

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 552**

51 Int. Cl.:

A61K 38/15 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 38/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2010 E 10707228 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015 EP 2405893**

54 Título: **Preparación de base oleosa que contiene triazinas antiprotozoarias y ciclodepsipéptidos antihelmínticos**

30 Prioridad:

10.03.2009 DE 102009012423

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

06.08.2015

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)**

**Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**KANIKANTI, VENKATA-RANGARAO;
HARDER, ACHIM y
BACH, THOMAS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 542 552 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

Preparación de base oleosa que contiene triazinas antiprotozoarias y ciclodepsipéptidos antihelmínticos

La presente invención se refiere a una preparación de base oleosa que contiene una triazina activa contra protozoos parasitarios y un ciclodepsipéptido antihelmíntico, que es particularmente adecuada para aplicación oral de la combinación de principios activos en animales.

Las triazinas, particularmente toltrazurilo y ponazurilo, así como su efecto contra protozoos parasitarios, como por ejemplo coccidios, son conocidas por una serie de publicaciones, véanse entre otros los documentos DE-OS 2.718.799, DE-OS 2.413.722, EP-A 116.175, EP-A 1.246.624, EP-A 1.140.102, EP-A 1.311.491 y WO 2008/145.281. Son conocidas por el documento WO 99/62519 preparaciones acuosas semisólidas de toltrazurilsulfona (ponazurilo).

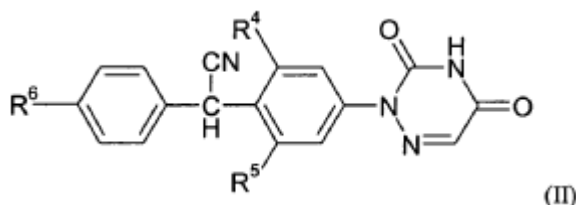
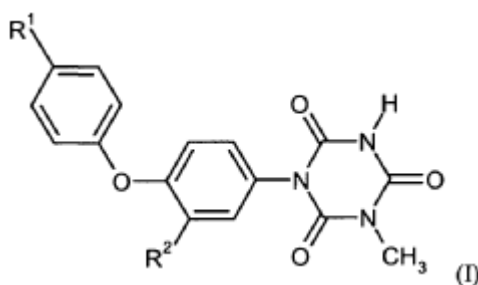
Son conocidos depsipéptidos cíclicos y su efecto endoparasiticida: eniatinas y otros depsipéptidos cíclicos de 18 miembros (documentos EP-A 644.883, EP-A 658.551, EP-A 669.343, WO 95/27498); depsipéptidos cíclicos de 24 miembros (documentos EP-A 626.376, EP-A 626.375, EP 787.141, EP-A 903.347, EP-A 973.756, WO 98/55469, WO 99/47506, WO 00/14079, WO 98/37088, WO 99/67281), depsipéptidos cíclicos de 12 átomos de anillo (documento EP-A 664.297). Son igualmente ya conocidos octadepsipéptidos cíclicos como PF 1022 y emodépsido y su efecto contra endoparásitos (por ejemplo, contra nematodos intestinales y nematodos de los tejidos), véanse por ejemplo los documentos EP-A 382.173, EP-A 634.408. Se cita además en relación con los depsipéptidos particularmente el emodépsido: documentos EP 662.326, EP-A 1.259.250 y WO05/055973.

Existía por tanto la necesidad de preparaciones farmacéuticas que fueran particularmente adecuadas para aplicación oral y que contuvieran triazinas eficaces contra protozoos parasitarios, así como depsipéptidos antihelmínticos (véase, por ejemplo, Barutzki D; Schaper R "Endoparasites in dogs and cats in Germany 1999-2002". Parasitol. Res. julio de 2003; 90 Supl. 3: pág. 148-50. Epub 19 de agosto de 2003). Las triazinas deben ponerse a disposición sistémicamente, es decir, ante todo en la administración oral deben pasar por el tracto gastrointestinal a la corriente sanguínea, para allí actuar contra los protozoos parasitarios. En contraposición con ello, los depsipéptidos antihelmínticos deben desplegar su efecto en el intestino, ya que los gusanos deben combatirse localmente allí. El paso a la corriente sanguínea no es necesario e incluso es indeseado para evitar posibles efectos secundarios.

El cometido consistía pues en encontrar una formulación que dejara disponible el depsipéptido localmente en el intestino y la triazina en la corriente sanguínea. Es importante a este respecto que ambos principios activos estén disponibles respectivamente en cantidad suficiente en el sitio de acción correcto. El depsipéptido debería llegar a la corriente sanguínea solo en aquellas cantidades que no fueran críticas respecto a los efectos secundarios en el animal tratado.

La invención se refiere a preparaciones que contienen una triazina eficaz contra protozoos parasitarios con un tamaño de grano $d(90) \leq 15 \mu\text{m}$ y un ciclodepsipéptido antihelmíntico en una base oleosa.

Son triazinas eficaces contra protozoos parasitarios particularmente aquellas de fórmulas (I) o (II)



en las que

- R¹ representa R³-SO₂- o R³-S-,
 R² representa alquilo, alcoxilo, halógeno o SO₂N(CH₃)₂ y
 R³ representa halogenoalquilo,

R^4 y R^5 representan independientemente entre sí hidrógeno o Cl y

R^6 representa flúor o cloro, así como sus sales fisiológicamente compatibles.

Las triazinas son bien conocidas *per se* como principios activos sobre todo contra infecciones de coccidios, citándose las triazintrionas como, por ejemplo, toltrazurilo y ponazurilo, así como las triazindionas como, por

Las triazindionas se reproducen por la fórmula (II):

clazurilo ($R^4 = \text{Cl}$, $R^5 = \text{H}$, $R^6 = \text{Cl}$ en la fórmula (II)),

letrazurilo ($R^4 = \text{Cl}$, $R^5 = \text{Cl}$, $R^6 = \text{F}$ en la fórmula (II)) y

diclazurilo ($R^4 = \text{Cl}$, $R^5 = \text{Cl}$, $R^6 = \text{Cl}$ en la fórmula (II)).

De estas 1,2,4-triazindionas, el diclazurilo es el más preferente.

Se prefieren especialmente según la invención las triazintrionas de fórmula (I) como principio activo:

R^2 representa preferentemente alquilo o alcoxilo respectivamente de hasta 4 átomos de carbono, con especial preferencia metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

R^3 representa preferentemente perfluoroalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, con especial preferencia trifluorometilo o pentafluoroetilo.

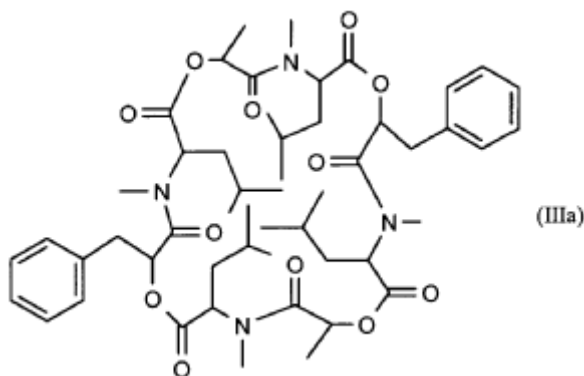
Las triazintrionas preferentes se reproducen por la fórmula (I):

toltrazurilo ($R^1 = R^3\text{S-}$, $R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{CF}_3$),

ponazurilo ($R^1 = R^3\text{-SO}_2\text{-}$, $R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{CF}_3$).

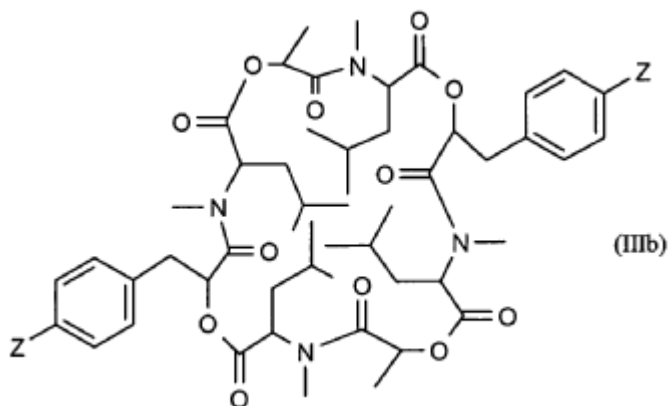
Los depsipéptidos son parecidos a los péptidos y se diferencian de estos en que uno o varios constituyentes α -aminoácidos se sustituyen con constituyentes ácido α -hidroxicarboxílico. Se usan preferentemente según la invención depsipéptidos cíclicos particularmente de 24 átomos de anillo (ciclooctadepsipéptidos).

Entre los depsipéptidos cíclicos de 24 átomos de anillo se cita el compuesto PF 1022, conocido por el documento EP-OS 382.173, de la siguiente fórmula (IIIa):



Además, se citan como depsipéptidos los compuestos conocidos por la solicitud PCT WO 93/19053.

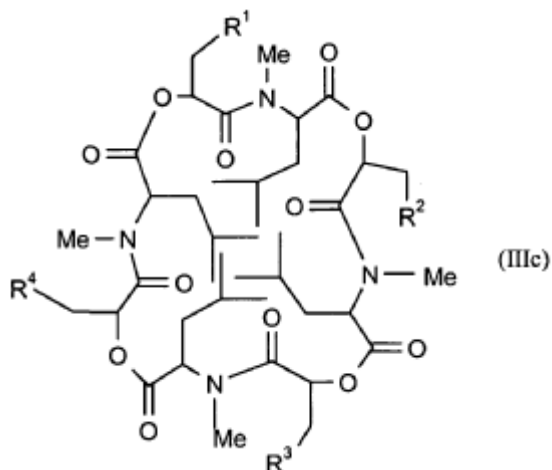
Se citan particularmente en el documento WO 93/19053 los compuestos de la siguiente fórmula (IIIb):



en la que

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

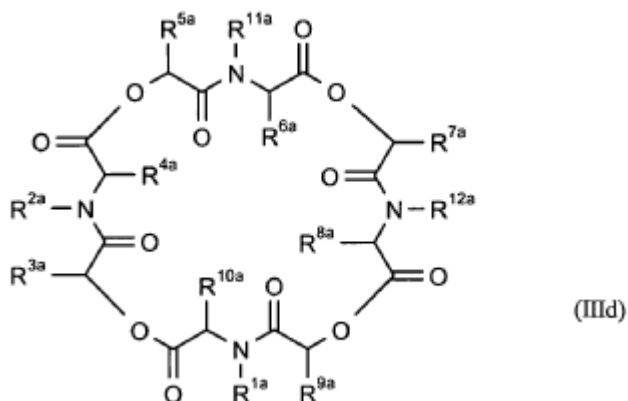
Además, se citan compuestos de la siguiente fórmula (IIIc):



5 en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C_1 - C_{10} o arilo, particularmente fenilo, que están eventualmente sustituidos con hidroxilo, alcoxilo C_1 - C_{10} o halógeno.

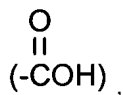
Se cuentan entre los depsipéptidos cíclicos de 24 átomos de anillo también los compuestos de fórmula general (IIIId)



10 en la que

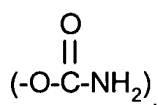
R^{1a} , R^{2a} , R^{11a} y R^{12a} representan independientemente entre sí alquilo C_1 - C_8 , halogenoalquilo C_1 - C_8 , cicloalquilo C_3 - C_6 , aralquilo y arilo,

R^{3a} , R^{5a} , R^{7a} y R^{9a} representan independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C_1 - C_8 de cadena lineal o ramificada, que puede estar eventualmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo C_1 - C_4 , carboxilo,



15

carboxamida,



imidazolilo, indolilo, guanidino, -SH o alquil C_1 - C_4 -tio, y además representa arilo o aralquilo que pueden estar sustituidos con halógeno, hidroxilo, alquilo C_1 - C_4 o alcoxilo C_1 - C_4 ,

20 R^{4a} , R^{6a} , R^{8a} y R^{10a} representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C_1 - C_5 de cadena lineal, alqueno C_2 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_7 que pueden estar eventualmente sustituidos con hidroxilo, alcoxilo C_1 - C_4 ,

carboxilo, carboxamida, imidazolilo, indolilo, guanidino, SH o alquil C₁-C₄-tio, así como representan arilo o aralquilo que pueden estar sustituidos con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, así como sus isómeros ópticos y racematos.

Se usan preferentemente compuestos de fórmula (IIId) en la que

- 5 R^{1a}, R^{2a}, R^{11a} y R^{12a} representan independientemente entre sí metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-, *sec*-, *terc*-butilo o fenilo que está eventualmente sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₄, OH, alcoxilo C₁-C₄, así como representan bencilo o feniletilo que pueden estar eventualmente sustituidos con los restos dados en el fenilo;

R^{3a} a R^{10a} tienen el significado anteriormente dado.

Se prefieren especialmente compuestos de fórmula (IIId) en la que

- 10 R^{1a}, R^{2a}, R^{11a} y R^{12a} representan independientemente entre sí metilo, etilo, propilo, isopropilo o n-, *sec*- o *terc*-butilo, R^{3a}, R^{5a}, R^{7a} y R^{9a} representan hidrógeno, alquilo C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada, particularmente metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-, *sec*-, o *terc*-butilo que pueden estar eventualmente sustituidos con alcoxilo C₁-C₄, particularmente metoxilo, etoxilo, imidazolilo, indolilo o alquilo C₁-C₄-tio, particularmente metiltio o etiltio, representan además fenilo, bencilo o fenetilo que pueden eventualmente estar sustituidos con halógeno, particularmente cloro.
- 15 R^{4a}, R^{6a}, R^{8a} y R^{10a} representan independientemente entre sí hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, vinilo, ciclohexilo que pueden estar eventualmente sustituidos con metoxilo, etoxilo, imidazolilo, indolilo, metiltio, etiltio, así como representan isopropilo o *sec*-butilo, y representan además fenilo, bencilo o feniletilo eventualmente sustituidos con halógeno.

- 20 Los ciclooctadepsipéptidos anteriormente citados son conocidos y se pueden fabricar por procedimientos conocidos. Pueden obtenerse, por ejemplo, según los procedimientos descritos en los documentos EP-A-382.173, DE-A 4.317.432, DE-A 4.317.457, DE-A 4.317.458, EP-A-634.408, EP-A-718.293, EP-A-872.481, EP-A-685.469, EP-A-626.375, EP-A-664.297, EP-A-669.343, EP-A-787.141, EP-A-865.498 y EP-A-903.347.

- 25 Son depsipéptidos muy especialmente preferentes según la invención PF 1022 A (véase la fórmula (IIIa) y emodépsido (PF 1022-221, compuesto de fórmula (IIIb) en la que ambos restos Z representan el resto morfolinilo). El emodépsido INN representa el compuesto con el nombre sistemático: ciclo[(R)-lactoil-N-metil-L-leucil-(R)-3-(p-morfolinofenil)]lactoil-N-metil-L-leucil-(R)-3-(p-morfolinofenil)]lactoil-N-metil-L-leucilo.

- 30 Los principios activos pueden presentarse según la estructura en formas estereoisoméricas o como mezclas de estereoisómeros, por ejemplo, como enantiómeros o racematos o diastereómeros o mezclas de diastereómeros. Pueden usarse según la invención tanto las mezclas estereoisoméricas como los estereoisómeros puros, por ejemplo, pueden usarse los enantiómeros o diastereómeros o sus respectivas mezclas.

En caso de que los principios activos puedan aparecer en formas tautoméricas, la presente invención comprende también el empleo de formas tautoméricas.

Además, pueden usarse eventualmente: sales de los principios activos con ácidos o bases farmacéuticamente aceptables y también solvatos, particularmente hidratos, de los principios activos o sus sales.

- 35 Los principios activos pueden usarse eventualmente también en forma de sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Como sales, se prefieren en el marco de la presente invención las sales fisiológicamente inocuas de los principios activos.

- 40 Sales fisiológicamente inocuas de los principios activos comprenden, según la estructura del principio activo, sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

- 45 Sales fisiológicamente inocuas de los principios activos comprenden eventualmente también sales de bases habituales como, por ejemplo y preferentemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y potasio), sales alcalinotérreas (por ejemplo, sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o aminas orgánicas de 1 a 16 átomos de C como, por ejemplo y preferentemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaina, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina, N-metilpiperidina y colina.

- 50 Como solvatos, se designan en el marco de la invención aquellas formas de los principios activos que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de solvatos en los que la coordinación se realiza con agua.

- 55 Además, la presente invención comprende también profármacos de los principios activos. El término "profármacos" comprende compuestos que pueden ser biológicamente activos o inactivos por sí mismos, pero que durante su tiempo de residencia en el cuerpo se transforman en el propio principio activo (por ejemplo, metabólica o hidrolíticamente).

Los productos según la invención pueden contener eventualmente otros principios activos. Se citan como ejemplos preferentes prazicuantel o lactonas macrocíclicas (por ejemplo, ivermectina, moxidectina, entre otras).

Los principios activos se presentan en las preparaciones según la invención en una base oleosa. Ya que generalmente son poco solubles en base oleosa, habitualmente se suspenden en la misma. Como base oleosa se tienen en cuenta preferentemente sustancias líquidas farmacéuticamente compatibles. Preferentemente, son estas triglicéridos de ácidos grasos oleosos farmacéuticamente compatibles, particularmente aquellos con ácidos grasos alifáticos que contienen de 8 a 20 átomos de carbono. Son ejemplos especialmente preferentes los aceites vegetales naturales como, por ejemplo, aceite de girasol, aceite de soja, aceite de ricino, aceite de sésamo, aceite de almendra, aceite de colza, aceite de germen de trigo o aceite de pescado, o también triglicéridos de cadena media (MTK) como, por ejemplo, triglicérido del ácido caprílico (Miglyol® 812). Además, se tienen en cuenta como base oleosa los aceites vegetales naturales aceite de semilla de albaricoque, aceite de canola o aceites vegetales modificados como "aceite de soja maleado". Se prefiere especialmente el aceite de girasol. Las sustancias adecuadas como base oleosa pueden usarse también como mezclas. Las preparaciones contienen la base oleosa habitualmente en cantidades del 10 al 99 % en peso, preferentemente del 50 al 98 % en peso, con especial preferencia del 80 al 95 % en peso.

Las triazinas se usan en forma micronizada. Para la micronización, pueden usarse procedimientos habituales como, por ejemplo, la molienda con perlas que puede llevarse a cabo convenientemente en el presente caso igualmente en un medio oleoso adecuado. A este respecto, la triazina dispersada muestra un tamaño de partícula (medido con difracción láser, Malvern Mastersizer® 2000) de $d(90) \leq 15 \mu\text{m}$, preferentemente $d(90) \leq 12 \mu\text{m}$, con especial preferencia $d(90) \leq 10 \mu\text{m}$ y con muy especial preferencia $d(90) \leq 9 \mu\text{m}$. En el sentido de esta invención, se entiende por $d(90)$ una distribución de tamaño de partícula referida al volumen en que un 90 % de todas las partículas presenta una dimensión (diámetro) menor o igual a este valor. Los tamaños de partícula aquí dados se determinaron con el procedimiento de difracción láser con el aparato Mastersizer 2000 (unidad de dispersión Hydro 2000G) de la compañía Malvern y el modo de valoración de difracción de Fraunhofer, ya que no es conocido el índice de refracción de las partículas de principio activo. Se predispone una cantidad adecuada de muestra a este respecto con 2-3 ml de un medio de dispersión (parafina de baja viscosidad) con agitación. La dispersión se añade entonces a la unidad de dispersión del aparato y se mide. El software de valoración exhibe el tamaño de partícula como valor de $d(90)$ y demás.

Preferentemente, las preparaciones según la invención contienen además un espesante como, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal o una base grasa sólida, particularmente éster de glicerol. Preferentemente, se trata de ésteres de ácidos grasos C_{21} - C_{24} . Se citan como ésteres de glicerol, por ejemplo, diésteres de glicerol como, por ejemplo, dibehenato de glicerol (Compritol 888 ATO); triésteres de glicerol como, por ejemplo, ésteres de glicerol de ácidos grasos C_{12} - C_{18} saturados (por ejemplo, Gelucire® 43/01), trilaurato de glicerol, trimiristato de glicerol, tripalmitato de glicerol o triestearato de glicerol (por ejemplo, Dynasan 118), mezclas de mono-, di- y triésteres de glicerol como, por ejemplo, palmitoestearato de glicerol (Precirol ATO 5). Se citan también triglicéridos basados en grasa de coco, aceite de palma y/o aceite de semilla de palma (como, por ejemplo, las grasas duras encontradas comercialmente con la referencia Witocan®). También se pueden usar mono- o diglicéridos de ácido cítrico y/o láctico. Se cita como ejemplo estearatocitrato de glicerilo (Imwitor 372P). Se citan además monoésteres de glicerilo como, por ejemplo, monoestearato de glicerilo (Imwitor 491); glicéridos de linoleilmacrogl (por ejemplo, Labrafil M2125 CS); triglicéridos endurecidos basados en aceite de coco o semilla de palma como, por ejemplo, "cocoglicéridos hidrogenados" (por ejemplo, Witocan 42/44); aceite de ricino hidrogenado (por ejemplo Cutina HR PH). Se usan preferentemente diésteres de glicerol con ácidos grasos C_{12} - C_{24} , citándose como ejemplo especialmente preferente el dibehenato de glicerilo. El espesante se usa habitualmente en cantidades del 1 al 15 % en peso, preferentemente del 1 al 10 % en peso, con especial preferencia del 2 al 8 % en peso. En caso de querer fabricar una suspensión líquida, se añade generalmente como máximo un 5 % en peso de espesante.

Sin embargo, también es posible la fabricación de pastas, que contienen en general más de un 5 % en peso de espesante. Se entiende aquí por una pasta aquellas preparaciones que no fluyen bajo su propio peso (como es conocido, por ejemplo, de la pasta de dientes).

Se ha encontrado que, particularmente con el uso de los espesantes preferentes y especialmente preferentes anteriormente citados, se obtenían preparaciones con muy buena estabilidad frente a la sedimentación y la degradación.

Además, las preparaciones según la invención contienen preferentemente un antioxidante. Los antioxidantes son, por ejemplo, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, galato de propilo o tocoferol o combinaciones de estos antioxidantes. Se usan preferentemente butilhidroxianisol (BHA) o particularmente butilhidroxitolueno (BHT) o combinaciones de estos antioxidantes. Estos se usan en las cantidades habituales para el antioxidante respectivo. En general, las concentraciones se encuentran de 0,01 a 3 % en peso, preferentemente de 0,04 a 0,5 % en peso.

Las preparaciones contienen además preferentemente un conservante, por ejemplo, ésteres del ácido parahidroxibenzoico (parabenos) como éster metílico del ácido 4-hidroxibenzoico, éster etílico del ácido 4-hidroxibenzoico o éster propílico del ácido 4-hidroxibenzoico. Se prefiere usar ácido sórbico. Los conservantes pueden usarse para una conservación suficiente individualmente o en combinación. Están contenidos habitualmente en concentraciones del 0,01 al 1 % en peso, preferentemente del 0,02 al 0,5 % en peso, con especial preferencia del 0,02 al 0,1 % en peso.

Las preparaciones contienen además eventualmente edulcorantes como, por ejemplo, sacarina, aspartamo o ciclamato. Se tienen igualmente en cuenta combinaciones de edulcorantes. Se usan en las concentraciones habituales, que se encuentran en general en el intervalo del 0,05 al 0,5 % en peso.

Las preparaciones contienen además eventualmente sustancias saborizantes o aromatizantes. Se prefieren aromas de carne como, por ejemplo, "aroma de carne vacuna artificial" (Pharma Chemie, Inc., 1877 Midland Street, Syracuse, Nebr. 48666, particularmente el producto con la referencia PC-0125), así como preferentemente hígado en polvo seco (por ejemplo, de cerdo o de pollo). Los saborizantes o aromatizantes se usan en las concentraciones habituales, o sea, en general en el intervalo del 1 al 20 % en peso, preferentemente del 2 al 10 % en peso, con

especial preferencia del 3 al 8 % en peso.

Las preparaciones según la invención pueden fabricarse de modo en sí conocido disolviendo o dispersando los ingredientes en la base oleosa. A este respecto, puede ser eventualmente ventajoso calentar la mezcla. En el caso de usar una base grasa sólida, puede procederse, por ejemplo, a calentar la base oleosa a una temperatura a la que se funda la base grasa sólida. Se añaden entonces la base grasa y los demás ingredientes con agitación y se deja enfriar la mezcla con agitación adicional.

Los productos según la invención son adecuados por su favorable toxicidad en mamíferos para combatir endoparásitos patogénicos que aparecen en seres humanos y en la crianza y tenencia de animales en animales útiles, de crianza, de zoológico, de laboratorio, de ensayo y mascotas. Son eficaces a este respecto contra todos o algunos estados de desarrollo de las plagas así como contra especies resistentes y sensibles normales. Mediante la lucha contra los endoparásitos patogénicos, deben reducirse las enfermedades, muertes y reducciones de rendimiento (por ejemplo, en la producción de carne, leche, lana, pieles, huevos, miel, etc.), de modo que sea posible mediante el empleo del principio activo una crianza de animales más económica y sencilla. Pertenecen a los endoparásitos patogénicos cestodos, trematodos, nematodos y acantocéfalos. Se citan como ejemplos:

Del orden de los *Pseudophyllidea*, por ejemplo, *Diphyllbothrium* spp., *Spirometra* spp., *Schistocephalus* spp., *Ligula* spp., *Bothridium* spp., *Diphlogonoporus* spp..

Del orden de los *Cyclophyllidea*, por ejemplo, *Mesocoestoides* spp., *Anoplocephala* spp., *Paranoplocephala* spp., *Moniezia* spp., *Thysanosomus* spp., *Thysaniezia* spp., *Avitellina* spp., *Stilesia* spp., *Cittotaenia* spp., *Anhyra* spp., *Bertiella* spp., *Taenia* spp., *Echinococcus* spp., *Hydatigera* spp., *Davainea* spp., *Railletina* spp., *Hymenolepis* spp., *Echinolepis* spp., *Echinocotyle* spp., *Diorchis* spp., *Dipylidium* spp., *Joyeuxiella* spp., *Diplopylidium* spp..

De la subclase de los *Monogenea*, por ejemplo, *Gyrodactylus* spp., *Dactylogyrus* spp., *Polystoma* spp..

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

Del orden de los *Enoplida*, por ejemplo, *Trichuris* spp., *Capillaria* spp., *Trichomonosoides* spp., *Trichinella* spp..

Del orden de los *Rhabditia*, por ejemplo, *Micronema* spp., *Strongyloides* spp..

Del orden de los *Strongylida*, por ejemplo, *Strongylus* spp., *Triodontophorus* spp., *Oesophagodontus* spp., *Trichonema* spp., *Gyaloccephalus* spp., *Cylindropharynx* spp., *Poterostrongylus* spp., *Cyclocercus* spp., *Cylicostephanus* spp., *Oesophagostomum* spp., *Chabertia* spp., *Stephanurus* spp., *Ancylostoma* spp., *Uncinaria* spp., *Bunostomum* spp., *Globocephalus* spp., *Syngamus* spp., *Cyathostomum* spp., *Metastrongylus* spp., *Dictyocaulus* spp., *Muellerius* spp., *Protostrongylus* spp., *Neostrongylus* spp., *Cystocaulus* spp., *Pneumostomum* spp., *Spicocaulus* spp., *Elaphostrongylus* spp., *Parelaphostrongylus* spp., *Crenosoma* spp., *Paracrenosoma* spp., *Angiostrongylus* spp., *Aelurostrongylus* spp., *Filaroides* spp., *Parafilaroides* spp., *Trichostrongylus* spp., *Haemonchus* spp., *Ostertagia* spp., *Marshallagia* spp., *Cooperia* spp., *Nematodirus* spp., *Hyostomum* spp., *Obeliscoides* spp., *Amidostomum* spp., *Ollulanus* spp., *Cylicocycclus* spp., *Cylicodontophorus* spp..

Del orden de los *Oxyurida*, por ejemplo, *Oxyuris* spp., *Enterobius* spp., *Passalurus* spp., *Syphacia* spp., *Aspiculuris* spp., *Heterakis* spp..

Del orden de los *Ascaridia*, por ejemplo, *Ascaris* spp., *Toxascaris* spp., *Toxocara* spp., *Parascaris* spp., *Anisakis* spp., *Ascaridia* spp..

Del orden de los *Spirurida*, por ejemplo, *Gnathostoma* spp., *Physaloptera* spp., *Thelazia* spp., *Gongylonema* spp., *Habronema* spp., *Parabronema* spp., *Draschia* spp., *Dracunculus* spp..

Del orden de los *Filariida*, por ejemplo, *Stephanofilaria* spp., *Parafilaria* spp., *Setaria* spp., *Loa* spp., *Dirofilaria* spp., *Litomosoides* spp., *Brugia* spp., *Wuchereria* spp., *Onchocerca* spp..

Del grupo de los *Gigantohynchida*, por ejemplo, *Filicollis* spp., *Moniliformis* spp., *Macracanthorhynchus* spp., *Prosthenorchis* spp..

Es a este respecto decisivo naturalmente el espectro de acción del principio o principios activos usados. Así, por ejemplo, los depsipéptidos actúan bien en general contra trematodos, nematodos y acantocéfalos, pero no muestran habitualmente ningún efecto práctico relevante contra cestodos (gusanos planos). A la inversa, el prazicuantel actúa esencialmente solo contra cestodos.

Es igualmente preferente la lucha contra nematodos como, por ejemplo, del orden de los *Strongylida*, por ejemplo, *Ancylostoma* spp., *Uncinaria* spp., *Angiostrongylus* spp., *Aerulostrongylus* spp.; del orden de los *Ascaridia*, por ejemplo, *Toxocara* spp., *Toxascaris* spp. y del orden de los *Filariida*, por ejemplo, *Dirofilaria* spp.

Se prefiere especialmente el uso de los productos según la invención para combatir *Strongylida*, particularmente *Ancylostoma* spp., *Uncinaria* spp., así como para combatir *Ascaridia*, particularmente *Toxocara* spp., *Toxascaris* spp..

En caso de que las preparaciones contengan un principio activo activo contra gusanos planos, se combate, por ejemplo, *Taenia spp.*, preferentemente.

Son protozoos parasitarios particularmente los coccidios. Se cuentan entre los coccidios:

- 5 *Mastigophora (Flagellata)* como, por ejemplo, *Trypanosomatidae*, por ejemplo, *Trypanosoma brucei*, *T. gambiense*, *T. rhodesiense*, *T. congolense*, *T. cruzi*, *T. evansi*, *T. equinum*, *T. lewisi*, *T. percae*, *T. simiae*, *T. vivax*, *Leishmania brasiliensis*, *L. donovani*, *L. tropica*, como por ejemplo *Trichomonadidae*, por ejemplo, *Giardia lamblia*, *G. canis*, *Sarcocystis* (*Rhizopoda*) como *Entamoebidae*, por ejemplo, *Entamoeba histolytica*, *Hartmannellidae*, por ejemplo, *Acanthamoeba sp.*, *Hartmannella sp.*, *Apicomplexa (Sporozoa)* como *Eimeridae*, por ejemplo, *Eimeria acervulina*, *E. adenoides*, *E. alabamensis*, *E. anatis*, *E. anseris*, *E. arloingi*, *E. ashata*, *E. auburnensis*, *E. bovis*, *E. brunetti*, *E. canis*, *E. chinchillae*, *E. clupearum*, *E. columbae*, *E. contorta*, *E. crandallii*, *E. debilecki*, *E. dispersa*, *E. ellipsoides*, *E. falciformis*, *E. faurei*, *E. flavescens*, *E. gallopavonis*, *E. hagani*, *E. intestinalis*, *E. iroquoiana*, *E. iridescentia*, *E. labbeana*, *E. leucarti*, *E. magna*, *E. maxima*, *E. media*, *E. meleagridis*, *E. meleagridis*, *E. mitis*, *E. necatrix*, *E. ninakohlyakimovae*, *E. ovis*, *E. parva*, *E. pavonis*, *E. perforans*, *E. phasani*, *E. piriformis*, *E. praecox*, *E. residua*, *E. scabra*, *E. spec*, *E. stiedai*, *E. suis*, *E. tenella*, *E. truncata*, *E. truttae*, *E. zuernii*, *Globoideum spec*, *Isospora belli*, *I. canis*, *I. felis*, *I. ohioensis*, *I. rivolta*, *I. spec*, *I. suis*, *Neospora caninum*, *N. hughesi*, *Cystisporidia spec*, *Cryptosporidium spec*, como *Toxoplasmatidae*, por ejemplo, *Toxoplasma gondii*, como *Sarcocystidae*, por ejemplo, *Sarcocystis bovicanis*, *S. bovis*, *S. neurona*, *S. ovis*, *S. ovifelis*, *S. spec*, *S. suis* como *Leucosporidia*, por ejemplo, *Leucosporidium simondi*, como *Plasmodiidae*, por ejemplo, *Plasmodium berghei*, *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. spec*, como *Piroplasmidae*, por ejemplo, *Babesia argentina*, *B. bovis*, *B. canis*, *B. spec*, *Theileria parva*, *Theileria spec*, como *Adeleina*, por ejemplo, *Hepatozoon canis*, *H. spec*.

Además *Myxospora* y *Microspora*, por ejemplo, *Glugea spec* y *Nosema spec*.

Además *Pneumocystis carinii*, así como *Ciliophora (Ciliata)* como, por ejemplo, *Balantidium coli*, *Ichthyophthirius spec*, *Trichodina spec*, *Epistylis spec*.

- 25 Se destacan muy especialmente aquellos protozoos que pertenecen a los *Apicomplexa*, ante todo *Isospora spp.*, particularmente *Isospora canis* e *Isospora felis*.

- 30 Pertenecen particularmente a los animales útiles mamíferos como, por ejemplo, vacas, caballos, ovejas, cerdos, cabras, camellos, búfalos de agua, asnos, conejos, gamos, renos y animales de peletería como, por ejemplo, visones, chinchillas y mapaches. Se prefieren de los animales útiles mamíferos las vacas, ovejas y cerdos. Están igualmente incluidos para el uso según la invención las siguientes especies animales que no son mamíferos, pero que pertenecen igualmente a los animales útiles: aves como, por ejemplo, pollos, gansos, pavos y patos; peces de agua dulce y salada como, por ejemplo, truchas, carpas, anguilas; reptiles; insectos como, por ejemplo, abejas melíferas y gusanos de seda.

- 35 Pertenecen preferentemente a las mascotas los gatos y particularmente los perros. En estas, se combaten preferentemente los parásitos anteriormente citados en los cachorros de gato y particularmente los cachorros de perro. Los cachorros de perro son en general de 1 a 6 meses, preferentemente de 2 a 14 semanas de edad.

La aplicación puede realizarse profiláctica o terapéuticamente.

La aplicación de las preparaciones se realiza preferentemente por vía oral.

- 40 Las preparaciones contienen el principio activo respectivamente en concentraciones de 10 ppm a 90 % en peso, preferentemente de 50 ppm a 50 % en peso, con especial preferencia de 100 ppm a 20 % en peso, preferentemente de 100 ppm a 10 % en peso.

Preferentemente, las preparaciones según la invención contienen de 0,01 a 3 % en peso, preferentemente de 0,05 a 1 % en peso, con especial preferencia de 0,1 a 0,2 % en peso de depsipéptido.

- 45 Preferentemente, las preparaciones según la invención contienen de 0,1 a 10 % en peso, preferentemente de 1 a 6 % en peso, con especial preferencia de 2 a 5 % en peso de triazina.

La relación en peso de depsipéptido a triazina en los productos según la invención depende de diferentes factores, pero se encuentra en general en el intervalo de 1:99 a 50:50, preferentemente de 1:99 a 30:70.

- 50 La dosificación de triazina puede variar según la especie animal. Las dosificaciones habituales se encuentran a 1 a 60 mg de principio activo por kg de peso corporal (mg/kg) del animal a tratar por día, preferentemente de 5 a 40 mg/kg y con especial preferencia de 10 a 30 mg/kg.

El toltrazurilo se dosifica normalmente en la aplicación oral como sigue (dosificación por día):

- Cerdo: 15 a 25 mg/kg de peso corporal, en particular aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal.
 Vaca: 10 a 20 mg/kg de peso corporal, en particular aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal.
 Oveja: 15 a 25 mg/kg de peso corporal, en particular aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal.
 55 Aves: 10 a 20 mg/kg de peso corporal, en particular aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal.
 Perro: 10 a 20 mg/kg de peso corporal, en particular aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal.

Gato: 10 a 20 mg/kg de peso corporal, en particular aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal.

Excepto con las aves, el toltrazurilo se administra solo una vez por tratamiento, de forma que, por ejemplo, en cerdo, vaca y oveja, las dosificaciones dadas son válidas tanto por día como por tratamiento. En las aves, se reparte la dosis dada en dos días consecutivos.

- 5 Las dosificaciones habituales de depsipéptidos se encuentran de 0,1 a 100 mg/kg al día, preferentemente de 1 a 50 mg/kg de peso corporal al día.

Por ejemplo, se dosifica habitualmente el emodépsido en la aplicación oral como sigue (dosificación por día):

	Perro:	1 a 5 mg/kg de peso corporal
	Cachorro de perro:	0,25 a 2,5 mg/kg de peso corporal
10	Vaca:	0,5 a 5 mg/kg de peso corporal
	Oveja:	0,5 a 5 mg/kg de peso corporal.

Ejemplos

- 15 Para la fabricación de los ejemplos, se dispersan los demás ingredientes en la base oleosa. En el caso de una base grasa sólida, se calienta la base oleosa a una temperatura a la que la base grasa sólida se funde. Se añaden entonces la base grasa y los demás ingredientes con agitación y se deja enfriar la mezcla con agitación adicional.

En los ejemplos, se usa el toltrazurilo en forma micronizada, o sea, con $d(90) < 15 \mu\text{m}$.

Ejemplo 1

		<u>% p/p</u>
	Toltrazurilo	2,0
20	Emodépsido	0,1
	Butilhidroxianisol	0,1
	Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	3,0
	Ácido sórbico	0,08
	Aceite de girasol	hasta 100,0

25 Ejemplo 2

		<u>% p/p</u>
	Toltrazurilo	4,0
	Emodépsido	0,1
	Butilhidroxianisol	0,1
30	Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	3,0
	Ácido sórbico	0,08
	Aceite de girasol	hasta 100,0

Ejemplo 3

		<u>% p/p</u>
35	Toltrazurilo	2,0
	Emodépsido	0,1
	Butilhidroxianisol	0,1
	Dibehenato de glicerilo (Compritol 888ATO)	3,5
	Ácido sórbico	0,08
40	Aceite de girasol	hasta 100,0

Ejemplo 4

	<u>% p/p</u>
Toltrazurilo	4,0
Emodépsido	0,1
5 Butilhidroxianisol	0,1
Dibehenato de glicerilo (Compritol 888ATO)	3,5
Ácido sórbico	0,08
Aceite de girasol	hasta 100,0

Ejemplo 5

	<u>% p/p</u>
Toltrazurilo	2,0
Emodépsido	0,1
Butilhidroxianisol	0,1
10 Dibehenato de glicerilo (Compritol 888ATO)	5,0
15 Ácido sórbico	0,08
Aceite de girasol	hasta 100,0

Ejemplo 6

	<u>% p/p</u>
Toltrazurilo	2,0
20 Emodépsido	0,1
Butilhidroxianisol	0,1
Dibehenato de glicerilo (Compritol 888 ATO)	7,5
Ácido sórbico	0,08
Aceite de girasol	hasta 100,0

Ejemplo 7

	<u>% p/p</u>
Toltrazurilo	2,0
Emodépsido	0,1
Butilhidroxianisol	0,1
30 Palmitoestearato de glicerilo (Precirol ATO 5)	3,5
Ácido sórbico	0,08
Aceite de girasol	hasta 100,0

Ejemplo 8

	<u>% p/p</u>
35 Toltrazurilo	2,0
Emodépsido	0,1
Butilhidroxianisol	0,1
Éster de ácido graso de glicerilo (Gelucire 43/01)	3,5
Ácido sórbico	0,08

	Aceite de girasol	hasta 100,0
	Ejemplo 9	
		<u>% p/p</u>
5	Toltrazurilo	2,0
	Emodépsido	0,1
	Butilhidroxianisol	0,1
	Dibehenato de glicerilo (Compritol 888ATO)	3,5
	Ácido sórbico	0,08
10	Miglyol 812	hasta 100,0
	Ejemplo 10	
		<u>% p/p</u>
	Toltrazurilo	2,0
	Emodépsido	0,1
15	Butilhidroxitolueno	0,1
	Dibehenato de glicerilo (Compritol 888ATO)	3,5
	Ácido sórbico	0,08
	Aceite de girasol	hasta 100,0
	Ejemplo 11	
		<u>% p/p</u>
20	Toltrazurilo	2,0
	Emodépsido	0,1
	Butilhidroxianisol	0,1
	Dibehenato de glicerilo (Compritol 888ATO)	3,5
	Ácido sórbico	0,08
25	Aceite de soja	hasta 100,0
	Ejemplo 12	
		<u>% p/p</u>
	Toltrazurilo	2,0
	Emodépsido	0,1
30	Butilhidroxitolueno	0,1
	Dibehenato de glicerilo (Compritol 888ATO)	3,5
	Ácido sórbico	0,08
	Aceite de ricino	hasta 100,0
	Ejemplo 13	
35		<u>% p/p</u>
	Toltrazurilo	2,0
	Emodépsido	0,1
	Butilhidroxitolueno	0,1
	Dibehenato de glicerilo (Compritol 888ATO)	3,5

Ácido sórbico	0,08
Aceite de sésamo	hasta 100,0

Ejemplo 14

% p/p

5	Toltrazurilo	2,0
	Emodépsido	0,1
	Butilhidroxitolueno	0,1
	Dibehenato de glicerilo (Compritol 888ATO)	3,5
	Ácido sórbico	0,08
10	Aceite de pescado	hasta 100,0

Ejemplo 15

% p/p

	Toltrazurilo	2,0
	Emodépsido	0,1
15	Butilhidroxianisol	0,04
	Dibehenato de glicerilo (Compritol 888ATO)	2,1
	Aceite de girasol	hasta 100,0

Ejemplo 16

% p/p

20	Toltrazurilo	2,0
	Emodépsido	0,1
	Butilhidroxianisol	0,2
	Aceite de girasol	hasta 100,0

Ejemplo 17

% p/p

25	Toltrazurilo	4,0
	Emodépsido	0,1
	Butilhidroxianisol	0,2
	Aerosil 200	3,2
30	Ácido sórbico	0,5
	Aceite de girasol	hasta 100,0

Ejemplo 18

% p/p

35	Toltrazurilo	2,0
	Emodépsido	0,05
	Butilhidroxianisol	0,2
	Dibehenato de glicerilo (Compritol 888ATO)	3,5
	Ácido sórbico	0,3
	Triglicérido de ácido caprilcáprico (Miglyol 812)	hasta 100,0

Ejemplo 19

		<u>% p/p</u>
5	Toltrazurilo	2,0
	Emodépsido	0,1
	Butilhidroxianisol	0,2
	Dibehenato de glicerilo (Compritol 888ATO)	1,6
	Aceite de girasol	hasta 100,0

Ejemplo 20

		<u>% p/p</u>
10	Toltrazurilo	2,0
	Emodépsido	0,1
	Butilhidroxianisol	0,5
	Dibehenato de glicerilo (Compritol 888ATO)	3,7
	Ácido sórbico	0,5
15	Aceite de girasol	hasta 100,0

Ejemplo 21

		<u>% p/p</u>
20	Toltrazurilo	4,0
	Emodépsido	0,1
	Butilhidroxianisol	0,5
	Dibehenato de glicerilo (Compritol 888ATO)	3,7
	Ácido sórbico	0,5
	Aceite de girasol	hasta 100,0

Ejemplo 22

		<u>% p/p</u>
25	Toltrazurilo	2,0
	Emodépsido	0,1
	Prazicuantel	1,0
	Butilhidroxianisol	0,1
	Dibehenato de glicerilo (Compritol 888ATO)	5,0
30	Ácido sórbico	0,08
	Aceite de girasol	hasta 100,0

Ejemplos biológicos**A. Efecto sobre nematodos en los cachorros de perro**

- 35 Para la determinación de la eficacia biológica de la suspensión contra nematodos, se infectaron artificialmente cachorros de perro con estados infecciosos de distintos nematodos (véase la tabla 1). Después de la estimación de una infección patente, se trataron los animales con la suspensión en distintas dosificaciones. Mediante análisis de heces, se estimó la regresión de la deposición de huevos, así como el número de gusanos excretados. 5 días después del tratamiento, se realizó un segundo tratamiento con un producto de referencia. Después, se llevaron a cabo además análisis de heces y se estimaron matemáticamente las eficacias.
- 40

Tabla 1

Número de animales	Nematodos	Dosificación de emodépsido (mg/kg de PC)	Eficacia (%)	Formulación
6 por grupo	<i>Uncinaria stenocephala</i>	0,25	99,6	Ej. 15 Emodépsido 0,1 % Toltrazurilo 2 %
		0,1	85,7	
		0,05	67,3	
6 por grupo	<i>Uncinaria stenocephala</i>	0,75	100	Ej. 16 Emodépsido 0,1 % Toltrazurilo 2 %
		0,5	100	
		0,25	100	
6 por grupo	<i>Toxocara canis</i>	0,05	50,5	Ej. 17 Emodépsido 0,1 % Toltrazurilo 4 %
		0,125	98,7	
		0,25	100	
8 por grupo	<i>Ancylostoma caninum</i>	0,25	94	Ej. 18 Emodépsido 0,05 % Toltrazurilo 2 %
		0,5	100	
13	<i>Ancylostoma caninum</i>	0,5	100	Ej. 19 Emodépsido 0,1 % Toltrazurilo 2 %

B. Efecto contra especies de *Isospora* en cachorros de perro

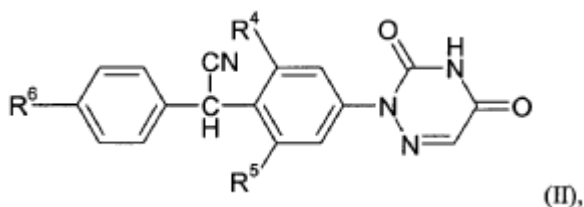
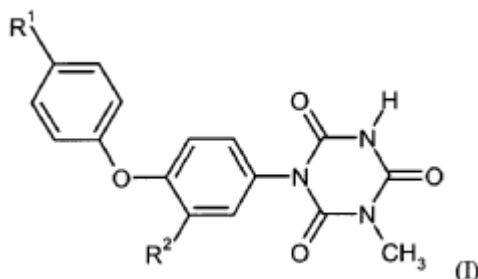
5 Para la determinación de la eficacia de la suspensión contra especies de *Isospora* en perros, se infectaron cachorros con ovoquistes infecciosos. Después de la estimación de una infección patente mediante análisis de heces, se trataron los cachorros con distintas dosificaciones y se estimó el éxito del tratamiento terapéutico frente a un grupo de control no tratado. Se estimó también en animales infectados naturalmente la eficacia terapéutica de la suspensión. Además, se estimó el éxito del tratamiento metafiláctico, en el que se trataron cachorros de perro de 3 a 6 días después de la infección antes de poder estimar una excreción de ovoquistes patente. El éxito del tratamiento se estimó mediante análisis de heces frente a un control no tratado.

Tabla 2

Número de animales	Especie de <i>Isospora</i>	Esquema de tratamiento	Dosificación de toltrazurilo (mg/kg de PC)	Eficacia (%)	Formulación
6 a 7 por grupo	<i>Isospora ohioensis comp.</i>	metafiláctico	10	>99	Ej. 20
		terapéutico	10	>99	Emodépsido 0,1 % Toltrazurilo 2 %
		terapéutico	20	>99	Ej. 21 Emodépsido 0,1 % Toltrazurilo 4 %
7	<i>Isospora canis</i>	terapéutico	10	>99	Ej. 20 Emodépsido 0,1 % Toltrazurilo 2 %
9 por grupo	<i>Isospora canis</i>	metafiláctico	10	99,8	Ej. 10
		terapéutico	10	96,9	Emodépsido 0,1 % Toltrazurilo 2 %

REIVINDICACIONES

- Preparaciones que contienen una triazina eficaz contra protozoos parasitarios con un tamaño de grano $d(90) \leq 15 \mu\text{m}$ y un ciclodepsipéptido antihelmíntico en una base oleosa.
- Preparación según la reivindicación 1, en la que la triazina es un compuesto de fórmulas (I) o (II)



en las que

- R^1 representa $R^3\text{-SO}_2\text{-}$ o $R^3\text{-S-}$,
 R^2 representa alquilo, alcoxilo, halógeno o $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ y
 R^3 representa haloalquilo,
 R^4 y R^5 representan independientemente entre sí hidrógeno o Cl y
 R^6 representa flúor o cloro,

así como sus sales fisiológicamente compatibles.

- Preparación según una de las reivindicaciones anteriores, en la que la triazina es toltrazurilo, ponazurilo o diclazurilo.
- Preparación según una de las reivindicaciones anteriores, en la que el depsipéptido cíclico es un octaciclodepsipéptido de 24 miembros.
- Preparación según la reivindicación 4, en la que el depsipéptido cíclico es emodépsido.
- Preparación según la reivindicación 4, en la que el depsipéptido cíclico es PF 1022.
- Preparación según una de las reivindicaciones anteriores, que contiene un espesante, particularmente un éster de glicerol.
- Preparación según la reivindicación 7, que contiene como espesante un diéster de glicerol con ácidos grasos $\text{C}_{12}\text{-C}_{24}$.
- Preparación según la reivindicación 8, que contiene como espesante dibehenato de glicerol.

10. Preparación según la reivindicación 9, que contiene:

- 2 – 4 % en peso de toltrazurilo
- 0,1 - 0,2 % en peso de emodépsido
- 2 – 5 % en peso de dibehenato de glicerilo
- 0,05 - 0,5 % en peso de butilhidroxitolueno
- 0,02 - 0,1 % en peso de ácido sórbico y
- hasta el 100 % en peso de aceite de girasol.

11. Uso de preparaciones según una de las reivindicaciones anteriores para la fabricación de medicamentos para combatir protozoos parasitarios y endoparásitos en personas o animales.
12. Preparación según una de las reivindicaciones anteriores para combatir protozoos parasitarios y endoparásitos en animales.