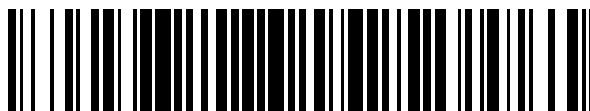


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 224**

51 Int. Cl.:
A61P 33/14 (2006.01)
A61K 31/609 (2006.01)
A61K 31/365 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04743347 .9**
96 Fecha de presentación: **12.07.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1646425**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.04.2006**

54 Título: **Composición parasiticida**

30 Prioridad:
12.07.2003 GB 0316377

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.11.2012

73 Titular/es:
**NORBROOK LABORATORIES LIMITED (100.0%)
STATION WORKS NEWRY,
COUNTY DOWN BT35 6JP, GB**

72 Inventor/es:
**BLAKELY, WILLIAM y
CROMIE, LILLIAN**

74 Agente/Representante:
UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 390 224 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

Composición parasiticida.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones parasiticidas, especialmente a productos de combinación para uso veterinario, basadas en una salicilanilida opcionalmente junto con otro agente parasiticida, por ejemplo una ivermectina o milbemicina. Dichos productos de combinación exhiben eficacia en un espectro más amplio de parásitos que el observado con el uso de un único agente parasiticida solo.

Antecedentes de la invención

Los animales de sangre caliente están sujetos a ataques de parásitos y el hombre lleva mucho tiempo buscando combatir dichos parásitos que afectan a los animales de compañía domésticos, ganado de granja y animales exóticos, para aliviar el sufrimiento y para obtener ganancias comerciales. El modo de ataque de los parásitos y la identificación de una etapa sensible en el ciclo de vida del parásito pueden influir considerablemente sobre la elección del agente de combate. Por tanto, los tratamientos percutáneos que usan preparaciones aplicadas por vía tópica, tales como lociones, cremas, geles, polvos para espolvorear, "unciones" e inmersiones normalmente son adecuados para ectoparásitos, pero para combatir los endoparásitos se requiere una cuidadosa selección del procedimiento de administración y del sistema de liberación. Impregnados orales, pastas, bolos, comprimidos y gránulos para incorporar en mezclas alimentarias son procedimientos conocidos que se pueden usar en la cría de animales, pero otros procedimientos destinados a evitar el uso de la vía gastrointestinal normalmente son administrados por personas cualificadas para ello. Dichos otros procedimientos incluyen el uso de aerosoles y composiciones farmacológicas parenterales que se preparan de forma selectiva como solución o suspensión o formulaciones en polvo micronizadas destinadas para inyección subcutánea, intracutánea e intramuscular de acuerdo con el régimen de liberación pretendido. Estos últimos procedimientos requieren especial cuidado en la formulación para evitar irritación en el punto de inyección o posibles reacciones adversas alérgicas o pirogénicas.

Normalmente, las formulaciones se preparan usando vehículos acuosos o no acuosos ("disolvente"). La última clase puede comprender alcoholes fisiológicamente tolerables, glicoles, ésteres, un abanico limitado de disolventes aromáticos orgánicos y aceites vegetales y extractos o formas modificadas de los mismos. Al seleccionar vehículos, el trabajador experto tiene que considerar una serie de problemas que incluyen la solubilidad del o los ingredientes activos, la afinidad del fármaco por ciertos vehículos, si afectará a cualquier adyuvante esencial, el pH, la estabilidad en el tiempo, la viscosidad y, naturalmente, el riesgo de que produzca algún efecto tóxico en el animal que se va a tratar. En el caso de una formulación para "unción", la capacidad para facilitar la transferencia del ingrediente o ingredientes activos a través de la piel y en la circulación sanguínea para proporcionar una dosis eficaz es una característica esencial de la composición. Por tanto, la formulación de un parasiticida es una tarea compleja.

Los parasiticidas tradicionales incluyen agentes químicos, tales como los bencimidazoles y los carbamatos, y extractos vegetales, como los piretroides, que tienden a usarse para combatir los ectoparásitos como las garrapatas y los ácaros.

Las salicilanilidas tienden a ser eficaces contra ataques fúngicos, pero el derivado químicamente modificado closantel es un agente antiparasitario eficaz. Closantel se describe mejor en el documento US 4 005 218 y en la literatura, por ejemplo J. Guerrero y col., J. Parasitol. 68,616, (1983); H. Van den Bossche y col., Arch. Int. Physiol. Biochim, 87, 851 (1979); H. J. Kane y col., MoL Biochem. Parasitol.1, 347(1980).

Normalmente, closantel se administra por vía oral, por ejemplo como un bolo, o pociones orales, o por vía parenteral como solución para inyección. El documento WO 95/05812 sugiere que se puede producir una composición antihelmíntica inyectable que contiene abamectina y closantel, con glicerol formal usando opcionalmente un disolvente a base de glicol, tal como polietilenglicol 400 o propilenglicol. No obstante, dado que la vía de administración tópica suele ser más lento que cualquier otra vía (inyección o vía oral), cabría esperar que la absorción de closantel por la piel fuera muy lenta, por lo que cabría esperar que los niveles de closantel en plasma fueran menores que los obtenidos mediante liberación por cualquier otra vía.

Closantel es también muy hidrofóbico y se une muy rápidamente y sustancialmente a las proteínas plasmáticas, lo que de nuevo sugeriría a los expertos en la técnica que la administración por medios tópicos reduciría la concentración obtenible en plasma.

Por tanto, en la actualidad no hay ninguna formulación comercial adaptada para la administración de closantel como unción.

Las avermectinas son agentes antiparasitarios muy potentes que son útiles frente a un amplio espectro de endoparásitos y ectoparásitos en mamíferos, además de tener usos agrícolas contra varios parásitos encontrados en y sobre cosechas o terreno. Los compuestos básicos de ivermectina se aíslan del caldo de fermentación del microorganismo del suelo *Streptomyces avermitilis* y estos compuestos se describen en la patente de EE.UU.

4310519. Además, los derivados de estos compuestos básicos de ivermectina se han preparado a partir de diversos medios químicos.

5 Algunos del grupo de compuestos de ivermectina contienen un doble enlace 22, 34 y otros contienen un disacárido en la posición 13 que consiste en un grupo α -L-oleandrosil- α -L-oleandrosilo. Una o las dos unidades de sacárido se pueden eliminar formando un monosacárido o una aglicona (en la que los dos sacáridos se han eliminado), como se describe en la patente de EE.UU. US US 4206205. Los derivados de aglicona poseen un grupo hidroxilo en la posición 13, que se puede eliminar para formar el compuesto 13-desoxi como se describe en las patentes S 4171 314 y US 10 4173571. La acilación de grupos hidroxilo en los compuestos y derivados de avermectina se puede llevar a cabo como se describe en el documento US 4 201 861.

15 La serie de compuestos de milbemicina, divulgados en el documento US 3 950 360, son estructuralmente similares a la familia de avermectina en que contienen el anillo macrocíclico de dieciséis miembros. No obstante, no contienen la subunidad disacárida y hay diferencias en los grupos sustituyentes.

La ivermectina, divulgada en el documento US 4 199569, se prepara mediante la reducción selectiva del doble enlace 22,23 de los compuestos de avermectina. La ivermectina es una mezcla de 22,23-dihidroavermectina B1a y B1b en una proporción de al menos 80:20.

20 La ivermectina es un componente activo especialmente preferido en composiciones pesticidas y existe una amplia literatura sobre su actividad, lo que demuestra su eficacia contra parásitos internos y externos, y su capacidad para interferir en el ciclo de vida de ciertos parásitos. El índice de Merck (1996) cita varias referencias, incluyendo J. C. Chabala y col., J. Med. Chem. 23, 1134 (1980); J.R. Egerton y col., Brit. Vet J.136, 88 (1980); W. C. Campbell y col., Science 221, 823-828 (1983) por mencionar algunos.

25 Se ha probado que la formulación de ivermectina para los fines de liberación en diversas presentaciones, por ejemplo como poción oral, unción, formulaciones parenterales, gránulos para añadir al pienso o pastas inyectables es un gran reto y se han publicado numerosas patentes sobre su uso. La ivermectina exhibe un carácter lipofílico, pero se puede solvatar en sistemas acuosos y varios patentes describen sistemas disolventes especiales para usar en su formulación. Por tanto, se puede hacer referencia a al menos, por ejemplo, los documentos EP 0 045 655 y EP 0 146414.

30 Aunque la ivermectina es sorprendentemente eficaz y ha disfrutado de un gran periodo de éxito comercial, sigue habiendo un gran interés en explotar la ivermectina contra un abanico más amplio de parásitos y en superar la tolerancia de algunos parásitos que demandan la liberación de mayores cantidades de ivermectina. Teniendo en cuenta el hecho de que un volumen significativo de uso de ivermectina es para la protección y tratamiento de animales destinados al sacrificio para consumo humano, hay restricciones sobre la cantidad residual de componentes activos, como ivermectina, en la carcasa de dicho animal. Por tanto, cargas altas de ivermectina, incluso si es técnicamente factible, en un sistema de liberación no son necesariamente la solución óptima.

35 También son deseables las formulaciones de combinación, teniendo en cuenta la tolerancia o resistencia adquirida en plagas al uso prolongado de otros agentes parasiticidas más tradicionales. Este fenómeno está bien documentado, por ejemplo en relación con las composiciones antiparasitarias. Se han observado efectos sinérgicos o los efectos complementarios de agentes parasiticidas combinados como vía para combatir el problema de tolerancia citada anteriormente. Las composiciones antihelmínticas sinérgicas se tratan en el documento WO 40 94/28887, que se centra en mono y bisfenoles sustituidos, salicilanilidas, bencenosulfonamidas, bencimidazoles halogenados, bencimidazoles y carbamatos de bencimidazol.

45 La oportunidad de combinar el uso de avermectinas con otros agentes parasiticidas ya se ha explorado. Por tanto, se encuentra que las formulaciones de unción absorbibles por la piel que contienen triclabendazol, que opcionalmente contienen una ivermectina, tetramisol o levamisol se han propuesto en el documento WO 0061068. Una formulación inyectable que contiene closantel junto con una avermectina o milbemicina se ha propuesto en el documento WO 50 95/05812. Las formulaciones de tipo unción e inyectables se sugieren en el documento WO 01/60380, que comprenden el uso de un disolvente de pirrolidona y un disolvente de puente, tal como un xileno, que opcionalmente incluye un agente de solubilidad adicional tal como ácidos caprílicos de propilenglicol y ésteres o aceite de cacahuete. Este sistema de disolvente especial es necesario para abordar las dificultades de formular diferentes agentes parasiticidas, tales como closantel e ivermectina juntos. No se realiza ninguna divulgación de la eficacia de estas formulaciones.

55 Otras formulaciones para unción no acuosas de closantel se divulgan en el documento WO 97/13508 usando una gama de disolventes, particularmente polialcoholes, sus éteres y mezclas de los mismos, opcionalmente en combinación con varios codisolventes. Aunque dicha referencia presenta los resultados de ensayos de formulaciones divulgados en la misma, muestran un éxito limitado en la consecución de la transferencia de los componentes activos en la circulación sanguínea del animal tratado, como se comenta más adelante en el Ejemplo comparativo del presente documento.

El documento US-A-2002/01 0142 divulga una formulación parasiticida que comprende la mezcla de al menos un disolvente de pirrolidona, al menos un disolvente puente y al menos un agente parasiticida.

5 El documento WO-A-00/04906 divulga una composición veterinaria para combatir los endoparásitos y ectoparásitos, y ofrece un mejor perfil farmacocinético, que contiene un parasiticida, una ivermectina, en una cantidad de 0,1 % en peso/volumen a 20 % n peso/volumen, disuelto en un sistema de disolvente hasta un 75 % de polietilenglicol y no menos de 25 % en peso/volumen de glicerol formal.

10 El documento WO-A-95/05812 divulga composiciones inyectables antihelmínticas que contienen closantel junto con una ivermectina o milbemicina, tal como moxidectina, ivermectina, doramectina, milbemicina D, u otras milbemicinas junto con un disolvente a base de glicol, tal como polietilenglicol o propilenglicol.

15 Los derivados de salicilanilida tales como closantel proporcionan un control útil sobre un amplio abanico de parásitos y son especialmente útiles contra trematodos. El grupo de ivermectina de compuestos antiparasitarios de los que ivermectina es el ejemplo mejor conocido proporcionan una protección complementaria contra muchos otros parásitos, como nematodos. Por tanto, se pueden obtener ventajas si se puede proporcionar una combinación de estos fármacos en una forma que se pueda administrar de forma conveniente a ganado y que proporcione un control eficaz de la infección por parásitos.

20 Por tanto, en concreto, el suministro de una formulación para unción eficaz que contiene closantel e ivermectina es un objetivo muy deseable. El suministro de una formulación satisfactoria es problemático porque el régimen de solubilidad de cada fármaco es diferente Un sistema alcalino proporciona el pH óptimo de closantel, mientras que la ivermectina requiere un medio ácido para una disolución satisfactoria.

25 **Objetos de la invención**

Es un objeto de la presente invención proporcionar mejores preparaciones farmacéuticas veterinarias. En concreto, es un objeto de la invención proporcionar una composición que tiene actividad contra un amplio abanico de endo y ectoparásitos, incluidos trematodos. Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar preparaciones que son adecuadas para administración tópica, que preferentemente presenta closantel como formulación para unción. Otro objeto más de la invención es proporcionar un producto farmacéutico veterinario que combina closantel e ivermectina en una formulación eficaz que permite potenciar la biodisponibilidad de closantel superior a la de los conocidos en la técnica anterior.

35 **Sumario de la invención**

40 Sorprendentemente se ha encontrado que una salicilanilida, opcionalmente con otro antihelmíntico, se puede disolver en uno o más alcoholes y que esta formulación es útil como formulación para "unción" que proporciona niveles eficaces de la salicilanilida, y el otro antihelmíntico, en la sangre de un animal cuando se aplica por vía tópica a la piel del animal durante un periodo de tiempo predeterminado.

45 De acuerdo con esto, la invención permite suministrar composiciones parasiticidas para unción eficaces, especialmente productos de combinación, que contienen closantel o salicilanilidas similares, en particular formulaciones binarias basadas en una salicilanilida junto con otro agente parasiticida, por ejemplo del tipo de ivermectina o milbemicina, con una biodisponibilidad eficaz de los agentes parasiticidas.

50 La inclusión de un resto polimérico puede potenciar la eficacia de una composición parasiticida para unción de la presente invención. Un resto polimérico adecuado es polietilenglicol (PEG) o una polivinilpirrolidona (PVP), pero se pueden usar otros restos poliméricos, por ejemplo un copolímero de bloque de polioxipropileno/polioxietileno (poloxámero). Las combinaciones de estos restos poliméricos también se contemplan para la implementación de la invención descrita en el presente documento. Las cantidades de los mismos son variables, pero se deberán considerar de al menos 0,1 % (peso/volumen) y hasta 35 % (peso/volumen) o más del resto polimérico, siendo preferida una cantidad de aproximadamente 20 % (peso/volumen).

55 Se considera que la presencia de un resto polimérico, como PEG, aumenta el nivel de closantel que puede disolverse en la formulación para unción de la presente invención.

60 De acuerdo con un primer aspecto de la invención se presenta una salicilanilida, especialmente closantel, en una formulación para unción caracterizada por la presencia de un sistema de liberación que comprende al menos 20 % v/v de uno o más alcoholes de alquil monohídrico C₁-C₆. El sistema de liberación más preferido comprende al menos 200 v/v de etanol, usándose adicionalmente isopropanol para llevar la formulación al 100 % v/v para usar.

65 El sistema de liberación típico de esta invención concreta comprende además un resto polimérico seleccionado de polietilenglicol (PEG), polivinilpirrolidona (PVP) y copolímeros de bloque de polioxipropileno/polioxietileno (poloxámeros). Cuando el sistema de liberación comprende PEG, PVP o un poloxámero, se ha encontrado que esto proporciona formulaciones para unción que ofrecen permeación adicional del o los componentes activos a través de

la piel, de modo que se incrementa la cantidad disponible de fármaco activo en el plasma del sujeto tratado.

El sistema de liberación puede hacerse para usar con adyuvantes típicos de formulación, tal como tensioactivos, desnaturalizantes amargos (anti-lamidos), conservantes, auxiliares de diseminación y potenciadores de la penetración u oclusión, y antioxidantes, por ejemplo hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA) o formaldehído-sulfoxilato sódico.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, una composición parasiticida comprende un primer agente parasiticida seleccionado de entre las salicilanilidas, junto con otro agente parasiticida seleccionado de las avermectinas y las milbemicinas, en el sistema de liberación que comprende al menos 20 % v/v de uno o más alcoholes de alquilo monohídrico C₁-C₆. El sistema de liberación puede incluir alcoholes alifáticos primarios, secundarios y terciarios. El sistema de liberación más preferido comprende al menos 20 v/v de etanol, usándose adicionalmente isopropanol para llevar la formulación al 100 % v/v para usar. Normalmente, la solución de esta invención concreta comprende además un resto polimérico seleccionado de polietilenglicol (PEG), polivinilpirrolidona (PVP) y copolímeros de bloque de polioxipropileno/polioxietileno (poloxámeros).

Por tanto, se encuentra que el uso de un alcohol, por ejemplo etanol, o en combinación con isopropanol y/o un resto polimérico tal como PEG, PVP o un poloxámero es eficaz en la fabricación de una composición parasiticida para unción que comprende closantel que tiene una eficacia de acción prolongada, de modo que la cantidad de resto polimérico usado permite diseñar el periodo de eficacia deseado en la formulación para proporcionar un periodo controlable de tratamiento eficaz al tiempo que permite el sacrificio para consumo humano del animal tratado si se requiere teniendo en cuenta el periodo de retirada prescrito legalmente. El resto polimérico mantiene la solubilidad de closantel en el sistema de liberación, especialmente en presencia de agua. Además, el uso de un resto polimérico, tal como PEG o PVP, no inhibe la biodisponibilidad de una ivermectina tal como ivermectina presente en una formulación de acuerdo con la invención, que muestra que las formulaciones para unción, que comprenden un resto polimérico, por ejemplo PVP, poloxámero, PEG, o una combinación de los mismos, se puede usar para la liberación eficaz de ingredientes activos de una naturaleza diversa y, por tanto, es probable encontrar una utilidad amplia en el campo de la salud animal.

Un sistema de liberación adecuado consiste en al menos 20 % (v/v) de uno o más alcoholes de alquilo monohídrico C₁-C₆ como disolvente. También se puede estar presente uno o más co-disolventes. Pueden seleccionarse del grupo constituido por alcoholes alifáticos y aromáticos, es decir alcoholes aromáticos y primarios, secundarios, terciarios. Los alcoholes preferidos son alcoholes alifáticos o aromáticos monohídricos. El sistema de liberación más preferido comprende al menos 20 % v de etanol, usándose adicionalmente isopropanol para llevar la formulación al 100 % v/v para usar. Preferentemente, uno de dichos alcoholes es etanol presente en una cantidad de al menos 20 % v/v y otro alcohol es isopropanol, que se puede usar para llevar la solución hasta 100 % v/v para usar.

Como alternativa, el sistema de liberación adecuado consiste en al menos 20 % (v/v) de uno o más alcoholes de alquilo monohídrico C₁-C₆ y hasta 35 % (peso/volumen) de un resto polimérico. En una realización preferida, el sistema consiste en al menos 20 % de etanol como un disolvente PEG, al que se añade isopropanol para llevar la solución hasta 100 % (v/v) para usar.

Una gama de disolventes PEG de acuerdo con el peso molecular está disponible comercialmente y cualquiera de ellos, u otros que pueden estar todavía disponibles, se puede elegir por comodidad siempre que el PEG esté presente o este disponible como líquido durante la formulación. Normalmente, PEG 200 a 6000 están disponibles a mano de fuentes comerciales y, por tanto, se pueden usar para los fines del presente documento, pero de PEG 200 a PEG 600 se emplean de forma útil en la presente invención. Un sistema de liberación preferido comprende los disolventes PEG 200 con etanol e isopropanol, junto con un resto polimérico (p. ej., PVP) para potenciar la permeabilidad.

Una proporción del PVP se puede sustituir con polietilenglicoles de peso molecular más alto, hasta un peso molecular de 20000.

Por tanto, de acuerdo con la invención, ahora es posible obtener en una formulación para unción sencilla, una salicilanilida, preferentemente closantel, y una avermectina, preferentemente ivermectina, que es eficaz para liberar closantel cuando se administra a un animal de modo que se puede conseguir fácilmente una concentración plasmática eficaz de closantel e ivermectina. Por supuesto, las formulaciones que contienen solo uno de estos ingredientes activos se pueden usar, si se desea, por motivos clínicos.

Los potenciales intervalos de los agentes parasiticidas preferidos útiles en dichas formulaciones son:

Closantel de 1 a 30 % peso/volumen, preferentemente de 1 a 15 % peso/volumen; ivermectina de 0,1 a 10 % peso/volumen, preferentemente de 0,1 a 5 % peso/volumen.

La cantidad de resto polimérico, especialmente el PEG requerido para ser eficaz depende de la actividad de salicilanilida deseada de la mezcla pero, preferentemente, al menos 3 % (peso/volumen) de PEG, más

preferentemente 20 % (peso/volumen) se usa para permitir conseguir las cantidades eficaces más altas de, por ejemplo, closantel. La cantidad del material polimérico usado solo está limitada por la cantidad de alcohol usado en el sistema de liberación y, por tanto, podría ser de hasta 80 % v/v.

5 **Descripción de la figura**

La única figura adjunta a la que se hace referencia en el presente documento ilustra, a modo de gráfico, una comparación del perfil farmacocinético de una formulación de la invención con un producto disponible comercialmente.

10

Modos para realizar la invención

A continuación, la invención se describirá adicionalmente a modo de ejemplo de acuerdo con los mejores modos conocidos actualmente.

15

Ejemplos de formulación

En la preparación de un producto de combinación binaria para liberación en una presentación para unción, los componentes activos closantel e ivermectina se proporcionaron en cantidades para liberar 10 % (v/v) de closantel y 0,5 % (peso/v) de ivermectina. Los sistemas de liberación usados incluyeron los disolventes PEG 200, etanol y alcohol isopropílico, proporcionados fácilmente para una solvatación eficaz de las sustancias activas, junto con un potenciador de la permeabilidad, las composiciones de varias formulaciones ilustrativas son las siguientes:

20

Formulación 1

25

| | |
|----------------------------|------------|
| Ivermectina | 0,25% p/v |
| Closantel | 5,0 % p/v |
| Etanol | 30% (v/v) |
| Alcohol isopropílico hasta | 100% (v/v) |

30

Formulación 2

35

| | |
|----------------------------|-----------------|
| Ivermectina | 0,5 % p/v |
| Closantel (como sal de Na) | 0,0 % p/v |
| PVP | 15,0 % p/v |
| Etanol | 20 % p/v |
| PEG 200 | 20 % p/v |
| Alcohol isopropílico | hasta 100 % p/v |

Formulación 3

40

| | |
|-----------------------------------|------------|
| Ivermectina | 0,5 % p/v |
| Closantel | 10 % p/v |
| PVP | 6 % p/v |
| Crodamol CAP (emoliente estermix) | 10 % p/v |
| Citrato de tributilo | 0,3 % p/v |
| Polietilenglicol 200 | 20 % p/v |
| Etanol | 20 % p/v |
| Benzoato de denatonio | 0,05 % p/v |
| Alcohol isopropílico c.s. hasta 1 | 00% |

45

50 **Procedimiento General de formulación:**

Estas formulaciones se prepararon siguiendo la práctica habitual en la industria.

Ejemplo de administración

55

Las formulaciones (1, 2 y 3) preparadas como se ha descrito anteriormente se presentaron para administración de acuerdo con los procedimientos aceptados por la industria y las pruebas de los mismos presentadas más adelante.

60

La formulación que contiene closantel e ivermectina de acuerdo con las composiciones anteriores (formulación 1, 2 y 3) se aplicó a ganado bovino a un equivalente de la tasa de dosis de ivermectina de 500 µg/kg de peso corporal y a una tasa de dosis de closantel de 10 mg/kg de peso corporal.

Los resultados en plasma sanguíneo para closantel se muestran en las Tablas 1, 4 y 5 para ivermectina en las Tablas 2, 3 y 6.

Tabla 1

| <u>Niveles en plasma de closantel ($\mu\text{g/ml}$) tras administración en unción de la Formulación 1 a una tasa de dosis de 10 mg/kg de peso corporal una vez</u> | | |
|--|---------------------------|------------|
| Horas | Media de closantel | SEM |
| 24 | 2 | 1,21 |
| 48 | 10,3 | 3,57 |
| 60 | 14,44 | 4,75 |
| 72 | 18,18 | 5,6 |
| 80 | 19,63 | 6,01 |
| 96 | 21,57 | 6,46 |
| 120 | 22,1 | 6,53 |
| 168 | 24,98 | 7,28 |
| 240 | 26,96 | 7,53 |

Tabla 2

| <u>Niveles en plasma de ivermectina (ng/ml) en ganado bovino tras administración por unción de la Formulación 1 a una tasa de dosis de 500 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal 1 vez</u> | | |
|---|-----------------------------|------------|
| Horas | Media de ivermectina | SEM |
| 24 | 4,95 | 1,14 |
| 48 | 14,53 | 3,49 |
| 60 | 16,6 | 5,44 |
| 72 | 19,11 | 6,23 |
| 80 | 19,94 | 6,19 |
| 96 | 19,73 | 6,41 |
| 120 | 18,27 | 5,61 |
| 168 | 16,18 | 5,03 |
| 240 | 10,55 | 3,23 |

Tabla 3

Niveles en plasma de ivermectina (ng/ml) en ganado bovino tras administración por unción de Formulación 2 a una tasa de dosis de 500 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal 1 vez

| Horas | Media | SEM |
|--------------|--------------|------------|
| 24 | 19,19 | 14,91 |
| 48 | 19,45 | 12,56 |
| 72 | 13,84 | 6,82 |
| 96 | 11,98 | 5,32 |
| 120 | 9,48 | 3,79 |
| 144 | 7,77 | 3,28 |
| 168 | 6,38 | 2,47 |
| 192 | 4,96 | 2,02 |
| 216 | 3,97 | 1,31 |
| 240 | 3,95 | 1,22 |
| 264 | 3,22 | 1,07 |

5

Tabla 4

Niveles en plasma de closantel ($\mu\text{g/ml}$) tras administración en unción de la Formulación 2 a una tasa de dosis de 10 mg/kg de peso corporal una vez

| Horas | Media | SEM |
|--------------|--------------|------------|
| 24 | 5,45 | 1,65 |
| 48 | 40,8 | 22,31 |
| 72 | 48,6 | 25,01 |
| 96 | 49,03 | 24,07 |
| 120 | 49,27 | 22,88 |
| 144 | 47,07 | 23,36 |

Niveles en plasma de closantel ($\mu\text{g/ml}$) tras administración en unción de la Formulación 2 a una tasa de dosis de 10 mg/kg de peso corporal una vez

| Horas | Media | SEM |
|-------|-------|-------|
| 168 | 46,53 | 21,77 |
| 192 | 51,47 | 27,06 |
| 216 | 50,43 | 29,37 |
| 240 | 50,17 | 26,79 |
| 264 | 25,85 | 11,06 |

Tabla 5

| <u>Niveles en plasma de closantel ($\mu\text{g/ml}$) tras administración en unción de la Formulación 3 a una tasa de dosis de 10 mg/kg de peso corporal una vez</u> | | |
|--|-------|------|
| Horas | Media | SEM |
| 24 | 36,2 | 12,2 |
| 48 | 42,8 | 23,4 |
| 54 | 43,8 | 23,6 |
| 72 | 52,2 | 29 |
| 78 | 55,6 | 30,2 |
| 96 | 47,2 | 24,6 |
| 120 | 45,4 | 22,6 |
| 192 | 39 | 20,2 |
| 240 | 34,6 | 10,4 |

5

TABLA 6

| <u>Niveles en plasma de ivermectina (ng/ml) en ganado bovino tras administración por unción de la Formulación 3 a una tasa de dosis de 500 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal 1 vez</u> | | |
|---|-------|------|
| Horas | Media | SEM |
| 24 | 15,64 | 4,54 |
| 48 | 28,76 | 8,84 |
| 54 | 25,4 | 6,7 |
| 72 | 19,79 | 4,68 |
| 78 | 17,89 | 4,07 |
| 96 | 15,25 | 3,9 |
| 120 | 12,75 | 1,59 |
| 192 | 7,88 | 1,43 |
| 240 | 6,22 | 1,21 |

En las Tablas 2, 3 y 6 se puede ver que los niveles en plasma alcanzados para ivermectina son adecuados para el tratamiento de ganado vacuno en cuanto a que alcanzan niveles de ivermectina similares a los obtenidos usando un producto comercialmente disponible (solo ivermectina).

10

En las Tablas 1, 4 y 5 se observa que los niveles de closantel alcanzados son aquéllos que se desean para un producto clínicamente eficaz, dado que la concentración en plasma es crucial para la eficacia clínica trematocida del producto. Se sabe que el éxito de la actividad trematocida se basa en la concentración en plasma del trematocida, a medida que la concentración en plasma aumenta, la edad del trematodo que se puede exterminar disminuye, de modo que se incrementa la posibilidad de una cura completa. Con las concentraciones en plasma de closantel mostradas en la Tabla 1, 4 y 5, se supondría que la formulación de la invención de Norbrook sería eficaz contra trematodos adultos e inmaduros.

15

Los resultados obtenidos para closantel también son notablemente superiores a los obtenidos en el documento WO 97/13508, en el que una tasa de dosis tópica de 10 mg/kg de closantel produjo un nivel en plasma sanguíneo máximo de solo 8,37 $\mu\text{g/ml}$ (a los 10 días). Las formulaciones de dicha aplicación requerían una dosis de 40 mg/kg con el fin de alcanzar un nivel en plasma sanguíneo de 52,97 mg/kg. Los resultados de dicho documento para una dosis de 10 mg/kg se comparan gráficamente con los de la Tabla 2 en la Figura. Claramente se puede ver que la formulación de la invención de Norbrook proporciona un perfil farmacocinético muy superior en términos de concentración máxima y en la duración de la actividad, lo que indica que la invención de Norbrook proporcionaría un

25

5 producto con una eficacia clínica superior contra trematodos en todos los estadios. Con el fin de alcanzar este perfil de formulación del documento WO 97/13508 se tenía que administrar a 40 mg/kg, como una tasa de dosis muy alta de closantel, con el fin de alcanzar niveles en plasma deseables, supone un alto riesgo de toxicidad para el animal, lo que anula el perfil farmacocinético. Por tanto, se puede ver que las composiciones de acuerdo con la presente invención son sorprendentemente superiores a la técnica conocida.

Aplicabilidad industrial

10 En vista de las ventajas citadas anteriormente y las propiedades de las composiciones descritas en el presente documento, la invención normalmente se aplicará en el campo de la medicina veterinaria, en concreto para combatir endoparásitos y ectoparásitos que normalmente afectan al ganado, tales como bovinos, equinos, ovinos y caprinos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición antiparasitaria para unción que contiene una cantidad eficaz de un compuesto antiparasitario de salicilanilida **caracterizado por** la presencia de un sistema de liberación transdérmico que consiste en al menos 20 % (v/v) de uno o más alcoholes de alquilo monohídricos de C₁-C₆.
- 10 2. Una composición antiparasitaria para unción que contiene una cantidad eficaz de un compuesto antiparasitario de salicilanilida **caracterizado por** la presencia de un sistema de liberación transdérmico que consiste en al menos 20 % (v/v) de uno o más alcoholes de alquilo monohídricos de C₁-C₆ y hasta un 35 % (peso/volumen) de un resto polimérico.
- 15 3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el resto polimérico se selecciona del grupo constituido por polietilenglicol (PEG), polivinilpirrolidona (PVP) y copolímeros de bloque de polioxipropileno/polioxietileno (poloxámeros).
- 20 4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el resto polimérico está presente en una cantidad en el intervalo de 3 % (peso/volumen) a 20 % (peso/volumen).
- 25 5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el sistema de liberación consiste en polietilenglicol, alcohol isopropílico y al menos 20 % (v/v) de etanol.
- 30 6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el resto polimérico es polivinilpirrolidona.
- 35 7. Una composición antiparasitaria de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que además comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto antiparasitario.
- 40 8. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las revisiones 1 a 7, en la que la salicilanilida es closantel o una sal farmacéuticamente aceptable.
- 45 9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en la que el otro compuesto antiparasitario se selecciona del grupo constituido por milbemicinas.
- 50 10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en la que el otro compuesto antiparasitario se selecciona del grupo constituido por avermectinas.
- 55 11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el compuesto antiparasitario es ivermectina.
12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 11, en la que ivermectina está presente en una cantidad en el intervalo de 0,1 a 10 % (peso/volumen).
13. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que closantel está presente en una cantidad de 1 a 30% (peso/volumen).
14. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el sistema de liberación comprende alcoholes seleccionados del grupo constituido por alcoholes alifáticos primarios, secundarios y terciarios.
15. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende al menos uno de los siguientes adyuvantes:
- tensioactivos, desnaturalizantes amargos (anti-lamidos), conservantes, auxiliares de diseminación, potenciadores de la penetración u oclusión y antioxidantes.
16. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para usar en la erradicación de trematodos adultos y trematodos inmaduros.
17. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el sistema de liberación consiste en al menos 20 % de etanol y alcohol isopropílico c.s. hasta 100 % (v/v).

