

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 394**

51 Int. Cl.:

A61K 47/22 (2006.01)
A61K 38/15 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A01N 43/90 (2006.01)
A01N 43/84 (2006.01)
A01P 5/00 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.02.2006 PCT/EP2006/001759**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.09.2006 WO06094664**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2006 E 06707279 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2017 EP 1863535**

54 Título: **Agentes endoparasitcidas**

30 Prioridad:

11.03.2005 DE 102005011779

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

26.10.2017

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**KANIKANTI, VENKATA-RANGARAO y
TRÄUBEL, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 639 394 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

Agentes endoparasitcidas

- La presente invención se refiere a agentes que se pueden administrar externamente, que contienen emodépsido y praziquantel o epsiprantel así como 1,2-isopropilidenglicerol, a su preparación y a su uso para el tratamiento de endoparásitos.
- El principio activo antihelmíntico praziquantel (documento US P 4 001 411) y el principio activo relacionado estructuralmente epsiprantel (documento US P 4 661 489) se administran normalmente por vía oral, véanse por ejemplo los documentos DE-A-199 41 024, WO 98/03157, US 2002/0081292 A1 y WO 97/25976. En la administración por vía tópica de endoparasitcidas, el principio activo debe entrar a través de la piel en el torrente sanguíneo para alcanzar a los endoparásitos en cuestión. Debido a que el praziquantel y epsiprantel son poco adecuados para la administración por vía transdérmica, con estos principios activos no es usual la forma de administración por vía transdérmica en base a las dificultades esperadas. Se describe un agente para el tratamiento por vía dérmica de enfermedades verminosas con praziquantel en el documento EP-A-267 404. El uso de este agente está limitado sin embargo al gato, en el que la administración por vía transdérmica efectiva es por lo general esencialmente más fácil de conseguir que, por ejemplo, en perros.
- El documento WO 01/60380 (Phoenix Scientific, Inc.) divulga formulaciones parasitcidas para inyección o para el uso por vertido, que pueden contener un disolvente de pirrolidona, otro disolvente adicional y un principio activo parasitcida. En la extensa lista de principios activos se menciona entre otros también el praziquantel.
- El documento EP-A-1 308 163 (Wyeth) divulga agentes endoparasitcidas en forma de gel que contienen moxidectina, praziquantel, alcohol bencílico, etanol, dióxido de silicio coloidal, un tensioactivo y un aceite.
- El documento WO 95/23590 (Bomac Laboratories) divulga un procedimiento complicado para la preparación de agentes antihelmínticos para la administración por vía dérmica. Los agentes contienen un vehículo, un emulsionante, un aceite o un agente de dilución. Como principios activos se consideran sobre todo bencimidazoles, entre otros son de mencionar sin embargo también lactonas macrocíclicas y praziquantel.
- El documento WO 02/094288 describe un medicamento para animales, que contiene un derivado de avermectina-oxima, especialmente selamectina, en combinación con praziquantel. Se propone también la administración por vía tópica de formulaciones correspondientes que contienen un di(glicol C₂₋₄)mono(alquil C₁₋₄)éter y un disolvente compatible con la piel opcional.
- El depsipéptido cíclico PF1022 y su actividad frente a endoparásitos se conoce por el documento EP-A 382 173.
- Otros depsipéptidos cíclicos y su actividad endoparasitcida son objeto de las solicitudes de patente alemana EP-A 626 376; EP-A 626 375; EP-A 644 883.
- El emodépsido, depsipéptido cíclico antihelmínticamente efectivo, se conoce por el documento WO 93/19053.
- Agentes endoparasitcidas que contienen praziquantel o epsiprantel y depsipéptidos cíclicos se describen en el documento EP 662 326.
- Son objeto del documento WO 96/38165 agentes endoparasitcidas que contienen avermectina, ivermectina, milbemicina en combinación con depsipéptidos cíclicos así como dado el caso praziquantel o epsiprantel.
- Se describen agentes para la administración por vía dérmica que contienen depsipéptidos como, por ejemplo, emodépsido, entre otros en el documento WO 01/62268 así como en nuestra solicitud WO 05/055973.
- El documento WO2004/089239 describe formulaciones antihelmínticas veterinarias para la administración por vía tópica, que pueden contener como principio activo entre otros también praziquantel. Como uno de los varios disolventes adecuados se menciona en el documento también glicerinformal.
- El nivel de actividad y/o duración de actividad de los agentes ya conocidos es sin embargo, especialmente en determinados huéspedes, no completamente satisfactorios en todos los ámbitos de uso contra determinados organismos y/o en bajas concentraciones de uso.
- Debido a los múltiples requerimientos de los medicamentos modernos, por ejemplo nivel de actividad (por ejemplo, concentración en plasma del principio activo), duración de actividad, espectro de actividad, espectro de uso, toxicidad, combinación de principios activos, combinación con coadyuvantes de formulación y debido a la posible presencia de resistencias no se puede descartar nunca el desarrollo de nuevos medicamentos, y persiste una gran necesidad de nuevos agentes que aporten al menos en aspectos parciales ventajas frente a los agentes conocidos.
- Para posibilitar al dueño de animales una administración lo más sencilla posible de principios activos endoparasitcidas es además deseable proporcionar un agente que se pueda administrar externamente, en el que la administración externa en el marco de esta solicitud se entiende en general como administración sobre la piel o el

pelaje de animales.

Como se conoce por la bibliografía, moléculas con pesos moleculares >1000 u penetran de forma extraordinariamente mala con administración por vía tópica a través de la piel. Los péptidos o proteínas con pesos moleculares mayores penetran de forma especialmente mala (Cevc y col., *Advanced Drug Delivery Reviews* 18 (1996) 349 a 378; Bauer y col. *Pharmazeutische Technologie*, 1993, página 364, editorial Thieme; Gurny y col. *Dermal and Transdermal Drug Delivery*, 1993, página 131, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft). Sin embargo, la penetración con principios activos endoparasiticidas es requisito indispensable ya que éstos deben actuar contra endoparásitos, por ejemplo, en el tracto gastrointestinal.

Aunque en el estado de la técnica se propuso de forma aislada administrar por vía tópica praziquantel o depsipéptidos cíclicos, es conocido por el especialista en la técnica que estos principios activos son muy poco adecuados para este fin y que por tanto las formulaciones conocidas no son completamente satisfactorias, especialmente por ejemplo en las denominadas lombrices incrementadoras de dosis como el tricocéfalo *Trichuris vulpis* y/o la tenia *Taenia canis*.

Se encontró ahora un agente endoparasiticida que muestra con uso externo muy buena actividad contra un amplio espectro de endoparásitos y al mismo tiempo presenta una buena estabilidad.

Son objeto de la presente invención:

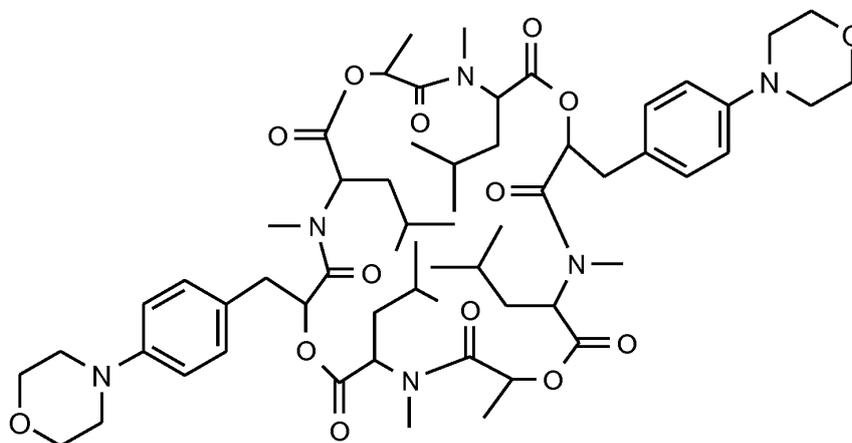
agentes que contienen como principios activos

- emodépsido así como
- praziquantel o epsiprantel

y como único disolvente 1,2-isopropilidenglicerol, presentando los agentes como máximo un contenido en agua del 1 % en peso.

Además es objeto de la invención un procedimiento para la preparación de tales agentes, en el que los principios activos se mezclan con el disolvente y dado el caso otros coadyuvantes.

La DCI emodépsido representa el compuesto con el nombre sistemático: ciclo[(R)-lactoil-N-metil-1-leucil-(R)-3-(p-morfolinofenil)lactoil-N-metil-1-leucil-(R)-lactoil-N-metil-1-leucil-(R)-3-(p-morfolinofenil)lactoil-N-metil-1-leucilo. El emodépsido está descrito en el documento WO 93/19053 y tiene la siguiente fórmula:



El praziquantel y epsiprantel son conocidos como principios activos contra endoparásitos desde hace tiempo (véase, por ejemplo, el documento US 4 661 489 para epsiprantel y el documento US 4 001 411 para praziquantel). Se pueden adquirir productos que contienen praziquantel en el mercado, por ejemplo, con la designación Droncit®. En el marco de esta invención se prefiere el uso de praziquantel.

De acuerdo con la invención se pueden usar tanto estereoisómeros puros como también mezclas de estereoisómeros. En tanto sea químicamente posible se puede plantear también el uso de sales farmacéuticamente aceptables. Además se pueden usar también profármacos de los principios activos en los agentes, en los que los principios activos propiamente dichos se liberan de éstos tras la administración de los profármacos.

Los agentes de acuerdo con la invención son adecuados, con una toxicidad en animales de sangre caliente ventajosa, para combatir endoparásitos patógenos que se presentan en hombres y en la tenencia de animales y cría de animales en animales de producción, cría, zoológico, laboratorio, investigación y de compañía. A este respecto son efectivos contra todos o alguno de los estadios de desarrollo de los parásitos así como contra tipos sensibles resistentes y normales. Mediante el combate de los endoparásitos patógenos se evitarán enfermedades, casos de

muerte y pérdidas de rendimiento (por ejemplo en la producción de pescado, leche, lana, pieles, huevos, miel y similares), de modo que mediante el uso de los principios activos es posible una tenencia de animales más económica y sencilla. A los endoparásitos patógenos pertenecen cestodos, trematodos, nematodos, acantocéfalos.

Con praziquantel o epsiprantel pueden combatirse sobre todo los siguientes endoparásitos:

- 5 Del orden de los pseudofilídeos, por ejemplo: *Diphyllobothrium* spp., *Spirometra* spp., *Schistocephalus* spp., *Ligula* spp., *Bothridium* spp., *Diphlogonoporus* spp.

- Del orden de los ciclofilídeos, por ejemplo: *Mesocestoides* spp., *Anoplocephala* spp., *Paranoplocephala* spp., *Moniezia* spp., *Thysanosoma* spp., *Thysaniezia* spp., *Avitellina* spp., *Stilesia* spp., *Cittotaenia* spp., *Andyra* spp., *Bertiella* spp., *Taenia* spp., *Echinococcus* spp., *Hydatigera* spp., *Davainea* spp., *Raillietina* spp., *Hymenolepis* spp.,
10 *Echinolepis* spp., *Echinocotyle* spp., *Diorchis* spp., *Dipylidium* spp., *Joyeuxiella* spp., *Diplopylidium* spp.

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

- De la subclase de los digéneos, por ejemplo: *Diplostomum* spp., *Posthodiplostomum* spp., *Schistosoma* spp., *Trichobilharzia* spp., *Ornithobilharzia* spp., *Austroilharzia* spp., *Gigantobilharzia* spp., *Leucochloridium* spp., *Brachylaima* spp., *Echinostoma* spp., *Echinoparyphium* spp., *Echinochasmus* spp., *Hypoderaeum* spp., *Fasciola* spp., *Fasciolides* spp., *Fasciolopsis* spp., *Cyclocoelum* spp., *Typhlocoelum* spp., *Paramphistomum* spp.,
15 *Calicophoron* spp., *Cotylophoron* spp., *Gigantocotyle* spp., *Fischoederius* spp., *Gastrothylacus* spp., *Notocotylus* spp., *Catantropis* spp., *Plagiorchis* spp., *Prosthogonimus* spp., *Dicrocoelium* spp., *Eurytrema* spp., *Troglorema* spp., *Paragonimus* spp., *Collyriclum* spp., *Nanophyetus* spp., *Opisthorchis* spp., *Clonorchis* spp., *Metorchis* spp., *Heterophyes* spp., *Metagonimus* spp.

- 20 Con emodépsido se pueden combatir sobre todos los siguientes endoparásitos:

Del orden de los enóplidos, por ejemplo: *Trichuris* spp., *Capillaria* spp., *Trichomosoides* spp., *Trichinella* spp.

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

- Del orden de los estrangilidos, por ejemplo: *Stronylus* spp., *Triodontophorus* spp., *Oesophagodontus* spp., *Trichonema* spp., *Gyalocephalus* spp., *Cylindropharynx* spp., *Poteriostomum* spp., *Cyclocercus* spp.,
25 *Cylicostephanus* spp., *Oesophagostomum* spp., *Chabertia* spp., *Stephanurus* spp., *Ancylostoma* spp., *Uncinaria* spp., *Bunostomum* spp.

- Globocephalus* spp., *Syngamus* spp., *Cyathostoma* spp., *Metastrongylus* spp., *Dictyocaulus* spp., *Muellerius* spp., *Protostrongylus* spp., *Neostrongylus* spp., *Cystocaulus* spp., *Pneumostrongylus* spp., *Spicocaulus* spp., *Elaphostrongylus* spp., *Parelaphostrongylus* spp., *Crenosoma* spp., *Paracrenosoma* spp., *Angiostrongylus* spp.,
30 *Aelurostrongylus* spp., *Filaroides* spp., *Parafilaroides* spp., *Trichostrongylus* spp., *Haemonchus* spp., *Ostertagia* spp., *Marshallagia* spp., *Cooperia* spp., *Nematodirus* spp., *Hyostrongylus* spp., *Obeliscoides* spp., *Amidostomum* spp., *Ollulanus* spp.

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

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

Del orden de los spiruridos, 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.,
40 *Litosomoides* spp., *Brugia* spp., *Wuchereria* spp., *Onchocerca* spp.

Del orden de los gigantorhynchida, por ejemplo: *Filicollis* spp., *Moniliformis* spp., *Macracanthorhynchus* spp., *Prosthenorchis* spp.

- Con el uso de combinaciones de principios activos adecuadas se pueden cubrir todo el espectro de endoparásitos anteriormente indicado. Se prefiere especialmente el uso de los agentes de acuerdo con la invención contra:
45 *Toxocara cati*, *Toxascaris leonina*, *Ancylostoma tubaeforme*, *Dipylidium caninum*, *Taenia taeniaeformis* y *Echinococcus multilocularis*.

A los animales de producción y de cría pertenecen mamíferos como, por ejemplo, bovinos, caballos, ovejas, cerdos, cabras, camellos, búfalos, arni, burros, conejos, gamos, renos, animales de pieles finas como, por ejemplo, visones, chinchillas, mapaches, aves como, por ejemplo, pollos, gansos, pavos, patos, avestruces.

- 50 A los animales de laboratorio y de investigación pertenecen ratones, ratas, cobayas, hámsteres dorados, perros y gatos

A los animales de compañía pertenecen perros y gatos.

El uso se puede realizar tanto de forma profiláctica como también terapéuticamente.

Se prefiere muy especialmente el uso en el gato.

5 Los agentes de acuerdo con la invención son preferiblemente fluidos, por ejemplo, suspensiones, emulsiones o especialmente soluciones. De acuerdo con la invención se usa como único disolvente 1,2-isopropilidenglicerol.

De forma sorprendente se ha mostrado que tales agentes de acuerdo con la invención que contienen el disolvente 1,2-isopropilidenglicerol - preferentemente en concentraciones de al menos el 60 % en volumen-, presentan en uso externo una actividad especialmente buena contra nematodos y cestodos, sin que se deban usar los denominados potenciadores de penetración, como se recomiendan normalmente en el estado de la técnica.

10 Para minimizar el riesgo de hidrólisis del 1,2-isopropilidenglicerol y para mejorar la estabilidad de las formulaciones claramente es recomendable mantener lo más bajo posible el contenido en agua de los agentes de acuerdo con la invención, normalmente el contenido en agua debería no ser superior al 1 % en peso, preferentemente no superior al 0,5 % en peso.

15 Un producto de hidrólisis del 1,2-isopropilidenglicerol es la acetona, cuya concentración en medicamentos debería estar tan bajo como fuera posible según prescripciones internacionales. Además la acetona puede influir en la absorción de principios activos en el cuerpo. El cambio de estas propiedades, por ejemplo, por hidrólisis del 1,2-isopropilidenglicerol durante el almacenamiento no es aceptable en un medicamento.

20 El contenido en disolvente de los agentes de acuerdo con la invención es normalmente del 60 al 96 % en peso, preferentemente del 70 al 90 % en peso, con especial preferencia del 80 al 90 % en peso, referido al peso total del agente preparado.

Puede ser ventajoso añadir a los agentes de acuerdo con la invención otros coadyuvantes usuales en la medicina veterinaria.

25 Son coadyuvantes preferentes, por ejemplo, estabilizadores de la oxidación como, por ejemplo, butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT) y ácido ascórbico. Estos se pueden usar, por ejemplo, en concentraciones del 0,1 % al 1 % en peso, preferentemente del 0,3 al 0,7 % en peso, referido al peso total del agente preparado.

Otros coadyuvantes preferentes son estabilizadores como, por ejemplo, ácidos orgánicos, especialmente ácido láctico. Estos se usan normalmente en cantidades del 1 al 5 % en peso, preferentemente del 1 al 3 % en peso, referido al peso total del agente preparado.

30 Los agentes de acuerdo con la invención pueden contener dado el caso también sinergistas u otros principios activos.

Las preparaciones listas para uso contienen los principios activos normalmente en concentraciones del 0,1 al 25 % en peso, preferentemente del 0,1 al 20 % en peso, en donde para el emodépsido se prefieren concentraciones del 0,5 al 5 % en peso, especialmente del 1 al 3 % en peso y para praziquantel o epsiprantel del 1 al 15 % en peso, especialmente del 5 al 10 % en peso.

35 Los agentes se preparan mediante mezcla de los componentes en las cantidades correspondientes en equipos adecuados, preferentemente se mezcla hasta que se produzca una solución clara.

40 En general se muestra como ventajoso dosificar los agentes de acuerdo con la invención de modo que por uso se administren de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100 mg del principio activo respectivo por cada kg de peso corporal. Se prefieren con emodépsido de 1 a 20 mg, especialmente de 1 a 10 mg de principio activo por cada kg de peso corporal y con praziquantel o epsiprantel de 5 a 50 mg, especialmente de 5 a 20 mg de principio activo por cada kg de peso corporal.

Ejemplo 1

100 g de solución se componen de:

45	7,94 g	praziquantel
	1,98 g	emodépsido
	87,58 g	1,2-isopropilidenglicerol
	2,00 g	ácido láctico
	0,50 g	butilhidroxianisol

50 El agente según el ejemplo 1 se mostró en estudios clínicos como muy efectivo contra infecciones por *Toxocara cati*, *Toxascaris leonina*, *Ancylostoma tubaeforme*, *Dipylidium caninum*, *Taenia taeniaeformis* y *Echinococcus multilocularis* en gatos.

REIVINDICACIONES

1. Agentes que contienen como principios activos
 - emodépsido así como
 - praziquantel o epsiprantel
- 5 y como único disolvente 1,2-isopropilidenglicerol, presentando los agentes como máximo un contenido en agua del 1 % en peso.
2. Agente según la reivindicación 1, **caracterizado porque** contiene como principios activos emodépsido y praziquantel.
3. Agente según una de las reivindicaciones anteriores con un contenido en disolvente del 60 al 96 % en peso, con respecto al peso total del agente acabado.
- 10 4. Agente según la reivindicación 3 con un contenido en disolvente del 70 al 96 % en peso, con respecto al peso total del agente acabado.
5. Agente según la reivindicación 4 con un contenido en disolvente del 80 al 90 % en peso, con respecto al peso total del agente acabado.
- 15 6. Procedimiento para la preparación de los agentes según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** los principios activos se mezclan con el disolvente y dado el caso con otros coadyuvantes.
7. Uso de emodépsido y praziquantel o epsiprantel para la preparación de agentes que contienen 1,2-isopropilidenglicerol como único disolvente, presentan un contenido en agua del 1 % en peso como máximo y son adecuados para el uso externo, para combatir endoparásitos.
- 20 8. Agente según una de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso para combatir endoparásitos.
9. Agente según la reivindicación 8 para su uso para combatir endoparásitos seleccionados de: *Toxocara cati*, *Toxascaris leonina*, *Ancylostoma tubaeforme*, *Dipylidium caninum*, *Taenia taeniaeformis* y *Echinococcus multilocularis*.
10. Agente según la reivindicación 8 para su uso para combatir endoparásitos en gatos.