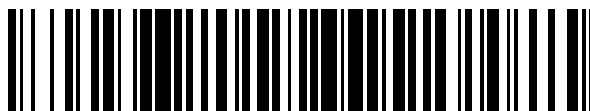


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 890**

51 Int. Cl.:

A01N 43/04 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2006** **E 06845919 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014** **EP 1962598**

54 Título: **Formulaciones de pastas homogéneas**

30 Prioridad:

20.12.2005 US 314387

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

30.01.2015

73 Titular/es:

MERIAL LIMITED (100.0%)
3239 SATELLITE BOULEVARD, BUILDING 500
DULUTH, GA 30096, US

72 Inventor/es:

FREEHAUF, KEITH y
MOADDEB, MARYAM

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 527 890 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

Formulaciones de pastas homogéneas

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

- [0001] Esta invención proporciona pastas veterinarias homogéneas para uso oral, que se emplean para el tratamiento, control y prevención de infecciones endo y ectoparasitarias en animales de sangre caliente, tales como aves, caballos y animales de compañía. Esta invención proporciona además un proceso para la preparación de estas pastas veterinarias y un procedimiento para aumentar la biodisponibilidad de los agentes antihelmínticos contenidos en la pasta en el animal de sangre caliente. Las pastas antihelmínticas homogéneas para uso oral de la invención comprenden un primer agente antihelmíntico, por ejemplo, prazicuantel y/o pirantel, y al menos un compuesto antihelmíntico macrólido, un disolvente que disuelve tanto el primer agente antihelmíntico como el compuesto antihelmíntico macrólido y un agente espesante. Las pastas homogéneas para uso oral de la invención consiguen una mejor biodisponibilidad de los dos agentes antihelmínticos activos en el animal que cuando los dos principios activos están en suspensión y no disueltos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 20 [0002] Los agentes terapéuticos se administran a los animales por diversas vías. Estas vías incluyen, por ejemplo, la ingestión por vía oral, la aplicación por vía tópica o la administración por vía parenteral. La vía concreta seleccionada por el facultativo depende de factores como las propiedades fisicoquímicas del agente farmacéutico o terapéutico, el estado del huésped y factores económicos.

- 25 [0003] Por ejemplo, un procedimiento para la formulación de un agente terapéutico para administración por vía oral, tópica, dérmica o subdérmica es formular el agente terapéutico como una pasta o como una formulación inyectable, en lo que se hace referencia a la solicitud de los EE. UU. con el número de serie 09/504.741, presentada el 16 de febrero de 2000 y que es ahora la patente de los EE. UU. 6.787.342 con el título IMPROVED PASTE FORMULATIONS o a la solicitud con el número de serie 09/346.905, presentada el 2 de julio de 1999 y que es ahora la patente de los EE. UU. 6.239.112; la solicitud con el número de serie 09/112.690, presentada el 9 de julio de 1999 y que es ahora la patente de los EE. UU. 5.958.888 y la solicitud con el número de serie 09/152.775, presentada el 14 de septiembre de 1998 y que es ahora la patente de los EE. UU. 6.174.540, con el título LONG ACTING INJECTABLE FORMULATIONS CONTAINING HYDROGENATED CASTOR OIL. La descripción de estas solicitudes de patente, así como las referencias citadas es estas y las referencias citadas en este documento, así como las referencias citadas en las referencias se incorporan expresamente por referencia. Otros procedimientos incluyen la colocación del agente terapéutico en una matriz sólida o líquida para su administración por vía oral.

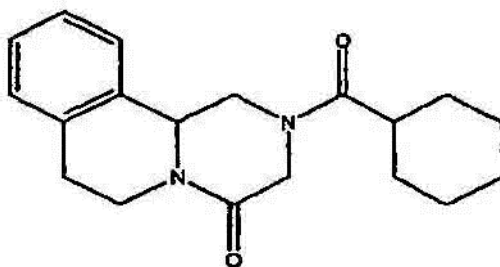
- [0004] Un área importante en la ciencia veterinaria es el control de los endo y ectoparásitos en animales de sangre caliente, tales como animales equinos y animales de compañía. Las infecciones de parásitos, incluidos cestodos y nematodos, son frecuentes en animales tales como caballos, burros, mulos, cebras, perros y gatos. En la técnica se han desarrollado diversas clases de agentes antihelmínticos para controlar estas infecciones; véanse, por ejemplo, las patentes de los EE. UU. 3.993.682 y 4.032.655, que desvelan fenilguanidinas como agentes antihelmínticos. Además, la técnica reconoce que es ventajoso administrar combinaciones de dos o más clases diferentes de agentes antihelmínticos con el fin de mejorar el espectro de actividad; véase, por ejemplo, la descripción del producto RM® Parasiticide-10, una pasta antihelmíntica que comprende febantel y prazicuantel.

- [0005] En la técnica se conocen compuestos antihelmínticos macrólidos para el tratamiento de infecciones endo y ectoparasitarias en animales de sangre caliente. Los compuestos que pertenecen a esta clase de agentes incluyen las series de compuestos de las avermectinas y milbemicinas. Estos compuestos son potentes agentes antiparasitarios contra una amplia gama de parásitos internos y externos. Las avermectinas y las milbemicinas tienen en común el anillo de lactona macrocíclico de 16 miembros; sin embargo, las milbemicinas no tienen el sustituyente disacárido en la posición 13 del anillo de lactona. Además de para el tratamiento de insectos parásitos, tales como moscas, las avermectinas y las milbemicinas se usan para el tratamiento de endoparásitos, por ejemplo, infecciones de lombrices intestinales, en animales de sangre caliente.

- 55 [0006] Las series de compuestos de las avermectinas y milbemicinas son productos naturales o derivados semisintéticos. Las avermectinas como productos naturales se desvelan en la patente de los EE. UU. 4.310.519,

concedida a Albers-Schonberg y col. y los compuestos de 22,23-dihidroavermectina se desvelan en la patente de los EE. UU. 4.199.569 concedida a Chabala y col. Véase "Ivermectin and Abamectin", W. C. Campbell, ed., Springer-Verlag, Nueva York, EE. UU. (1989), para una discusión general de las avermectinas, que incluye una discusión de sus usos en humanos y animales. Las milbemicinas de origen natural se describen en la patente de los EE. UU. 3.950.360 concedida a Aoki y col., así como en las diversas referencias citadas en "The Merck Index" 12.^a edición, S. Budavari, ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, Nueva Jersey, EE. UU. (1996). Los derivados semisintéticos de estas clases de compuestos son bien conocidas en la técnica y se describen, por ejemplo, en la patente de los EE. UU. 5.077.308, la patente de los EE. UU. 4.859.657, la patente de los EE. UU. 4.963.582, la patente de los EE. UU. 4.855.317, la patente de los EE. UU. 4.871.719, la patente de los EE. UU. 4.874.749, la patente de los EE. UU. 4.427.663, la patente de los EE. UU. 4.310.519, la patente de los EE. UU. 4.199.569, la patente de los EE. UU. 5.055.596, la patente de los EE. UU. 4.973.711, la patente de los EE. UU. 4.978.677 y la patente de los EE. UU. 4.920.148. Todos estos documentos se incorporan en este documento por referencia.

[0007] Las avermectinas y las milbemicinas son ineficaces contra cestodos tales como las tenias, que también son parásitos comunes en los animales de sangre caliente (véase la patente de los EE. UU. 6.207.179). De importancia especial en la industria es el tratamiento de las tenias equinas, en general y de *Anoplacephala perfoliata*, en particular (véase la patente de los EE. UU. 6.207.179 o la patente de los EE. UU. 5.824.653). Para el tratamiento de infecciones de cestodos (y trematodos) en animales de sangre caliente, se conoce la administración de derivados de 2-acil-4-oxopirazinoisoquinolina al animal (véase, por ejemplo, el documento U. S. 4.001.441, incorporado en este documento por referencia). Un compuesto de esta clase que se usa a menudo para el tratamiento de infecciones de cestodos y nematodos es prazicuantel, que tiene la estructura siguiente:



[0008] Según se menciona anteriormente, a menudo es beneficioso administrar una formulación que contiene una combinación de dos o más antihelmínticos con diferente actividad, con el fin de obtener una composición con un amplio espectro de actividad. Además, la combinación permite al usuario administrar al animal una formulación en lugar de dos o más formulaciones diferentes. Las formulaciones que administran una combinación de dos o más antihelmínticos son conocidas en la técnica. Estas formulaciones pueden estar en forma de disoluciones, suspensiones, pastas, pociones o formulaciones para vertido (por ejemplo, véase la patente de los EE. UU. 6.165.987 concedida a Harvey o la patente de los EE. UU. 6.340.672 concedida a Mihalik). Por ejemplo, la patente de los EE. UU. 4.468.390 concedida a Kitano y la patente de los EE. UU. 5.824.653 concedida a Beuvry y col. describen composiciones antihelmínticas para el tratamiento de infecciones de nematodos y cestodos en animales tales como caballos, que comprenden una avermectina o una milbemicina y un compuesto de isoquinolina tal como prazicuantel. En estas formulaciones, el compuesto de avermectina o milbemicina y el compuesto de isoquinolina no están disueltos en un disolvente que después se dispersa en una matriz semisólida. De manera similar, la patente de los EE. UU. 6.207.179 concedida a Mihalik describe formulaciones antihelmínticas en forma de pasta en las que la avermectina o la milbemicina se disuelven en un líquido no acuoso y en dicho líquido se suspenden pirantel o morantel, compuestos que pertenecen a la misma clase que prazicuantel, pero que están descritos en la técnica como mucho menos eficaces que prazicuantel. Estas patentes anteriores no describen una formulación en la que tanto el prazicuantel como la avermectina o la milbemicina se disuelven en un disolvente y después se dispersan en una matriz vehículo. La patente de los EE. UU. 6.165.987 describe formulaciones antihelmínticas que contienen prazicuantel y al menos una avermectina o milbemicina disueltas en un éster o en compuestos de tipo éster tales como glicerolformal, alcohol bencílico y N-metil-2-pirrolidona, que pueden ser líquidos, pastas o pociones; la cantidad de prazicuantel administrada al animal corresponde siempre a una dosis de más de 2,0 mg por kg de peso corporal. La patente de los EE. UU. 6.165.987 proporciona pastas que requieren la presencia de dos disolventes, uno para el prazicuantel y otro para el compuesto macrólico.

[0009] La citación o la identificación de cualquier documento en esta solicitud no es una admisión de que tal documento está disponible como técnica anterior a la presente invención.

RESUMEN DE LA INVENCION

5

[0010] La presente invención proporciona una formulación estable en forma de pasta para una amplia gama de productos veterinarios y farmacéuticos. La presente invención también proporciona un proceso mejorado para la preparación de los productos en forma de pasta de la invención.

10 **[0011]** La presente invención proporciona una formulación farmacéutica o veterinaria en forma de pasta que comprende:

(a) una cantidad eficaz de un agente terapéutico,

15 (b) una sílice ahumada, en que la sílice ahumada es dióxido de silicio coloidal en una concentración del 5 % p/p en la formulación farmacéutica o veterinaria en forma de pasta,

(c) un modificador de la viscosidad, en que el modificador de la viscosidad es PEG 400 y

20 (d) un absorbente, en que el absorbente es carbonato de magnesio.

[0012] La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica o veterinaria en forma de pasta de la invención, en que dicho procedimiento comprende:

25 la disolución o dispersión del agente terapéutico en un vehículo por mezclado,

la adición de la sílice ahumada y del absorbente al vehículo que contiene el agente terapéutico disuelto,

el mezclado de la sílice ahumada, el absorbente y el vehículo que contiene el agente terapéutico disuelto con bajo
30 cizallamiento,

el mantenimiento de la temperatura a aproximadamente 25 °C hasta la dispersión de la sílice y el absorbente en el vehículo y

35 la adición del modificador de la viscosidad al producto intermedio con mezclado para producir una formulación farmacéutica o veterinaria uniforme en forma de pasta.

[0013] Se señala que en esta descripción y especialmente en las reivindicaciones y/o párrafos, los términos tales como "comprende", "comprendido", "comprender" y similares pueden tener el significado que se les atribuye en
40 la ley de patentes de los EE. UU.; por ejemplo, pueden significar "incluye", "incluido", "incluir" y similares; y los términos tales como "constar esencialmente de" y "consta esencialmente de" tienen el significado que se les atribuye en la ley de patentes de los EE. UU., por ejemplo, permiten elementos no mencionados explícitamente, pero excluyen elementos que se encuentran en la técnica anterior o que afectan a una característica básica o nueva de la invención.

45

[0014] Estas y otras realizaciones se desvelan o son evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y son abarcadas por esta.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

50

[0015] La descripción detallada siguiente, proporcionada a modo de ejemplo, pero sin la intención de limitar la invención solamente a las realizaciones específicas descritas, puede entenderse de la mejor manera en combinación con los dibujos acompañantes, en los que:

55 la figura 1 representa gráficos de influencia de variables y el modelo completo y

la figura 2 representa un gráfico de perfiles de pronóstico.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

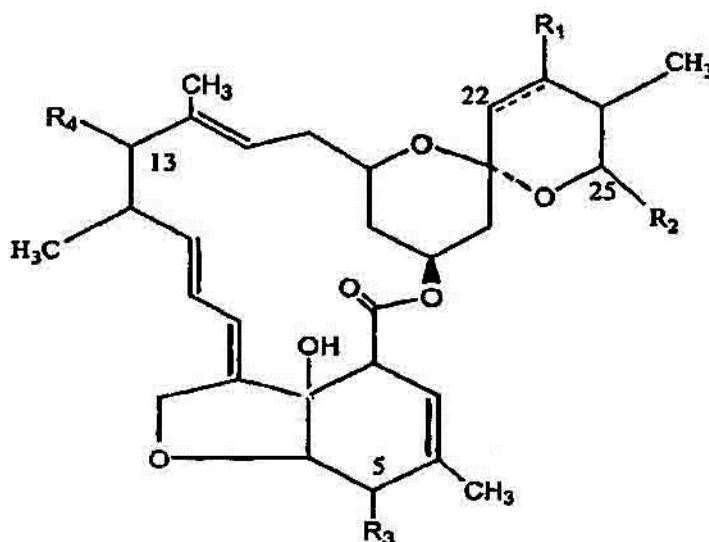
- [0016]** La presente invención proporciona una formulación estable en forma de pasta para una amplia gama de productos veterinarios y farmacéuticos. La presente invención proporciona además un proceso mejorado para preparar los productos en forma de pasta de la invención.
- [0017]** La presente invención proporciona una formulación farmacéutica o veterinaria en forma de pasta que comprende:
- (a) una cantidad eficaz de un agente terapéutico,
 - (b) una sílice ahumada, en que la sílice ahumada es dióxido de silicio coloidal en una concentración del 5 % p/p en la formulación farmacéutica o veterinaria en forma de pasta,
 - (c) un modificador de la viscosidad, en que el modificador de la viscosidad es PEG 400 y
 - (d) un absorbente, en que el absorbente es carbonato de magnesio.
- [0018]** La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica o veterinaria en forma de pasta de la invención, en que dicho procedimiento comprende:
- la disolución o dispersión del agente terapéutico en un vehículo por mezclado,
 - la adición de la sílice ahumada y del absorbente al vehículo que contiene el agente terapéutico disuelto,
 - el mezclado de la sílice ahumada, el absorbente y el vehículo que contiene el agente terapéutico disuelto con bajo cizallamiento,
 - el mantenimiento de la temperatura a aproximadamente 25 °C hasta la dispersión de la sílice y el absorbente en el vehículo y
 - la adición del modificador de la viscosidad al producto intermedio con mezclado para producir una formulación farmacéutica o veterinaria uniforme en forma de pasta.
- [0019]** En una realización ventajosa, la sílice ahumada es dióxido de silicio coloidal CAB-O-SIL (Cabot, TD11), en una concentración del 5 % p/p, el modificador de la viscosidad es PEG 400 y el absorbente es ventajosamente un carbonato de magnesio ligero.
- [0020]** Los agentes terapéuticos que se usan en las formulaciones de la invención son aquellos conocidos por el facultativo como agentes que pueden formularse como pastas. Las clases de agentes terapéuticos contemplados por las formulaciones de la invención incluyen insecticidas, acaricidas, parasiticidas, potenciadores del crecimiento, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) solubles en aceites, inhibidores de la bomba de protones y compuestos antibacterianos. Las clases específicas de compuestos que pertenecen a estas clases incluyen, por ejemplo, avermectinas, milbemicinas, ácido nodulispórico y sus derivados, estrógenos, progestinas, andrógenos, derivados sustituidos de piridilmetilo, fenilpirazoles, inhibidores de COX-2, derivados de 2-(2-bencimidazolil)pirimidina, depsipéptidos (tales como emodépsido) y antibióticos macrólidos.
- [0021]** La presente invención también proporciona una pasta veterinaria antihelmíntica homogénea para uso oral para el tratamiento, el control o la prevención de infecciones endo y ectoparasitarias en un animal de sangre caliente, que comprende un agente antihelmíntico, tal como prazicuantel y/o pirantel y, como segundo agente, al menos un agente antihelmíntico macrólido, un disolvente que disuelve tanto el primer agente antihelmíntico como el agente antihelmíntico macrólido y un agente espesante.
- [0022]** Más específicamente, esta descripción proporciona una pasta veterinaria homogénea para uso oral que consta esencialmente prazicuantel y/o pirantel y al menos un compuesto antihelmíntico macrólido, un disolvente que disuelve tanto el prazicuantel y/o el pirantel como el compuesto antihelmíntico macrólido y al menos un agente

espesante. Se prefieren pastas veterinarias homogéneas para uso oral que constan esencialmente de prazicuantel y/o pirantel y al menos un compuesto antihelmíntico macrólido, un disolvente que disuelve tanto el prazicuantel y/o el pirantel como el compuesto antihelmíntico macrólido, al menos un agente espesante y al menos un modificador de la viscosidad. Otra realización de la invención es una composición veterinaria para uso oral que consta esencialmente de las pastas veterinarias homogéneas para uso oral de la invención y un opacificante.

[0023] Las pastas veterinarias homogéneas para uso oral descritas proporcionan la combinación de al menos dos agentes antihelmínticos diferentes, uno de los cuales es un compuesto antihelmíntico macrólido. Las clases de compuestos abarcadas por el primer agente son bien conocidas por los facultativos de esta técnica. Estos compuestos incluyen, además de prazicuantel y compuestos relacionados con este, agentes antihelmínticos tales como pirantel (véase la patente de los EE. UU. 3.502.661 para una descripción del pirantel y los compuestos relacionados con este).

[0024] La descripción proporciona una pasta veterinaria homogénea para uso oral que consta esencialmente de prazicuantel y/o pirantel y al menos un compuesto antihelmíntico macrólido, un disolvente que disuelve tanto el prazicuantel y/o el pirantel como el compuesto antihelmíntico macrólido, al menos un agente espesante y al menos un modificador de la viscosidad. En una realización preferida, el compuesto antihelmíntico macrólido se selecciona del grupo que consta de doramectina, abamectina, moxidectina, selamectina e ivermectina; el disolvente es glicerolformal, propilenglicol, n-metilpirrolidona o dimetilsulfóxido; el agente espesante se selecciona del grupo que consta de una celulosa, un almidón, monotioglicerol, polímeros o copolímeros de polivinilpirrolidona, polímeros y copolímeros de (met)acrilato y una goma natural; y el modificador de la viscosidad se selecciona del grupo que consta de aceites vegetales o aceites vegetales hidrogenados. En una realización preferida, el agente espesante es hidroxipropilcelulosa, goma de xantano o hidroxietilalmidón y el modificador de la viscosidad es aceite de ricino hidrogenado, aceite de maíz o aceite de oliva.

[0025] Los compuestos antihelmínticos macrólidos contemplados en esta descripción también son bien conocidos por un facultativo de esta área. Estos compuestos incluyen avermectinas y milbemicinas, algunas de las cuales se discuten anteriormente. Algunos ejemplos no limitantes de compuestos que pertenecen a esta clase se representan por la estructura siguiente:



en la que la línea discontinua indica un enlace simple o doble en las posiciones 22 y 23;

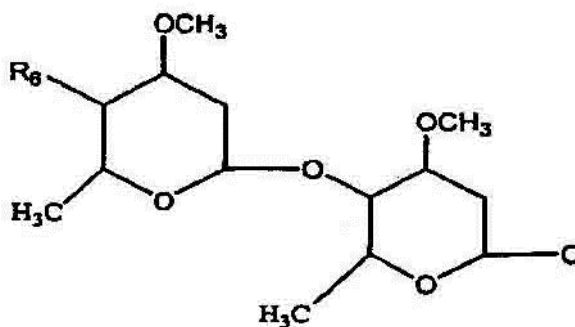
R₁ es hidrógeno o hidroxilo, siempre que **R₁** esté presente solo cuando la línea discontinua indica un enlace simple;

R₂ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquénilo de 3 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de

carbono;

R₃ es hidroxilo, metoxi o =NOR₅, en que R₅ es hidrogeno o alquilo inferior; y

5 R₄ es hidrogeno, hidroxilo o

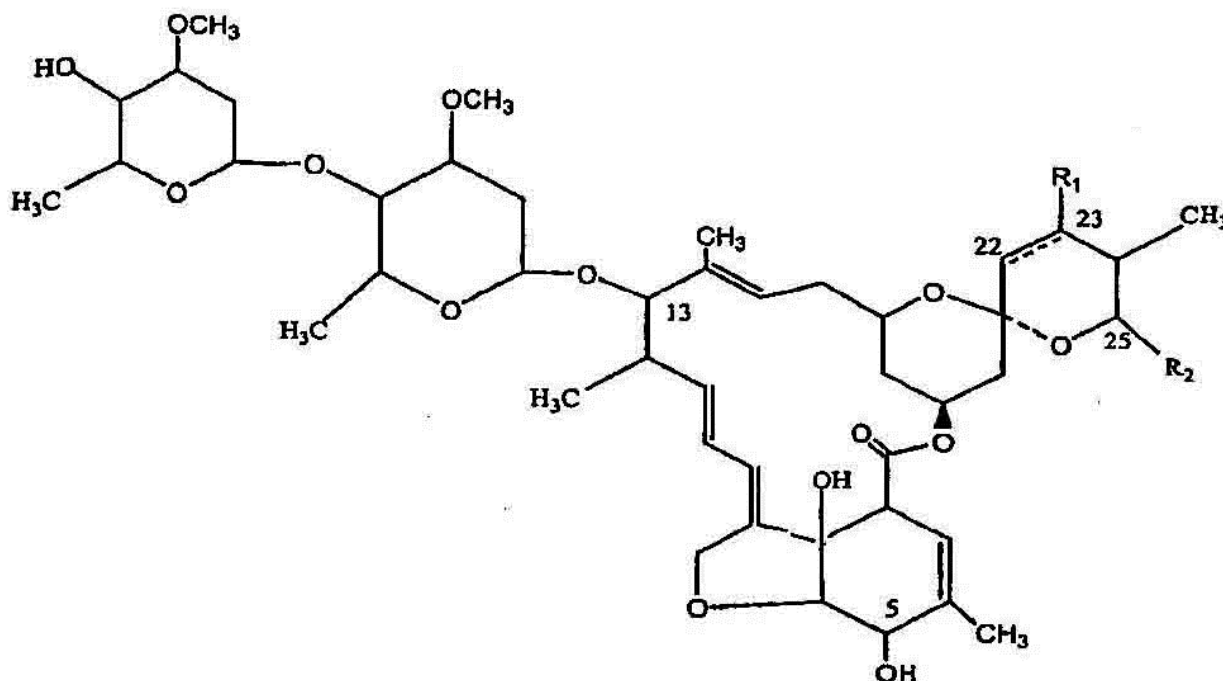


en que R₆ es hidroxilo, amino, mono o dialquilamino inferior o alcanoilamino inferior.

10

[0026] Los compuestos preferidos son avermectina B1a/B1b (abamectina), 22,23-dihidroavermectina B1a/B1b (ivermectina) y el derivado 4"-acetilamino-5-cetoximino de la avermectina B1a/B1b. Tanto la abamectina como la ivermectina están aprobadas como agentes antiparasitarios de amplio espectro. La estructura de la abamectina y la ivermectina es la siguiente:

15

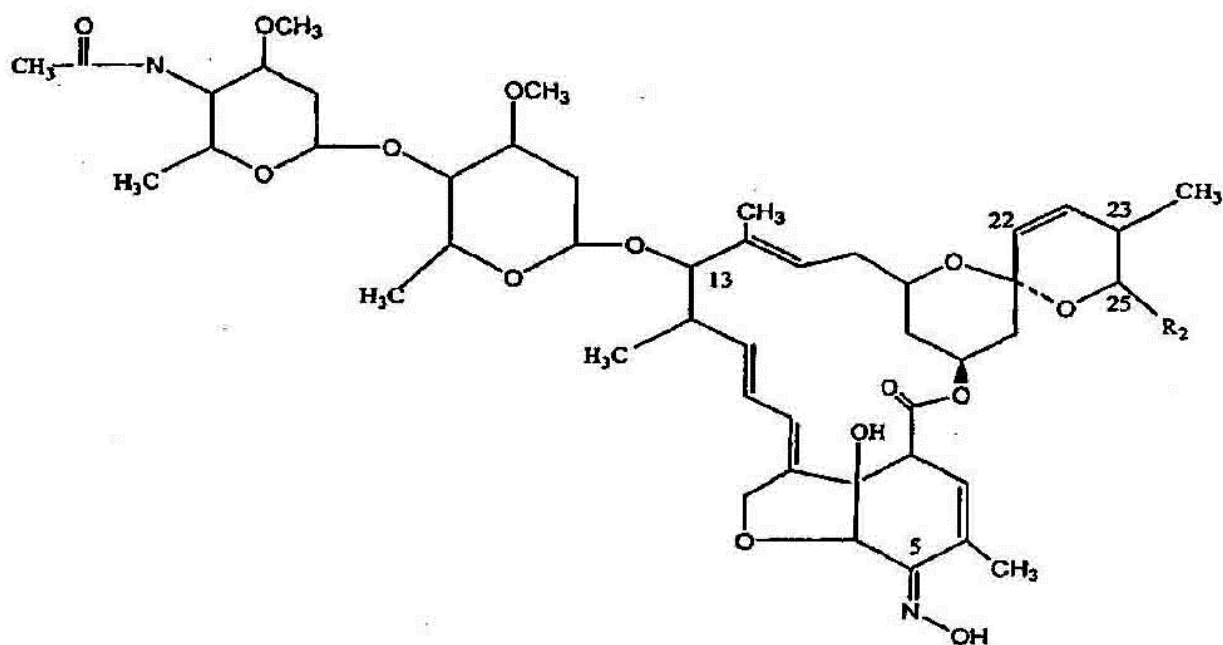


en la que para la abamectina, la línea discontinua representa un enlace doble y R₁ no está presente y para la ivermectina, el enlace doble representa un enlace simple y R₁ es hidrógeno; y R₂ es isopropilo o sec-butilo.

20

[0027] El derivado 4"-acetilamino-5-cetoximino de la avermectina B1a/B1b tiene la siguiente fórmula

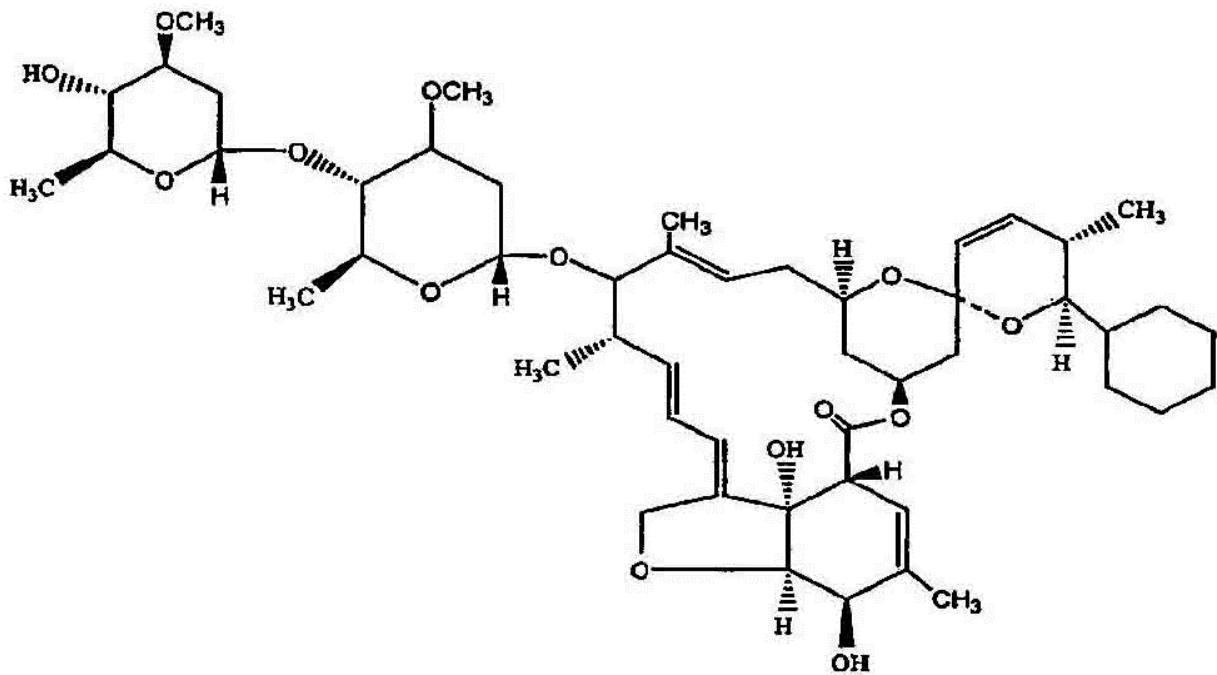
estructural:



5 en la que R₂ es isopropilo o sec-butilo.

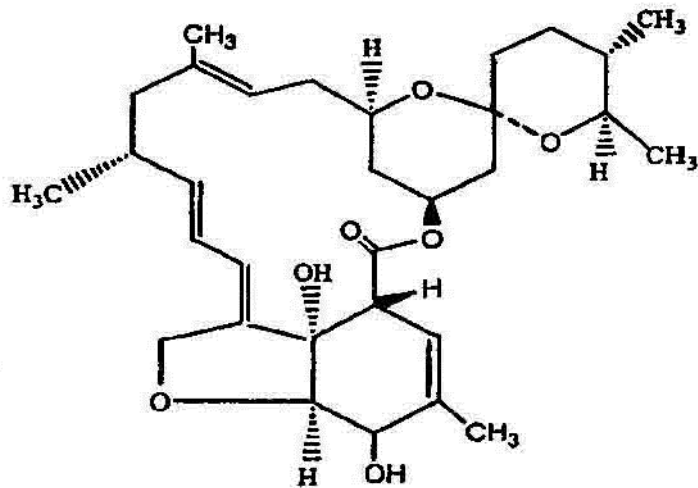
[0028] Los productos de avermectina se preparan generalmente como una mezcla de al menos el 80 % del compuesto en el que R₂ es sec-butilo y no más del 20 % del compuesto en el que R₂ es isopropilo.

10 **[0029]** Otras avermectinas preferidas incluyen emamectina, eprinomectina y doramectina. La doramectina se desvela en la patente de los EE. UU. 5.089.490 y en el documento EP 214738. Este compuesto tiene la estructura siguiente:



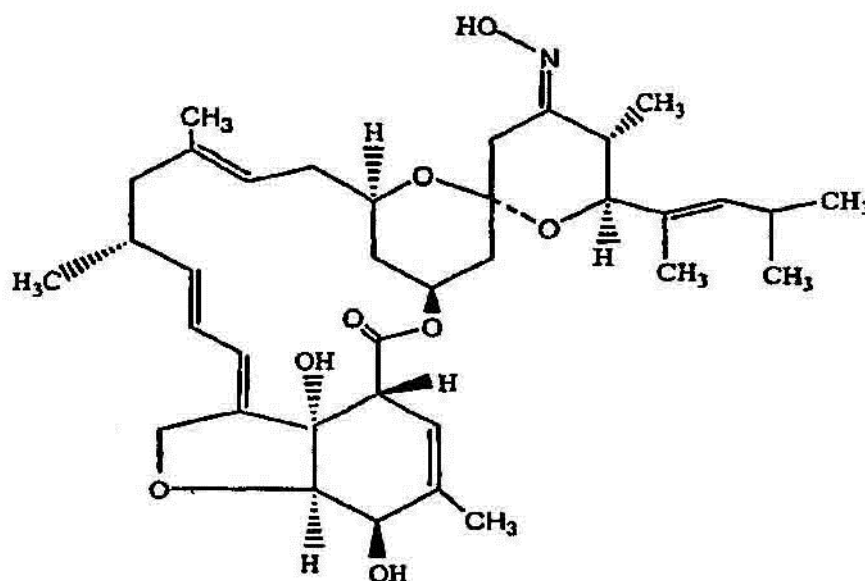
En las presentes formulaciones se prefiere especialmente la ivermectina.

- 5 [0030] Una estructura representativa de la milbemicina es la de la milbemicina α_1 :



- [0031] Una milbemicina especialmente preferida es moxidectina, cuya estructura es la siguiente:

10



El compuesto se desvela en la patente de los EE. UU. n° 5.089.490.

5 **[0032]** También se prefieren especialmente los derivados monosacáridos de avermectina, en los que se presenta una sustitución oxima en la posición 5 del anillo de lactona. Tales compuestos se describen, por ejemplo, en el documento EP 667.054. La selamectina es un compuesto especialmente preferido de esta clase de derivados.

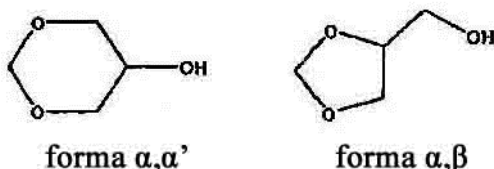
[0033] Esta solicitud contempla todas las formas de sales de ácido o base farmacéutica o veterinariamente aceptables de los compuestos antihelmínticos en los casos que sean aplicables. El término "ácido" contempla todos los ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéutica o veterinariamente aceptables. Los ácidos inorgánicos incluyen ácidos minerales tales como ácidos halohídricos, tales como los ácidos bromhídrico y clorhídrico, ácidos sulfúricos, ácidos fosfóricos y ácidos nítricos. Los ácidos orgánicos incluyen todos los ácidos carboxílicos alifáticos, alicíclicos y aromáticos, ácidos dicarboxílicos, ácidos tricarboxílicos y ácidos grasos farmacéutica o veterinariamente aceptables. 10 Los ácidos preferidos son ácidos carboxílicos alifáticos de C₁-C₂₀, saturados o insaturados, de cadena lineal o ramificados, que están opcionalmente sustituidos por halógenos o por grupos hidroxilo o ácidos carboxílicos aromáticos de C₆-C₁₂. Algunos ejemplos de tales ácidos son ácido carbónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido acético, ácido propiónico, ácido isopropiónico, ácido valérico, α-hidroxiácidos, tales como ácido glicólico y ácido láctico, ácido cloroacético, ácido benzoico, ácido metanosulfónico y ácido salicílico. Algunos ejemplos de ácidos 15 dicarboxílicos incluyen ácido oxálico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico y ácido maleico. Un ejemplo de un ácido tricarboxílico es ácido cítrico. Los ácidos grasos incluyen todos los ácidos carboxílicos alifáticos o aromáticos, saturados o insaturados, con 4 a 24 átomos de carbono, farmacéutica o veterinariamente aceptables. Algunos ejemplos incluyen ácido butírico, ácido isobutírico, ácido sec-butírico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico y ácido fenilesteárico. Otros ácidos incluyen ácido glucónico, ácido 20 glucoheptónico y ácido lactobiónico.

[0034] El término "base" contempla todas las bases orgánicas o inorgánicas farmacéutica o veterinariamente aceptables. Tales bases incluyen, por ejemplo, las sales de metales alcalinos y metales alcalinotérreos tales como las sales de litio, sodio, potasio, magnesio o calcio. Las bases orgánicas incluyen las sales comunes de hidrocarbilo 30 y de aminas heterocíclicas que incluyen, por ejemplo, las sales de morfolina y piperidina.

[0035] También se contemplan los derivados éster y amida de estos compuestos, en los casos que sean aplicables. Los compuestos específicos que pertenecen a esta clase de agentes antiparasitarios macrólidos son bien conocidos por el facultativo de esta técnica.

35 **[0036]** Los disolventes que se proporcionan en las pastas homogéneas descritas son aquellos disolventes

polares que disuelven tanto el primer agente antihelmíntico como el compuesto antihelmíntico macrólido. Estos disolventes incluyen, por ejemplo, glicerolformal, 1-metilpirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO). El glicerolformal existe en dos formas isoméricas, la forma α,α' y la forma α,β . Estas formas se reproducen a continuación:



5

[0037] Los espesantes contemplados por esta descripción son bien conocidos por el facultativo de esta técnica. Los compuestos que funcionan como espesantes incluyen, por ejemplo, celulosas, almidones, gomas naturales, monotioglicerol, polímeros sintéticos tales como polímeros y copolímeros de polivinilpirrolidona o (met)acrilatos, etc. Los espesantes especialmente preferidos son hidroxipropilcelulosa, goma de xantano e hidroxietilalmidón. Los espesantes pueden estar presentes en cantidades de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 30 %.

[0038] Para absorber y/o reflejar cierta luz y/o energía de determinadas longitudes de onda, pueden añadirse opacificantes que, de este modo, pueden aumentar la estabilidad de las formulaciones. Los opacificantes incluyen, por ejemplo, óxido de cinc o dióxido de titanio y pueden estar presentes en cantidades de aproximadamente el 0,5 % al 2,5 %. Se prefiere especialmente el dióxido de titanio. Estos compuestos son bien conocidos por los facultativos de esta técnica.

[0039] Adicionalmente, las formulaciones de la invención pueden contener otros ingredientes inertes tales como antioxidantes, conservantes o estabilizadores del pH. Estos compuestos son bien conocidos en la técnica de la formulación. A la presente formulación pueden añadirse antioxidantes tales como α -tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ácido fumárico, ácido málico, ascorbato de sodio, metabisulfato de sodio, galato de n-propilo, BHA (hidroxianisol butilado), BHT (hidroxitolueno butilado), monotioglicerol y similares. Generalmente, los antioxidantes se añaden a la formulación en cantidades de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 2,0 %, con respecto al peso total de la formulación, en lo que se prefiere especialmente de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 1,0 %. Los conservantes tales como parabenos (metilparabeno y/o propilparabeno) se usan adecuadamente en la formulación en cantidades que oscilan de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 2,0 %, en lo que se prefiere especialmente de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 1,0 %. Otros conservantes incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, bronopol, butilparabeno, cetrimida, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cresol, etilparabeno, imidurea, metilparabeno, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, acetato de fenilmercurio, borato de fenilmercurio, nitrato de fenilmercurio, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio, ácido sórbico, timerosal y similares. Los intervalos preferidos para estos compuestos incluyen de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 5 %.

[0040] A las formulaciones de la invención pueden añadirse colorantes. Los colorantes contemplados por la presente invención son aquellos comúnmente conocidos en la técnica. Los colorantes específicos incluyen, por ejemplo, tintes, una laca de aluminio, caramelo, un colorante a base de óxido de hierro o una mezcla de cualquiera de los anteriores. Se prefieren especialmente tintes orgánicos y dióxido de titanio. Los intervalos preferidos incluyen de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 25 %.

[0041] También se contemplan compuestos que estabilizan el pH de la formulación. De nuevo, tales compuestos, así como el modo de uso de estos compuestos, son bien conocidos por un facultativo de la técnica. Los sistemas tamponantes incluyen, por ejemplo, sistemas seleccionados del grupo que consta de ácido acético/acetato, ácido málico/malato, ácido cítrico/citrato, ácido tartárico/tartrato, ácido láctico/lactato, ácido fosfórico/fosfato, glicina/glicinato, tris, ácido glutámico/glutamatos y carbonato de sodio. Los intervalos preferidos para el pH incluyen de aproximadamente 4 a aproximadamente 6,5.

[0042] Las pastas de la invención pueden administrarse a animales de sangre caliente. Los animales de sangre caliente incluyen, por ejemplo, todos los rumiantes, equinos, caninos, felinos y aves. Se prefieren especialmente las aves, ganado vacuno, ovejas, cerdos, perros, gatos, caballos y similares. La cantidad de cada uno

de los compuestos antihelmínticos es bien conocida para un facultativo de esta técnica. Las cantidades preferidas de prazicuantel incluyen, por ejemplo, de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 7,5 mg/kg de peso corporal del animal, en lo que se prefiere especialmente un intervalo de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 2 mg/kg o 2,5 mg/kg de peso corporal del animal. Una cantidad preferida de la manera más especial es aproximadamente 1,0 mg/kg de peso corporal del animal. Los intervalos preferidos para los compuestos antihelmínticos macrólidos incluyen, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal del animal, en lo que se prefieren especialmente los intervalos de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg y de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 mg/kg.

10 **[0043]** Las pastas homogéneas para uso oral descritas pueden prepararse, por ejemplo, por un proceso que comprende:

- la disolución de los al menos dos agentes antihelmínticos diferentes, por ejemplo, prazicuantel o pirantel y el compuesto o los compuestos antihelmínticos macrólidos en el disolvente;

15

- la adición del agente o los agentes espesantes y agitación hasta la formación de una pasta homogénea.

Otros procesos más preferidos comprenden:

20 - la disolución de los al menos dos agentes antihelmínticos diferentes, por ejemplo, prazicuantel o pirantel y el compuesto o los compuestos antihelmínticos macrólidos, así como el agente o los agentes espesantes en el disolvente y la formación de una disolución espesa;

- el enfriamiento de la disolución espesa a una temperatura inferior a aproximadamente 35 °C;

25

- la adición del agente modificador de la viscosidad y agitación hasta la formación de una pasta homogénea; o

- la disolución de los al menos dos agentes antihelmínticos diferentes, por ejemplo, prazicuantel o pirantel y el compuesto o los compuestos antihelmínticos macrólidos, el agente o los agentes espesantes y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consta de un antioxidante, un colorante, un estabilizador del pH y/o un conservante en el disolvente y la formación de una disolución espesa;

30

- el enfriamiento de la disolución a una temperatura inferior a aproximadamente 35 °C; y

35 - la adición del agente o los agentes modificadores de la viscosidad y agitación hasta la formación de una pasta homogénea.

[0044] Un proceso preferido para la preparación de las composiciones veterinarias para uso oral descritas comprende:

40

- la disolución de los al menos dos agentes antihelmínticos diferentes, por ejemplo, prazicuantel o pirantel y al menos un compuesto o los compuestos antihelmínticos macrólidos y el agente o los agentes espesantes en el disolvente y la formación de una disolución espesa;

45 - la adición del opacificante a la disolución espesa y su mezclado hasta la dispersión uniforme del opacificante;

- el enfriamiento de la disolución espesa con el opacificante dispersado uniformemente a una temperatura inferior a 35 °C;

50 - la adición del modificador de la viscosidad y agitación hasta la formación de la composición veterinaria para uso oral.

[0045] Las formulaciones veterinarias para uso oral de la invención pueden usarse para el tratamiento de numerosas infecciones ecto y endoparasitarias. La determinación de un protocolo de tratamiento para la infección de un parásito o parásitos específicos estará dentro del nivel de experiencia de un facultativo de la técnica veterinaria. Esta invención proporciona además un procedimiento para aumentar la biodisponibilidad de los al menos dos agentes antihelmínticos diferentes en el animal.

55

[0046] La invención se describirá ahora en más detalle por medio de los siguientes ejemplos no limitantes.

EJEMPLOS

5

Ejemplo de referencia 1: pasta homogénea veterinaria para uso oral

[0047] Se preparó una pasta homogénea veterinaria para uso oral que tenía los siguientes ingredientes:

10	INGREDIENTES	CANTIDAD (% p/p)
	prazicuantel	7,75
	ivermectina	1,55
	hidroxianisol butilado (BHA)	0,02
	amarillo Sunset (FD&C amarillo n° 6)	0,04
15	dioxido de titanio	2,0
	hidroxipropilcelulosa (HPC)	6,0
	aceite de ricino hidrogenado	4,0
	glicerolformal estabilizado	hasta completar el 100 %

20 por el proceso siguiente:

1. Añadir parte o todo el glicerolformal estabilizado a un mezclador, seguido de la adición del prazicuantel, la ivermectina y el BHA. Los ingredientes se mezclan hasta su disolución en el glicerolformal estabilizado.

25 2. Añadir el amarillo Sunset a la disolución y mezclar hasta su disolución.

3. Añadir el dióxido de titanio a la disolución y mezclar hasta su completa dispersión.

4. Añadir el resto de glicerolformal en caso necesario.

30

5. Añadir la HPC a la disolución y mezclar la disolución hasta la obtención de una disolución viscosa homogénea.

6. Enfriar la disolución a una temperatura inferior a 35 °C.

35 7. Una vez que la disolución se ha enfriado a una temperatura inferior a 35 °C, añadir el aceite de ricino hidrogenado, mientras se mezcla, hasta que todo el aceite de ricino hidrogenado se haya mezclado en la disolución; la temperatura de la disolución se mantiene inferior a 35 °C.

40 8. Una vez que se ha añadido el aceite de castor hidrogenado, aumentar la velocidad de agitación del mezclador mientras la mezcla se calienta.

9. Mezclar hasta que el producto sea una pasta.

Ejemplo 2: uso de experimentos diseñados estadísticamente para la optimización de la formulación de un semisólido

45

[0048] En una formulación en forma de pasta se deseó un menor porcentaje de principio activo, con un aumento resultante del porcentaje de disolvente. Después de implementar el cambio en la formulación, se observó una separación de la pasta, lo que suscitó preocupación sobre el proceso de elaboración, la estabilidad física y el aspecto para el usuario final. Para abordar estas preocupaciones, se llevaron a cabo estudios de optimización de la formulación a escala de laboratorio en un esfuerzo para eliminar o reducir la separación y los resultados se resumen a continuación.

50

[0049] Se cree que la estructura de la pasta se forma a partir de enlaces de hidrógeno entre el dióxido de silicio coloidal y el polietilenglicol (véase, por ejemplo, Raghavan y col., Langmuir 2000, 16, 7920-7930). El principal objetivo de este ejemplo fue analizar el efecto de los factores siguientes sobre la estabilidad física (separación de fases) de la formulación en forma de pasta:

55

(a) cantidad de dióxido de silicio coloidal (Cab-O-Sil) del 4 o el 5%

(b) tipo de carbonato de magnesio (ligero o pesado)

(c) tipo de polietilenglicol (PEG 300 o PEG 400)

(d) cizallamiento usado durante la elaboración (alto o bajo cizallamiento)

(e) temperatura de la pasta durante la elaboración (25 °C o 45 °C).

[0050] Se usó un diseño experimental estadístico para obtener los efectos principales e interactivos de los factores. El objetivo del diseño experimental fue encontrar los parámetros óptimos que habrían de resultar en un producto con ninguna o con una mínima separación de líquido.

[0051] El diseño experimental se basó en los dos factores continuos (cantidad de dióxido de silicio coloidal y temperatura) en dos niveles y en tres factores categóricos (tipo de carbonato de magnesio, tipo de PEG y la intensidad de cizallamiento) en dos niveles. La tabla 1 describe los factores y los niveles evaluados en los experimentos.

[0052] La pasta producida en cada tanda experimental se sometió a estrés de aceleración por centrifugación para forzar la separación del líquido de la pasta. Dado que el objetivo del diseño experimental fue minimizar la separación de líquido en las condiciones normales de almacenamiento, el peso del líquido separado se consideró la respuesta para cada tanda experimental. La condición de estrés de aceleración es necesaria porque, en las condiciones normales de almacenamiento, la pasta necesita demasiado tiempo para su separación. Se asume que la estabilidad comparativa de las diferentes pastas en esta condición de prueba con aceleración será la misma que en las condiciones normales de almacenamiento. Se evaluó solo una réplica por cada tanda experimental y se asumió que la variabilidad entre tandas era despreciable. Mediante el software JMP® SAS, se generó un diseño de análisis factorial fraccionado de 16 tandas experimentales con orden de tandas aleatorizado (tabla 1). Este diseño incluyó todos los efectos principales y los efectos interactivos de segundo orden sin efecto de confusión.

[0053] Se preparó una disolución madre del principio activo en triacetina. A 15 g de la disolución madre del fármaco en triacetina se le añadieron dióxido de titanio, carbonato de magnesio (ligero o pesado) y dióxido de silicio coloidal al 4 % p/p o al 5 % p/p, mediante un mezclador Lightnin con un impulsor del tamaño adecuado. La velocidad del mezclador se ajustó a 300 rpm (bajo cizallamiento) o 800 rpm (alto cizallamiento) y el vaso se colocó en un baño de agua en circulación mantenido a 25 °C o a 45 °C de acuerdo con los requerimientos de la tanda experimental. Como etapa final, se añadió el resto de la triacetina y el modificador de la viscosidad (PEG 300 o PEG 400) al vaso mientras se mezclaba para obtener una pasta de 50 g. La pasta se retiró del vaso y se centrifugaron aproximadamente 8 g a 15.000 rpm durante 15 minutos y se pesó el sobrenadante líquido resultante.

[0054] El peso del líquido de cada tanda experimental se incluye junto con los diferentes parámetros para cada tanda. El peso medio de líquido es el factor de respuesta. Los datos anteriores se ajustaron a un modelo de regresión múltiple que incluyó efectos principales e interacciones de segundo orden.

Tabla 1: diseño de los experimentos y sus resultados

Tanda n°	SiO ₂ coloidal % p/p	Tipo de MgCO ₃	Tipo de modificador de la viscosidad	Intensidad de cizallamiento	Temperatura (°C)	Peso de líquido, g		
						Tubo 1	Tubo 2	Media
1	4	pesado	PEG 400	baja	45	3,0726	2,9635	3,018
2	5	pesado	PEG 300	baja	45	2,4013	2,2292	2,315
3	4	pesado	PEG 400	alta	25	3,1701	3,0601	3,115
4	5	ligero	PEG 300	baja	25	1,8128	1,7567	1,785
5	5	pesado	PEG 300	alta	25	1,7167	1,6695	1,693
6	5	pesado	PEG 400	baja	25	1,6302	1,7079	1,669
7	5	ligero	PEG 400	alta	25	1,8434	1,8817	1,863

8	4	pesado	PEG 300	baja	25	2,8748	2,8450	2,860
9	5	pesado	PEG 400	alta	45	1,8680	1,8740	1,871
10	4	ligero	PEG 400	baja	25	2,9016	2,8292	2,865
11	5	ligero	PEG 300	alta	45	1,7862	1,8679	1,827
12	4	ligero	PEG 300	alta	25	2,7648	2,8402	2,803
13	4	pesado	PEG 300	alta	45	2,8487	2,6880	2,768
14	5	ligero	PEG 400	baja	45	1,9213	1,9697	1,946
15	4	ligero	PEG 400	alta	45	3,0419	3,0740	3,058
16	4	ligero	PEG 300	baja	45	3,0446	2,8130	2,929

[0055] Se proporcionan gráficos de influencia para cada uno de los factores variables, así como el modelo completo según se muestra en la figura 1. La intensidad del efecto se muestra por la pendiente de la línea de ajuste central. Cuanto mayor es la pendiente (positiva o negativa), mayor es el efecto que tiene la variable en la separación de la pasta. La distancia desde cada punto a la línea de ajuste central es lo que sería el error si se elimina esta variable del modelo. Las curvas de confianza en el modelo muestran si un efecto es significativo o no. Si el 95 % de las curvas de confianza cruzan la línea de referencia horizontal, el efecto es significativo; si las curvas no cruzan, el efecto no es significativo.

10 **[0056]** A partir de los gráficos de la figura 1 es evidente que solo la cantidad de dióxido coloidal en la formulación es muy significativa y que el efecto de la temperatura es marginalmente significativo. Otras variables, es decir, MgCO_3 ligero o pesado, PEG 300 o PEG 400 o alto o bajo cizallamiento, no son significativas. Los efectos interactivos para estas otras variables no se muestran.

15 **[0057]** Los perfiles de pronóstico mostrados en la figura 2 muestran trazas de pronóstico para cada variable X. La importancia de una variable puede evaluarse en cierta medida por la pendiente de la línea de pronóstico. Parece ser que la cantidad de dióxido de silicio coloidal tiene un efecto máximo en la separación de líquido. Los perfiles de pronóstico son una herramienta útil para el cálculo de diferentes escenarios de interés a partir del modelo pronosticado.

20

[0058] La función de deseabilidad se ajusta para minimizar el factor de respuesta. En otras palabras, la función de deseabilidad, cuando se maximiza, calcula los parámetros para las variables de tal modo que la formulación pronosticada produce la mínima separación de fases. La tabla siguiente proporciona los parámetros para las variables cuando la función de deseabilidad se maximiza. La formulación pronosticada para la mínima

25 separación de fases se muestra en la tabla 2.

Tabla 2: formulación pronosticada

Factor variable	Valor deseado
Dióxido de silicio coloidal	5 % p/p
MgCO_3	ligero
Modificador de la viscosidad	PEG 400
Cizallamiento	bajo
Temperatura	25 °C

30 **[0059]** A partir de los experimentos realizados y del análisis de los datos fue evidente que el aumento de la concentración de dióxido de silicio coloidal del 4 al 5 % proporcionaría la mínima separación de fases. Esta conclusión se alcanzó mediante un análisis de datos a partir de un diseño experimental que utilizó el mínimo número de tandas experimentales. Este mismo análisis pronosticó también una formulación que tendría la mínima separación sobre la base de las variables evaluadas.

35

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica o veterinaria en forma de pasta que comprende:
 - 5 (a) una cantidad eficaz de un agente terapéutico,
 - (b) una sílice ahumada, en que la sílice ahumada es dióxido de silicio coloidal en una concentración del 5 % p/p en la formulación farmacéutica o veterinaria en forma de pasta,
 - 10 (c) un modificador de la viscosidad, en que el modificador de la viscosidad es PEG 400,
 - (d) un absorbente, en que el absorbente es carbonato de magnesio.
2. La pasta farmacéutica o veterinaria de la reivindicación 1, en que el carbonato de magnesio es un
15 carbonato de magnesio ligero.
3. La pasta farmacéutica o veterinaria de la reivindicación 1, en que el agente terapéutico se selecciona del grupo que consta de avermectinas, milbemicinas, ácido nordulispórico y sus derivados, estrógenos, progestinas, andrógenos, derivados sustituidos de piridilmetilo, fenilpirazoles, inhibidores de COX-2 o derivados de 2-(2-bencimidazolil)pirimidina.
20
4. La pasta farmacéutica o veterinaria de la reivindicación 1, en que el agente terapéutico comprende prazicuantel e ivermectina.
- 25 5. La pasta farmacéutica o veterinaria de la reivindicación 4, en que el agente terapéutico comprende prazicuantel disuelto e ivermectina disuelta.
6. La pasta farmacéutica o veterinaria de la reivindicación 1 que además comprende un vehículo.
- 30 7. La pasta farmacéutica o veterinaria de la reivindicación 6, en que el vehículo es una triacetina, un monoglicérido, un diglicérido o un triglicérido.
8. La pasta farmacéutica o veterinaria de la reivindicación 7, en que el vehículo es una triacetina.
- 35 9. La pasta farmacéutica o veterinaria de la reivindicación 1, que además comprende un colorante, estabilizante, tensioactivo o conservante.
10. Un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica o veterinaria en forma de pasta de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en que dicho procedimiento comprende:
40 la disolución o dispersión del agente terapéutico en un vehículo mediante mezclado,
la adición de la sílice ahumada y el absorbente al vehículo que contiene el agente terapéutico disuelto,
45 el mezclado de la sílice ahumada, el absorbente y el vehículo que contiene el agente terapéutico con bajo cizallamiento,
el mantenimiento de la temperatura a aproximadamente 25 °C hasta la dispersión de la sílice y el absorbente en el
vehículo y
50 la adición del modificador de la viscosidad al producto intermedio con mezclado para producir una formulación farmacéutica o veterinaria uniforme en forma de pasta.
11. El procedimiento de la reivindicación 10, en que el mezclado con bajo cizallamiento se realiza a 300
55 rpm.

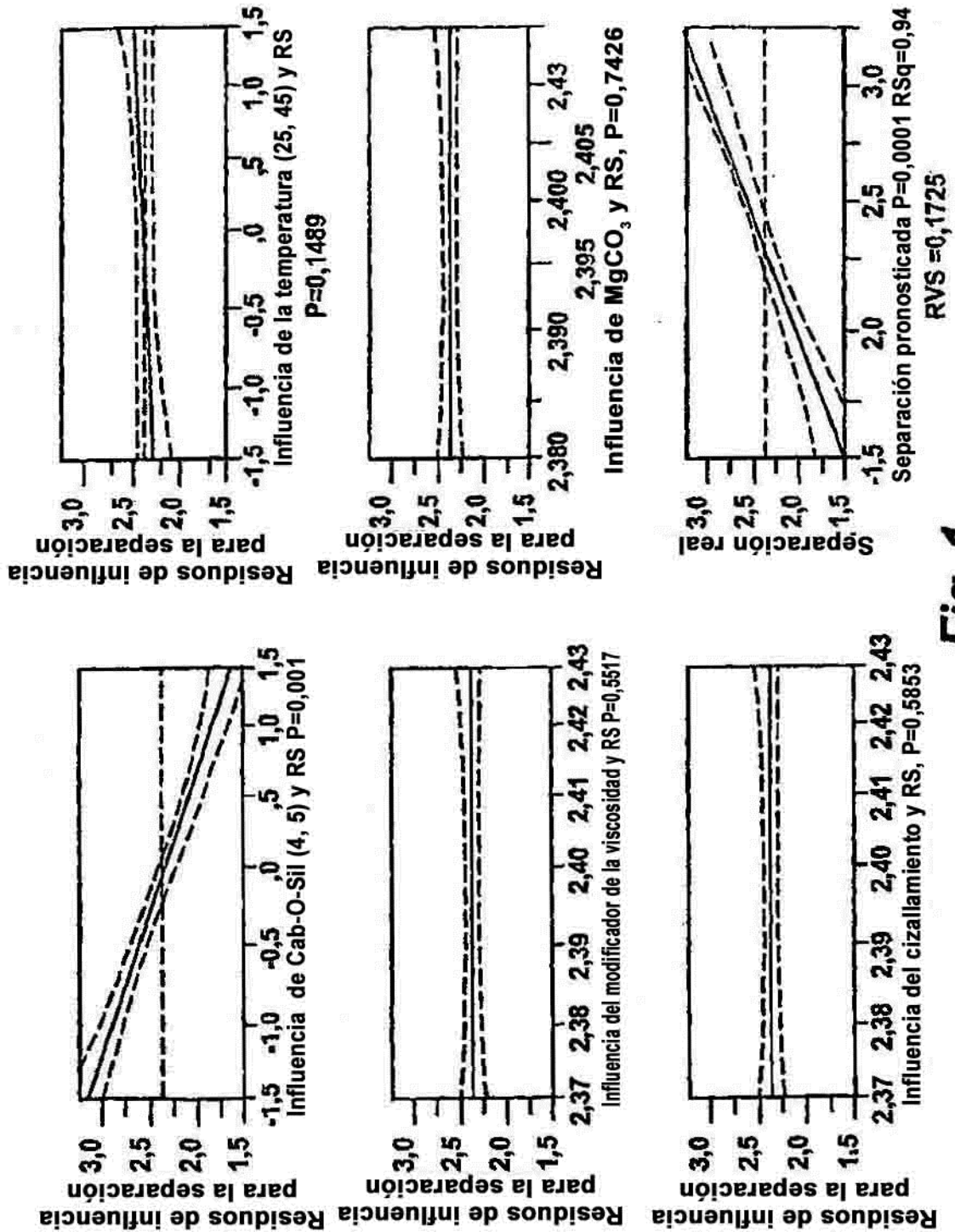


Fig. 1

