas por el dueño/encargado en el diario del dueño/encargado. Este diario fue completado después de la administración de cada material de ensayo.

El punto final de aceptabilidad fue la única variable evaluada y se evaluó en base al comportamiento del gato. El dueño registró las respuestas en el diario del dueño de la mascota después de cada administración de pasta o producto de control y cumplimentó el cuestionario de seguimiento del dueño después de la última dosis.

- La frecuencia y porcentaje para clasificación de aceptación de la pasta versus el comprimido se ofrecen en las tablas 2-4.

Tabla 2: Frecuencia y porcentaje para cada clasificación de aceptación de la pasta en el día 0

Clasificación	Frecuencia	%
2 = ingerida toda	51	64,88
1 = ingerida parte	25	29,17
0 = rechazada con las patas	8	5,95

Tabla 3: Frecuencia y porcentaje para cada clasificación de aceptación de la pasta en el día 21

Clasificación	Frecuencia	%
2 = ingerida toda	58	69,05
1 = ingerida parte	24	28,57
0 = rechazada con las patas	2	2,38

Tabla 4: Frecuencia y porcentaje para cada clasificación de aceptación de la pasta en el día 27

Clasificación	Frecuencia	%
2 = ingerida toda	43	50,59
1 = ingerida parte	10	11,76
0 = rechazada con las patas	32	37,65

Más del 64% de los gatos aceptaron la totalidad de la pasta, mientras que solo el 50% de los gatos aceptaron la totalidad del comprimido comúnmente utilizado.

- 5 Respuesta del dueño a la dosificación; pasta en comparación con comprimido: en la tabla 5 se ofrece el porcentaje de facilidad para cada evaluación de la dosis de la pasta y del comprimido. Más del 71% de los dueños encontraron muy fácil o sumamente fácil administrar la pasta, mientras que solo el 47% de los dueños encontraron muy fácil o sumamente fácil administrar el comprimido.

Tabla 5: Respuesta del dueño a la dosificación

Clasificación	Pasta		Comprimido	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
3 = sumamente fácil	48	28,07	26	29,89
2 = muy fácil	74	43,27	15	17,24
1 = difícil	41	23,98	17	19,54
0 = imposible	8	4,68	29	33,33

REIVINDICACIONES

1. Una pasta antihelmíntica en forma de una suspensión acuosa, que comprende:

una cantidad veterinariamente efectiva de praziquantel;

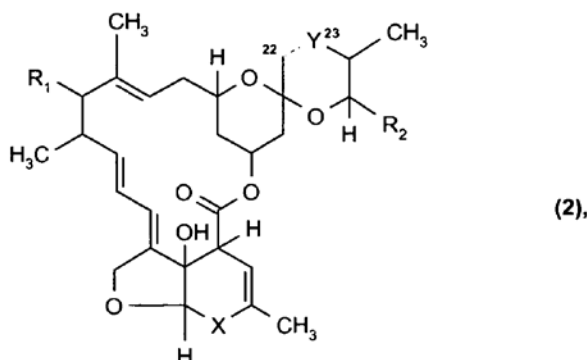
5 una lactona macrocíclica seleccionada entre avermectinas, milbemicinas y sus derivados;

una ciclodextrina;

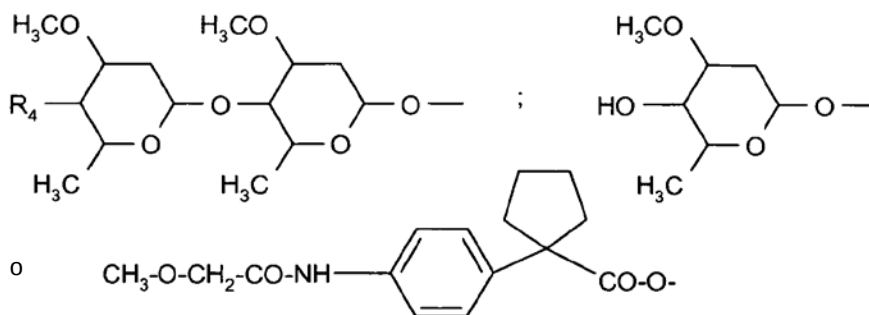
un espesante; y

agua; en donde el contenido en agua de la pasta antihelmíntica es $\geq 50\%$ en peso, basado en el peso de la formulación entera; y en donde la pasta antihelmíntica está libre de un surfactante.

10 2. Una pasta según la reivindicación 1, en donde la lactona macrocíclica es de fórmula



en donde X es -C(H)(OH)-; -C(O)-; o -C(=N-OH)-; Y es -C(H2)-; =C(H)-; -C(H)(OH)-; o -C(=N-OCH3)-; R1 es hidrógeno o uno de los radicales



15 R4 es hidroxilo, -NH-CH3 o -NH-OCH3; y R2 es hidrógeno, -CH3, -C2H5, -CH(CH3)2, -CH(CH3)-C2H5, -C(CH3)=CHCH(CH3)2 o ciclohexilo; y si el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un doble enlace el átomo de carbono en la posición 23 está insustituido, de manera que Y es =C(H)-; o si el enlace entre los átomos 22 y 23 es un enlace sencillo el átomo de carbono en la posición 23 está insustituido o sustituido por hidroxilo o por el grupo =N-O-CH3, de manera que Y es -C(H2)-; -C(H)(OH)-; o -C(=N-OCH3)-; en forma libre o en forma de una sal fisiológicamente aceptable.

20 3. Una pasta según la reivindicación 1 o 2, en donde la lactona macrocíclica es ivermectina o milbemicina oxima, en particular milbemicina oxima.

4. Una pasta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende

0,5 a 20% en peso de praziquantel;

0,1 a 8% en peso de una lactona macrocíclica;

25 0,5 a 40% en peso de una ciclodextrina;

0,1 a 10,0% en peso de un espesante; y

hasta 100% en peso de agua.

5. Una pasta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende

- 2,0 a 7,5% en peso de praziquantel;
1,0 a 2,5% en peso de una lactona macrocíclica;
2,0 a 7,5% en peso de una ciclodextrina;
1,0 a 5,0% en peso de un espesante; y
5 hasta 100% en peso de agua.
6. Una pasta según la reivindicación 4 o 5, en donde la lactona macrocíclica es milbemicina oxima.
7. Una pasta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende uno o más componentes adicionales seleccionados del grupo consistente en humectantes, conservantes, agentes reguladores del pH, colorantes y sazonzantes.
- 10 8. Una pasta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende un contenido en agua de $\geq 60\%$ en peso, basado en la formulación entera.
9. Una pasta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el espesante es goma de xantano o es una mezcla de goma de xantano y polivinilpirrolidona o es una mezcla de goma de xantano, polivinilpirrolidona y celulosa microcristalina.
- 15 10. Una pasta según la reivindicación 2, consistente en
- 1,0 a 10% en peso de praziquantel;
0,5 a 5% en peso de milbemicina oxima;
1,0 a 20% en peso de una ciclodextrina;
1,0 a 10% en peso de humectantes;
20 0,5 a 5% en peso de conservantes;
2,5 a 20% en peso de sazonzantes;
0 a 5,0% en peso de colorantes; y
hasta 100% en peso de agua y ácido.
11. Una pasta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque tiene una densidad específica de 1,05 a 1,15.
25
12. Una pasta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque es tixotrópica.
13. Procedimiento para la preparación de una pasta antihelmíntica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende
- 30 (i) proporcionar el agua y opcionalmente otros ingredientes que son solubles en agua,
(ii) añadir la ciclodextrina y dispersar y/o parcialmente disolver la misma en el agua,
(iii) añadir el praziquantel y dispersarlo en una mezcla de agua/ciclodextrina,
(iv) dispersar la lactona macrocíclica, otros ingredientes opcionales y un espesante de manera consecutiva, y
(v) agitar la dispersión salvo que se haya formado una pasta homogénea.
14. Uso de una pasta antihelmíntica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de endoparásitos en animales de sangre caliente, en particular en perros y gatos.
35
15. Uso de una pasta antihelmíntica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en la preparación de un medicamento para controlar endoparásitos en animales de sangre caliente, en particular en perros y gatos.