



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

02
PCT

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevos

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-137282-00000-0000

Fecha: 2010-11-04 16:24:17

Dep. 2020 DIR NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 55

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT- FASE NACIONAL

10-137282

21. EXPEDIENTE No.

22. TITULO **FORMULACIÓN DE MEDICAMENTO SÓLIDA CON
LIBERACIÓN RETARDADA**

CLASIFICACION
INTERNACIONAL

SOLICITANTES **BAYER ANIMAL HEALTH GMBH**

DOMICILIO **LEVERKUSEN, ALEMANIA**

APODERADO **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

Bogotá, D.C.,

titul. C
07-12-2010

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



FORMULARIO ÚNICO D

No. 10-137282- -00000-0000

Fecha: 2010-11-04 16:24:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

ENTRADA EN FASE NACIONAL

2	☒ SOLICITUD DE: Patente de Inven BEDDIES, Gerald; y SCHMIDT, Axel		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capítulo I		☐ Capítulo II		
3	SOLICITANTE (71)	Nombre: BAYER ANIMAL HEALTH GMBH Dirección: 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA Nacionalidad o domicilio: LEVERKUSEN, ALEMANIA Lugar de Constitución: LEVERKUSEN, ALEMANIA Teléfono: Fax: E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. NIT C.E. Otro Cual: _____ Número:	
4	REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS Dirección: Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202 BOGOTA D.C., COLOMBIA Teléfono: 2444096 Fax: 2442496 E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. <input checked="" type="text"/> NIT C.E. Otro Cuál Número: 19.270.955 T.P. 43.308 C.S.J. BOGOTA	
5	INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Dirección: VER HOJA ANEXA Nacionalidad o Domicilio:		
6	PCT '(86) Solicitud Internacional No. PCT/EP09/002951 Publicacion Internacional No. WO 2009/135593 A2		Fecha: 23 - 04 - 09 Fecha: 12 - 11 - 09	
7	Título (54) <u>Cambio TITULO</u> <u>FORMULACIÓN DE MEDICAMENTO SÓLIDA CON LIBERACIÓN RETARDADA</u> <u>PREPARACIÓN DE COMPRIMIDO CON LIBERACIÓN RETARDADA QUE CONTIENE</u> <u>POLIVINILPIRROLIDONAS Y PRINCIPIO ACTIVO</u>			
Clasificación internacional (51) <u>A61K 9/22 - A61K 31/4152 - A61K 31/495 - A61K 31/662</u> <u>A61K 31/7048 - A61K 38/10</u>				
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>DE</u>	(32) Fecha <u>07/05/2008</u>	(31) Número de Solicitud <u>10 2008 022 520.7</u>
9	Comprobante de pago No.		Fecha:	
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.				

INVENTORES

- 1) **KANIKANTI, Venkata-Rangarao** ✓✕
Quettinger Str.24 A,
51381 Leverkusen, ALEMANIA
Nacionalidad: India
- 2) **BACH, Thomas** ✓✕
Oberheidterstr.65,
42349 Wuppertal, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 3) **TRÄUBEL, Michael** ✓✕
Scharnhorststr.5,
50733, Köln, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 4) **ALTREUTHER, Gertraut** ✓✕
Hedwigstr. 25,
42105 Wuppertal, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 5) **REHAGEN, Martina** ✓✕
Schönenberg 13,
53797 Lohmar, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 6) **SCHMIDT, Axel** ✓✕
Ludgerweg 39,
42329 Wuppertal, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12X12 cm.
- ☐ De ser el caso, información de otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas total o parcialmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional, Nuevas Reivindicaciones
- ☐ Otros: Informe de Búsqueda de Antecedentes Internacional junto con la traducción
- ☒ Publicación Internacional No. WO 2009/135593 A2

FIGURA CARACTERISTICA

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

FIRMA:

C.C. 19.270.955 BOGOTÁ T.P. 43.308 C.S.J.

Marcas - Patentes
Modelos - Diseños
Nombres Comerciales - Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA - ICA
Acciones Judiciales - Administrativas
Derecho Comercial - Industrial
Asesoría - Contratos - Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores - Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. 22 Park Way No. 37 - 31 Of. 202
Tels. (571) 2444096 - 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com

Miembros ACPI - ASIPI - AIPPI

The Undersigned José Antonio Hernández Rodríguez, citizen, adult and living in Spain, in my position of legal Representative of the company with headquarters in which was initially incorporated at Japan, grant ample an sufficient power of attorney to: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS and/or CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS, attorneys, adults, residing in Bogotá (Colombia), so that on our behalf and representation, carry out in Colombia and in any other Countries all types of errands an especial procedures for the registration and renewal of all kinds of Product and Service trademarks, deposits of name and commercial logotype, industrial models and drawings, invention patents, utility models, Integrated circuits, name of domain, Copyrights, plant varieties, agricultural, veterinary and sanitary registries, capacity certificates, renewal, modification, transfer, assignment and expansions and to be responsible as general attorneys, for the supervision of all matters related to industrial and Intellectual property, being empowered to present and withdraw objections, to present appeals, to request testimonies, to receive documents, to pay legal fees, to approve exploitations, to agree on transactions on trademark agreements with third parties of legal entities, to abandon action, to substitute and to carry out all the necessary actions before any administrative authority of the aforementioned purposes' in the event that such procedures shall be transferred unto a judicial field, the legal representatives are authorized to act as plaintiff or defendant before the competent authorities, having an ample power to settle, to submit to arbitration, to waive, to present appeals and all other necessary special faculties.
For that purpose, I kindly request to gran ample powers to our attorneys, who shall be able to exercise the functions independently or collectively.
The present power of attorney revokes and cancels any other previous powers of attorney given by the Company in the territory of the Colombian Republic.
Sincerely,

ID Card No. == issued in ==

Please, submit to a public deed by public notary

Notarial Certificate:

The undersigned Notary Public certifies that the preceding signature reading Jose Antonio Hernández Rodríguez is authentic: that signer is (Authorised signatory) of Bayer Animal Health GmbH and that he is empowered to grant this power, and that said Company exists and is duly organized in accordance with the laws of Leverkusen, Alemania.
All the foregoing facts are know to the Notary due to his having examined the respective documents to wich he, the Notary, attests.
Granted and signed, at _____ on _____ 2.0 _____
Notary Public.

This Power of Attorney should be authenticated with the filed Notarial certificate and legalized by Apostille or by the Colombian Consulate.

Atentamente se dirige a Usted José Antonio Hernández Rodríguez, ciudadano español, mayor de edad y vecino de Madrid, ES, para manifestarle que en mi condición de Representante legal de la firma **Bayer Animal Health GmbH** domiciliada en 51368 Leverkusen, Alemania, y constituida inicialmente en Alemania, confiero poder general, amplio y suficiente a los Dres. JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS, y/o CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS, Abogados, mayores y vecinos de Bogotá, D.C. (Colombia), para que en nuestro nombre y representación adelanten en Colombia y en otros países toda clase de diligencias y procedimientos especiales para el Registro y Renovación en su Despacho, de toda clase de Marcas de Producto y Servicio, Depósitos de Nombre y Enseña Comercial, Diseños Industriales y Patentes de Invención, Patentes modelo de Utilidad, Esquemas de Circuitos integrados, Nombres de dominio, Derechos de Autor, Variedades vegetales, registros agrícolas, veterinarios y sanitarios, certificados de capacidad, renovación, modificación, traspaso y ampliación de los mismos y atiendan como Apoderados generales todo asunto referente a la Propiedad Industrial e intelectual, quedando facultados para presentar y retirar Oposiciones, interponer recursos, solicitar testimonios, recibir documentos, cancelar costos legales, probar explotaciones, aceptar transacciones, llegar a acuerdos marcarios con terceras personas o entidades jurídicas, desistir, sustituir y hacer cuanto fuere necesario ante cualquier autoridad administrativa para los fines arriba indicados; y en caso de que el procedimiento debiera pasar a conocimiento judicial, quedan facultados para actuar como demandantes o demandados ante los Jueces que sean competentes, con poder amplio, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, interponer recursos y con todas las demás facultades especiales que fueren necesarias.
Con éste objeto, luego le confieran personería suficiente a nuestros Apoderados quienes podrán obrar en forma conjunta o independiente e incluso sustituir el presente poder.
Atentamente,

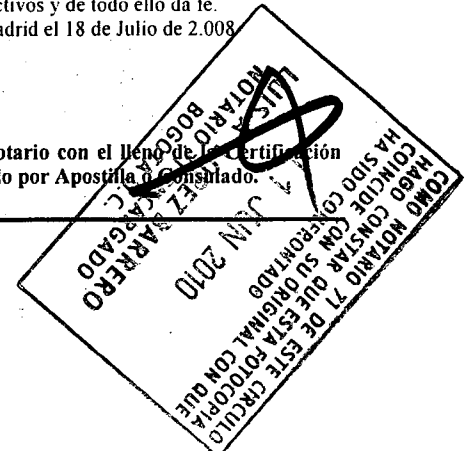
3371530Y Madrid
DNI expedido en

Certificación Notarial:

El infrascrito Notario Público certifica que la firma que antecede y dice Jose Antonio Hernández Rodríguez es auténtica: que el firmante es (Firmante Autorizado) de Bayer Animal Health GmbH, que tiene facultad para otorgar este poder y que dicha compañía existe y está debidamente organizada de conformidad con las Leyes de Leverkusen, Alemania.
Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.
Dado y firmado en Madrid el 18 de Julio de 2.008

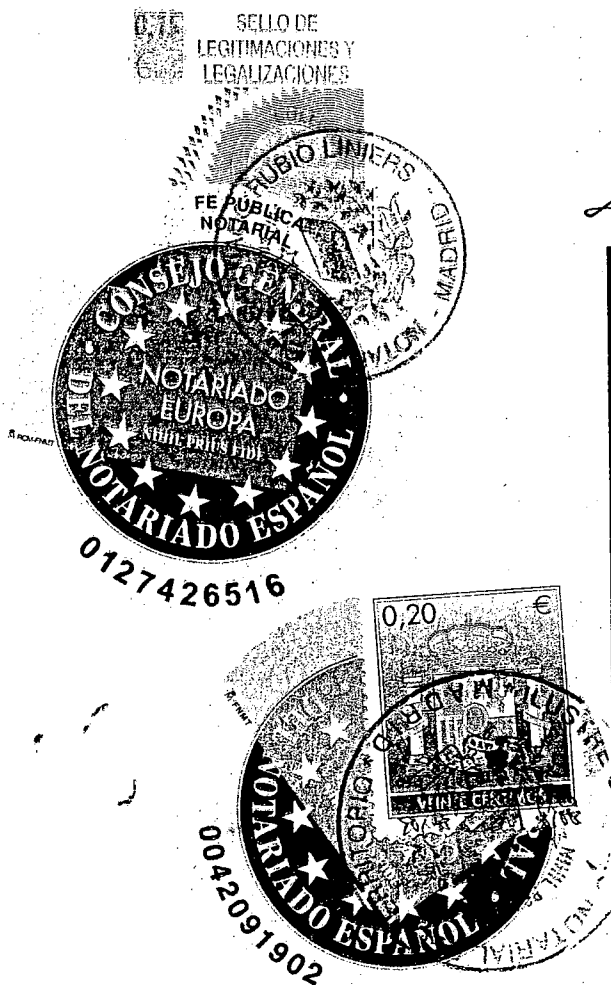
Notario Público.

Autenticarlo ante Notario con el llenado de la certificación Notarial y refrendarlo por Apostilla o Consulado.



LEGITIMACIÓN: Yo, SANTIAGO RUBIO LINIERS, Notario del Ilustre colegio de
Madrid con residencia en esta Capital: -----

Conozco y considero legítima la firma que antecede de José Antonio
Hernández Rodríguez. Y que he levantado acta del presente documento , con el
número 1.870 de mi protocolo, a los efectos del artículo 207 del reglamento
Notarial. En Madrid a dos de octubre de dos mil ocho. DOY FE.=.



Apostille (o legalización única)
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
(Real Decreto 2433/1978, de 2 de octubre)

1. País: *España*
El presente documento público
2. Ha sido firmado por **D. Santiago Rubio Liniers**
3. Actuando en calidad de **NOTARIO**
4. Se halla sellado / timbrado con *el de su Notaria*

CERTIFICADO

5. En Madrid
6. El **20 . octubre . 2008**
7. Por el Decano del Colegio Notarial de Madrid
8. Con el número **7 4 9 4 1**
9. Sello / timbre:
10. Firma **1 JUN 2010**

Don Ignacio González Llanón

Miembro de la Junta Directiva en funciones de Decano



From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BAYER ANIMAL HEALTH GMBH
Law and Patents,
Patents and Licensing
51368 Leverkusen
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 20 May 2009 (20.05.2009)	
Applicant's or agent's file reference BHC081003-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2009/002951	International filing date (day/month/year) 23 April 2009 (23.04.2009)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 07 May 2008 (07.05.2008)
Applicant BAYER ANIMAL HEALTH GMBH et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
07 May 2008 (07.05.2008)	10 2008 022 520.7	DE	14 May 2009 (14.05.2009)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Agnes Wittmann-Regis

Facsimile No. +41 22 338 82 70

e-mail PT06.PCT@WIPO.INT

Telephone No. +41 22 338 74 06

Form PCT/IB/304 (October 2005)

1/D2BHN8330

**FORMULACIÓN DE MEDICAMENTO SÓLIDA CON LIBERACIÓN
RETARDADA**

La invención se refiere a una preparación de medicamento sólida con liberación retardada de principios activos que es adecuada especialmente para uso en animales.

En veterinaria y de forma particular para gatos y perros no son habituales medicamentos con liberación retardada (formulaciones de "liberación retardada", formulaciones retardadas), si bien se encuentran disponibles para uso en humanos múltiples medicamentos retardados basados en técnicas diversas. Uno de los principales motivos para ello es que los animales, sobre todo los gatos y perros, se diferencian de los humanos en lo que respecta a tiempos de residencia en el tracto gastrointestinal (tiempos de tránsito gastrointestinal [GITT]), influencias de los alimentos, influjo de hábitos alimenticios, especie, tamaño, nivel de pH en el estómago, enzimas del intestino, permeabilidad del tracto gastrointestinal y de las zonas en las que se absorben los principios activos [S.C. Sutton, Adv. Drug delivery reviews, 56 (2004) 1383 – 1398]. Se describen expresamente en la bibliografía diferencias fisiológicas entre perros y hombres [Dressman, Pharm Res., 3 (1986) 123-131; Schneider y col., J. Med. Chem., 42 (1999) 5072]. Cuando un animal mastica o tritura de otro modo un comprimido retardado convencional en la ingesta por vía oral, el principio activo se libera muy rápido y no se consigue el propio fin del comprimido retardado. La ingesta del principio activo o – expresado de otra forma – el perfil farmacocinético se puede modificar considerablemente con la masticación del comprimido por el animal. Es el objetivo para tales casos

desarrollar una formulación en la que la trituración tenga una influencia lo más reducida posible en la absorción del principio activo. El desarrollo de una formulación de este tipo para el uso en el animal representa por tanto para el especialista en la técnica un problema técnico difícil. A este respecto se debe
5 tener en cuenta que la carga mecánica, por ejemplo, en un estómago de perro es esencialmente mayor que en el humano.

En el documento WO 2004/014346 se describen comprimidos de carprofeno con liberación retardada, en los que se usan los polímeros hidrófilos metocel (hidroxipropilmetilcelulosa "HPMC"), polyox y carbopol. Los
10 comprimidos se basan en el principio de que contienen micropartículas que presentan propiamente propiedades "de liberación controlada". Tales formulaciones son costosas en cuanto a fabricación, además no está claro si se puede conseguir un perfil de liberación adecuado en el tracto gastrointestinal del animal sin deterioro de la biodisponibilidad.

15 Una dificultad adicional para el facultativo consiste en que los tiempos de residencia en el estómago y en el tracto digestivo pueden oscilar considerablemente. Los tiempos de residencia en el tracto gastrointestinal de perros Beagle en ayunas y alimentados varían considerablemente [véase, por ejemplo, las figuras 7 y 8 en Sutton a.a.O.]. Sutton indica que
20 aproximadamente el 80% de los comprimidos tendrían un tiempo de residencia en el tracto digestivo de más de 24 horas. Adicionalmente asegura que con formulaciones retardadas la duración de liberación *in vitro* presentan menos de 24 horas, normalmente se puede tomar la dosis completa por parte del perro y no dividirse previamente. Además la duración de residencia en el estómago
25 también depende del tamaño del medicamento y del tipo y raza del animal en

cuestión [véase, por ejemplo, Fix y col., Pharm. Res., 10 (1993) 1087-1089]. Es el objetivo desarrollar una formulación que sea adecuada para la aplicación en distintas especies y razas de animales.

Una dificultad más para el facultativo resulta de que el principio activo se puede absorber principalmente frecuentemente sólo en determinadas zonas limitadas del tracto gastrointestinal. Si se absorbe, por ejemplo, el principio activo sólo en el intestino delgado, la formulación debería liberar el principio activo también lo más completamente posible en el intestino delgado. Las oscilaciones del tiempo de residencia de la formulación en el tracto gastrointestinal pueden afectar a la biodisponibilidad. Por el tracto digestivo, por ejemplo, en perros discurre a determinados intervalos un movimiento peristáltico que se designa también como "housekeeper wave"; este housekeeper wave presenta una influencia sobre el tiempo de residencia de la formulación en el tracto gastrointestinal, ya que el tiempo de residencia depende de si el housekeeper wave ha comenzado ya o más tarde. Los tiempos de residencia en el estómago dependen también considerablemente del tipo y cantidad del alimento absorbido e incluso del tamaño de la abertura del píloro.

Estas dificultades podrían contribuir a que hoy según nuestro conocimiento no se encuentre en el mercado medicamento por vía oral alguno con liberación controlada para perros. Sin embargo el desarrollo de una formulación con liberación controlada que sea adecuada, por ejemplo, para gatos y/o perros, es una tarea difícil, cuya solución no se puede deducir de la bibliografía.

Se conocen múltiples posibilidades para conseguir una liberación

retardada. Normalmente el especialista prefiere comprimidos de matriz que contienen un polímero como, por ejemplo, éter de celulosa (hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa), que forma un gel hidrófilo, ya que tales comprimidos se pueden preparar con las máquinas habituales en la industria farmacéutica y también son no sensibles en relación a las condiciones de preparación. Propiamente si, por ejemplo, un perro mastica un comprimido de este tipo, se hinchan los fragmentos debido al polímero que se forma y con ello se retarda la liberación rápida inmediata del principio activo.

Animales como, por ejemplo, perros pueden ser de diverso tamaño y variar su peso según cada especie. Por tanto a penas se dispone en el mercado de dosificaciones ajustadas exactamente en relación a los respectivos tamaños ya que esto sería muy costoso en la fabricación y comercialización. Por tanto se administran por lo general los comprimidos ajustados a animales más pequeños también a animales de mayor tamaño. En tales casos se deben administrar a los animales de mayor tamaño dos o más comprimidos. Si se usa la técnica convencional descrita anteriormente de comprimidos de matriz hidrófilos, que contienen polímeros formados como éter de celulosa, los comprimidos se hinchan en el medio acuoso del tracto gastrointestinal y forman una envoltura de gel. Se ha encontrado en nuestras investigaciones que las capas de gel de tales comprimidos se adhieran entre ellas y formen grumos de mayor tamaño en el tracto gastrointestinal. La superficie de un grumo de este tipo es esencialmente menor que la suma de las superficies de los comprimidos hinchados individuales. Esto conduce a que la tasa de liberación del grupo es esencialmente menor que la de los comprimidos individuales. La liberación del principio activo *in vivo* desde las matrices de gel ya no se puede reproducir.

Según las recomendaciones del estado de la técnica debería ser aceptable en comprimidos retardados para perros una duración de liberación de hasta 24 horas, ya que el tiempo de residencia en el tracto gastrointestinal (GIT) para aproximadamente el 80% de los comprimidos es de al menos 24
5 horas. Inesperadamente se ha comprobado lo siguiente: si se administra a perros en ayunas comprimidos basados en éter de celulosa que liberan *in vitro* > 80% del principio activo durante aproximadamente 12 horas, se encuentran comprimidos en las heces, que se encuentran sólo parcialmente hinchados y presentan un núcleo seco. Esto conduce a una reducción de la
10 biodisponibilidad. Los problemas se refuerzan si se administran varios comprimidos, lo que en la práctica es habitual en animales mayores para conseguir la dosificación correcta. En este caso se encuentra en las heces también grupos de comprimidos adheridos.

McInnes y col., (Pharm Res., Oct 2007) diferenciaron dos comprimidos
15 de matriz distintos con tasas de liberación *in vitro* diferentes en perros en ayunas y alimentados. Estos autores no pudieron encontrar en sus investigaciones correlación simple alguna entre la liberación *in vitro* e *in vivo*. Esto acentúa que no es sencillo desarrollar un comprimido con liberación retardada que libere por una parte el principio activo completo antes de la
20 eliminación con las heces y por otra parte que permita sin desventaja alguna que pueda administrarse más de un comprimido.

La presente invención se dirige por tanto a desarrollar un comprimido con liberación retardada que se disuelva lo más completamente posible en el tracto gastrointestinal y libere el principio activo lo más completamente posible
25 dentro de un periodo determinado, y en concreto independientemente de si el

animal ha comido o está en ayunas. Esto es también importante porque el cuidador de animales o el veterinario podría perder la confianza en el producto si encuentra partes no disueltas del comprimido en las heces. Particularmente se pretendería encontrar un sistema de matriz que libere preferiblemente al
5 menos 80% del principio activo completo en 1 a 6 horas y en el que en el medio acuoso del tracto gastrointestinal no aparezca grumo alguno, si se administrar dos o más comprimidos. Finalmente debería ser posible la fabricación de forma sencilla con máquinas habituales de la industria farmacéutica.

La invención se refiere a una preparación de medicamento sólida con
10 liberación retardada, que contiene:

- a. al menos un principio activo farmacéuticamente activo
- b. polivinilpirrolidona con un valor de K de al menos 17
- c. al menos una carga

Como principios activos farmacéuticamente activos se tienen en cuenta
15 fundamentalmente todos los compuestos químicos farmacéuticamente activos adecuados.

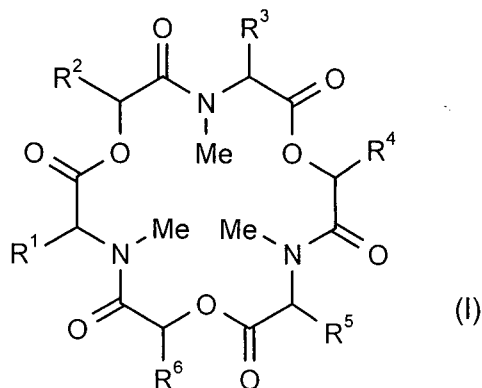
Según una forma de realización preferida estos son principios activos antihelmínticos.

Como un grupo preferido de principios activos antihelmínticos son de
20 citar depsipéptidos:

Los depsipéptidos son similares a los péptidos y difieren de estos últimos en el hecho que una o más unidades de α -aminoácidos están reemplazadas por unidades de ácidos α -hidroxicarboxílicos. Los depsipéptidos cíclicos que se emplean de forma preferente de acuerdo con la invención son aquellos con 18 a
25 24 átomos anulares, en particular con 24 átomos anulares.

- 7 -

Los depsidpéptidos con 18 átomos anulares incluyen compuestos de la fórmula general (I):

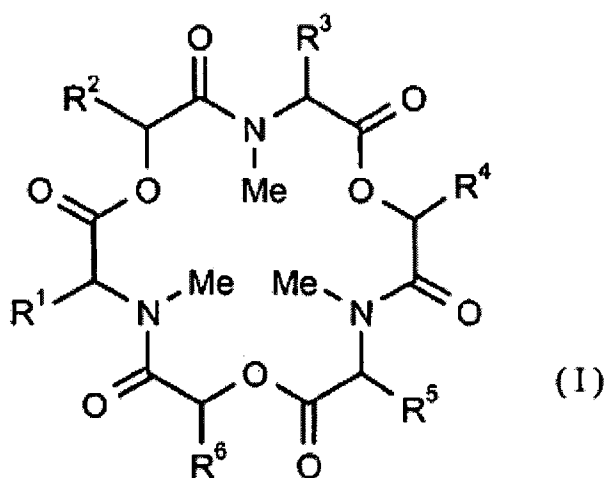


en la que

- 5 R^1 , R^3 y R^5 , independientemente unos de otros, representan hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada conteniendo hasta 8 átomos de carbono, hidroxialquilo, alcaniloxialquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, mercaptoalquilo, alquiltioalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, arilalcoxycarbonilalquilo, carbamoylalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo,
 - 10 dialquilaminoalquilo, guanidinoalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido por uno o dos radicales benciloxycarbonilo o por uno, dos, tres o cuatro radicales alquilo, o representa alcoxycarbonilaminoalquilo, 9-fluorenilmetoxycarbonil-(Fmoc)aminoalquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y arilalquilo opcionalmente sustituido, donde pueden mencionarse como modalidades de
 - 15 sustituyentes halógeno, hidroxilo, alquilo y alcoxi,
- R^2 , R^4 y R^6 representan independientemente unos de otros hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada conteniendo hasta 8 átomos de carbono, hidroxialquilo, mercaptoalquilo, alcaniloxialquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, alquiltioalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo,

arilalcoxicarbonilalquilo, carbamoilalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxicarbonilaminoalquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo o arilalquilo opcionalmente sustituidos, donde pueden mencionarse como modalidades de sustituyentes halógeno, hidroxilo, alquilo, 5 alcoxi, y sus racematos e isómeros ópticos.

Se prefieren compuestos de la fórmula (I)



en la que

R¹, R³ y R⁵ representan independientemente unos de otros un alquilo C₁-C₈ de 10 cadena lineal o ramificada, en particular, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, hexilo, isohexilo, sec-hexilo, heptilo, isoheptilo, sec-heptilo, terc-heptilo, octilo, isooctilo, sec-octilo, hidroxialquilo C₁-C₆, en particular, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, alcanoiloxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₆, en particular acetoximetilo, 1-acetoxietilo, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₆, 15 en particular, metoximetilo, 1-metoxietilo, arilalquiloxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₆, en particular, benciloximetilo, 1-benciloxietilo, mercaptoalquilo C₁-C₆, en particular, mercaptometilo, alquiltio C₁-C₄-alquilo C₁-C₆, en particular, metiltioetilo,

- alquilsulfinil C₁-C₄-alquilo C₁-C₆, en particular, metilsulfiniletilo, alquilsulfonil C₁-C₄-alquilo C₁-C₆, en particular, metilsulfoniletilo, carboxialquilo C₁-C₆, en particular, carboximetilo, carboxietilo, alcoxicarbonil C₁-C₄-alquilo C₁-C₆, en particular, metoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, arilalcoxicarbonil C₁-C₄-alquilo C₁-C₆, en particular,
- 5 particular, benciloxicarbonilmetilo, carbamoilalquilo C₁-C₆, en particular, carbamoilmetilo, carbamoiletilo, aminoalquilo C₁-C₆, en particular, aminopropilo, aminobutilo, alquilamino C₁-C₄-alquilo C₁-C₆, en particular, metilaminopropilo, metilaminobutilo, dialquilamino C₁-C₄-alquilo C₁-C₆, en particular, dimetilaminopropilo, dimetilaminobutilo, guanidoalquilo C₁-C₆, en particular,
- 10 guanidopropilo, alcoxicarbonilamino C₁-C₄-alquilo C₁-C₆, en particular, terc-butoxicarbonilaminopropilo, terc-butoxicarbonilaminobutilo, 9-fluorenilmetoxicarbonil(Fmoc)aminoalquilo C₁-C₆, en particular 9-fluorenilmetoxicarbonil(Fmoc)aminopropilo, 9-fluorenilmetoxicarbonil(Fmoc)aminobutilo, alquenilo C₂-C₈, en particular, vinilo, alilo, butenilo, cicloalquilo C₃-C₇, en particular, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclo-
- 15 heptilo, cicloalquilo C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, en particular, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, fenilalquilo C₁-C₄, en particular, fenilmetilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido por radicales de las series constituidas por halógeno, en particular, flúor, cloro, bromo o yodo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, en particular, metoxi o etoxi, alquilo C₁-C₄, en particular, metilo,
- 20 R², R⁴ y R⁶ representan, independientemente unos de otros, un alquilo C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada, en particular, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, hexilo, isohexilo, sec-hexilo, heptilo, isoheptilo, sec-heptilo, terc-heptilo, octilo, isooctilo, sec-octilo, hidroxialquilo C₁-C₆, en particular, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, alcanoihoxi C₁-C₄-
- 25 alquilo C₁-C₆, en particular, acetoximetilo, 1-acetoxietilo, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₆,

en particular, metoximetilo, 1-metoxietilo, arilalquilo C_1-C_4 -alquilo C_1-C_6 , en particular, benciloximetilo, 1-benciloxietilo, mercaptoalquilo C_1-C_6 , en particular, mercaptometilo, alquiltio C_1-C_4 -alquilo C_1-C_6 , en particular, metiltioetilo, alquilsulfinil C_1-C_4 -alquilo C_1-C_6 , en particular, metilsulfiniletilo, alquilsulfonil C_1-C_4 -
5 alquilo C_1-C_6 , en particular, metilsulfoniletilo, carboxialquilo C_1-C_6 , en particular, carboximetilo, carboxietilo, alcoxicarbonil C_1-C_4 -alquilo C_1-C_6 , en particular, metoxycarbonilmetilo, etoxycarboniletilo, arilalcoxicarbonil C_1-C_4 -alquilo C_1-C_6 , en particular, benciloxicarbonilmetilo, carbamoilalquilo C_1-C_6 , en particular, carbamoilmetilo, carbamoiletilo, aminoalquilo C_1-C_6 , en particular, aminopropilo,
10 aminobutilo, alquilamino C_1-C_4 -alquilo C_1-C_6 , en particular, metilaminopropilo, metilaminobutilo, dialquilamino C_1-C_4 -alquilo C_1-C_6 , en particular, dimetilaminopropilo, dimetilaminobutilo, alquenilo C_2-C_8 , en particular, vinilo, alilo, butenilo, cicloalquilo C_3-C_7 , en particular, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, cicloalquilo C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , en particular, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo,
15 cicloheptilmetilo, fenilo, fenilalquilo C_1-C_4 , en particular, fenilmetilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido por radicales de las series constituidas por halógeno, en particular, flúor, cloro, bromo o yodo, hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , en particular, metoxi o etoxi, alquilo C_1-C_4 , en particular, metilo, y sus racematos e isómeros ópticos.

20 Especialmente preferentes son los compuestos la fórmula (I) en la que R^1 , R^3 y R^5 representan, independientemente unos de otros, alquilo C_1-C_8 de cadena lineal o ramificada, en particular, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, hexilo, isohexilo, sec-hexilo, heptilo, isoheptilo, sec-heptilo, octilo, isooctilo, sec-octilo, hidroxialquilo C_1-C_6 , en
25 particular, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, alcanoiloxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_6 , en

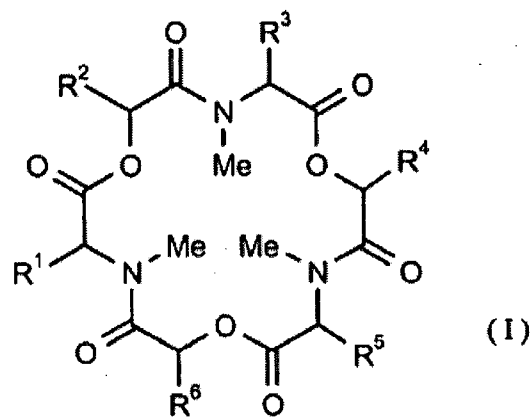
- particular, acetoximetilo, 1-acetoxietilo, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₆, en particular, metoximetilo, 1-metoxietilo, arilalquilo C₁-C₄-alquilo C₁-C₆, en particular, benciloximetilo, 1-benciloxietilo, alcoxicarbonilamino C₁-C₄-alquilo C₁-C₆, en particular, terc-butoxicarbonilaminopropilo, terc-butoxicarbonilaminobutilo,
- 5 alquenilo C₂-C₈, en particular, vinilo, alilo, cicloalquilo C₃-C₇, en particular, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, en particular, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, fenilalquilo C₁-C₄, en particular, fenilmetilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido por uno o más radicales iguales o distintos de entre los que se mencionaron anteriormente,
- 10 R², R⁴ y R⁶ representan, independientemente unos de otros, alquilo C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada, en particular, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, hexilo, isohexilo, sec-hexilo, heptilo, isoheptilo, sec-heptilo, terc-heptilo, octilo, isooctilo, sec-octilo, , hidroxialquilo C₁-C₆, en particular, hidroximetilo, arilalquilo C₁-C₄-alquilo C₁-C₆,
- 15 en particular, benciloximetilo, 1-benciloxietilo, carboxialquilo C₁-C₆, en particular, carboximetilo, carboxietilo, alcoxicarbonilo C₁-C₄-alquilo C₁-C₆, en particular metoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, arilalcxicarbonil C₁-C₄-alquilo C₁-C₆, en particular, benciloxicarbonilmetilo, alquilamino C₁-C₄-alquilo C₁-C₆, en particular, metilaminopropilo, metilaminobutilo, dialquilamino C₁-C₄-alquilo C₁-C₆, en
- 20 particular, dimetilaminopropilo, dimetilaminobutilo, alquenilo C₂-C₈, en particular, vinilo, alilo, butenilo, cicloalquilo C₃-C₇, en particular, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, cicloalquilo C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, en particular, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, fenilo, fenilalquilo C₁-C₄, en particular, fenilmetilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido por uno o más radicales iguales o distintos
- 25 de entre los mencionados anteriormente, y sus racematos e isómeros ópticos.

Compuestos muy especialmente preferentes de la fórmula (I) son aquellos en los que

R¹, R³ y R⁵ representan, independientemente unos de otros, alquilo C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada, en particular, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, hexilo, isohexilo, sec-hexilo, heptilo, isoheptilo, sec-heptilo, octilo, isooctilo, sec-octilo, alquenilo C₂-C₈, en particular, alilo, cicloalquilo C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, en particular, ciclohexilmetilo, fenilalquilo C₁-C₄, en particular, fenilmetilo,

R², R⁴ y R⁶ representan, independientemente unos de otros, un alquilo C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada, en particular, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, hexilo, isohexilo, sec-hexilo, heptilo, isoheptilo, sec-heptilo, octilo, isooctilo, sec-octilo, alquenilo C₂-C₈, en particular, vinilo, alilo, cicloalquilo C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, en particular, ciclohexilmetilo, fenilalquilo C₁-C₄, en particular, fenilmetilo, que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más radicales iguales o distintos de entre los mencionados anteriormente, y sus racematos e isómeros ópticos.

Son de citar individualmente los compuestos siguientes de la fórmula general (I), en la que los radicales R¹ a R⁶ tienen los significados siguientes:



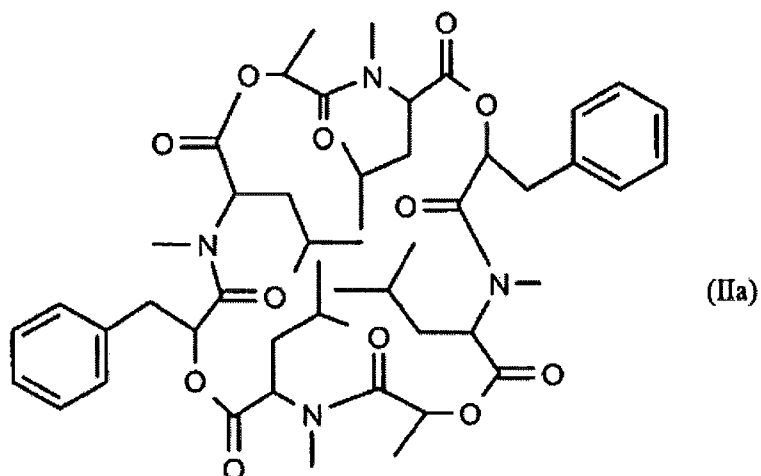
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
-CHMeCH ₂ Me	ciclohexilo	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me
-CHMeCH ₂ Me	-ciclohexilo	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-ciclohexilo
-CHMeCH ₂ Me	-CH ₂ -Phe	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me
-CHMeCH ₂ Me	-CH ₂ -Phe	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-CH ₂ -Phe
-CHMeCH ₂ Me	-(CH ₂) ₃ -Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me
-CHMeCH ₂ Me	-(CH ₂) ₃ -Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-(CH ₂) ₃ -Me
-CHMe ₂	-CH ₂ -Phe	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me
-CH ₂ -Phe	-CHMe ₂	-CH ₂ -Phe	-CHMe ₂	-CHMeCH ₂ Me	-CHMe ₂
-CH ₂ CHMe ₂	-CH ₂ -Phe	-CH ₂ CHMe ₂	-Me	-CH ₂ CHMe ₂	-CH ₂ -Phe
-(CH ₂) ₃ -Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me
-CHMe ₂	-Me	-CHMe ₂	-Me	-CHMe ₂	-Me
-CH ₂ -Me	-Me	-CH ₂ -Me	-Me	-CH ₂ -Me	-Me
-(CH ₂) ₂ -Me	-Me	-(CH ₂) ₂ -Me	-Me	-(CH ₂) ₂ -Me	-Me
-(CH ₂) ₃ -Me	-Me	-(CH ₂) ₃ -Me	-Me	-(CH ₂) ₃ -Me	-Me
-CH ₂ -CH=CH ₂	-Me	-CH ₂ -CH=CH ₂	-Me	-CH ₂ -CH=CH ₂	-Me
-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-CH ₂ -Me
-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-(CH ₂) ₂ -Me
-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-(CH ₂) ₃ -Me

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CH ₂ Me	-Me
-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-(CH ₂) ₂ -Me	-Me
-ciclohexilo	-Me	-ciclohexilo	-Me	-ciclohexilo	-Me
-CH ₂ CHMe ₂	-ciclohexilo	-CH ₂ CHMe ₂	-Me	-CH ₂ CHMe ₂	-ciclohexilo
-CH ₂ CHMe ₂	-ciclohexilo	-CH ₂ CHMe ₂	-Me	-CH ₂ CHMe ₂	-Me
-CHMeCH ₂ Me	-CHMe ₂	-CHMeCH ₂ Me	-CHMe ₂	-CHMeCH ₂ Me	-Me
-CH ₂ -Phe	-Me	-CH ₂ -Phe	-Me	-CH ₂ -Phe	-Me
-ciclohexilo	-Me	-ciclohexilo	-Me	-ciclohexilo	-Me
-CHMe ₂	-CHMe ₂	-CHMe	-Me	-CHMe ₂	-Me
-CHMe ₂	-CHMe ₂	-CHMe ₂	-CHMe ₂	-CHMe ₂	-Me
-CH ₂ -Me	-CHMe ₂	-CH ₂ Me	-Me	-CH ₂ -Me	-Me
-CH ₂ -Me	-CHMe ₂	-CHMe ₂	-CHMe ₂	-CH ₂ -Me	-Me
-(CH ₂) ₂ -Me	-CHMe ₂	-(CH ₂) ₂ -Me	-Me	-(CH ₂) ₂ -Me	-Me
-(CH ₂) ₂ -Me	-CHMe ₂	-(CH ₂) ₂ -Me	-CHMe ₂	-(CH ₂) ₂ -Me	-Me
-(CH ₂) ₃ -Me	-CHMe ₂	-(CH ₂) ₃ -Me	-Me	-(CH ₂) ₃ -Me	-Me
-(CH ₂) ₃ -Me	-CHMe ₂	-(CH ₂) ₃ -Me	-CHMe ₂	-(CH ₂) ₃ -Me	-Me
-CH ₂ -CH=CH ₂	-CHMe ₂	-CH ₂ -CH=CH ₂	-Me	-CH ₂ -CH=CH ₂	-Me
-CH ₂ -CH=CH ₂	-CHMe ₂	-CH ₂ -CH=CH ₂	-CHMe ₂	-CH ₂ -CH=CH ₂	-Me
-Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CH ₂ -Me	-Me
-Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-(CH ₂) ₃ -Me	-Me

Me = metilo; Phe = fenilo

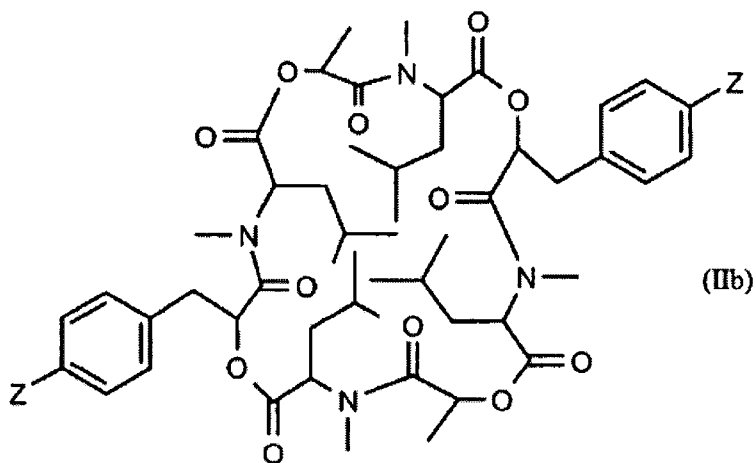
Un depsipéptido adicional que puede mencionarse es el compuesto PF 1022 de la fórmula (IIa), a continuación, que es conocido del documento EP-A 382 173:

- 15 -



Depsipéptidos adicionales que pueden mencionarse son los compuestos conocidos de la solicitud PCT WO 93/19053.

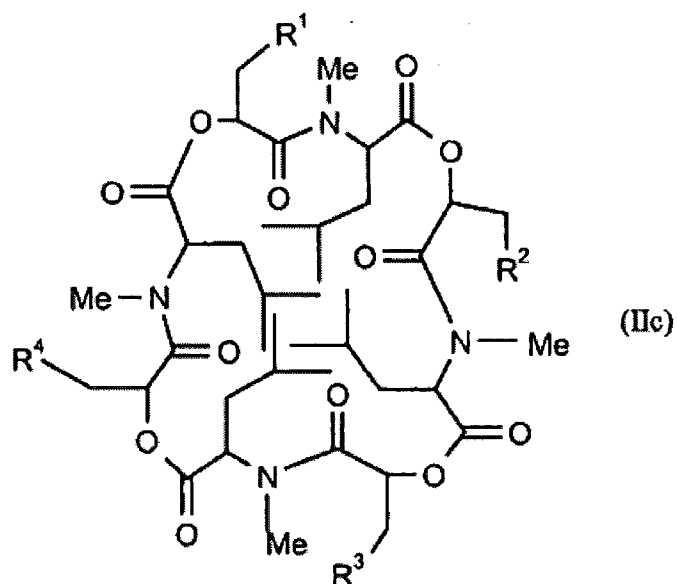
Los compuestos que pueden mencionarse, en particular del documento
 5 WO 93/19053, son aquellos de la fórmula (IIb) siguiente:



en la que

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

Compuestos adicionales que pueden mencionarse son aquellos de la
 10 fórmula (IIc) siguiente:



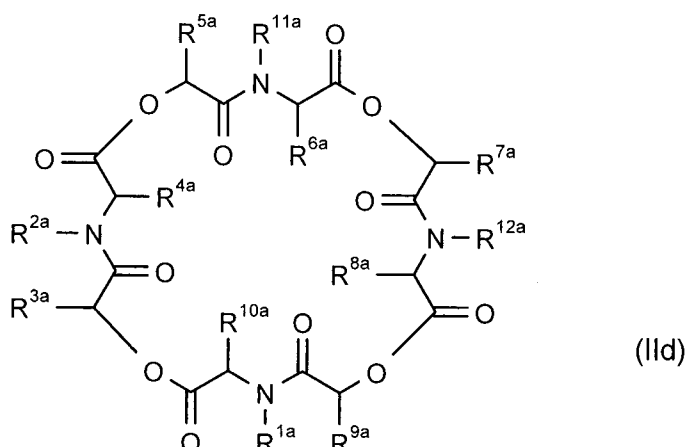
en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 independientemente unos de otros, representan hidrógeno, alquilo C_1 - C_{10} o arilo, en particular, fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido por
5 hidroxilo, alcoxi C_1 - C_{10} o halógeno.

Los compuestos de la fórmula general (I) y (IIa), (IIb) y (IIc) se conocen y pueden obtenerse por los procedimientos descritos en los documentos EP-A-382 173, DE-A 4 317 432, DE-A 4 317 457, DE-A 4 317 458, EP-A-634 408, EP-A-718 293, EP-A-872 481, EP-A-685 469, EP-A-626 375, EP-A-664 297, EP-A-
10 669 343, EP-A-787 141, EP-A-865 498, EP-A-903 347 o de forma análoga a estos.

Los depsidpéptidos cíclicos con 24 átomos anulares incluyen también compuestos de la fórmula general (IId)

- 17 -



en la que

R^{1a} , R^{2a} , R^{11a} y R^{12a} independientemente unos de otros, representan alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-6} , aralquilo, arilo,

- 5 R^{3a} , R^{5a} , R^{7a} , R^{9a} independientemente unos de otros, representan hidrógeno o alquilo C_{1-8} de cadena lineal o ramificada, el cual puede estar opcionalmente

sustituido por hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , carboxilo, $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ (-\text{COH}) \end{smallmatrix}$, carboxamida, $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ (-\text{O}-\text{C}-\text{NH}_2) \end{smallmatrix}$, imidazolilo, indolilo, guanidino, -SH o alquiltio C_{1-4} y el cual representa adicionalmente arilo o aralquilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido por

- 10 halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} ,

R^{4a} , R^{6a} , R^{8a} , R^{10a} independientemente unos de otros, representan hidrógeno; alquilo C_{1-5} de cadena lineal, alqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por hidroxi, alcoxi C_{1-4} , carboxi, carboxamida, imidazolilo, indolilo, guanidino, SH o alquiltio C_{1-4} , y pueden

- 15 representar también arilo o aralquilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido por halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} ; y sus racematos e

isómeros ópticos.

Es preferente emplear compuestos de la fórmula (IId), en la cual R^{1a} , R^{2a} , R^{11a} y R^{12a} independientemente unos de otros, representan metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-, s-, t-butilo o fenilo, que está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C_{1-4} , OH, alcoxi C_{1-4} , y también representan bencilo o feniletilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos por los radicales mencionados para el fenilo;

R^{3a} a R^{10a} tienen los significados mencionados anteriormente.

Compuestos especialmente preferentes son aquellos de la fórmula (IId), en la que

R^{1a} , R^{2a} , R^{11a} y R^{12a} independientemente unos de otros, representan metilo, etilo, propilo, isopropilo o n-, s-, t-butilo,

R^{3a} , R^{5a} , R^{7a} y R^{9a} representan hidrógeno, alquilo C_{1-8} de cadena lineal o ramificada, en particular, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-, s-, t-butilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos por alcoxi C_{1-4} , en particular, metoxi, etoxi, imidazolilo, indolilo o alquiltio C_{1-4} , en particular, metiltio, etiltio, y representa adicionalmente fenilo, bencilo o fenetilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos por halógeno, en particular, cloro.

R^{4a} , R^{6a} , R^{8a} , R^{10a} independientemente unos de otros, representan hidrógeno; metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, vinilo, ciclohexilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos por metoxi, etoxi, imidazolilo, indolilo, metiltio, etiltio, y también representan isopropilo, s-butilo, y de forma adicional fenilo, bencilo o feniletilo opcionalmente sustituidos por halógeno.

Los compuestos de la fórmula general (IId) pueden obtenerse asimismo mediante los procedimientos descritos en los documentos EP-A-382 173, DE-A

4 317 432, DE-A 4 317 457, DE-A 4 317 458, EP-A-634 408, EP-A-718 293, EP-A-872 481, EP-A-685 469, EP-A-626 375, EP-A-664 297, EP-A-669 343, EP-A-787 141, EP-A-865 498, EP-A-903 347.

Los depsipéptidos muy especialmente preferentes de acuerdo con la invención son el PF 1022 A (véase la fórmula (IIa) y el emodépsido (PF 1022-221), compuesto de la fórmula (IIb) en la que ambos radicales Z representan el radical morfolinilo). El emodépsido INN representa el compuesto con el nombre sistemático: ciclo[(*R*)-lactoil-*N*-metil-L-leucil-(*R*)-3-(*p*-morfolinofenil)lactoil-*N*-metil-L-leucil-(*R*)-lactoil-*N*-metil-L-leucil-(*R*)-3-(*p*-morfolinofenil)lactoil-*N*-metil-L-leucilo].

10 Como otros principios activos antihelmínticos se tienen en cuenta praziquantel o epsiprantel. Ambos son conocidos desde hace tiempo como principios activos contra endoparásitos (véase, por ejemplo, el documento US 4661489 para epsiprantel y el documento US 4001411 para praziquantel). Los productos que contienen praziquantel se pueden obtener, por ejemplo, con la denominación Droncit® en el mercado. En el marco de esta invención se prefiere el uso de praziquantel.

Según una forma de realización especialmente preferida se pueden usar los depsipéptidos en combinación con praziquantel o epsiprantel, prefiriéndose praziquantel como asociado de combinación.

20 Los depsipéptidos citados previamente como preferidos están comprendidos también en las combinaciones preferidas o especialmente preferidas.

Según una forma de realización muy especialmente preferida las preparaciones de medicamento sólidas de acuerdo con la invención contienen una combinación de praziquantel y PF 1022 A.

Según una forma de realización muy especialmente preferida adicional las preparaciones de medicamento sólidas de acuerdo con la invención contienen una combinación de praziquantel y emodépsidos.

Como principios activos adicionales se tienen en cuenta lactonas
5 macrocíclicas y concretamente de forma particular avermectinas, dihidroavermectinas (ivermectinas) o milbemicinas. Estos tienen efecto antihelmíntico, pero también muestran un efecto más o menos fuerte contra ectoparásitos, por ejemplo, contra insectos o acáridos.

Las avermectinas en el sentido estricto son en particular componentes de
10 ocho avermectinas A_{1a}, A_{1b}, A_{2a}, A_{2b}, B_{1a}, B_{1b}, B_{2a} y B_{2b}. En la práctica se usa, por ejemplo, la mezcla designada abamectina, que contiene esencialmente la avermectina B₁. Además se añaden, por ejemplo, doramectina y selamectina a las avermectinas.

El producto de hidrogenación de la abamectina se designa como
15 ivermectina, se trata por tanto de la 22,23-dihidroavermectina B₁.

Como milbemicinas son de citar milbemicina B41 D, nemadectina, moxidectina.

Según una forma de realización muy especialmente preferida adicional las preparaciones de medicamento sólidas de acuerdo con la invención contienen
20 una combinación de praziquantel, emodépsidos y una de las lactonas macrocíclicas anteriormente citadas. De estas es muy especialmente preferida en esta forma de realización ivermectina.

Como un grupo adicional de principios activos se tienen en cuenta analgésicos como, por ejemplo, analgésicos no opioides o analgésicos opioides.
25 Como analgésicos no opioides son de citar, por ejemplo, meloxicam, carprofeno y

metamizol. Como analgésicos opioides son de citar, por ejemplo, bupremorfina y fentanilo.

Como ejemplo preferido es de citar metamizol (ácido N-metil-N-(2,3-dimetil-5-oxo-1-fenil-3-pirazolin-4-il)aminometanosulfónico, también designado
5 como dipirona), que se usa por lo general en forma de su sal sódica. Se pueden usar igualmente otras sales farmacéuticamente aceptables. El metamizol se considera exactamente como profármaco que presenta cuatro metabolitos principales. Dos de estos son activos, y en concreto sobre todo 4-N-metilaminoantipirina (4-MMA) y aminoantipirina (4-AA).

10 Adicionalmente como principios activos de medicamento son de utilidad derivados de ácido fosfónico farmacológicamente aceptables, tratándose normalmente de compuestos orgánicos, que son adecuados como estimulantes del metabolismo y tónicos en particular para animales de aprovechamiento y mascotas. Como ejemplos preferidos son de citar los compuestos ya conocidos
15 desde hace tiempo toldimfós y en particular butafosfano (por ejemplo, usado en el producto Catosal®), que sirven entre otros como complemento de sustancias minerales (fósforo).

Los principios activos pueden presentarse según la estructura en formas estereoisoméricas o como mezclas estereoisoméricas, por ejemplo, como
20 enantiómeros o racematos. Tanto las mezclas de estereoisómeros como también los estereoisómeros puros se pueden usar de acuerdo con la invención.

Adicionalmente se pueden usar dado el caso: sales de principios activos con ácidos o bases farmacéuticamente aceptables y también solvatos, en particular hidratos, de principios activos o sus sales.

25 Según una forma de realización preferida las preparaciones de acuerdo

con la invención se tratan de comprimidos.

Las preparaciones contienen polímeros de retardo, que se tratan de polímeros que se pueden hinchar en agua. Debido a que los polímeros que se pueden hinchar en agua se forman geles en presencia de agua, se puede
5 designar también "polímeros formadores de gel". Como ejemplos son de citar: quitosán, goma guaré y poli(acetato de vinilo). Preferiblemente se usan de acuerdo con la invención como polímeros que se pueden hinchar en agua polivinilpirrolidonas o sus derivados, también es se puede plantear el uso de mezclas de polivinilpirrolidonas y derivados de polivinilpirrolidona. Se prefiere
10 especialmente sin embargo el uso de polivinilpirrolidonas.

Se puede plantear también el uso de polivinilpirrolidonas en combinación con otros polímeros adecuados, como ejemplo es de citar Kollidon® SR de la compañía BASF. A este respecto se trata de una mezcla que contiene poli(acetato de vinilo) secado por pulverización (con un peso molecular medio
15 ponderado de aproximadamente 450000) y polivinilpirrolidona soluble (Povidon K 30) en relación de 8:2.

Como ejemplo de un derivado de polivinilpirrolidona adecuado es de citar copovidona (por ejemplo, Kollidon VA 64 de la compañía BASF). A este respecto se trata de un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo en relación 6:4.

20 La polivinilpirrolidonas (Povidone, PVP) son polímeros hidrófilos que se pueden adquirir en el mercado, que son adecuados para uso en preparaciones de medicamento sólidas con liberación retardada. Se pueden obtener en el mercado distintos tipos de PVP. Se usan PVP con peso molecular bajo normalmente como aglutinantes para comprimidos. En medio acuoso las PVP se
25 hinchan y se erosionan. Esto demostraba que comprimidos que contienen PVP

no forman capa de gel adhesiva alguna como, por ejemplo, éter de celulosa. Según nuestros experimentos *in vitro* los comprimidos que contienen PVP tampoco se adhieren en medio acuoso. Con administración de varios comprimidos se da el riesgo de una formación de grumos en el tracto
5 gastrointestinal. Si se usa PVP con distintos pesos moleculares se puede variar la cinética de liberación en un intervalo definido.

Las polivinilpirrolidonas o derivados de polivinilpirrolidona usados son preferiblemente solubles en agua. A este respecto se trata por lo general de polivinilpirrolidonas o derivados de polivinilpirrolidona lineales no reticulables.

10 Las polivinilpirrolidonas o derivados de polivinilpirrolidona presentan normalmente un valor de K de al menos 17.

El valor de K de polivinilpirrolidonas o derivados de polivinilpirrolidona queda determinado en relación a la viscosidad y al peso molecular y se puede determinar con procedimientos conocidos. En caso de duda las indicaciones
15 relativas al valor de K son de la Farmacopea europea (Ph. Eur.).

Se prefieren polivinilpirrolidonas o derivados de polivinilpirrolidona con un valor de K de 17 a 90, con especial preferencia de 25 a 90.

La formulación acabada contiene normalmente de 10 a 50% en peso, preferiblemente de 15 a 40% en peso, con especial preferencia de 25 a 35% en
20 peso de polivinilpirrolidona o derivado de polivinilpirrolidona o de sus mezclas.

Según una forma de realización preferida se usan una polivinilpirrolidona y/o derivado de polivinilpirrolidona con una longitud de cadena menor y una con una longitud de cadena mayor. De este modo se puede ajustar especialmente bien la característica de liberación ya que con polivinilpirrolidonas o derivados de
25 polivinilpirrolidona de cadena corta se consigue una liberación relativamente

rápida, mientras que polivinilpirrolidonas o derivados de polivinilpirrolidona de cadena larga conducen a una liberación más lenta. Normalmente se puede variar la relación de polivinilpirrolidona a derivado de polivinilpirrolidona de cadena larga a cadena corta en un intervalo de 1:10 partes en peso hasta el uso subsiguiente de la polivinilpirrolidona o derivado de polivinilpirrolidona de cadena larga. La relación exacta debería ajustarse en correspondencia al comportamiento de difusión del principio activo usado. Principios activos fácilmente solubles en agua como, por ejemplo, metamizol, difunden fácilmente desde el gel. En este caso se puede conseguir una cinética de liberación adecuada sin polivinilpirrolidona o derivado de polivinilpirrolidona de cadena corta o con cantidades relativamente bajas del mismo. La relación en peso de polivinilpirrolidona o derivado de polivinilpirrolidona de cadena larga a cadena corta se encuentra por tanto según una forma de realización preferida en el intervalo de al menos 5:1 hasta el uso subsiguiente de la polivinilpirrolidona de cadena larga, encontrándose preferiblemente la relación en peso en al menos 10:1.

Principios activos menos solubles en agua como emodépsidos o praziquantel difunden más lentamente desde el gel y se liberan con la erosión del gel. Por tanto es recomendable aquí una mayor proporción de polivinilpirrolidona o derivado de polivinilpirrolidona de cadena corta para conseguir la cinética de liberación deseada. Según una forma de realización preferida adicional la relación en peso de polivinilpirrolidona o derivado de polivinilpirrolidona de cadena larga a cadena corta se encuentra en el intervalo de 1:1 a 5:1, preferiblemente de 2:1 a 4:1.

La polivinilpirrolidona o derivado de polivinilpirrolidona de cadena corta presenta normalmente un valor de K de 17 a 40, preferiblemente de 17 a 30, con

especial preferencia de aproximadamente 25.

La polivinilpirrolidona o derivado de polivinilpirrolidona de cadena larga presenta normalmente un valor de K de más de 40, preferiblemente de 60 a 120, con especial preferencia de aproximadamente 90.

- 5 Se pueden consultar detalles relativos a las polivinilpirrolidonas, derivados de polivinilpirrolidonas y determinadas de mezclas anteriormente citadas en el siguiente libro: V. Bühler, "Kollidon, Polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry", 9ª edición revisada, BASF Pharma Ingredients, Alemania, 2008.

- 10 Para el establecimiento de la tasa de liberación de las preparaciones de acuerdo con la invención se pueden usar coadyuvantes solubles en agua como, por ejemplo, polietilenglicol, lactosa (de forma particular como lactosa monohidratada) o alcoholes polihidroxílicos, por ejemplo, manitol, sorbitol, xilitol o mezclas de los coadyuvantes previamente citados; estos coadyuvantes están contenidos dado el caso en cantidades normalmente de 1 a 20% (p/p),
15 preferiblemente de 5 a 15% (p/p).

- Se puede preferir con incorporación de agentes expansivos como, por ejemplo, almidón, carboximetilcelulosa sódica reticulada (croscarmelosa sódica), glicolato de almidón sódico, polivinilpirrolidona reticulada (Crospovidone como, por ejemplo, Kollidon® CL), que varían la característica de liberación de las
20 preparaciones de acuerdo con la invención. No se requiere incondicionalmente el uso de los coadyuvantes solubles en agua anteriormente citados. Un agente expansivo preferido es croscarmelosa sódica, un agente expansivo preferido adicional es crospovidona. En tanto se usen agentes expansivos estos están contenidos normalmente en cantidades de hasta 5% (p/p), preferiblemente de 0,1
25 a 3% (p/p), con especial preferencia de 0,5 a 1,5% (p/p).

En total se puede conseguir mediante las medidas anteriormente descritas una buena biodisponibilidad reproducible y el riesgo de encontrar comprimidos disgregados o parcialmente disgregados en las heces es muy bajo.

Como cargas se tienen en cuenta para preparaciones sólidas (por ejemplo, comprimidos) cargas habituales, como por ejemplo carbonatos como carbonato de calcio, hidrogenocarbonatos, sal común, óxidos de aluminio, ácidos silícicos, arcillas, fosfatos (sobre todo fosfatos de calcio) o cargas orgánicas como lactosa o celulosa microcristalina. Se prefiere usar hidrogenofosfato de calcio anhidro. Igualmente se prefiere celulosa microcristalina. Se pueden combinar también entre sí distintas cargas. La cantidad total en carga(s) se encuentra normalmente en 5 a 80% (p/p), preferiblemente de 10 a 70% (p/p), con especial preferencia de 20 a 60% (p/p).

Además las preparaciones de medicamento sólidas de acuerdo con la invención pueden contener además del o de los principios activos y las otras sustancias internas citadas anteriormente también coadyuvantes como, por ejemplo: agentes de deslizamiento, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal como Aerosil®, aceites vegetales hidrogenados, ácido esteárico, talco o sus mezclas, dado el caso se encuentran en cantidades normalmente de 0,1 a 2% (p/p), preferiblemente de 0,5 a 1% (p/p). Agentes lubricantes como, por ejemplo, estearato de magnesio están contenidos dado el caso en cantidades normalmente de 0,3 a 2% (p/p), preferiblemente de 0,5 a 1,5% (p/p).

Para la mejora de la palatabilidad se añaden según una forma de realización preferida aromas y/o agentes correctores del sabor.

Como aromas de carne son adecuados polvos de hígado seco de vaca, ave, oveja o cerdo, preferiblemente de ave y cerdo, así como otras preparaciones

de aromas. Según una forma de realización preferida son adecuados correctores del sabor y aromas que se traten de mezclas de proteínas, grasas e hidratos de carbono, que se procesan de forma especial, en particular son de citar Artificial Beef Flavor® de la compañía Pharma Chemie (Syracuse, Nebraska, EEUU).

- 5 Artificial Beef Flavor® es un extracto de hígado de cerdo al que se añaden más proteínas. Según una forma de realización preferida adicional se puede usar también polvo de hígado seco. En las formulaciones de medicamento de acuerdo con la invención se usan los correctores del sabor o aromas en una cantidad de 1 a 40% en peso referido al peso total de la formulación acabada, preferiblemente
10 de 5 a 30% en peso, en particular de 10 a 25% en peso. Los datos en porcentaje son a este respecto porcentajes en peso de la formulación preparada.

Las preparaciones de acuerdo con la invención se pueden preparar, por ejemplo, mezclando o granulando los componentes y luego prensando en comprimidos. Se prefieren procedimientos de granulación en húmedo.

- 15 Preferiblemente se mezclan a continuación aromas o correctores del sabor, agentes expansivos, agentes de deslizamiento y agentes lubricantes tras la granulación y se prensa a continuación la mezcla.

- La liberación *in vitro* de las preparaciones de acuerdo con la invención se puede determinar en equipos de liberación convencionales, y en particular con el
20 "ensayo de paleta agitadora" según Farmacopea US (USP) en condiciones de reducción. "Condiciones de reducción" es un término habitual en farmacia, que indica que el tipo y cantidad del medio de liberación usado se selecciona de modo que se disuelva la cantidad del principio activo en cuestión tres veces. El volumen máximo en medio de liberación es de 900 ml. El medio contiene como
25 componente esencial agua, a la que dado el caso se añade para la mejora de la

solubilidad un tensioactivo. Se ajusta el pH en el que el principio activo en cuestión es lo más estable con tampones convencionales. La finalidad es conseguir con las formulaciones de acuerdo con la invención una liberación *in vitro* del principio activo de al menos 80%, preferiblemente al menos 85%, en particular al menos 90%, en 1 a 6 horas, preferiblemente en 1 a 5 horas, con especial preferencia en 1,5 a 5 horas. Se mide a 37° C y 75 revoluciones/minuto. En el caso de liberación de depsipéptidos como emodépsido, de las formulaciones que contienen depsipéptido el medio de liberación presenta un pH de 3,0 (tampón de hidrogenofosfato de disodio dihidratado / ácido cítrico monohidratado) y se añadió laurilsulfato de sodio al 0,5%. Para las formulaciones que contienen por unidad hasta 10 mg de emodépsido el volumen es de 500 ml. Para unidades (por ejemplo, comprimidos) con contenido de emodépsido mayor deben retenerse las condiciones de reducción. De este modo son necesarios para unidades de 30 mg 900 ml de medio.

En el caso de preparaciones con metamizol las condiciones para la determinación de la liberación *in vitro* son como sigue: pH 6,8 (tampón fosfato, medio de liberación convencional según USP), 900 ml.

Las preparaciones de acuerdo con la invención son adecuadas para el uso en seres humanos y en la cría y el cuidado de animales en animales productivos, animales de cría, animales de zoológico, animales de laboratorio, animales de experimentación y mascotas.

A los animales productivos y de cría pertenecen mamíferos como, por ejemplo, vacas, caballos, ovejas, cerdos, cabras, camellos, búfalos arni, burros, conejos, cobayas, renos, animales de pieles como, por ejemplo, visones, chinchilla, mapaches, aves como, por ejemplo, gallinas, gansos, pavos, patos,

palomas.

A los animales de laboratorio y ensayo pertenecen ratones, ratas, conejillos de indias, hámster dorado, perros y gatos.

A las mascotas pertenecen perros y gatos. Se prefiere especialmente la
5 administración a gatos y en particular a perros.

Según una forma de realización preferida las preparaciones contienen principios activos antihelmínticos como los descritos previamente. Estos son adecuados para controlar endoparásitos patógenos, los cuales se encuentran en seres humanos y en la cría y el cuidado de animales en animales
10 productivos, animales de cría, animales de zoológico, animales de laboratorio, animales de experimentación y mascotas. Según cada principio activo usado son activos contra todas las etapas de desarrollo de las plagas, o de modo individual contra cada una de ellas, y contra especies resistentes y normalmente sensibles. Controlando los endoparásitos patógenos, se pretende
15 reducir la enfermedad, la muerte y el rendimiento reducido (por ejemplo en la producción de carne, leche, lana, cuero, huevos, miel y similares) de tal forma, que con el uso de los principios activos, sea posible un cuidado animal más económico y sencillo. Los endoparásitos patógenos incluyen cestodos, trematodos, nematodos, acantocéfalos,

20 Del orden de los pseudofilídeos, por ejemplo: *Diphylobothrium* spp., *Spirometra* spp., *Schistocephalus* spp., *Ligula* spp., *Bothridium* spp., *Diphlogonoporus* spp..

Del orden de los ciclofilídeos, por ejemplo: *Mesocetoides* spp., *Anoplocephala* spp., *Paranoplocephala* spp., *Moniezia* spp., *Thysanosomsa*
25 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..

De la subclase de los monogéneos, por ejemplo: *Gyrodactylus* spp.,
5 *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*
10 spp., *Echinochasmus* spp., *Hypoderaeum* spp., *Fasciola* spp., *Fasciolides* spp.,
Fasciolopsis spp., *Cyclocoelum* spp., *Typhlocoelum* spp., *Paramphistomum*
spp., *Calicophoron* spp., *Cotylophoron* spp., *Gigantocotyle* spp., *Fischoederius*
spp., *Gastrothylacus* spp., *Notocotylus* spp., *Catatropis* spp., *Plagiorchis* spp.,
Prosthogonimus spp., *Dicrocoelium* spp., *Eurytrema* spp., *Troglootrema* spp.,
15 *Paragonimus* spp., *Collyriclum* spp., *Nanophyetus* spp., *Opisthorchis* spp.,
Clonorchis spp., *Metorchis* spp., *Heterophyes* spp., *Metagonimus* spp..

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

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

Del orden de los estrongólidos, por ejemplo: *Strongylus* spp.,
Triodontophorus spp., *Oesophagodontus* spp., *Trichonema* spp.,
Gyalocephalus spp., *Cylindropharynx* spp., *Poteriostromum* spp.,
Cyclococercus spp., *Cylicostephanus* spp., *Oesophagostomum* spp., *Chabertia*
25 spp., *Stephanurus* spp., *Ancylostoma* spp., *Uncinaria* spp., *Bunostomum* spp.,

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

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

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

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

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

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

Se prefiere especialmente el uso de agentes de acuerdo con la
 invención contra: *Toxocara cati*, *Toxascaris leonia*, *Ancylostoma tubaeforme*,
Dipylidium caninum, *Taenia taeniaeformis* y *Echinococcus multilocularis*.

También son adecuadas con otros principios activos las preparaciones
 25 principalmente para el tratamiento de indicaciones para las que son adecuadas

de forma conocida principios activos tal cual respectivamente.

Se pueden usar analgésicos como metamizol, por ejemplo, para el tratamiento de estados de dolor leves y moderados a graves como, por ejemplo: dolor post-traumático (por ejemplo trauma de muñón, distorsiones), dolor per-
5 operatorio, dolor post-operatorio, dolor tumoral, dolor osteoartrítico, tendopatías, dolor visceral abdominal, dolor de dientes geriátrico.

La aplicación se puede realizar tanto profilácticamente como también terapéuticamente.

Ejemplos

10 **A. Ejemplos de Formulación**

Para la preparación de los siguientes ejemplos se mezclan hidrogenofosfato de calcio anhidro, Povidone 90 (así como dado el caso Copovidon 64) y una parte de la cantidad total en Povidone 25 y celulosa microcristalina, luego se mezclan emodépsido y praziquantel. La mezcla se
15 granula con una solución acuosa de la segunda parte en Povidone 25 y se seca en un granulador de lecho fluidizado a temperaturas por debajo de 110° C. Se tamiza el granulado y se mezcla con sabor a vacuno artificial, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio.

El material así obtenido se puede prensar en comprimidos

20 **Ejemplo 1**

3,00 mg	de emodépsido
15,00 mg	de praziquantel
19,20 mg	de hidrogenofosfato de calcio anhidro
37,80 mg	de celulosa microcristalina
25 31,50 mg	de sabor a vacuno artificial (PC 0125, Pharma Chemie Inc.,

Syracuse/EEUU)

- 36,00 mg de Povidone 90 (polivinilpirrolidona con valor de K de 90)
- 12,90 mg de Povidone 25 (polivinilpirrolidona con valor de K de 25)
- 0,90 mg de dióxido de silicio coloidal anhidro
- 5 1,20 mg de carboximetilcelulosa sódica reticulada (croscarmelosa sódica)
- 1,50 mg de estearato de magnesio

Ejemplo 2

- 10,00 mg de emodépsido
- 50,00 mg de praziquantel
- 10 64,00 mg de hidrogenofosfato de calcio anhidro
- 126,00 mg de celulosa microcristalina
- 105,00 mg de sabor a vacuno artificial (PC 0125, Pharma Chemie Inc., Syracuse/EEUU)

- 120,00 mg de Povidone 90 (polivinilpirrolidona con valor de K de 90)
- 15 43,00 mg de Povidone 25 (polivinilpirrolidona con valor de K de 25)
- 3,00 mg de dióxido de silicio coloidal anhidro
- 4,00 mg de carboximetilcelulosa sódica reticulada (croscarmelosa sódica)
- 5,00 mg de estearato de magnesio

Ejemplo 3

- 20 10,00 mg de emodépsido
- 50,00 mg de praziquantel
- 64,00 mg de hidrogenofosfato de calcio anhidro
- 126,00 mg de celulosa microcristalina
- 37,50 mg de sabor a vacuno artificial (PC 0125, Pharma Chemie Inc.,
- 25 Syracuse/EEUU)

- 34 -

- 40,00 mg de Povidone 90 (polivinilpirrolidona con valor de K de 90)
42,00 mg de Povidone 25 (polivinilpirrolidona con valor de K de 25)
2,00 mg de dióxido de silicio coloidal anhidro
4,00 mg de carboximetilcelulosa sódica reticulada (croscarmelosa sódica)
5 3,75 mg de estearato de magnesio

Ejemplo 4

- 500,00 mg de metamizol-sodio
300,00 mg de celulosa microcristalina
300,00 mg de Povidone 90 (polivinilpirrolidona con valor de K de 90)
10 10,00 mg de dióxido de silicio coloidal anhidro
10,00 mg de estearato de magnesio

Ejemplo 5

- 1000,00 mg de metamizol-sodio
600,00 mg de celulosa microcristalina
15 600,00 mg de Povidone 90 (polivinilpirrolidona con valor de K de 90)
20,00 mg de dióxido de silicio coloidal anhidro
20,00 mg de estearato de magnesio
278,00 mg de harina de hígado seco

Ejemplo 6

- 20 10,00 mg de emodépsido
50,00 mg de praziquantel
64,00 mg de hidrogenofosfato de calcio anhidro
126,00 mg de celulosa microcristalina
105,00 mg de sabor a vacuno artificial (PC 0125, Pharma Chemie Inc.,
25 Syracuse/EEUU)

- 90,00 mg de Povidone 90 (polivinilpirrolidona con valor de K de 90)
30,00 mg de Copovidon 64 (Kollidon® VA 64 de la compañía BASF,
copolimerizado de vinilpirrolidona y acetato de vinilo en relación 6:4)
43,00 mg de Povidone 25 (polivinilpirrolidona con valor de K de 25)
5 3,00 mg de dióxido de silicio coloidal anhidro
4,00 mg de carboximetilcelulosa sódica reticulada (croscarmelosa sódica)
5,00 mg de estearato de magnesio

Ejemplo 7

- 10,00 mg de emodépsido
10 50,00 mg de praziquantel
64,00 mg de hidrogenofosfato de calcio anhidro
126,00 mg de celulosa microcristalina
105,00 mg de sabor a vacuno artificial (PC 0125, Pharma Chemie Inc.,
Syracuse/EEUU)
15 30,00 mg de Povidone 90 (polivinilpirrolidona con valor de K de 90)
90,00 mg de Copovidon 64 (Kollidon® VA 64 de la compañía BASF,
copolimerizado de vinilpirrolidona y acetato de vinilo en relación 6:4)
43,00 mg de Povidone 25 (polivinilpirrolidona con valor de K de 25)
3,00 mg de dióxido de silicio coloidal anhidro
20 4,00 mg de carboximetilcelulosa sódica reticulada (croscarmelosa sódica)
5,00 mg de estearato de magnesio

Ejemplo comparativo (no de acuerdo con la invención)

- 5,00 mg de emodépsido
50,00 mg de praziquantel
25 30,00 mg de hidrogenofosfato de calcio anhidro

- 63,00 mg de celulosa microcristalina
- 35,00 mg de sabor a vacuno artificial
- 92,00 mg de hidroxipropilcelulosa-M (HPC-M, compañía Nisso, Japón)
- 1,00 mg de dióxido de silicio coloidal anhidro
- 5 3,00 mg de estearato de magnesio

Según la formulación del ejemplo comparativo los comprimidos preparados alcanzaron en el ensayo de liberación USP una liberación > 80% del principio activo dentro de 12 horas. En ensayos con perros no se encontraron comprimidos completamente disueltos o restos de comprimidos en
10 las heces. Con administración de varios comprimidos tuvo lugar adhesión y formación de grumos

Liberación *in vitro*

La liberación *in vitro* de las preparaciones de acuerdo con la invención se determinó con el "ensayo de paleta agitadora" según la farmacopea de
15 EEUU (USP) en condiciones de reducción.

La figura 1 muestra los resultados de los distintos comprimidos de emodépsido/praziquantel:

"Pequeños" representa los comprimidos según el ejemplo 1

"Medianos" representa los comprimidos según el ejemplo 2

20 "Grandes" representa los comprimidos mayores con 30 mg de emodépsido y 150 mg de praziquantel por comprimido. Los comprimidos tienen la misma composición porcentual que los de los ejemplos 1 y 2.

Condiciones de medida: 37° C, 75 revoluciones/minuto, medio acuoso con pH 3,0 (tampón de hidrogenofosfato de disodio hidratado/ácido cítrico
25 monohidratado), 0,5% de laurilsulfato de sodio. Para los comprimidos

pequeños y medianos se usaron 500 ml de medio de liberación para los grandes 900 ml.

La figura 1 muestra que se consigue una liberación del 90% en todos los comprimidos tras 1 a 5 horas.

5 **A. Ejemplos biológicos**

I. Experimentos farmacocinéticos

El medicamento que se investiga se administró a perros en ayunas. El nivel en plasma de principio activo o de los principios activos se determinó en distintos momentos de tiempo.

10 La figura 2 muestra los resultados tras la toma de un comprimido según el ejemplo 2. Se reconoce que tanto con praziquantel como también en particular con emodépsido una reducción claramente retardada de la concentración en plasma.

II. Comparación de una formulación de comprimidos de metamizol con una solución comercial para aplicación por vía intravenosa

15 Se repartieron 6 perros (peso corporal de 9,9 a 11,1 kg) en dos grupos de 3 perros cada uno. A un grupo se administró metamizol en forma de formulación para inyección comercial Metapyrin® en una dosis de 500 mg/perro por vía intravenosa. Al segundo grupo se administró metamizol en forma de
20 formulación del ejemplo 4 igualmente en la dosificación de 500 mg/perro por vía oral. Los perros estaban en ayunas durante la aplicación.

La figura 3 muestra el nivel en plasma de metamizol tras aplicación, tratándose la concentración de metamizol indicada [4-MAA + 4-AA] de un valor calculado, que se determina a partir de la suma de las concentraciones en
25 suero de los dos metabolitos principales activos 4-MAA y 4-AA considerando la

masa molar de los dos metabolitos.

III. Concentraciones en plasma tras administración por vía oral de uno o dos comprimidos de metamizol

La figura 4 muestra la concentración de metamizol media [4-MAA + 4-AA]
5 en suero de perros en ayunas tras toma por vía oral de uno o dos comprimidos de metamizol según el ejemplo 4. Se reconoce que el nivel en plasma se corrige con la dosis administrada.

Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

- 5
1. Preparación de medicamento sólida con liberación retardada, que contiene:
 - a. al menos un principio activo farmacéuticamente activo
 - b. polivinilpirrolidona y/o derivado de polivinilpirrolidona con un valor de K
 - 10 de al menos 17
 - c. al menos una carga.
 2. Preparación de medicamento sólida según la reivindicación 1, que contiene de 10 a 50% en peso de polivinilpirrolidona.
 - 15
 3. Preparación de medicamento sólida según una de las reivindicaciones precedentes, que contiene adicionalmente un agente expansivo.
 4. Preparación de medicamento sólida según la reivindicación 3, que
 - 20 contiene el agente expansivo en cantidades de hasta 5% (en p/p).
 5. Preparación de medicamento sólida según una de las reivindicaciones precedentes, que contiene un decapeptido.
 - 25
 6. Preparación de medicamento sólida según la reivindicación 5, que

contiene emodépsido.

7. Preparación de medicamento sólida según la reivindicación 6, que contiene emodépsida y praziquantel.

5

8. Preparación de medicamento sólida según una de las reivindicaciones 1 a 4, que contiene un analgésico.

9. Preparación de medicamento sólida según la reivindicación 8, que
10 contiene metamizol.

10. Preparación de medicamento sólida según una de las reivindicaciones 1 a 7, que contiene una lactona macrocíclica.

15 11. Preparación de medicamento sólida según la reivindicación 10, que contiene ivermectina.

12. Preparación de medicamento sólida según una de las reivindicaciones 1 a 4, que contiene un derivado de ácido fosfónico farmacológicamente aceptable.

20

13. Preparación de medicamento sólida según la reivindicación 12, que contiene butafosfano.

14. Preparación de medicamento sólida según una de las reivindicaciones
25 precedentes, caracterizada porque libera 80% del principio activo en el ensayo

FORMULACIÓN DE MEDICAMENTO SÓLIDA CON LIBERACIÓN
RETARDADA

Resumen

5

La invención se refiere a una preparación de medicamento sólida con liberación retardada de principios activos, que es adecuada especialmente para la uso en animales.

Figura 1

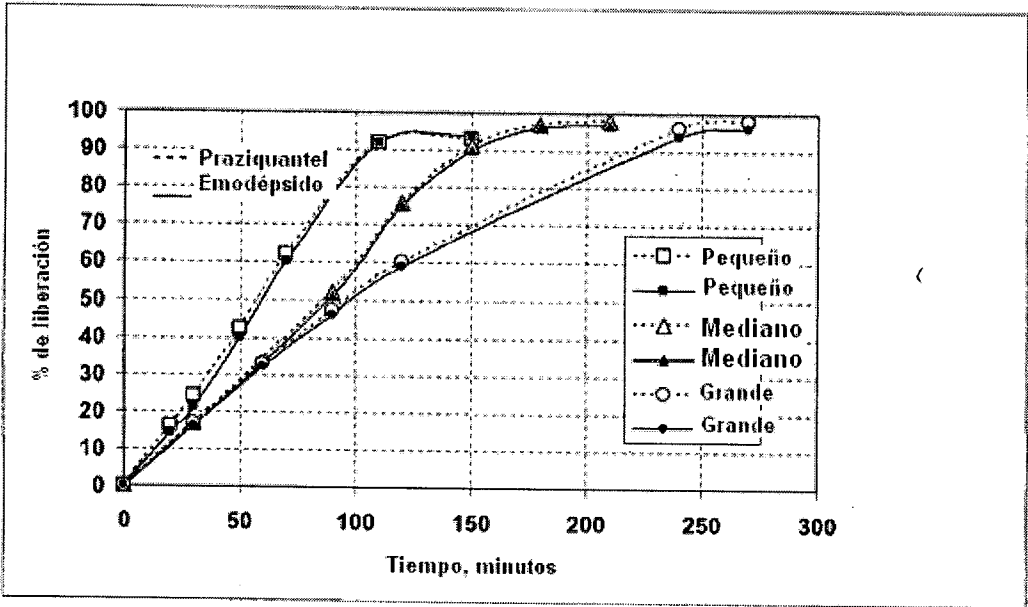


Figura 2

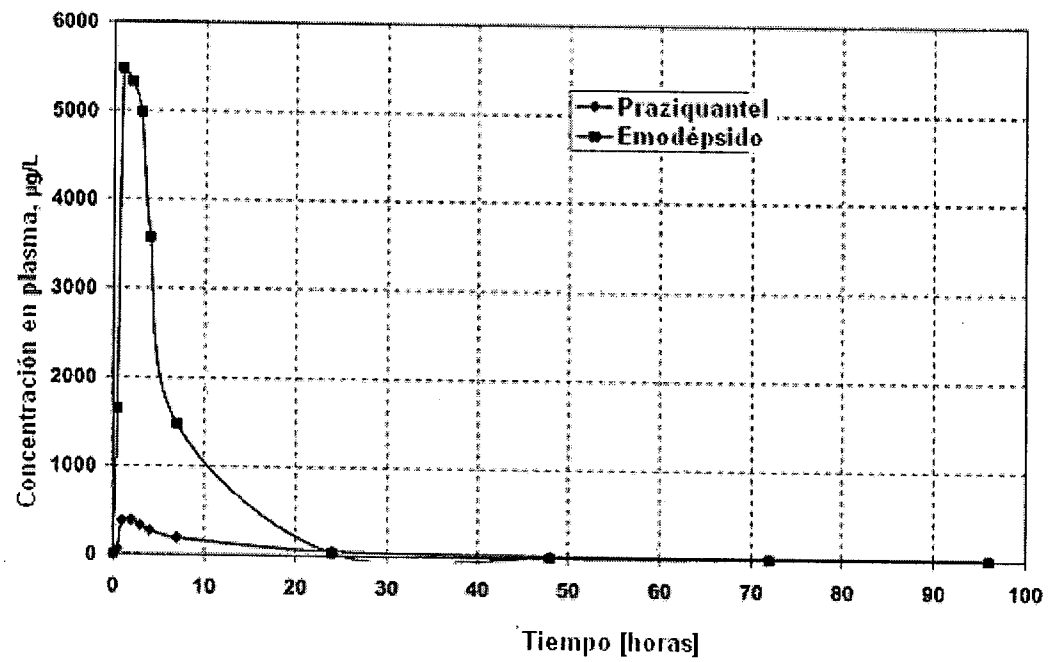


Figura 3

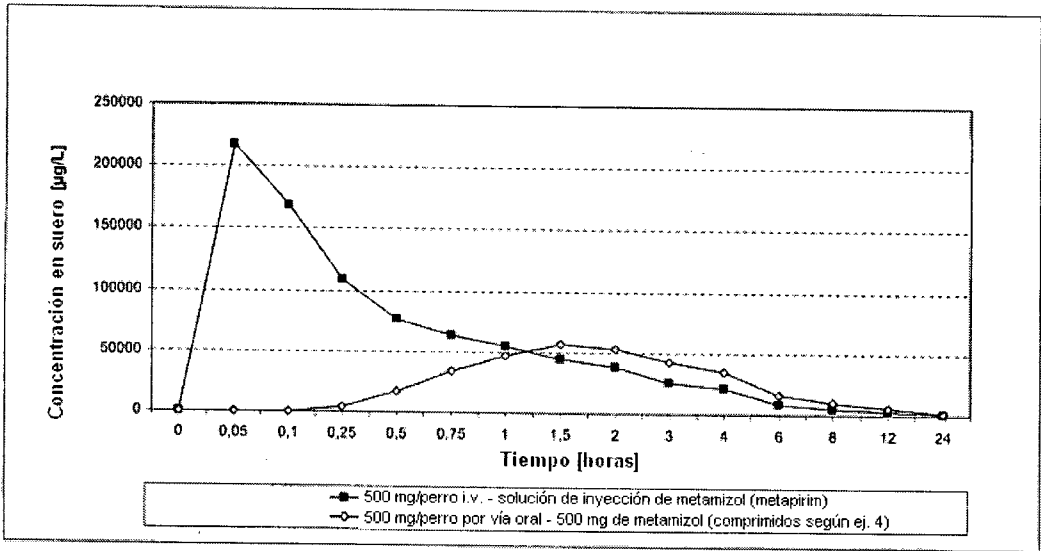
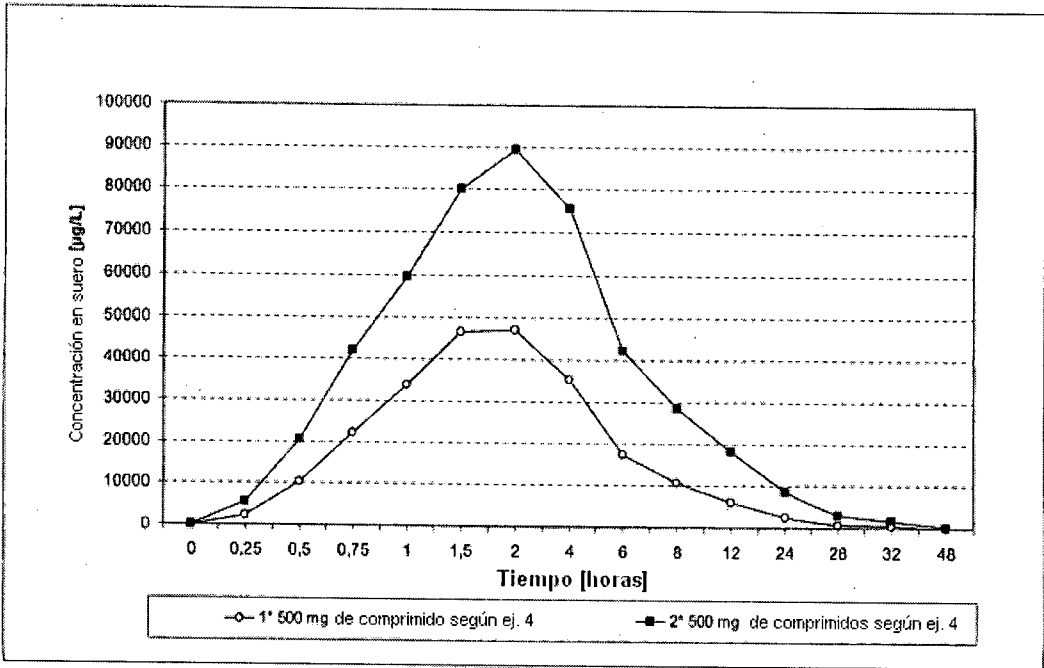


Figura 4



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante (s)

BAYER ANIMAL HEALTH GMBH

(72) Inventor(es) **KANIKANTI, Venkata-Rangarao; BACH, Thomas; TRÄUBEL, Michael; ALTREUTHER, Gertraut; REHAGEN, Martina; SCHMIDT, Axel**

(74) Apoderado:

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		10 2008 022 520.7		07/05/2008		DE

(85) Fecha inicio fase nacional: **07-12-10**

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **23 - 04 -09**

No. de solicitud **PCT/ EP09/002951**

,m

(87)

Publicación internacional

Fecha: **12 - 11 - 09** Fecha (dd/mm/aa)

N° publicación: **WO 2009/ 135593 A2**

(54) Título:

FORMULACIÓN DE MEDICAMENTO SÓLIDA CON LIBERACIÓN RETARDADA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante(s) **BAYER ANIMAL HEALTH GMBH**

(72) Inventor(es): **KANIKANTI, Venkata-Rangarao; BACH, Thomas; TRÄUBEL, Michael; ALTREUTHER, Gertraut; REHAGEN, Martina; SCHMIDT, Axel**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		10 2008 022 520.7		07/05/2008		DE

(85) Fecha límite inicio fase nacional: **07-12-10**

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **23 - 04 -09**

No. de solicitud **PCT/ EP09/002951**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **12 - 11 - 09**

No. Publicación: **WO2009/135593 A2**

(54) Título: **FORMULACIÓN DE MEDICAMENTO SÓLIDA CON LIBERACIÓN RETARDADA**

(57) Resumen: Preparación de medicamento sólida con liberación retardada, que contiene:

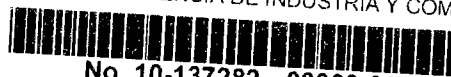
- al menos un principio activo farmacéuticamente activo
- polivinilpirrolidona y/o derivado de polivinilpirrolidona con un valor de K de al menos 17
- al menos una carga.

CONTINUA AL RESPALDO

**Este recibo debe ser utilizado
únicamente para tramites de
Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.**
Marca: PCI / EP2009 1002951
Expediente: _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-137282- -00000-0000

Fecha: 2010-11-04 16:24:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

NIT : 800

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 91,518
FECHA : OCTUBRE 28 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	139012311	28/10/2010	4,382,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

*Este recibo debe ser utilizado
únicamente para tramites de
Miguel Echeverry e Hijos Ltda.
Pc1/092009 100299*

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 76,858
FECHA : SEPTIEMBRE 14 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-137282- -00000-0000

Fecha: 2010-11-04 16:24:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

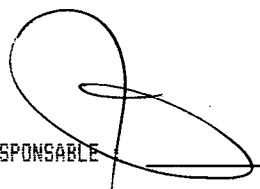
***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARIO DELBADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	150560815	14/09/2010	17,513,760.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL :
			\$ 78,000.00

SON: SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

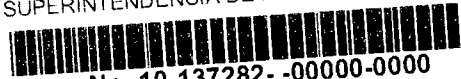
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

Este recibo debe ser utilizado
Únicamente para tramites de
Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.
Marca: Pa/€p2009 1002951

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 76,865
FECHA : SEPTIEMBRE 14 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-137282- -00000-0000

Fecha: 2010-11-04 16:24:17 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

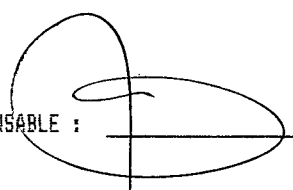
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARIO DELBADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	150560815	14/09/2010	17,513,760.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	26,000.00
	TOTAL :	\$ 26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
DELGADO VILLEGAS JAIME EDUARDO
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER ANIMAL HEALTH GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	10 137282
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/002951
	Fecha inicio fase nacional	07/12/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	00349

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 10 137282



Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 07 ENE. 2011
adpa11