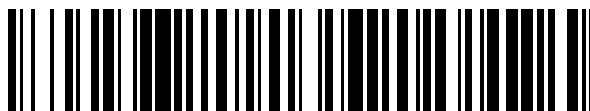


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 672**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.10.2009 PCT/US2009/059320**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.04.2010 WO2010042395**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2009 E 09793267 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017 EP 2331068**

54 Título: **Composiciones antihelmínticas de bencimidazol**

30 Prioridad:

08.10.2008 US 103675 P

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

19.06.2017

73 Titular/es:

**ZOETIS SERVICES LLC (100.0%)
10 Sylvan Way
Parsippany, NJ 07054, US**

72 Inventor/es:

**ALBRIGHT, ROBERT BRUCE;
LAWRENCE, MOSES COLUMBUS;
SABNIS, SHOBHAN SHASHIKANT y
RANJAN, SIVAJA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 617 672 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

Composiciones antihelmínticas de bencimidazol

Antecedentes de la presente invención

- 5 La Helmintiasis es una enfermedad muy frecuente que afecta a animales, particularmente animales de sangre caliente, provocando pérdidas económicas considerables. Son particularmente susceptibles a las infecciones ovejas, vacas, cabras, caballos y otros herbívoros domesticados. Se han descubierto muchos agentes antihelmínticos conocidos que poseen grados variables de eficacia en los helmintos particulares que provocan las infecciones. Determinadas clases de antihelmínticos tienen un espectro de actividad mayor o menor, es decir, los mismos son capaces de tratar infecciones que implican un intervalo más amplio o menor de parásitos.
- 10 Una clase particularmente útil de antihelmínticos son aquellos de las clases de avermectina y milbemicina, ejemplificadas por abamectina, ivermectina, doramectina, milbemicina D y moxidectina. Éstos tienen actividad frente a gusanos redondos parasitarios y también frente a algunos ectoparásitos, pero carecen de actividad frente a los cestodos y trematodos (gusanos trematodos).
- 15 La fasciola hepática es una enfermedad global que infecta principalmente vacas y ovejas pero que también puede desarrollarse en muchos otros animales incluyendo caballos, cerdos, cabras, conejos y, al menos en Australia, animales nativos tales como canguros y wombats. Los seres humanos también pueden infectarse con fasciola hepática. La fasciola hepática puede provocar pérdidas económicas graves. Las pérdidas globales debidas a la fascioliasis se estiman en más de tres mil millones de dólares americanos por año. En ovejas, la infección con fasciola hepática reduce la producción incluyendo el crecimiento de lana y la calidad de la lana, los porcentajes de natalidad y los índices de crecimiento de corderos. Las ovejas también pueden morir como resultado de la infección por fasciola hepática.
- 20 Los bencimidazoles, incluyendo triclabendazol, se conocen bien por su actividad antihelmíntica. El triclabendazol es un antihelmíntico particularmente útil, que tiene actividad principalmente cara a cara a trematodos, y particularmente contra fasciolas hepáticas. El triclabendazol se describe en la Patente de EE.UU. 4.197.307 y también se conoce como 5-cloro-6(2,3-diclorofenoxi)-2-metil-1H-bencimidazol. El triclabendazol es altamente eficaz contra fasciolas hepáticas en todas las fases de su ciclo de vida, incluyendo la fasciola inmadura temprana, la fasciola inmadura y la fasciola hepática adulta.
- 25 El documento FR 2 755 824 A1 desvela composiciones antihelmínticas veterinarias para la administración tópica que comprende un benzimidazol en solución verdadera en un medio que comprende un vehículo no acuoso, un co-disolvente no acuoso, un tensioactivo no iónico y un polímero.
- 30 Es deseable una combinación de principios activos antihelmínticos, que tuviera el espectro de actividad de las avermectinas/milbemicinas y triclabendazol. Sin embargo, las formulaciones de combinación exitosas deben proporcionar estabilidad física de la formulación durante un período de tiempo comercialmente razonable; estabilidad química de los ingredientes activos en la misma; mantener o superar el nivel de actividad farmacológica de los ingredientes activos individuales y ser administrables al animal en una forma de dosificación adecuada.
- 35 Es ventajoso tener formulaciones líquidas que contengan el principio o principios activos antihelmínticos y que sean fáciles de administrar al animal vertiéndolas sobre los lomos de los animales. Las formulaciones líquidas de los agentes terapéuticos pueden estar en forma de una solución o una suspensión. Debido a la naturaleza altamente insoluble del triclabendazol, ha sido difícil proporcionar formulaciones líquidas que contengan triclabendazol. Como resultado, las formulaciones antihelmínticas que contienen triclabendazol se han preparado habitualmente como suspensiones. Sin embargo, las formulaciones en suspensión tienen varias desventajas. Por su propia naturaleza, la materia particulada en una suspensión puede depositarse o sedimentar en el fondo del recipiente al dejarse reposar. Tal sedimentación también puede dar lugar a la formación de torta y la solidificación del sedimento dando como resultado una dificultad en la redispersión de la suspensión tras la agitación. La sedimentación provoca problemas adicionales ya que da como resultado diferencias en la concentración del agente activo en la formulación. Esto a su vez da lugar a dificultades en la determinación y obtención de la dosis eficaz y segura para el tratamiento de los animales. Las suspensiones también son menos capaces de ser absorbidas cuando se aplican por medio de administración por vertido.
- 40 Por estas razones, sería deseable proporcionar formulaciones líquidas por vertido, que contengan triclabendazol en forma de una solución, en lugar de en forma de una suspensión. Algunas veces se requieren soluciones para obtener biodisponibilidad suficiente. Las soluciones son preparaciones líquidas que contienen una o más sustancias químicas disueltas en un disolvente adecuado o mezcla de disolventes mutuamente miscibles. Sin embargo, las sustancias en las soluciones con frecuencia son más susceptibles a inestabilidad química que aquellas en estado sólido.
- 45 Cuando se formulan composiciones antihelmínticas, es necesario que las composiciones mantengan tanto la actividad química de los compuestos activos, como también la estabilidad física de la formulación. Esto permite que las composiciones se preparen mucho antes de su uso pretendido y también que tengan una vida útil en almacén
- 55

como un producto comercial.

Adicionalmente, una formulación líquida para vertido adecuada preferiblemente incluiría disolventes que tengan la capacidad de penetrar eficazmente la piel, haciendo de ese modo que el principio o principios activos antihelmínticos tengan mayor probabilidad de absorberse sistémicamente por el animal. Preferentemente, una formulación para vertido adecuada tendría un punto de congelación bajo y una tensión superficial baja para ayudar a la administración como un vertido y sería altamente repelente al agua para inhibir su arrastre del animal durante la lluvia u otra exposición al agua.

Sumario de la presente invención

La presente invención proporciona una composición antihelmíntica veterinaria que incluye al menos el 10 % p/v [preferentemente el 10-40 % p/v, por ejemplo, 15-25 % p/v] de un antihelmíntico de bencimidazol en un sistema de disolvente inmiscible en agua, que comprende un disolvente de lactona, un aceite esencial y un tensioactivo.

Adicionalmente, la presente invención proporciona una composición antihelmíntica veterinaria, que incluye el 10-40 % p/v y con preferencia aproximadamente del 15 % a aproximadamente el 25 % p/v de triclabendazol en un sistema disolvente inmiscible en agua, que comprende γ -hexalactona, 1,8-cineol y glicéridos caprílicos/cápricos de polietilenglicol.

También se proporciona un procedimiento para tratar parásitos en un animal homeotermo. El procedimiento incluye administrar al animal homeotermo una composición antihelmíntica veterinaria que incluye al menos el 10 % p/v [preferentemente el 10-40 % p/v, por ejemplo, el 15-25 % p/v] de un antihelmíntico de bencimidazol en un sistema disolvente inmiscible en agua, que comprende un disolvente de lactona, un aceite esencial y un tensioactivo.

La presente invención proporciona además un procedimiento para tratar parásitos en un animal homeotermo. El procedimiento incluye administrar al animal una composición antihelmíntica veterinaria que comprende al menos el 10 % p/v [preferentemente el 10-40 % p/v, por ejemplo, el 15-25 % p/v] de triclabendazol en un sistema de disolvente inmiscible en agua, que comprende γ -hexalactona, 1,8-cineol y glicéridos caprílicos/cápricos de polietilenglicol.

Adicionalmente, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar una composición veterinaria. El procedimiento incluye combinar un antihelmíntico de bencimidazol con un sistema disolvente inmiscible en agua, que comprende un disolvente de lactona, un aceite esencial y un tensioactivo.

Breve descripción de los dibujos

Las FIGURAS 1 a 4 son gráficos de la cantidad de sulfóxido de triclabendazol (el metabolito farmacológicamente activo de triclabendazol) presente en el plasma de vacas tratadas con composiciones de los Ejemplos 3 y 4 a los 14 días después del tratamiento.

Descripción detallada de la presente invención

La presente invención se refiere a composiciones veterinarias que incluyen un antihelmíntico de bencimidazol. Los bencimidazoles se usan para tratar enfermedades endoparasitarias en animales domésticos y se caracterizan por un espectro amplio de actividad y baja toxicidad. En una realización, la composición incluye un bencimidazol en combinación con otro compuesto antihelmíntico, tal como una lactona macrocíclica.

La composición antihelmíntica veterinaria comprende al menos el 10 % p/v de un antihelmíntico de bencimidazol en un sistema disolvente inmiscible en agua, que comprende un disolvente de lactona, un aceite esencial y un tensioactivo. En una realización, la composición es una composición para vertido.

En una realización, la composición antihelmíntica veterinaria incluye de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 25 % p/v de triclabendazol en un sistema disolvente inmiscible en agua, que comprende γ -hexalactona, 1,8-cineol y glicéridos caprílicos/cápricos de polietilenglicol.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sistema disolvente inmiscible en agua" se destina a significar un sistema no acuoso de tres o más disolventes, disolventes que cuando se combinan, son sustancialmente incapaces de mezclarse o de conseguir homogeneidad con el agua. En general, el sistema de disolvente inmiscible en agua tiene un nivel bajo de solubilidad en agua, por ejemplo la solubilidad de la mezcla de disolvente en agua es menos del 10 % p/p, especialmente menos del 5 % p/p.

La expresión "composición para vertido" y similares como se usan en el presente documento se destinan a significar una composición en la que una vía de administración particularmente preferida es la administración por vertido. Típicamente, las formulaciones "por vertido" se denominan de esa manera por que las mismas se vierten sobre los lomos de los animales, habitualmente desde la cruz hasta la base de la cola de los animales, tales como vacas, ovejas o caballos.

Como se usa en el presente documento, "bencimidazol" designa un compuesto veterinario de la familia química de bencimidazol tal como tiabendazol, cambendazol, parabendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, oxbendazol, albendazol, sulfóxido de albendazol, tiofanato, febantel, netobimina, triclabendazol, sales de los mismos o combinaciones de los mismos.

- 5 La expresión "lactona macrocíclica" como se usa en el presente documento designa un compuesto farmacéutico de la familia de compuestos de avermectina o milbemicina que incluyen avermectinas tales como ivermectina, abamectina o doramectina y milbemicinas tales como milbemicina D o moxidectina o combinaciones de los mismos.

Como se usa el presente documento, el término "p/p" designa peso/peso, el término "p/v" designa peso/volumen y el término "mg/kg" designa miligramos por kilogramo de peso corporal.

- 10 Como se ha descrito anteriormente, las composiciones pueden incluir un compuesto de bencimidazol en combinación con otro compuesto antihelmíntico, tal como una lactona macrocíclica. Es deseable administrar el compuesto de bencimidazol en combinación con una lactona macrocíclica para potenciar el espectro de parásitos a controlar. De forma ideal, las composiciones veterinarias que contienen tanto un bencimidazol como una lactona macrocíclica serían estables, biodisponibles y fáciles de administrar como un vertido.

- 15 Los bencimidazoles, cuando se usan en combinación con al menos un antihelmíntico adicional, tal como lactonas macrocíclicas o aminoacetónitrilos, ofrecen un control complementario de parásitos en animales homeotermos. Por ejemplo, triclabendazol es activo frente a fasciolas hepáticas pero sólo modestamente activo frente a gusanos redondos o ectoparásitos y la moxidectina (una lactona macrocíclica) es altamente activa frente a gusanos redondos y ectoparásitos, pero con actividad mínima como un fasciolicida. Adicionalmente, los depsipéptidos, tales como emodepsida y los aminoacetónitrilos, tales como monepantel, son activos frente a gusanos redondos.

- 20 De forma sorprendente, se ha descubierto que un compuesto de bencimidazol y una lactona macrocíclica pueden formularse como una solución transparente, homogénea, inmiscible en agua adecuada para administración por vertido a un animal homeotermo. Ventajosamente, la composición es auto-emulsionante de forma que el principio activo de bencimidazol permanece en solución y está biodisponible. La composición antihelmíntica es eficaz frente a todos los estadios de fasciola y tiene una penetración transdérmica excelente. Adicionalmente, la composición tiene una tensión superficial baja, buena repelencia al agua y un punto de congelación bajo, lo que son características deseables para una formulación para vertido.

- 25 Los bencimidazoles adecuados para su uso en la composición incluyen tiabendazol, cambendazol, parabendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, oxbendazol, albendazol, sulfóxido de albendazol, tiofanato, febantel, netobimina, triclabendazol y combinaciones de los mismos. En una realización preferida, en antihelmíntico de bencimidazol es triclabendazol. El triclabendazol es altamente eficaz frente a la fasciola hepática en todos los estadios de su ciclo de vida.

- 30 Los disolventes de lactona adecuados para su uso en composiciones antihelmínticas incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: γ -hexalactona, butirólactona, δ -hexalactona, γ -dodecalactona, δ -nonalactona, δ -decalactona, γ -decalactona y δ -dodecalactona y otras lactonas de alquilo y combinaciones de las mismas. El triclabendazol tiene una solvencia sorprendentemente buena en estas lactonas y lactonas similares y combinaciones. En una realización preferida, el disolvente de lactona es γ -hexalactona.

- 35 El componente oleaginoso de la composición es preferentemente un aceite esencial seleccionado de, pero no se limita a, los siguientes: 1,8-cineol (también conocido como Eucalyptol), 1,4-cineol, Euganol, aceite de limoneno, aceite del Árbol del Té, citronelol y combinaciones de los mismos. En una realización, el componente de aceite esencial es 1,8-cineol.

- 40 Los tensioactivos adecuados para su uso en la composición incluyen, pero no se limitan a, las siguientes clases de emulsionantes o tensioactivos: ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol glicerol, productos de la transesterificación del aceite de alcohol, ácidos grasos poliglicerizados, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, mono-, di- y triglicéridos y combinaciones de los mismos. También pueden ser preferibles los tensioactivos no iónicos.

- 45 En una realización preferida, el tensioactivo es una mezcla de mono, di y triglicéridos y mono y di ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol. Por ejemplo, un tensioactivo adecuado es Labrasol® (Gatterfossé, Saint-Priest, Francia), que está compuesto principalmente de ésteres de PEG y glicéridos con cadenas de acilo medio. Labrasol® también se conoce como glicéridos caprílicos/cápricos de PEG-8. Otro tensioactivo adecuado es glicéridos caprílicos/cápricos de PEG-6. Otros tensioactivos adecuados para uso en las composiciones son aquellos tales como monolaurato de polietilenglicol, dilaurato de polietilenglicol, monooleato de polietilenglicol, dioleato de polietilenglicol o aceite de coco de glicerina de polietilenglicol.

- 50 Como se ha descrito anteriormente, la composición puede opcionalmente incluir al menos un antihelmíntico además del compuesto de bencimidazol. En una realización, al menos un antihelmíntico adicional se selecciona de los siguientes: lactonas macrocíclicas, tetramisol, levamisol, depsipéptidos (por ejemplo, emodepsida), aminoacetónitrilos (por ejemplo, monepantel) y combinaciones de los mismos.

En una realización, la composición puede incluir una lactona macrocíclica o un aminoacetónitrilo. Las lactonas macrocíclicas adecuadas para su uso en la composición de la presente invención incluyen milbemicina D, avermectina, ivermectina, abamectina, doramectina, moxidectina y combinaciones de las mismas. Los aminoacetónitrilos incluyen monepantel. En una realización preferida, la composición incluye moxidectina.

- 5 Las cantidades eficaces de los compuestos antihelmínticos, tales como bencimidazol, lactona macrocíclica y/o compuestos de aminoacetónitrilo, pueden variar de acuerdo con la potencia de los compuestos, el procedimiento de aplicación, el animal hospedador, el parásito diana, el grado de infestación o similares. En una realización, un bencimidazol está presente en una cantidad de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 40 % p/v. En general, se prefieren cantidades de aproximadamente el 15-25 % p/v de un bencimidazol tal como triclabendazol y son adecuadas cantidades de aproximadamente el 0,01-2,0 % p/v, preferentemente el 0,5 % p/v de una lactona macrocíclica, tal como moxidectina.

- 10 La composición incluye un sistema de disolvente inmiscible en agua que comprende un disolvente de lactona, un aceite esencial y un tensioactivo. El disolvente de lactona puede estar presente en la composición en una cantidad de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 40 % p/v. El aceite esencial puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 50 % p/v. En una realización preferida, el aceite esencial está presente en una cantidad de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 35 % p/v. El tensioactivo está presente en una cantidad de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 60 % p/v. En una realización preferida, el tensioactivo está presente en una cantidad de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 50 % p/v.

- 20 Ventajosamente, la composición veterinaria proporciona administración fácil y biodisponibilidad eficaz de los ingredientes antihelmínticos. En consecuencia, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar parásitos en un animal homeotermo, que comprende administrar a dicho animal una composición que comprende al menos el 10 % p/v de un antihelmíntico de bencimidazol en un sistema de disolvente inmiscible en agua, que comprende un disolvente de lactona, un aceite esencial y un tensioactivo.

- 25 En una realización, el procedimiento de tratamiento incluye administrar al animal una composición antihelmíntica veterinaria que comprende aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 25 % p/v de triclabendazol en un sistema de disolvente inmiscible en agua, que comprende γ -hexalactona, 1,8-cineol y glicéridos caprílicos/cápricos de polietilenglicol.

- 30 En una realización de los procedimientos, el antihelmíntico de bencimidazol es triclabendazol. El triclabendazol puede estar presente en la composición administrada en una cantidad de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 40 % p/v.

- 35 En otra realización de los procedimientos, la composición administrada incluye además al menos un antihelmíntico adicional seleccionado de, pero no limitado a, los siguientes: lactonas macrocíclicas, tetramisol, levamisol, depsipéptidos, aminoacetónitrilos y combinaciones de los mismos. En una realización preferida, el antihelmíntico adicional es moxidectina. La moxidectina preferentemente está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 2 % p/v.

En una realización de los procedimientos, la composición incluye γ -hexalactona como el disolvente de lactona. El disolvente de lactona puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 40 % p/v.

- 40 En una realización adicional de los procedimientos, el componente de aceite esencial es 1,8-cineol. El aceite esencial puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 50 % p/v.

En otra realización más de los procedimientos, el tensioactivo es una mezcla de mono-, di- y triglicéridos y mono- y diésteres de ácidos grasos de polietilenglicol. El tensioactivo puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 60 % p/v.

- 45 En una realización, las composiciones pueden administrarse al animal como composiciones para vertido. Típicamente, una composición para vertido se administra a la piel del animal desde la cruz hasta la base de la cola.

Los animales homeotermos adecuados para el tratamiento en el procedimiento incluyen: cerdos, vacas, ovejas, caballos, cabras, camellos, búfalos de agua, burros, gamos, renos o similares, preferiblemente cerdos, vacas, caballos u ovejas.

- 50 En la práctica, la composición de la presente invención puede administrarse en tasas de dosis de mg de principio antihelmíntico activo por kg de peso corporal del animal hospedador. Los intervalos de dosis adecuados para su uso en el procedimiento de la presente invención variarán dependiendo del modo de administración, la especie y salud del animal hospedador, el parásito diana, el grado de infección o infestación, el hábitat de cría, la potencia del compuesto parasiticida adicional y similares.

La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar una composición veterinaria. El procedimiento incluye combinar i) un antihelmíntico de bencimidazol con ii) un sistema disolvente inmiscible en agua que comprende un disolvente de lactona, un aceite esencial y un tensioactivo. En una realización, dicha combinación comprende disolver el antihelmíntico de bencimidazol en una solución del tensioactivo para formar una solución de bencimidazol/tensioactivo y mezclar la solución de bencimidazol/tensioactivo con el aceite esencial y el disolvente de lactona para formar la composición.

En una realización, el procedimiento incluye además añadir al menos un antihelmíntico adicional a la composición. En una realización, al menos un antihelmíntico adicional es una lactona macrocíclica, un aminoacetonitrilo o una combinación de los mismos. En otra realización del procedimiento, puede añadirse un agente estabilizante a la composición. En una realización, el agente estabilizante es hidroxitolueno butilado (HTB).

Las lactonas macrocíclicas para su uso en el procedimiento de preparación incluyen milbemicina D, avermectina, ivermectina, abamectina, doramectina, moxidectina o combinaciones de las mismas, preferiblemente moxidectina.

Los aminoacetonitrilos adecuados para su uso del procedimiento de preparación incluyen monepantel.

Los bencimidazoles adecuados para su uso en el procedimiento de preparación incluyen tiabendazol, cambendazol, parbendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, oxibendazol, albendazol, sulfóxido de albendazol, tiofanato, febantel, netobimina, triclabendazol o combinaciones de los mismos, preferentemente triclabendazol.

Como será evidente para los expertos en la materia, cuando las composiciones de acuerdo con la presente invención van a usarse o van a prepararse para su uso, en medicina veterinaria, también pueden contener vehículos, agentes estabilizantes, agentes tampón, conservantes u otros excipientes adicionales bien conocidos en la técnica.

Para una comprensión más clara de la presente invención, se exponen los siguientes ejemplos más adelante en el presente documento. Estos ejemplos son simplemente ilustrativos y no deben comprenderse como que limitan el ámbito o los principios subyacentes de la presente invención de ninguna manera.

Ejemplos

Ejemplo 1 Procedimiento para preparar Composiciones Antihelmínticas

Una composición antihelmíntica veterinaria para vertido puede prepararse de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se añadió Labrasol (un tensioactivo) a un tanque de mezcla y el tensioactivo se calentó hasta aproximadamente 60 °C. A partir de entonces, se añadió triclabendazol al tensioactivo calentado. El calentamiento se interrumpió una vez que se formó una solución. Después se permitió que la solución se enfriara hasta aproximadamente 40 °C, tiempo después del cual se añadió 1,8-Cineol (un aceite esencial) al tanque de mezcla con mezcla continuada. Cuando la solución se había enfriado hasta aproximadamente 30 °C, se añadió γ -hexalactona con mezcla continuada. Después se añadió un estabilizante, tal como hidroxitolueno butilado (BHT), al recipiente de mezcla y se mezcló hasta la disolución. A partir de entonces, se añadió moxidectina y se mezcló hasta la disolución. La solución resultante se filtró a través de un cartucho de filtro de 2 μ m (Pall Corporation, East Hills, NY) y se envasó en botellas adecuadas para aplicaciones veterinarias por vertido.

Aunque lo anterior describe una realización preferida del procedimiento, está dentro de la consideración de la presente invención que los componentes pueden añadirse en un orden diferente. Por ejemplo, en otra realización, el disolvente de lactona se añade en primer lugar al tanque de mezcla, seguido de la adición del aceite esencial con mezcla continuada. A partir de entonces, se añade el antihelmíntico de benzamidazol, seguido del tensioactivo. Puede aplicarse calor para facilitar la formación de una solución en una o más etapas durante el procedimiento. Posteriormente, se permite que la solución se enfríe hasta aproximadamente 25-30 °C y después se añade el estabilizante y se mezcla hasta la disolución. Después se añade moxidectina u otro agente antihelmíntico adecuado y se mezcla hasta disolución. La composición resultante se filtra y se envasa de forma similar a como se ha descrito anteriormente.

Ejemplo 2 Composiciones Veterinarias para Vertido

La Tabla I a continuación ilustra diversas realizaciones de composiciones antihelmínticas representativas de la presente invención. Estas composiciones son adecuadas para administración como un vertido en animales homeotermos, tales como vacas, venados y/u ovejas.

Tabla I. Realizaciones de Composiciones Antihelmínticas

Componente	Composición A (% p/v)	Composición B (% p/v)	Composición C (% p/v)	Composición D (% p/v)
Triclabendazol	25,0	25,0	20,0	20,0
Moxidectina	0,42	0,42	0,5	0,5

(continuación)

Componente	Composición A (% p/v)	Composición B (% p/v)	Composición C (% p/v)	Composición D (% p/v)
BHT	0,5	0,5	0,5	0,5
γ -Hexalactona	c.s.p	34,0	c.s.p	34,0
1,8-Cineol	7,0	c.s.p	7,0	c.s.p
Laurato de PEG400	45,0	---	45,0	----
Labrasol	----	45,0	----	45,0

Ejemplo 3 Prueba de Fasciola

- 5 Se llevó a cabo una prueba con vacas infectadas con fasciola hepática a fin de comparar la eficiencia de realizaciones adicionales de la presente invención que contienen: i) moxidectina al 0,42 % p/v o el 0,5 % p/v y ii) triclabendazol al 15, 20 o 25 % con dos tratamientos diferentes y un control. La Tabla II a continuación proporciona realizaciones de las composiciones empleadas para el presente ensayo de fasciola.

Tabla II. Composiciones de Ensayo de Fasciola del Ejemplo 3

Componente	Composición E (% p/v)	Composición F (% p/v)	Composición G (% p/v)
Triclabendazol	15	20	25
Moxidectina	0,5	0,5	0,42
BHT	0,5	0,5	0,5
γ -Hexalactona	14,0	14,0	34,0
1,8-Cineol	29,0	29,0	c.s.p
Labrasol	c.s.p	c.s.p	45,0

10 Los animales se dividieron en doce grupos de tratamiento de ocho animales. Los animales en los Grupos 1 a 3 recibieron la Composición E. Los animales de los Grupos 4 a 6 recibieron la Composición F. Los animales en los Grupos 7 y 8 recibieron la Composición G. Los animales en Grupos 9 y 10 recibieron un fasciolicida comercial que contiene el 0,5 % p/v de abamectina y el 30 % p/v de triclabendazol. Los animales en el Grupo 11 recibieron una composición comercial que contiene el 0,5 % p/v de moxidectina para evaluar únicamente la eficiencia de nematodos. Los animales en el Grupo 12 no recibieron tratamiento. Todos los animales se infectaron experimentalmente con *Fasciola hepatica* el Día 0. Los tratamientos se realizaron los Días 28 (inmaduro temprano), el Día 42 (Inmaduro) y el Día 84 (Adulto). Las vacas se sacrificaron entre los Días 96 y 100 del estudio, cuando se realizaron los recuentos de fasciola. Las composiciones de tratamiento se administraron como un vertido en el lomo de los animales desde la cruz hasta la base de la cola.

15 Durante el ensayo de fasciola, se midió la cantidad de sulfóxido de triclabendazol (un metabolito activo de triclabendazol) presente en el plasma en los 14 días después del tratamiento usando análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa de acuerdo con procedimientos conocidos. La presencia de sulfóxido de triclabendazol en el plasma del animal indicaba que el fármaco precursor se estaba absorbiendo a través de la piel del animal y metabolizando por el hígado. A fin de tratar eficazmente la infección por fasciola hepática, se requiere que los antihelmínticos de triclabendazol alcancen su receptor específico dentro de la célula del parásito para ejercer su acción. Se realizaron recuentos de gusanos totales usando procedimientos bien conocidos en la técnica.

20 Las directrices usadas para evaluar la eficiencia de las composiciones antihelmínticas se describen en las siguientes referencias: World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP) 2º Edición de las directrices para evaluar la eficacia de antihelmínticos en rumiantes (bovino, ovino, caprino). I. B Wood y col., Veterinary Parasitology, 58 181-213 (1995); y Good Clinical Practices. VICH GL9. International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products.

25 Se determinó sulfóxido de triclabendazol en el plasma de los grupos de tratamiento, que recibieron las Composiciones E, F o G, así como aquellos grupos de tratamiento que recibieron el fasciolicida comercial. Sorprendentemente, se encontraron niveles más elevados del metabolito de sulfóxido en el plasma de animales tratados con la Composición F en una tasa de dosis de 20 mg/kg de triclabendazol, en comparación con el fasciolicida comercial en una tasa de dosis de 30 mg/kg de triclabendazol. Véanse las Figuras 1 y 2, que muestran los perfiles farmacocinéticos del sulfóxido de triclabendazol cuando el tratamiento se produjo el Día 28 para fasciolas tempranas inmaduras (Figura 1) o el Día 42 para fasciolas inmaduras (Figura 2). Aunque no se desea quedar ligado

a teoría alguna, es altamente probable que el sistema de disolvente utilizado en las presentes composiciones aumente la penetración en la piel del animal, haciendo que el principio activo tenga mayor probabilidad de absorberse y metabolizarse por el hígado.

5 Los resultados de eficacia de fasciola de la prueba se muestran en la Tabla III donde la eficacia del Grupo se calcula con respecto al grupo animal que no recibió tratamiento. En la Tabla III, "moxi", "tricla" y "Tx" son abreviaturas para "moxidectina", "triclabendazol" y "tratamiento", respectivamente. Un día de tratamiento de 28 días corresponde al tratamiento para fasciolas inmaduras tempranas de 4 semanas de edad. Un día de tratamiento de 42 días corresponde al tratamiento para fasciolas inmaduras de 6 semanas de edad. Adicionalmente, un día de tratamiento de 84 días corresponde a tratamiento para fasciolas adultas de 12 semanas de edad.

10 Tabla III Eficacias de Grupo de Animales

Grupo	Composición de Tratamiento	Tasa de Dosis	Día de Tx	Fase de la Fasciola	Eficacia (%)
1	E	Moxi 0,5 mg/kg + Tricla 15 mg/kg	28	Inmadura Temprana	77,8
2	E	Moxi 0,5 mg/kg + Tricla 15 mg/kg	42	Inmadura	92,5
3	E	Moxi 0,5 mg/kg + Tricla 15 mg/kg	84	Adulta	99,7
4	F	Moxi 0,5 mg/kg + Tricla 20 mg/kg	28	Inmadura Temprana	89,7
5	F	Moxi 0,5 mg/kg + Tricla 20 mg/kg	42	Inmadura	99,5
6	F	Moxi 0,5 mg/kg + Tricla 20 mg/kg	84	Adulta	99,8
7	G	Moxi 0,5 mg/kg + Tricla 30 mg/kg	28	Inmadura Temprana	92,4
8	G	Moxi 0,5 mg/kg + Tricla 30mg/kg	42	Inmadura	99,4
9	Comparativa (abamectina/tricla)	abamectina 0,5 mg/kg + Tricla 30 mg/kg	28	Inmadura Temprana	88,1
10	Comparativa (abamectina/tricla)	abamectina 0,5 mg/kg + Tricla 30 mg/kg	42	Inmadura	99,0

Los resultados presentados en la Tabla III muestran que las Composiciones E, F y G fueron eficaces frente a las fases de fasciola inmadura temprana, inmadura y adulta, mostrando las Composiciones F y G la mayor eficacia.

15 Adicionalmente, los resultados indican además que la composición F administrada en una tasa de dosis de 20 mg/kg de triclabendazol (Grupos 4-6), fue eficaz tanto frente a las fasciolas inmaduras tempranas como inmaduras como el fasciolicida comercial administrado en una tasa de dosis de 30 mg/kg de triclabendazol (Grupos 9-10).

Ejemplo 4 Sumario de los Resultados Obtenidos a partir de Otros Ensayos de Vacas

La Tabla IVa a continuación muestra las composiciones usadas en un estudio de nivel de plasma comparativo en vacas.

20 Tabla IVa

Componente	% P/V			Producto Comercial Comparativo
	AA	BB	CC	
Triclabendazol	20	20	20	Triclabendazol al 30% p/v Contiene el 0,5 % p/v de Abamectina
Moxidectina,	0,5	0,5	0,5	
BHT	0,5	0,5	0,5	
γ-Hexalactona	34	14	14	
Cineol	c.s.	29	45	
Labrasol	45	c.s.	c.s.	

25 La Figura 3 adjunta es un gráfico de la cantidad de sulfóxido de triclabendazol presente en el plasma de animales del ensayo en los 14 días después del tratamiento. Como se ha descrito anteriormente, la presencia de sulfóxido de triclabendazol en el plasma de animales indica que el triclabendazol se está absorbiendo a través de la piel del animal y metabolizando por el hígado. La Figura 3 adjunta resume las diferencias observadas entre las diferentes formulaciones mostradas en la Tabla IVa. Se observan los niveles de plasma equivalentes o mayores con las

formulaciones AA, BB y CC todas dosificadas a 20 mg/kg de triclabendazol (TBZ) en comparación con el producto comercial dosificado a 30 mg/kg de triclabendazol. Esto indica que las composiciones en la presente invención fueron más capaces de penetrar en la piel.

5 Otro ejemplo de la absorción transdérmica superior de la presente invención se indica en la Tabla IVb a continuación que muestra las composiciones usadas en otro estudio de fasciola comparativo.

Tabla IVb

Componente	% p/v			
	DD	EE	FF	GG
Triclabendazol	25	25	20	20
Moxidectina	0,42	0,42	0,5	0,5
BHT	0,5	0,5	0,5	0,5
γ-Hexalactona	c.s.	34	c.s.	34
Cineol	7	c.s.	7	c.s.
Laurato de PEG400	45	-	45	-
Labrasol	-	45	-	45

10 La Figura 4 adjunta es un gráfico de la cantidad de sulfóxido de triclabendazol presente en el plasma de vacas de la prueba de fasciola en los 14 días después del tratamiento. Como se ha descrito anteriormente, la presencia de sulfóxido de triclabendazol en el plasma del animal indica que el triclabendazol se está absorbiendo a través de la piel del animal y metabolizando por el hígado. La Figura 4 adjunta resume las diferencias observadas entre las diferentes formulaciones mostradas en la Tabla IVb. Las formulaciones DD y EE se dosificaron a 30 mg/kg, la dosis recomendada por el producto comercial, mientras que las Formulaciones EE y FF se dosificaron en la tasa de 20 mg/kg. Las formulaciones FF y GG superan el perfil farmacocinético en plasma del producto comercial con únicamente dos tercios de la dosis. Esto indica que las composiciones en la presente invención fueron más capaces de penetrar a través de la piel

Ejemplo 5 Estudios de Estabilidad

20 Se llevaron a cabo estudios de estabilidad para asegurar que una composición de acuerdo con la presente invención era estable. La Composición F del Ejemplo 3 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y se almacenó a temperatura ambiente (25 °C) o bien a 40 °C durante un periodo total de 6 meses. A la finalización de cada periodo de almacenamiento mostrado en la Tabla V a continuación, las muestras se ensayaron para determinar los niveles totales de moxidectina y triclabendazol.

Tabla V Resultados de Estudios de Estabilidad

	% p/v de Moxidectina		% p/v de Triclabendazol	
	25 °C	40 °C	25 °C	40 °C
Inicial	0,504	--	20,01	--
1 mes	0,498	0,498	19,86	19,97
3 meses	0,508	0,511	20,30	20,88
6 meses	0,494	0,486	19,92	19,89

25 Los resultados presentados en la Tabla V demuestran claramente que el triclabendazol permaneció en solución durante el almacenamiento. Además, tanto el triclabendazol como la moxidectina permanecieron estables y activos a lo largo del periodo completo de almacenamiento de 6 meses.

Ejemplo 6 Características Físicas

Las características físicas de la Composición F se midieron y los resultados se muestran en la Tabla VI a continuación.

Tabla VI Características Físicas

Característica Física	Composición F
Punto de Congelación, °C	-20
Viscosidad, cP	39,2

30

(continuación)

Característica Física	Composición F
Tensión Superficial, Dina/cm	36,3
Punto de inflamabilidad, °F	>150
Repelencia al Agua, % de lavado	1
Ángulo de contacto	0°

Los resultados de la Tabla VI indican que las características físicas de una composición de acuerdo con la presente invención proporcionan características ideales para su uso como una composición para vertido. En particular, la Composición F tiene un punto de congelamiento bajo (-20 °C), lo que ayuda con la administración por vertido. Adicionalmente, la tensión superficial baja de la Composición F permite que la composición se extienda fácilmente sobre el cuerpo del animal. Adicionalmente, la Composición F es altamente repelente al agua, lo que hace que la cantidad capaz de lavarse con la lluvia u otra exposición al agua sea baja, lo cual también es una característica deseable para una composición para vertido.

10 Ejemplo 7 Realizaciones Adicionales de Composiciones Antihelmínticas

La Tabla VII a continuación ilustra realizaciones adicionales de composiciones antihelmínticas representativas de la presente invención. Estas realizaciones se preparan de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que la composición se prepara sin moxidectina (Composición I) o se añade un agente antihelmíntico diferente a moxidectina, por ejemplo, abamectina (Composición J).

15 Tabla VII. Realizaciones Adicionales de Composiciones Antihelmínticas

Componente	Composición I (% p/v)	Composición J (% p/v)
Triclabendazol	20	20
Abamectina	0	0,5
BHT	0,5	0,5
γ -Hexalactona	14,0	14,0
1,8-Cineol	29,0	29,0
Labrasol	c.s.p	c.s.p

Ejemplo 8 Otras Realizaciones Adicionales de Composiciones Antihelmínticas

Otras realizaciones adicionales de composiciones antihelmínticas representativas de la presente invención se preparan de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 1 anterior, con la excepción de que se emplean disolventes de lactona distintos de γ -hexalactona. En particular, las composiciones se preparan con uno de los siguientes disolventes de lactona: butirilactona, δ -hexalactona, γ -dodecalactona, δ -nonalactona, δ -decalactona, γ -decalactona y δ -dodecalactona. Las cantidades adecuadas de triclabendazol, moxidectina, el agente estabilizante (por ejemplo, BHT), el aceite esencial (por ejemplo, 1,8-cineol), el tensioactivo (por ejemplo, Labrasol) y el disolvente de lactona son las mismas que se han descrito anteriormente. Se descubrió que el triclabendazol tiene una solvencia sorprendentemente buena en estos disolventes de lactona (véase la Tabla VIII a continuación) y lactonas similares y combinaciones de las mismas.

25 Tabla VIII Solubilidad de Triclabendazol en diversos disolventes de lactona:

Disolvente	Solubilidad de Triclabendazol (% p/p)
γ -hexalactona.	16,8
γ -butirilactona,	>18,0
γ -dodecalactona	11,8
γ -nonalactona,	16,7
δ -decalactona,	28,1
γ -decalactona,	15,2
δ -dodecalactona	21,5

REIVINDICACIONES

1. Una composición antihelmíntica líquida para verter veterinaria que comprende:
 - a) al menos el 10 % p/v de un antihelmíntico de bencimidazol; y
 - b) un sistema disolvente inmiscible en agua, que comprende un disolvente de lactona, un aceite esencial y un tensioactivo.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que el antihelmíntico de bencimidazol es triclabendazol.
3. La composición de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el triclabendazol está presente en una cantidad del 10 % al 40 % p/v.
4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el triclabendazol está presente en una cantidad del 15 % al 25 % p/v.
5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el disolvente de lactona se selecciona del grupo que consiste en γ -hexalactona, γ -butirolactona, δ -hexalactona, γ -dodecalactona, γ -nonalactona, δ -decalactona, γ -decalactona y δ -dodecalactona y combinaciones de las mismas.
6. La composición de la reivindicación 5, en la que el disolvente de lactona es γ -hexalactona.
7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el disolvente de lactona está presente en una cantidad del 10 % al 40 % p/v.
8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el aceite esencial se selecciona del grupo que consiste en 1,8-cineol, 1,4-cineol, Euganol, aceite de limoneno, aceite del Árbol del Té, citronelol y combinaciones de los mismos.
9. La composición de la reivindicación 8, en la que el componente de aceite esencial es 1,8-cineol.
10. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el aceite esencial está presente en una cantidad del 5 % al 50 % p/v.
11. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el aceite esencial está presente en una cantidad del 10 % al 35 % p/v.
12. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste en ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol glicerol, productos de la transesterificación del aceite de alcohol, ácidos grasos poliglicerizados, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, mono-, di- y triglicéridos y combinaciones de los mismos.
13. La composición de la reivindicación 12, en la que el tensioactivo es una mezcla de mono-, di- y triglicéridos y mono- y diésteres de ácidos grasos de polietilenglicol.
14. La composición de la reivindicación 13, en la que el tensioactivo son glicéridos caprílicos/cápricos de PEG-8 o glicéridos caprílicos/cápricos de PEG-6.
15. La composición de la reivindicación 12, en la que el tensioactivo es monolaurato de polietilenglicol, dilaurato de polietilenglicol, monooleato de polietilenglicol, dioleato de polietilenglicol o aceite de coco de glicerina de polietilenglicol.
16. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la que el tensioactivo está presente en una cantidad del 30 % al 60 % p/v.
17. La composición de la reivindicación 16, en la que el tensioactivo está presente en una cantidad del 40 % al 50 % p/v.
18. La composición de la reivindicación 1, que incluye al menos un antihelmíntico adicional seleccionado del grupo que consiste en lactonas macrocíclicas, tetramisol, levamisol, depsipéptidos, aminoacetonitrilos y combinaciones de los mismos.
19. La composición de la reivindicación 18, en la que la lactona macrocíclica es moxidectina.
20. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:
 - a) del 15 % al 25 % p/v de triclabendazol; y
 - b) un sistema disolvente inmiscible en agua que comprende γ -hexalactona, 1,8-cineol y glicéridos caprílicos/cápricos de polietilenglicol.

21. La composición de la reivindicación 20, que comprende además moxidectina.
22. La composición de la reivindicación 21, en la que la moxidectina está presente en una cantidad del 0,01 al 2 % p/v.
23. La composición de la reivindicación 22, en la que la composición se administra por vertido.
- 5 24. Un procedimiento de preparación de una composición veterinaria de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, comprendiendo dicho procedimiento:
- combinar i) un antihelmíntico de bencimidazol con ii) un sistema disolvente inmiscible en agua, que comprende un disolvente de lactona, un aceite esencial y un tensioactivo.
- 10 25. El procedimiento de la reivindicación 24, en el que dicha combinación comprende disolver el antihelmíntico de bencimidazol en una solución del tensioactivo para formar una solución de bencimidazol/tensioactivo; y mezclar la solución de bencimidazol/tensioactivo con el aceite esencial y el disolvente de lactona para formar la composición.
26. El procedimiento de la reivindicación 25, que comprende además añadir al menos un antihelmíntico adicional a la composición.
- 15 27. El procedimiento de la reivindicación 26, en el que al menos un antihelmíntico adicional es una lactona macrocíclica, un aminoacetonitrilo o una combinación de los mismos.
28. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27, que comprende además añadir un agente estabilizante a la composición.
29. El procedimiento de la reivindicación 28, en el que el agente estabilizante es hidroxitolueno butilado (BHT).

Figura 1

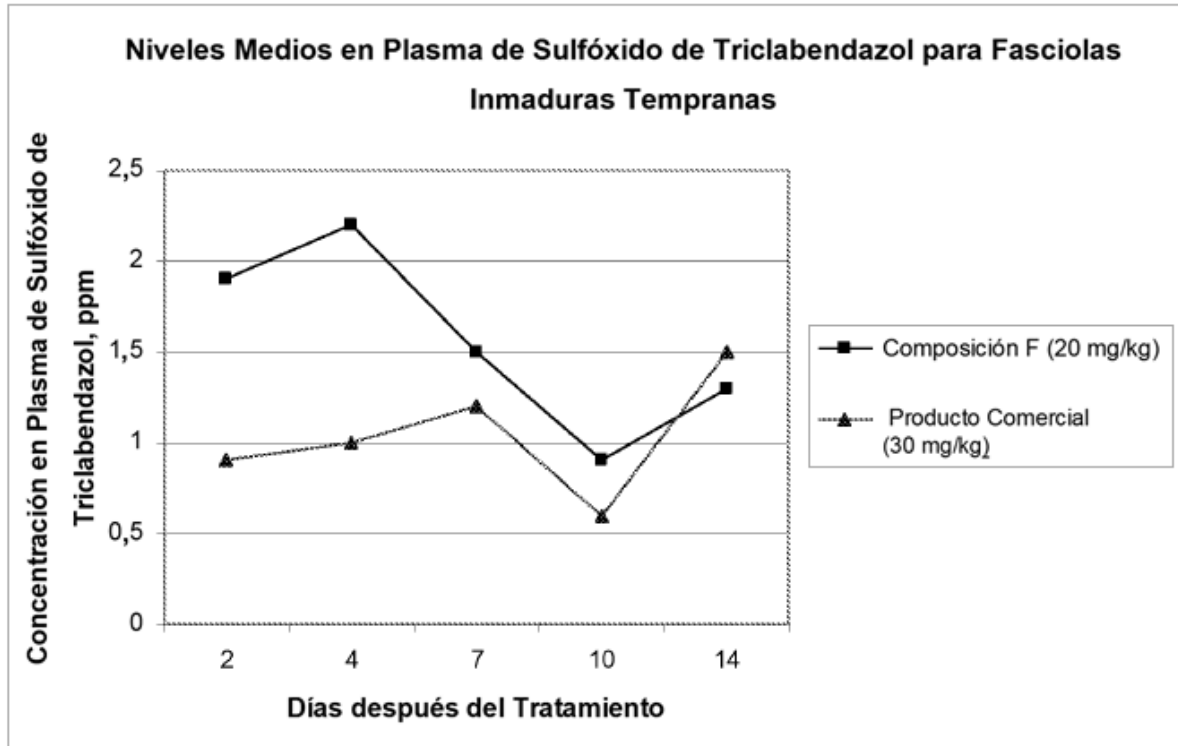


Figura 2

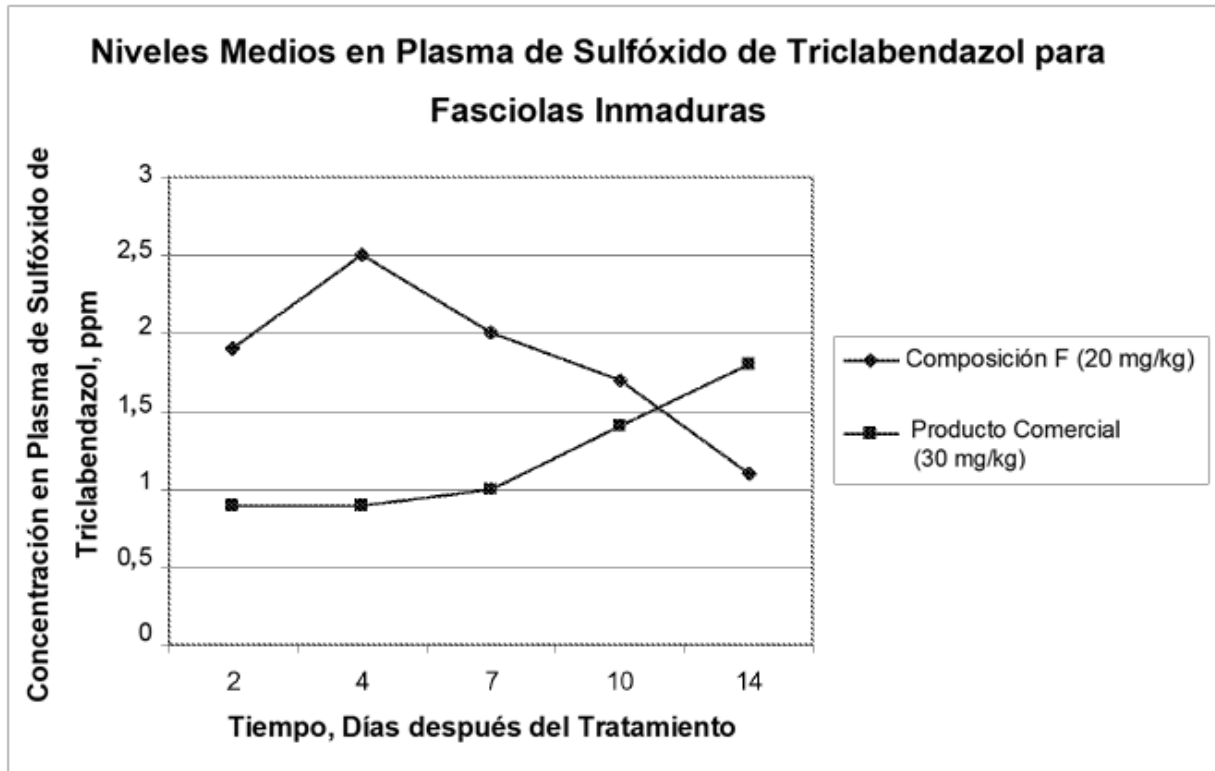


Figura 3

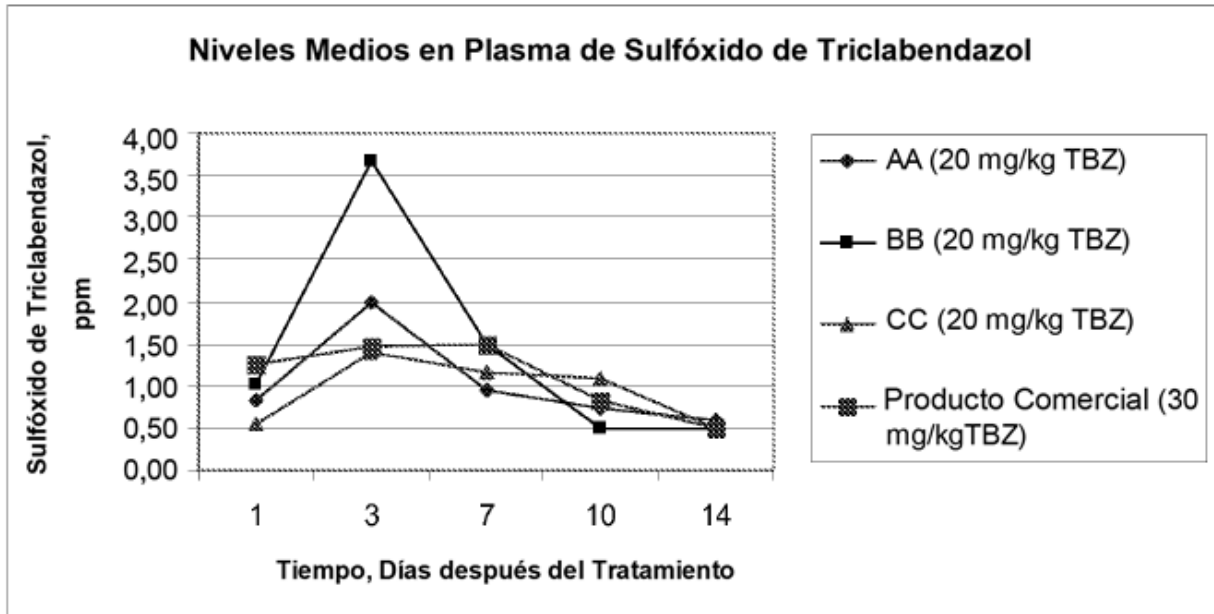


Figura 4

