

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 734 352**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61K 38/15 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2012 PCT/EP2012/075909**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013 WO13092558**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2012 E 12801761 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2019 EP 2793861**

54 Título: **Preparaciones que contienen emodépsido amorfo**

30 Prioridad:

21.12.2011 EP 11194878

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.12.2019

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)
Müllerstrasse 178
13353 Berlin , DE**

72 Inventor/es:

**KANIKANTI, VENKATA-RANGARAO;
LANGE, PETRA;
HAMANN, HANS-JÜRGEN y
KLEINEBÜDDE, PETER**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 734 352 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

Preparaciones que contienen emodépsido amorfo

La invención se refiere a preparaciones que contienen emodépsido amorfo en una matriz de polivinilpirrolidona, a productos farmacéuticos que contienen tales preparaciones y a su uso contra endoparásitos en animales o seres humanos.

El depsipéptido cíclico emodépsido, que tiene una actividad antihelmíntica, se conoce por el documento WO 93/19053. Ya se han descrito distintas formas de aplicación, por ejemplo extrudados a base de almidón (documento WO 02/00202) o como forma de dosis sólida con liberación retardada (WO 2009/135593 A2).

Kachi et al. (Jpn. J. Pharmacol. 77 (1998) 235-245) describe las formas cristalinas amorfas y polimorfas del ciclooctadepsipéptido PF1022A.

Schütte (tesis, Bonn 2004) describe "Untersuchungen zur Komplezierbarkeit von pharmazeutischen Wirkstoffen mit Amylose durch Extrusion mit Hochamylosestärken" [Estudios acerca de la complejidad de principios activos farmacéuticos con amilosa por extrusión con almidones con alto contenido de amilosa]. También se describen en el presente documento extrudados de emodépsido en donde se usó almidón como base.

El emodépsido es una sustancia farmacológica poco soluble con baja permeabilidad. La solubilidad en agua en el intervalo de pH 4 - 10 es de 5 - 7 mg/l.

Dichos principios activos tienen con frecuencia una baja biodisponibilidad. En consecuencia, hay una necesidad de preparaciones de emodépsido con biodisponibilidad mejorada.

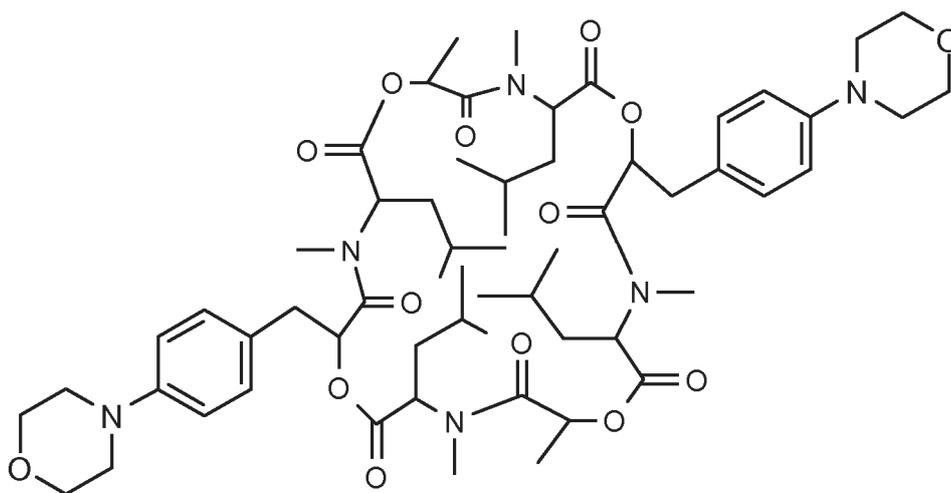
Ahora se halló que el emodépsido amorfo en matrices específicas tiene una mejor solubilidad en agua y una muy buena biodisponibilidad en comparación con el emodépsido cristalino.

La invención se refiere a preparaciones que contienen emodépsido en forma amorfa en una matriz de polivinilpirrolidona.

La invención también se refiere a productos farmacéuticos que contienen tales preparaciones.

La invención también se refiere al uso de las preparaciones de acuerdo con la invención o de los productos farmacéuticos que contienen las preparaciones de acuerdo con la invención para combatir los endoparásitos en seres humanos o animales.

El emodépsido INN 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 se describe en el documento WO 93/19053 y tiene la siguiente fórmula:



En principio, las preparaciones de acuerdo con la invención pueden contener otros principios activos.

Según la estructura, los principios activos pueden estar presentes en formas estereoisoméricas o como mezclas estereoisoméricas, por ejemplo, como enantiómeros o como un racemato. El principio activo emodépsido tiene un total de 8 átomos de C quirales - 4 unidades de leucina L, 2 unidades de ácido láctico D y 2 unidades de ácido poliláctico D. Sin embargo, la síntesis es anenatiosselectiva, de modo que el proceso de fermentación solo se genera

un enantiómero de PF1022A.

- 5 En las preparaciones de acuerdo con la invención, el emodépsido está presente en el estado amorfo. Amorfo significa que los átomos están presentes en una estructura no ordenada. En el caso de una sustancia cristalina o en zonas cristalinas, los átomos tienen tanto un orden de rango corto como un orden de rango largo. El material amorfo, por el contrario, solo tiene un orden de rango corto. El grado de cristalización del principio activo se puede determinar, por ejemplo, con ayuda de calorimetría diferencial dinámica o difracción por rayos X.

En el caso de una medición calorimétrica es la entalpía de fusión, es decir, la energía requerida para fundir los cristales, lo que se mide. Si el principio activo está presente en un estado completamente amorfo, no se puede medir ningún cambio en la entalpía endotérmica después de calentar.

- 10 Cuando se usa difracción por rayos X como el procedimiento de medición, se miden las distancias entre las cadenas moleculares. En el estado amorfo, no existen distancias regulares, que da como resultado una distribución amplia y ningún pico claro en el difractograma.

Otras posibilidades de comprobar el estado amorfo son la medición de la densidad, la difracción por rayos X, la espectroscopia infrarroja y la espectroscopia de resonancia nuclear.

- 15 En las preparaciones de acuerdo con la invención, una proporción de al menos el 50 % en peso, con preferencia de al menos el 70 % en peso, con preferencia especial de al menos el 80 % en peso, con preferencia muy especial de al menos el 90 % en peso del emodépsido está presente en el estado amorfo; basándose los porcentajes en la cantidad total de emodépsido.

En caso de duda, el contenido de emodépsido amorfo se determina por calorimetría diferencial dinámica.

- 20 El emodépsido está presente en una matriz de polivinilpirrolidona. Como "polivinilpirrolidona" se consideran tanto polivinilpirrolidonas puras como sus derivados o mezclas de polivinilpirrolidonas y derivados de polivinilpirrolidona.

Las polivinilpirrolidonas (povidonas, PVP) son polímeros hidrófilos disponibles en el mercado. A este respecto se pueden obtener distintos tipos de PVP. Los PVP con un peso molecular más bajo se emplean de modo convencional como aglutinantes para comprimidos. En un medio acuoso, las PVP se hinchan y erosionan.

- 25 Las polivinilpirrolidonas o derivados de polivinilpirrolidona empleados son preferentemente solubles en agua. En este sentido se trata por regla general de son polivinilpirrolidonas o derivados de polivinilpirrolidona lineales no reticulados.

Las polivinilpirrolidonas puras o derivados de polivinilpirrolidona empleados de acuerdo con la invención tienen usualmente un valor de K en el intervalo de 12 a 90, con preferencia de 12 a 30.

- 30 El valor de K de las polivinilpirrolidonas o los derivados de polivinilpirrolidona está en relación con la viscosidad y el peso molecular y se puede determinar por medio de procedimientos en sí conocidos. En caso de duda, se usará la información acerca del valor de K hallado en la European Pharmacopeia (Ph. Eur.).

Con preferencia, las polivinilpirrolidonas puras tienen un valor de K de 12 a 90, con preferencia especial de 12 a 25, con preferencia muy especial de 12 a 17.

- 35 Los derivados de polivinilpirrolidona son usualmente copolímeros de polivinilpirrolidona. En el caso de los copolímeros de polivinilpirrolidona, se usan con preferencia polímeros con un valor de K de 25-30.

Un derivado preferente de polivinilpirrolidona es copovidona (por ejemplo, Kollidon VA 64 de la empresa BASF). A este respecto se trata de un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo en la relación de 6:4 con un valor de K de aproximadamente 30.

- 40 La preparación contiene usualmente al menos el 50 % en peso, con preferencia al menos el 66 % en peso, con preferencia especial el 75 % en peso de polivinilpirrolidona.

Los detalles acerca de las polivinilpirrolidonas antes mencionadas, los derivados de polivinilpirrolidona y ciertas mezclas se pueden desprender del siguiente libro: V. Bühler, "Kollidon, Polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry", 9ª edición revista, BASF Pharma Ingredients, Alemania, 2008.

- 45 Al menos existen dos procedimientos en sí conocidos para producir las preparaciones de acuerdo con la invención: la coprecipitación de disolvente y la extrusión por fusión.

En el caso de la coprecipitación del disolvente, se disuelve emodépsido junto con el polímero en el disolvente y el disolvente luego se vuelve a remover, por ejemplo, a presión reducida y, opcionalmente, temperatura elevada. Son apropiados disolventes y mezclas disolventes en las que tanto el principio activo como el polímero se disuelven. Las sustancias que son apropiadas para las preparaciones de acuerdo con la invención son, por ejemplo, etanol, acetoneitrilo, metanol, acetona e isopropanol o sus mezclas. Los polímeros empleados en coprecipitación de

50

disolvente son preferentemente polivinilpirrolidonas con un valor de K de entre 12 y 30, con preferencia de entre 12 y 17, dado que es más fácil eliminar el disolvente de aquellos que de las polivinilpirrolidonas con un mayor valor de K.

5 En el caso de la extrusión por fusión, el principio activo se mezcla con el polímero y se transfiere a un extrusor. La temperatura de extrusión es inferior al punto de fusión del principio activo. En el caso del emodépsido, la extrusión puede tener lugar a entre 80 y 190 °C, con preferencia, a entre 140 y 180 °C.

10 El punto de fusión de la modificación termodinámicamente más estable del emodépsido es 192 °C. Durante la extrusión, el emodépsido se disuelve en el polímero y durante el enfriamiento se precipita en el estado amorfo. En general, las polivinilpirrolidonas preferentes son aquellas con una temperatura de transición vítrea baja de modo que no imponen un riesgo a la estabilidad del principio activo. Además, no debe ser demasiado baja para asegurar cierta estabilidad en almacenamiento. Los polímeros que se pueden recomendar son aquellos con una temperatura de transición vítrea de al menos 80 °C, pero marcadamente inferior al punto de fusión del emodépsido, es decir, 80 °C a 160 °C, con preferencia de 80 °C a 140 °C. La temperatura de transición vítrea de polivinilpirrolidona con un valor de K de 12 es de aproximadamente 90 °C y con un valor de K de 25 de aproximadamente 155 °C.

15 En el caso de extrusión por fusión, es posible añadir adicionalmente tensioactivos al sistema. Los tensioactivos que son apropiados en principio son tensioactivos pulverulentos o líquidos farmacéuticamente aceptables convencionales. Como ejemplos se mencionan: polioxietilenglicerol ricinoleato 35, macrogol glicerol hidroxistearato 40, pero también sales biliares, lecitinas y tensioactivos no iónicos tales como dodecilsulfato sódico. Además, se mencionan como ejemplos: el polisorbato 20, 60 u 80 así como poloxámeros.

20 Las preparaciones de acuerdo con la invención se pueden usar directamente per se o incluso se procesan con adición de otros adyuvantes. A este respecto, están presentes en forma de un gránulo o polvo, con preferencia después de una etapa de molienda, tanto para aplicación directa como para procesamiento.

“Productos farmacéuticos” en el sentido de la presente invención pueden ser las preparaciones propiamente dichas o incluso agentes que, además de las preparaciones, también contienen adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

25 Las formas farmacéuticas orales que son apropiadas son polvos, granulados, suspensiones, cápsulas o comprimidos, siendo preferentes los comprimidos.

Como posibles adyuvantes se mencionan: cargas, agentes deslizantes, lubricantes, disgregantes, tensioactivos, etc.

30 Las cargas que son apropiadas son cargas que se usan convencionalmente para preparaciones sólidas (por ejemplo, comprimidos), tales como, por ejemplo, almidones farmacéuticamente empleados, por ejemplo, almidón de patata, de trigo, de maíz y de arroz, diversos mono- y disacáridos, por ejemplo glucosa, lactosa y sacarosa, y los alcoholes de azúcar manitol y sorbitol. Los carbonatos coloidales tales como carbonatos de calcio, hidrógeno-carbonatos, cloruro de sodio, óxidos de aluminio, sílices, arcillas y fosfatos (en especial, fosfatos de calcio) también pueden ser empleados, siendo también posible combinar distintas cargas entre sí. Las cargas que tienen propiedades adicionales de unión seca que se usan son celulosas, con preferencia celulosa microcristalina. La cantidad total de carga/s es usualmente del 5-80 % (m/m), con preferencia del 10 al 70 % (m/m), con preferencia especial del 20 al 50 % (m/m).

35 Por otra parte, las preparaciones farmacéuticas sólidas de acuerdo con la invención, además de los principios activos y otros constituyentes antes mencionados, también pueden contener otros adyuvantes. Los agentes deslizantes que se usan son, por ejemplo, sílice coloidal, aceites vegetales hidrogenados, ácido esteárico, talco o sus mezclas, opcionalmente en cantidades de usualmente el 0,1 al 2 %, con preferencia del 0,5-1,5 % (m/m). Los lubricantes, tales como, por ejemplo, estearato de magnesio, están opcionalmente presentes en cantidades de usualmente el 0,3-2 % (m/m), con preferencia del 0,5 al 1,5 (m/m). Además, es posible añadir a la fórmula disgregantes tales como, por ejemplo, croscarmelosa sódica en cantidades de usualmente el 1-10 % (m/m). Sin embargo, también se pueden hallar mayores concentraciones tales como el 10-40 %. Los tensioactivos, por ejemplo, dodecilsulfato sódico, usualmente 0,1-1 % (m/m), con preferencia 0,5-1 % (m/m), se pueden añadir para mejorar la humectación. Otros tensioactivos que se pueden incorporar son los tensioactivos no iónicos polioxietilenglicerol 40 hidroxistearato 35, macrogol glicerol hidroxistearato 40, monooleato de sorbitano polioxilado, monoestearato de sorbitano, alcohol etílico, monoestearato de glicerol, estearato de polioxietilo y alquifenol propil glicol éter, los tensioactivos anfólicos N-lauril-β-iminodipropionato disódico y lecitina y los tensioactivos aniónicos laurilsulfato sódico, éter sulfato de alcohol graso y sales de monoetanolamina de éster ortofosfórico de mono/dialquilpoliglicol éter.

50 Para mejorar la palatabilidad, también se pueden añadir aromas y/o saborizantes a la fórmula.

Las preparaciones de acuerdo con la invención se pueden preparar, por ejemplo, mezclando o granulando los componentes y luego comprimiendo el producto hasta dar comprimidos. Se prefiere a este respecto el tableteado directo de los materiales de partida, es decir, que se mezclen todos los materiales de partida y que la mezcla se comprima directamente hasta dar comprimidos, sin ulteriores etapas de proceso como granulación o similares.

Las preparaciones de acuerdo con la invención o los productos farmacéuticos de acuerdo con la invención son

- apropiados para controlar endoparásitos patógenos que se hallan en seres humanos y en el mantenimiento de animales y la cría de animales en ganado, animales reproductores, animales de zoológico, animales de laboratorio, animales experimentales y mascotas, mientras que tienen una favorable toxicidad en especies de sangre caliente. Se pueden emplear contra todos los estadios de desarrollo o contra estadios de desarrollo individuales de las plagas y contra aislado de endoparásitos de sensibilidad normal y resistentes. Al combatir los endoparásitos patógenos, se pretende reducir la enfermedad, las muertes y el rendimiento reducido (por ejemplo, en la producción de carne, leche, lana, pieles, huevos, miel, etc.), de modo que se hace posible el mantenimiento de los animales más económico, más simple y más saludable al emplear los principios activos. Los endoparásitos patógenos incluyen +
- 5
10
15
20
25
30
35
40
45
- tales como *Platyhelmintha* (en particular *Monogenea*, *Cestoda* y *Trematoda*), *Nematoda*, *Pentastoma* y *Acanthocephala*. Como ejemplos se mencionan:
- Monogenea*: por ejemplo: *Gyrodactylus* spp., *Dactylogyrus* spp., *Polystoma* spp.
- Cestoda*: del orden *Pseudophyllidea*, por ejemplo: *Diphyllobothrium* spp., *Spirometra* spp., *Schistocephalus* spp., *Ligula* spp., *Bothridium* spp., *Diphlogonoporus* spp.
- Del orden *Cyclophyllida*, 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., *Echinolepis* spp., *Echinocotyle* spp., *Diorchis* spp., *Dipylidium* spp., *Joyeuxiella* spp., *Diplopylidium* spp.
- Trematoda*: de la clase *Digenea*, 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., *Calicophoron* spp., *Cotylophoron* spp., *Gigantocotyle* spp., *Fiscoederius* 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.
- Nematoda*: del orden *Trichinellida*, por ejemplo: *Trichuris* spp., *Capillaria* spp., *Trichomosoides* spp., *Trichinella* spp.
- Del orden *Tylenchida*, por ejemplo: *Micronema* spp., *Strongyloides* spp.
- Del orden *Rhabditina*, por ejemplo: *Strongylus* spp., *Triodontophorus* spp., *Oesophagodontus* spp., *Trichonema* spp., *Gyalocephalus* spp., *Cylindropharynx* spp., *Poteriostomum* spp., *Cyclococercus* spp., *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., *Neoststrongylus* spp., *Cystocaulus* spp., *Pneumoststrongylus* spp., *Spicocaulus* spp., *Elaphoststrongylus* spp., *Parelaphostrogylus* 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., *Hyoststrongylus* spp., *Obeliscoides* spp., *Amidostomum* spp., *Ollulanus* spp.
- Del orden *Spirurida*, por ejemplo: *Oxyuris* spp., *Enterobius* spp., *Passalurus* spp., *Syphacia* spp., *Aspicularis* spp., *Heterakis* spp.; *Ascaris* spp., *Toxascaris* spp., *Toxocara* spp., *Baylisascaris* spp., *Parascaris* spp., *Anisakis* spp., *Ascaridia* spp.; *Gnathostoma* spp., *Physaloptera* spp., *Thelazia* spp., *Gongylonema* spp., *Habronema* spp., *Parabronema* spp., *Draschia* spp., *Dracunculus* spp.; *Stephanofilaria* spp., *Parafilaria* spp., *Setaria* spp., *Loa* spp., *Dirofilaria* spp., *Litomosoides* spp., *Brugia* spp., *Wuchereria* spp., *Onchocerca* spp.
- Acanthocephala*: del orden *Oligacanthorhynchida*, por ejemplo: *Macracanthorhynchus* spp., *Prosthenorchis* spp.; del orden *Polymorphida*, por ejemplo: *Filicollis* spp.; del orden *Moniliformida*, por ejemplo: *Moniliformis* spp.
- Del orden *Echinorhynchida*, por ejemplo: *Acanthocephalus* spp., *Echinorhynchus* spp., *Leptorhynchoides* spp.
- 45 *Pentastoma*: del orden *Porocephalida*, por ejemplo: *Linguatula* spp.
- De acuerdo con una forma de realización preferente, las preparaciones de acuerdo con la invención o los productos farmacéuticos de acuerdo con la invención se emplean para combatir el gusano del corazón, *Dirofilaria immitis*.
- Los animales pueden ser peces, reptiles, aves o en particular mamíferos.
- 50 El ganado y los animales reproductores incluyen mamíferos tales como, por ejemplo, vacas, caballos, ovejas, cerdos, cabras, camellos, búfalos, monos, conejos, gamos, renos, animales de piel tales como, por ejemplo, visón, chinchilla, mapache, aves tales como, por ejemplo, gallinas, gansos, pavos, patos, avestruces, peces tales como trucha, salmón, carpa, perca, lucio, anguila.
- Los animales de laboratorio y los animales de experimentación incluyen ratones, ratas, conejillos de Indias, hámsteres dorados, perros y gatos.

Las mascotas incluyen perros y gatos.

De acuerdo con la invención se prefiere el uso en animales, pero en principio también es posible el uso en seres humanos.

La aplicación puede ser profiláctica o incluso terapéutica.

- 5 Las preparaciones de acuerdo con la invención con emodépsido amorfo tienen buena biodisponibilidad. Muestran una elevada concentración en plasma y buenos datos respecto del área debajo de la curva de concentración-tiempo de emodépsido en sangre.

Ejemplos

1. Coprecipitado preparado m el procedimiento del disolvente

- 10 Cuando se prepara un coprecipitado de disolvente, emodépsido y polivinilpirrolidona con un valor de K de 12, 17 o 25 se mezclan y se disuelven en etanol o en una mezcla disolvente de acetona e isopropanol. Después de disolver todo, la solución se transfiere a una lámina y el disolvente se destila a temperatura elevada y a presión reducida en un horno de secado al vacío. Después de ello, el coprecipitado así obtenido se raspa de la lámina y se muele. El polvo así obtenido se puede administrar ahora ya sea directamente, por ejemplo, se puede envasar en cápsulas o, después de procesar, en forma de comprimidos.
- 15

Se prepararon coprecipitados de las siguientes composiciones, donde las composiciones se convirtieron en cada caso en un peso teórico total de 100 g del coprecipitado. En cada caso, se prepararon tres composiciones con polivinilpirrolidona-12, -17 o -25 para cada ejemplo:

Ejemplo 1:

- 20 25 g de emodépsido
75 g de polivinilpirrolidona-12, -17 o -25
Isopropanol/acetona 1:1 (hasta disolver todo)

Ejemplo 2:

- 25 50 g de emodépsido
50 g de polivinilpirrolidona-12, -17 o -25
Isopropanol/acetona 1:1 (hasta disolver todo)

Ejemplo 3:

- 30 9,09 g de emodépsido
90,91 g de polivinilpirrolidona-12, -17 o -25
Isopropanol/acetona 1:1 (hasta disolver todo)

Ejemplo 4:

- 25 g de emodépsido
75 g de polivinilpirrolidona-12, -17 o -25
Etanol (hasta disolver todo)

35 Ejemplo 5:

- 33,33 g de emodépsido
66,67 g de polivinilpirrolidona-12, -17 o -25
Etanol (hasta disolver todo)

Ejemplo 6:

- 40 9,09 g de emodépsido
90,91 g de polivinilpirrolidona-12, -17 o -25
Etanol (hasta disolver todo)

2. Formulación de comprimidos:

- 45 Cuando se procesa el coprecipitado hasta dar comprimidos, se mezcla con los asistentes de compresión celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, sílice en alta dispersión, dodecilsulfato sódico y estearato de magnesio y se comprime hasta dar comprimidos.

La siguiente formulación de comprimidos se puede mencionar a modo de ejemplo:

Ejemplo 7: (un lote de 100 g está compuesto por)

21,3 g de coprecipitado de disolvente de acuerdo con el Ejemplo 1 con polivinilpirrolidona-12
 32 g de celulosa microcristalina
 42,6 g de croscarmelosa sódica
 0,8 g de dodecilsulfato sódico
 1,6 g de sílice en alta dispersión
 1,6 g de estearato de magnesio.

5

3. Coprecipitado preparado por extrusión por fusión

En el caso de la preparación que se produce por extrusión por fusión (coprecipitado extruido), emodépsido y el copolímero de polivinilpirrolidona (copovidona, por ejemplo, Kollidon VA 64 de la empresa BASF) se mezclan y se transfieren al extrusor. Si se requiere, un tensioactivo, por ejemplo, polioxietilenglicerol ricinoleato 35, se puede introducir por medio de una dosificación de líquido. Esta mezcla se extruye a 160 °C. La extrusión a 180 °C también es posible. Los extrudados resultantes de emodépsido/polivinilpirrolidona se enfrían y se muelen. Nuevamente, aquí el polvo se puede administrar como tal o se puede procesar hasta dar comprimidos.

10

Los coprecipitados extruidos de las siguientes composiciones se prepararon, mientras que las composiciones en cada caso se convertían en un peso teórico total de 100 g del coprecipitado extruido:

15

Ejemplo 8:

20 g de emodépsido
 70 g de copovidona
 10 g de polioxietilenglicerol ricinoleato 35

20

Ejemplo 9:

9,09 g de emodépsido
 80,91 g de copovidona
 10 g de polioxietilenglicerol ricinoleato 35

Ejemplo 10:

25

20 g de emodépsido
 80 g de copovidona

4. Formulación de comprimidos

La preparación que se obtiene por extrusión por fusión también se puede procesar de la misma manera hasta dar comprimidos. Un ejemplo que se puede mencionar es la siguiente mezcla de comprimidos:

30

Ejemplo 11 (un lote de 100 g compuesto por):

25,3 g de coprecipitado extruido de acuerdo con el Ejemplo 8
 30,4 g de celulosa microcristalina
 40,5 g de croscarmelosa sódica
 0,8 g de dodecilsulfato sódico
 1,5 g de sílice en alta dispersión
 1,5 g de estearato de magnesio.

35

Ejemplo biológico

A. Estudio en la farmacocinética:

Los comprimidos del Ejemplo 7 (con 10 mg de emodépsido y un peso total de 187,5 mg) se administraron a 10 perros y los comprimidos del Ejemplo 11 (con 10 mg de emodépsido y un peso total de 197,5 mg) se administraron a 4 perros, en cada caso, por vía oral. A modo comparativo, se administró una solución de solcetal de emodépsido (10 % m/m) a 4 perros, en cada caso, por vía oral. Para todas las formulaciones, la dosis era de 1 mg/kg de peso corporal. Después de ello, se extrajo sangre de los perros a intervalos regulares de hasta 72 h después de la aplicación. Los valores de la máxima concentración del nivel en plasma $C_{máx}$ se mejoraron notablemente usando el principio activo en el estado amorfo: de 93 µg/l en el caso de la solución de solcetal de emodépsido a 187 µg/l para comprimidos del Ejemplo 11 y 246 µg/l para comprimidos del Ejemplo 7. Los valores de AUC(0-24 h) eran en vez de 508 µg/l en el caso de la solución, de 825 µg/l para los comprimidos del Ejemplo 11 y de 1129 µg/l para los comprimidos del Ejemplo 7, respectivamente.

40

45

REIVINDICACIONES

1. Preparación que contiene emodépsido en forma amorfa en una matriz de polivinilpirrolidona.
2. Preparación de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada porque** una proporción de al menos el 50 % en peso del emodépsido está presente en estado amorfo, estando referido el porcentaje a la cantidad total de emodépsido.
3. Preparación de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada porque** la matriz de polivinilpirrolidona contiene polivinilpirrolidona o sus derivados, que presenta un valor de K de 12 a 30.
4. Preparación de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada porque** el derivado de polivinilpirrolidona es copovidona.
5. Preparación de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizada porque** la copovidona es un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo en la relación 6:4 con un valor de K de aproximadamente 30.
6. Preparación de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene adicionalmente un tensioactivo.
7. Preparación de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada porque** es un extrudado de fusión.
8. Preparación de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada porque** es un coprecipitado.
9. Producto farmacéutico que contiene una preparación de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores así como adyuvantes farmacéuticamente aceptables.
10. Preparación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8 para el uso para combatir endoparásitos en seres humanos o en animales.
11. Preparación de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizada porque** los endoparásitos son helmintos del grupo de los nemátodos.
12. Preparación de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizada porque** los endoparásitos son nemátodos seleccionados del grupo del orden Trichinellida, Tylenchida, Rhabditina, Spirurida.
13. Preparación de acuerdo con las reivindicaciones 10 u 11, **caracterizada porque** los nemátodos están seleccionados del grupo de los Trichuris spp., Trichinella spp., Strongyloides spp., Ancylostoma spp., Enterobius spp., Ascaris spp., Toxascaris spp., Dracunculus spp., Loa spp., Brugia spp., Wuchereria spp., Onchocerca spp.
14. Preparación de acuerdo con la reivindicación 10 para el uso para combatir *Dirofilaria immitis*.
15. Uso de una preparación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8 para la producción de un producto farmacéutico.
16. Uso de acuerdo con la reivindicación 15 para la producción de un producto farmacéutico para combatir endoparásitos en seres humanos o en animales.
17. Uso de acuerdo con la reivindicación 16, siendo los endoparásitos *Dirofilaria immitis*.