

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual  
Oficina internacional



(10) Número de publicación internacional  
**WO 2020/012044 A1**

(43) Fecha de publicación internacional  
16 de enero de 2020 (16.01.2020)

WIPO | PCT

(51) Clasificación internacional de patentes:

*C07D 471/04* (2006.01)      *A61P 33/12* (2006.01)  
*A61K 31/4985* (2006.01)    *B82B 1/00* (2006.01)  
*A61K 47/02* (2006.01)      *B82B 3/00* (2006.01)  
*A61K 9/18* (2006.01)        *B82Y 5/00* (2011.01)  
*A01N 43/90* (2006.01)        *B82Y 40/00* (2011.01)

(71) Solicitantes: **UNIVERSIDAD DE GRANADA** [ES/ES]; Hospital Real., Avda. del Hospicio s/n, 18071 Granada (ES). **CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC)** [ES/ES]; Av. Maria Luisa s/n - Pabellón del Perú, 41013 Sevilla (ES).

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/ES2018/070503

(22) Fecha de presentación internacional:

13 de julio de 2018 (13.07.2018)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

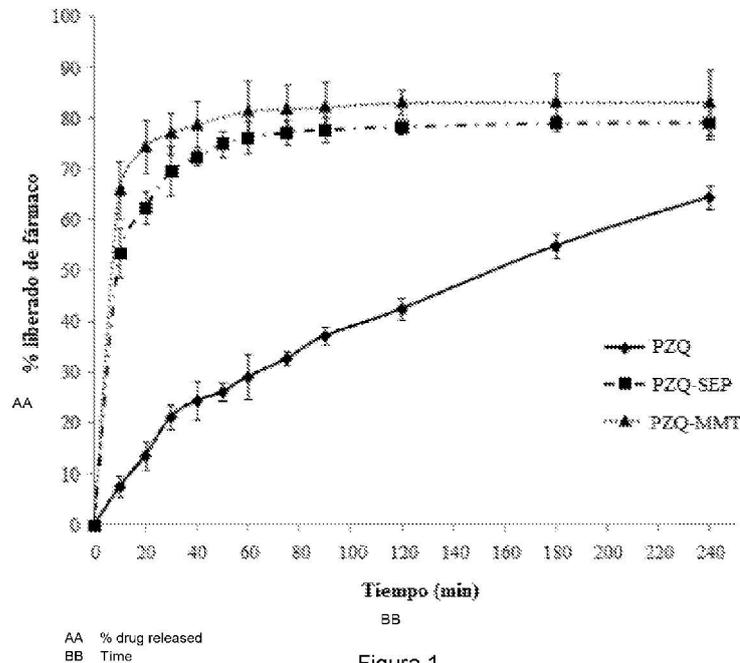
(30) Datos relativos a la prioridad:

P201730934    13 de julio de 2018 (13.07.2018)    ES

(72) Inventores: **SAINZ DÍAZ, Claro Ignacio**; Instituto Andaluz de Ciencias de la Tierra (IACT) CSIC - UGR., Av. de las Palmeras, 4., 18100 Armilla (ES). **BORREGO SÁNCHEZ, Ana**; Instituto Andaluz de Ciencias de la Tierra (IACT) CSIC - UGR., Av. de las Palmeras, 4., 18100 Armilla (ES). **VISERAS IBORRA, César**; Universidad de Granada., Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica., 18071 Granada (ES). **AGUZZI, Carola**; Universidad de Granada., Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica., 18071 Granada (ES).

(54) Title: METHOD FOR PREPARING A NANO-STRUCTURED MATERIAL OF PRAZIQUANTEL AND A SILICATE, MATERIAL OBTAINED AND USE AS AN ANTIPARASITIC

(54) Título: PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE UN MATERIAL NANOESTRUCTURADO DE PRAZIQUANTEL Y UN SILICATO, MATERIAL OBTENIDO Y USO COMO ANTIPARASITARIO



(57) Abstract: The invention relates to a method for preparing a nano-structured material of a silicate having a laminar, fibrillar or tubular structure with praziquantel, a compound with antiparasitic activity. Other aspects of the invention relate to the material obtained using the preparation method and to the use of same to eliminate parasites, both in compositions for treating parasitic diseases, particularly schistosomiasis, and in ventilation systems or water pipelines.

(57) Resumen: La invención se refiere a un procedimiento de preparación de un material nanoestructurado de un silicato que tiene



WO 2020/012044 A1

**(81) Estados designados** (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

**(84) Estados designados** (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publicada:**

— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

---

estructura laminar, fibrilar o tubular con praziquantel, un compuesto con actividad antiparasitaria. Otros aspectos de la invención se refieren al material obtenido mediante dicho procedimiento de preparación y al uso del mismo para la eliminación de parásitos, tanto en composiciones para el tratamiento de enfermedades parasitarias, particularmente la esquistosomiasis, como en sistemas de ventilación o conducciones de agua.

**PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE UN MATERIAL NANOESTRUCTURADO DE  
PRAZIQUANTEL Y UN SILICATO, MATERIAL OBTENIDO Y USO COMO  
ANTIPARASITARIO**

5

**SECTOR DE LA TÉCNICA Y OBJETO DE LA INVENCION**

La presente invención se enmarca en el sector de los compuestos y composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades parasitarias. La invención se refiere, en particular, a un procedimiento de preparación de un material nanoestructurado de un silicato que tiene estructura laminar, fibrilar o tubular con praziquantel, un compuesto con actividad antiparasitaria. Otros aspectos de la invención se refieren al material obtenido mediante dicho procedimiento de preparación y al uso del mismo para la eliminación de parásitos, tanto en composiciones para el tratamiento de enfermedades parasitarias, particularmente la esquistosomiasis, como en sistemas de ventilación, conducciones de agua, etc.

15

**ESTADO DE LA TÉCNICA**

Los filosilicatos son minerales arcillosos laminares con un espacio interlaminar nanométrico. Sus propiedades de alta absorción, capacidad de intercambio catiónico y capacidad de hinchamiento le proporcionan ser un material nanoestructurado peculiar. Este sólido puede absorber y liberar moléculas orgánicas en condiciones controladas, siendo un buen candidato para la liberación controlada de fármacos.

Por otra parte, el praziquantel (PZQ), (RS)-2-(ciclohexilcarbonil)-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4H-pirazino-[2,1a]-isoquinolin-4-ona, es el fármaco de elección en el tratamiento de la esquistosomiasis, una enfermedad parasitaria ampliamente extendida en todo el mundo, principalmente en las zonas tropicales y subtropicales. Se estima que la esquistosomiasis afecta a más de 200 millones de personas en todo el mundo, de un total de 783 millones en riesgo. La población afectada incluye 24 millones de niños en edad preescolar y 65 millones niños en edad escolar, en riesgo de un total de 72 millones y 200 millones, respectivamente. Se trata de la segunda enfermedad más prevalente en niños africanos, después de la malaria. Por tanto, se hace necesario buscar nuevas formas de aplicación de dicho fármaco para aumentar su eficacia y minimizar efectos adversos de resistencias y efectos secundarios.

La patente ES 2271714T3 proporciona un procedimiento para preparar composiciones farmacéuticas con un sólido poroso para la aplicación oral de antihelmínticos entre los que incluye el Praziquantel, reivindicando el uso de sílice coloidal y la mejora en las

características organolépticas del fármaco reivindicando su sabor. La patente ES 2126506A1 proporciona un procedimiento para obtener complejos fármaco-arcilla de forma general sin especificar el fármaco por el método de vía seca o molienda conjunta o por fusión reivindicando el uso de esmectita y sepiolita. En ninguna de las patentes anteriores se  
5 especifica la alteración en las propiedades de biodisponibilidad o perfil biofarmacéutico del praziquantel.

El documento XXIV Reunión de la Sociedad Española de Arcillas 2015, P5, pp. 13-14 hace referencia a un estudio teórico sobre la estabilidad de las formas cristalinas, enantiómeras y racémicas, de praziquantel y sus propiedades cristalográficas y espectroscópicas, con el fin  
10 de determinar la posibilidad de acceso de este fármaco antiparasitario, útil para el tratamiento de la esquistosomiasis, al espacio interlaminar de filosilicatos. Así, se recoge el complejo de adsorción de la molécula de praziquantel en la estructura cristalina de una montmorillonita, que incluye la formación de un complejo de coordinación entre el oxígeno del grupo carbonilo de praziquantel y el catión Na<sup>+</sup>.

El documento Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2015, Vol. 59, pp. 3501-3508 divulga una nanoformulación que comprende el fármaco anti esquistosomiasis praziquantel y la arcilla montmorillonita como transportador para la liberación del fármaco, lo que permite mejorar su biodisponibilidad. El complejo se prepara por intercalación de praziquantel, previamente disuelto en solución acuosa, entre la estructura laminada de montmorillonita,  
15 que ocurre fácilmente debido a la reacción de intercambio iónico entre los iones de la montmorillonita y las moléculas de praziquantel, habiéndose ensayado diferentes condiciones de tiempo (0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 12 h) y pH (de 2 a 9) a una temperatura de 60°C. En concreto, se obtuvieron cuatro formulaciones montmorillonita-praziquantel estando éstos en proporciones 1:1, 1:2, 1:3 y 1:4, respectivamente, por adición de las cantidades  
20 apropiadas de praziquantel sobre cada una de las disoluciones que contienen 0,25 g de montmorillonita en 100 mL de agua, agitación y filtrado de las mezclas. En este documento se refiere la baja hidrosolubilidad del PZQ, lo que condiciona su biodisponibilidad, en contraste con su alta liposolubilidad.

En C. Aguzzi et al.; Applied Clay Science 36 (2007), pp. 22 – 36, se hace una revisión sobre  
30 el uso de arcillas en sistemas de liberación controlada de fármacos. Se proponen diversos tipos de materiales arcillosos y se concluye que la elección de uno u otro, así como la posible adición de aditivos poliméricos, debe basarse en el efecto deseado de modulación de la liberación del fármaco que se esté buscando. La preparación de complejos arcilla – fármaco se realiza mediante dispersión de la arcilla en soluciones acuosas del fármaco.

Estos mismos autores han publicado con posterioridad casos de intercalación de orgánicos  
35 en arcillas en medios acuosos:

- Para liberación controlada de fármacos en C. Aguzzi y col. (2014); *Intercalation of tetracycline into layered clay mineral material for drug delivery purposes*; Materials Technology, 29, B96-B99.
  - Para liberación local en aplicaciones odontológicas en C. Aguzzi y col. (2014); *A novel bioadhesive semisolid formulation containing chitosan and tetracycline/layered clay complexes for local delivery into periodontal pocket*; Materials Technology, 29, B108-B113.
  - Para aplicaciones tópicas en C. Aguzzi y col. (2014); *Solid state characterisation of silver sulfadiazine loaded on montmorillonite/chitosan nanocomposite for wound healing*; Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 113, 152-157.
- 10 Otros documentos en los que se pueden encontrar ejemplos de materiales que comprenden fármacos en medios acuosos y silicatos laminados son:
- E. C. dos Santos y col. (2017). *Ciprofloxacin intercalated in fluorohectorite clay: identical pure drug activity and toxicity with higher adsorption and controlled release rate*. RSC Advances, 7, 26537
  - 15 - R.I. Iliescu y col. (2014). *Montmorillonite–alginate nanocomposite as a drug delivery system - incorporation and in vitro release of irinotecan*; International Journal of Pharmaceutics, 463, 184-192.
  - G.V. Joshi y col. (2010). *Design and evaluation of controlled drug delivery system of buspirone using inorganic layered clay mineral*; Microporous and Mesoporous Materials, 132, 20 526-530.
  - M. Kaur, M. Datta (2014). *Diclofenac Sodium Adsorption onto Montmorillonite: Adsorption Equilibrium Studies and Drug Release Kinetics*; Adsorption Science & Technology, 32, 365-386.
  - WO2006/088337 donde se describen explícitamente materiales con amlodipina, 25 paroxetina, donepezilo y subutramina, incluyendo el procedimiento de preparación de los materiales la dispersión del silicato laminado (por ejemplo montmorillonita, beidelita e illita) en un disolvente acuoso y la adición de un polímero básico.
  - WO2004/052400 donde se divulgan formulaciones farmacéuticas que comprenden varios fármacos, como praziquantel. Las formulaciones se preparan por disolución del principio 30 activo en un disolvente que puede ser un aceite o un disolvente orgánico, la adsorción o absorción de esta disolución en un medio sorbente (por ejemplo, dióxido de silicio) y la posterior dispersión de la mezcla resultante en un líquido. El disolvente orgánico ejemplificado es monocaprilato de glicerol (Capmul MCM).
- 35 En definitiva, del estado de la técnica referenciado se deriva el interés por disponer de materiales que permitan aumentar la biodisponibilidad del praziquantel y uso de dichos

materiales para el tratamiento de enfermedades parasitarias, particularmente la esquistosomiasis. Dicho estado de la técnica se ha centrado principalmente en el uso de disolventes acuosos para solubilizar los diversos fármacos. Para el caso específico del PZQ, dada la baja hidrosolubilidad y la existencia de precedentes (WO2004/052400) en los cuales principios activos, como el PZQ, se predisuelven en compuestos de carácter lipófilo, el experto en la materia debería buscar esa mejora de la biodisponibilidad a través de la selección de nuevos disolventes.

### BREVE EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

- 10 Para mejorar la biodisponibilidad del PZQ se han ensayado diversos tipos de disolventes tanto de carácter polar como apolar. Se han obtenido resultados que mejoran la velocidad de disolución de PZQ en un fluido intestinal simulado sin enzimas. El PZQ se preparó en suspensiones que comprenden silicatos como por ejemplo sepiolita (SEP) o montmorillonita (MMT) y los disolventes ensayados.
- 15 Frente a lo esperable dado el carácter lipófilo del PZQ, los mejores resultados en cuanto a velocidad de solución del PZQ en el fluido intestinal simulado se han obtenido con disolventes orgánicos polares, particularmente disolventes orgánicos polares con cadena carbonada entre 1 y 3 átomos de carbono, más particularmente con disolventes como acetonitrilo, acetona, etanol, metanol, isopropanol, propanol y combinaciones de los mismos.
- 20 Se obtuvieron resultados particularmente interesantes con suspensiones formadas con etanol.

Así, constituye un primer objeto de la presente invención un procedimiento de preparación de un material nanoestructurado que comprende praziquantel y un silicato que comprende las siguientes etapas:

- preparación de una suspensión que comprende praziquantel, el silicato y etanol,
- homogeneización de la suspensión preparada en la etapa anterior,
- separación sólido – líquido aplicada a la suspensión procedente de las etapas anteriores para la eliminación del etanol.

30 Un segundo objeto de la invención es el material nanoestructurado que se obtiene por el procedimiento anterior. El praziquantel se administra habitualmente por vía oral, sin embargo es muy poco soluble en agua y posee un fuerte sabor amargo, lo que obliga a preparar unas formulaciones galénicas complejas, por lo que el material nanoestructurado de la invención presenta como ventaja técnica su utilidad para ser administrado por vía

35

tópica para ser absorbido a través de la piel o mucosas, formulándolo, por ejemplo, en emplastes.

Constituyen otros aspectos de la presente invención:

- 5       - una composición farmacéutica para uso tópico que comprende el referido material nanoestructurado para el tratamiento de enfermedades parasitarias.
- el uso del material nanoestructurado definido en el párrafo precedente como medicamento o en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades parasitarias, particularmente la esquistosomiasis.
- 10     - un procedimiento de eliminación de parásitos que comprende poner en contacto muestras que contienen los parásitos con dicho material nanoestructurado, en particular en sistemas de ventilación, conducciones de agua, etc.
- Sistemas o dispositivos de eliminación de parásitos que comprenden dicho material nanoestructurado.

15

#### BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

**Figura 1.-** Velocidad de disolución en un fluido intestinal simulado sin enzimas (pH = 6,8) de Praziquantel (línea continua y ◆), praziquantel absorbido en sepiolita (línea discontinua y ■) y en montmorillonita (línea punteada y ▲).

20 **Figura 2.-** Difractograma de Rayos-X de montmorillonita (línea discontinua) y de praziquantel absorbido en montmorillonita (línea continua) según el procedimiento descrito en el ejemplo 1.

**Figura 3.-** Perfil de Calorimetría de barrido diferencial (DSC) de montmorillonita (MMT), praziquantel absorbido en montmorillonita (PZQ-MMT) y de praziquantel (PZQ) según el  
25 procedimiento descrito en el ejemplo 1.

**Figura 4.-** Difractograma de Rayos-X de montmorillonita (línea discontinua) y de praziquantel absorbido en montmorillonita (línea continua) según el procedimiento descrito en el ejemplo 2.

#### 30 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención propone un procedimiento para preparar un material nanoestructurado que comprende un silicato y el antiparasitario praziquantel así como el material obtenido mediante dicho procedimiento y el uso del mismo como antiparasitario.

35 A efectos de la presente invención, el término "praziquante" se referirá tanto al compuesto (RS)-2-(ciclohexilcarbonil)-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4H-pirazino-[2,1a]-isoquinolin-4-ona,

como a cualquier racémico o a cualquiera de los enantiómeros (R) o (S) de praziquantel, así como a combinaciones de los mismos en cualquier proporción.

5 El término "dispersante" hace referencia a cualquier agente que facilite la dispersión de ciertas partículas que un medio contiene en suspensión, más concretamente a cualquier agente que facilite la dispersión de partículas de praziquantel en el silicato, por ejemplo mediante la modificación de la tensión superficial, como es el caso de los surfactantes.

10 Como "amorfización" se entiende la pérdida de la estructura cristalina de un compuesto en estado sólido, donde dicho sólido no presenta reflexiones nítidas en su difractograma de rayos-X y que su perfil de calorimetría de barrido diferencial no presenta un pico de desprendimiento de energía al fundirse. El "grado de amorfización" se define como el porcentaje del producto inicial que se ha amorfizado.

15 El término "tratamiento" o "tratar" en el contexto de este documento se refiere a la administración de un compuesto o una composición según la invención para prevenir, mejorar o eliminar una enfermedad, condición patológica o uno o más síntomas asociados con dicha enfermedad o condición en un animal, preferentemente en un mamífero. "Tratamiento" también abarca la mejora o eliminación de las secuelas fisiológicas de la enfermedad. Concretamente, el concepto "tratar" se puede interpretar como:

- 20
- i. Prevenir la enfermedad o condición patológica en un animal, particularmente cuando el animal tiene pre-disposición por que la condición patológica ocurra, pero aún no se ha diagnosticado para tenerlo.
  - ii. Inhibir la enfermedad o condición patológica, es decir, detener su desarrollo;
  - 25 iii. Aliviar la enfermedad o la condición patológica, es decir, causa la regresión de la enfermedad o la condición patológica;
  - iv. Estabilizar la enfermedad o la condición patológica.

30 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones el término "comprende", que también podrá interpretarse como "consiste en", y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención.

35 Procedimiento de preparación de materiales nanoestructurados que comprenden praziquantel y un silicato

En el contexto definido, la presente invención se refiere, en un primer aspecto, a un procedimiento de preparación de un material nanoestructurado que contiene praziquantel y un silicato (en adelante "procedimiento de la invención", que comprende las siguientes

5 etapas:

- preparación de una suspensión que comprende praziquantel, el silicato y un disolvente orgánico polar, particularmente disolventes orgánicos polares con cadena carbonada entre 1 y 3 átomos de carbono, como por ejemplo acetonitrilo, acetona, etanol, metanol, isopropanol, propanol y combinaciones de los mismos, seleccionándose etanol como realización más preferente;
- 10 - homogeneización de la suspensión preparada en la etapa anterior;
- separación sólido – líquido aplicada a la suspensión procedente de las etapas anteriores para la eliminación del disolvente;

15 Mediante este procedimiento de preparación se consigue un contacto extremadamente íntimo entre el praziquantel y la superficie del silicato y, sorprendentemente, el fármaco queda en estado amorfo.

En una realización particular, el procedimiento de la invención consiste únicamente en las

20 etapas:

- preparación de una suspensión que comprende praziquantel, el silicato y un disolvente orgánico polar, particularmente disolventes orgánicos polares con cadena carbonada entre 1 y 3 átomos de carbono, como por ejemplo acetonitrilo, acetona, etanol, metanol, isopropanol, propanol y combinaciones de los mismos, seleccionándose etanol como realización más preferente;
- 25 - homogeneización de la suspensión preparada en la etapa anterior;
- separación sólido – líquido aplicada a la suspensión procedente de las etapas anteriores para la eliminación del disolvente;

30

En una realización particular, el silicato empleado es un filosilicato. De forma preferente el silicato se selecciona entre esmectita, sepiolita, haloisita, paligorskita, montmorillonita, vermiculita, atapulgita, stevensita, bentonita, talco, beidelita, illita, caolinita o combinaciones de los mismos y puede incluir cualquier catión o combinación de cationes. De forma

35 preferente, el silicato empleado es montmorillonita o sepiolita, más preferentemente montmorillonita.

Según se ha indicado, el disolvente orgánico polar empleado es un disolvente orgánico polar con cadena carbonada que tiene entre 1 y 3 átomos de carbono. En una realización preferente, el disolvente se selecciona entre acetonitrilo, acetona, etanol, metanol, isopropanol, propanol y combinaciones de los mismos, seleccionándose etanol como realización aún más preferente.

Además de la baja solubilidad en agua del praziquantel, los filosilicatos son hidrófilos y cuando están saturados de agua es difícil que el producto hidrófobo sea absorbido por la arcilla, por lo que se emplean dispersantes, en particular surfactantes con efecto dispersante, para aumentar su solubilidad y, consecuentemente, mejorar su absorción, biodisponibilidad y eficacia terapéutica. Contrariamente a lo que se podría deducir del estado de la técnica, el procedimiento de la invención permite aumentar la solubilidad de praziquantel sin necesidad de utilizar surfactantes ni otros dispersantes como aditivos, al evitar la presencia de moléculas de agua en el espacio interlaminar de los filosilicatos, hecho que dificulta la entrada de las moléculas del fármaco a la superficie interna de dichos silicatos y que haría necesario el empleo de dispersantes y/o surfactantes.

Por tanto, en otra realización particular, el procedimiento de la invención se realiza en ausencia de dispersantes y/o surfactantes, preferentemente, en ausencia de surfactantes.

La preparación de la suspensión que comprende el silicato, el praziquantel y el disolvente orgánico polar puede efectuarse de dos formas diferentes:

- En una realización particular, se mezcla inicialmente el silicato con el disolvente orgánico polar y posteriormente se disuelve el praziquantel en dicha suspensión.
- En otra realización particular, se disuelve inicialmente el praziquantel en el disolvente orgánico polar y posteriormente se añade el silicato para formar la suspensión.

Las condiciones del procedimiento en modos particulares de realización son:

- temperatura a la que se lleva a cabo el proceso comprendida entre -10 °C y 50 °C
- rango de presiones bajo las que se realiza la extracción comprendido entre  $10^4$  y  $10^6$  Pa, preferentemente 101325 Pa.
- la cantidad (en peso) de praziquantel en la disolución con disolvente orgánico polar se encuentra en un rango comprendido entre 0,005 g/L y el límite de solubilidad en el medio

- El tiempo de agitación para conseguir la disolución está comprendido entre 5 min y 168 horas.
- La proporción entre el silicato y el praziquantel empleada para la comprendida entre 100:1 y 1:10 (peso:peso). Por ejemplo, una proporción 50:1 se refiere a 50 g de silicato por cada 1g de praziquantel.

En cuanto a la etapa de homogeneización pueden utilizarse ultrasonidos, preferentemente durante un periodo de tiempo comprendido entre 5 min y 2 horas, y la etapa de separación sólido-líquido puede llevarse a cabo mediante evaporación a presión reducida o mediante centrifugación y secado.

#### Material nanoestructurado de la invención

Constituye otro objeto de la presente invención un material nanoestructurado, en adelante "material de la invención", que comprende praziquantel y un silicato, en particular un material obtenido mediante un procedimiento según se ha definido anteriormente, caracterizado porque el praziquantel presenta un grado de amorfización superior al 75%, preferentemente un grado de amorfización superior al 85% y, aún más preferentemente, superior al 95%.

El silicato sólido comprendido por el material de la invención puede ser montmorillonita, esmectita, vermiculita, atapulgita, sepiolita, stevensita, bentonita, paligorskita, talco, beidelita, illita, haloisita, caolinita y mezcla de estos minerales en cualquiera de las proporciones.

Mediante el procedimiento de preparación descrito se consigue un contacto extremadamente íntimo entre el fármaco y la superficie del silicato. Sorprendentemente, mediante este procedimiento el praziquantel se queda en estado amorfo. El análisis de difracción de rayos-x del sólido nanocompuesto obtenido mediante la presente invención indica que el fármaco entra en el espacio interlaminaar aumentando el espaciado entre los planos cristalográficos (001) del filosilicato.

Varios estudios de biodisponibilidad del praziquantel encapsulado en el material de la invención, en particular en el material, obtenido mediante el procedimiento de la invención, indicaron que la biodisponibilidad del praziquantel es mayor que la del propio fármaco puro tanto absorbido en montmorillonita como en sepiolita (Fig. 1).

Algunas ventajas que presenta el material de la invención son:

- se utiliza un silicato natural como excipiente para su uso terapéutico
- el escalado industrial del procedimiento de preparación sería ecológico al usar materiales naturales
- 5 - el uso de disolventes de menor punto de ebullición que el del agua requerirá un menor coste energético en los procesos de separación del disolvente y secado del sólido que los métodos tradicionales en disoluciones acuosas.
- el disolvente, particularmente etanol, puede reutilizarse. Esto llevará consigo un menor coste económico y una menor emisión de CO<sub>2</sub> al ambiente.

10

#### Composiciones farmacéuticas que comprenden el material de la invención

En otro aspecto, la invención proporciona formulaciones, formas o composiciones farmacéuticas, en adelante "composiciones de la invención" que comprenden el material de la invención. Dichas formulaciones pueden contener cualquier otro ingrediente activo en el tratamiento de enfermedades causadas por parásitos o bien caracterizarse por contener como único principio activo el praziquantel comprendido en el material de la invención.

En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a aquella cantidad de praziquantel que, cuando se administra a un animal, es suficiente para producir el tratamiento de una enfermedad o condición patológica de interés en el animal. La cantidad de praziquantel que constituye una cantidad terapéuticamente efectiva variará, por ejemplo, según la estabilidad metabólica y duración de la acción del compuesto; la especie (preferentemente humana), la forma clínica de la enfermedad, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del paciente; la vía de administración; el modo y el tiempo de administración; la velocidad; la combinación de fármacos; la gravedad del trastorno o la condición patológica particulares; y el sujeto que se somete a terapia, pero puede ser determinada por un especialista en la técnica según su propio conocimiento y esa descripción.

30

Por otro lado, de acuerdo con la presente invención, la "forma farmacéutica" es la disposición individualizada a la que se adaptan los fármacos (principios activos) y excipientes (materia farmacológicamente inactiva) para constituir un medicamento.

35 En una realización particular, dichas composiciones farmacéuticas comprenden también uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Los "vehículos farmacéuticamente aceptables" que pueden ser utilizados en las formulaciones de la invención son los vehículos conocidos por los técnicos en la materia y utilizados habitualmente en la elaboración de composiciones terapéuticas.

5

Opcionalmente la composición farmacéutica puede comprender otro principio activo. Además del requerimiento de la eficacia terapéutica, que puede necesitar el uso de agentes terapéuticos, además de los compuestos de la invención, pueden existir razones fundamentales adicionales que obligan o recomiendan en gran medida el uso de una combinación de praziquantel y otro agente terapéutico, tal y como en el tratamiento de enfermedades o afecciones que directa o indirectamente modulan la función de la sustancia.

10

Las formulaciones pueden contener además excipientes.

15

Los excipientes y los vehículos empleados tienen que ser farmacéutica y farmacológicamente tolerables, de modo que puedan ser combinados con otros componentes de la formulación o preparación y no ejerzan efectos adversos en el organismo tratado. Las composiciones farmacéuticas o formulaciones incluyen aquellas que son adecuadas para la administración oral o parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular e intravenosa), aunque la mejor vía de administración depende del estado del paciente. Las formulaciones pueden ser en forma de dosis sencillas. Las formulaciones se preparan de acuerdo con métodos conocidos en el campo de la farmacología. Las cantidades de sustancias activas para administrarse pueden variar en función de las particularidades de la terapia.

20

25

#### Composiciones tópicas

En el contexto de la presente invención, por "vía tópica" se entiende la vía de administración de fármacos que utiliza la piel y las mucosas.

30

En una realización particular, la composición de la invención es apta para su administración por vía tópica, empleando, por ejemplo, el material de la invención para formar emplastes.

#### Uso médico del material de la invención

35

En otro de sus aspectos, la invención se refiere al uso del material de la invención como medicamento o para la elaboración de un medicamento. En particular, el material de la invención se utiliza como medicamento o para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades que cursan con actividad parasitaria, en particular con la actividad de helmintos.

De forma similar, la invención se refiere a un método de tratamiento de enfermedades que cursan con actividad parasitaria, en particular con la actividad de helmintos.

En una realización particular, el método de tratamiento invención comprende proporcionar una composición que comprende el material de la invención de forma que el material de la invención entre en contacto con los parásitos que causan la enfermedad.

De forma preferente la enfermedad que se trata es esquistosomiasis, es una enfermedad parasitaria aguda y crónica causada por duelas sanguíneas (trematodos) del género *Schistosoma*.

#### Procedimiento de eliminación de parásitos

También es objeto de la invención un procedimiento de eliminación de parásitos, preferentemente helmintos, en adelante el "procedimiento de eliminación de parásitos de la invención", que comprende a poner en contacto el material de la invención con los parásitos.

#### Sistemas o dispositivos de protección frente a agentes contaminantes

En un último aspecto, la invención se refiere a sistemas o dispositivos de eliminación de parásitos, en adelante "sistemas de eliminación de parásitos de la invención", que comprenden el material de la invención o permiten llevar a cabo el procedimiento de eliminación de parásitos de la invención.

En particular, son objeto de la invención filtros que comprenden los materiales de la invención. De forma más particular, los filtros de los sistemas de aire acondicionado o de ventilación que comprenden los materiales de la invención, los filtros para sistemas de depuración o filtrado de aguas y los sistemas que los incorporan.

35

## MODO DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION

A continuación se describen algunos ejemplos ilustrativos del procedimiento de la invención que no deben ser considerados como limitativos del ámbito de protección de la misma.

5

### **Ejemplo 1**

Se disuelven 0,5 g de praziquantel en 100 mL de una suspensión de 2,5 g de montmorillonita sódica en etanol. Tras 24h de agitación constante a 25 °C, se evapora el disolvente a presión reducida hasta sequedad. El sólido obtenido se caracterizó por difracción de rayos-X observando un aumento del espacio interlaminar de 12,45 Å a 16,05 Å (Fig. 2). El análisis por Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC) indicó que el fármaco está en forma no cristalina (Fig. 3).

10

### **Ejemplo 2**

A una disolución de 0,1 g de praziquantel en etanol se añaden 0,5 g de montmorillonita sódica y la mezcla se deja 24 h en agitación constante a 25 °C y se centrifuga. El sólido se deja secar 24h a 40 °C. El análisis de dicho sólido por difracción de rayos-X indicó que el espaciado interlaminar del filosilicato aumentó de 12,45 Å a 13,84 Å (Fig. 4).

15

20

### **Ejemplo 3**

Se suspenden 0,5 g de montmorillonita sódica en etanol y en esta suspensión se disuelve 0,1 g de praziquantel. La mezcla se trata en un baño de ultrasonidos durante 1h y posteriormente se deja 24 h en agitación constante a 25 °C. Al cabo de ese tiempo el disolvente se evapora a presión reducida, obteniendo un sólido pulverulento y seco.

25

### **Ejemplo 4**

Se disuelven 0,5 g de Praziquantel en 100 mL de una suspensión de 2,5 g de sepiolita en etanol. Tras 24h de agitación constante a 25 °C, se evapora el disolvente a presión reducida hasta sequedad. El análisis por Calorimetría de Barrido Diferencial indicó que el fármaco está en forma no cristalina.

30

### **Ejemplo 5**

A una disolución de 0,1 g de praziquantel en etanol se añaden 0,5 g de sepiolita y la mezcla se deja 24 h en agitación constante a 25 °C y se centrifuga. El sólido se deja secar 24h a 40 °C, obteniendo un sólido pulverulento.

35

**Ejemplo 6**

5 Se suspenden 0,5 g de sepiolita en etanol y en esta suspensión se disuelve 0,1 g de praziquantel. La mezcla se trata en un baño de ultrasonidos durante 1h y posteriormente se deja 24 h en agitación constante a 25 °C. Al cabo de ese tiempo el disolvente se evapora a presión reducida, obteniendo un sólido pulverulento y seco.

## REIVINDICACIONES

- 5 1.- Procedimiento de preparación de un material nanoestructurado, que comprende praziquantel y un silicato, que incluye las siguientes etapas:
- preparación de una suspensión que comprende praziquantel, el silicato y etanol;
  - homogeneización de la suspensión preparada en la etapa anterior
  - separación sólido – líquido aplicada a la suspensión procedente de las etapas anteriores para la eliminación del disolvente
- 10
- 2.- Procedimiento de preparación de un material nanoestructurado, que comprende praziquantel y un silicato, que consiste en las siguientes etapas:
- preparación de una suspensión que comprende praziquantel, el silicato y etanol;
  - homogeneización de la suspensión preparada en la etapa anterior
  - 15 - separación sólido – líquido aplicada a la suspensión procedente de las etapas anteriores para la eliminación del disolvente
- 20 3.- Procedimiento de preparación de un material nanoestructurado según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por que el praziquantel se presenta como racémico o como cualquiera de los enantiómeros (R) o (S) o combinaciones de los mismos en cualquier proporción.
- 25 3.- Procedimiento de preparación de un material nanoestructurado según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que el silicato se selecciona entre esmectita, sepiolita, haloisita, paligorskita, montmorillonita, vermiculita, atapulgita, stevensita, bentonita, talco, beidelita, illita, caolinita o combinaciones de los mismos.
- 30 4.- Procedimiento de preparación de un material nanoestructurado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que el silicato incluye cualquier catión o combinación de cationes.
- 35 5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la disolución se realiza en ausencia de compuestos dispersantes y/o surfactantes.
- 6.- Procedimiento de preparación de un material nanoestructurado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que se lleva a cabo en un rango de

temperaturas comprendido entre -10 °C y 50 °C y en un rango de presiones comprendido entre  $10^4$  y  $10^6$  Pa, preferentemente 101325 Pa.

- 5 7.- Procedimiento de preparación de un material nanoestructurado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el praziquantel se disuelve en etanol en un rango comprendido entre 0,005 g/L y su límite de solubilidad en dicho medio mediante agitación durante un periodo comprendido entre 5 min y 168 horas y donde la proporción en peso entre el silicato y el praziquantel está comprendida entre 100:1 y 1:10 (peso:peso).
- 10 8.- Procedimiento de preparación de un material nanoestructurado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la preparación de la suspensión que comprende el silicato, el praziquantel y etanol se realiza mezclando inicialmente el silicato con etanol y posteriormente disolviendo el praziquantel en dicha suspensión.
- 15 9.- Procedimiento de preparación de un material nanoestructurado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la preparación de la suspensión que comprende el silicato, el praziquantel y etanol se realiza disolviendo inicialmente el praziquantel en etanol y posteriormente añadiendo el silicato para formar la suspensión.
- 20 10.- Procedimiento de preparación de un material nanoestructurado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde la etapa de homogeneización incluye el uso de ultrasonidos durante un periodo de tiempo comprendido entre 5 min y 2 horas.
- 25 11.- Procedimiento de preparación de un material nanoestructurado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde la etapa de separación sólido-líquido se realiza mediante evaporación a presión reducida o mediante centrifugación y secado.
- 30 12.- Material nanoestructurado que comprende praziquantel y un silicato caracterizado por que el praziquantel presenta un grado de amorfización superior al 75%.
- 13.- Material nanoestructurado según reivindicación anterior, obtenido mediante un procedimiento según se define en las reivindicaciones 1 a 11.
- 35 14.- Composición farmacéutica que comprende un material nanoestructurado según se define en las reivindicaciones 12 o 13 para el tratamiento de enfermedades parasitarias.

15.- Composición farmacéutica según reivindicación anterior, apta para uso tópico.

5 16.- Uso de un material nanoestructurado según se define en las reivindicaciones 12 o 13 o de la composición según reivindicaciones 14 o 15, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades parasitarias, particularmente la esquistosomiasis.

10 17.- Procedimiento de eliminación de parásitos que comprende poner en contacto muestras que contienen los parásitos con un material nanoestructurado según se define en las reivindicaciones 12 o 13.

15 18.- Sistema de eliminación de parásitos que comprende un material nanoestructurado según reivindicaciones 12 o 13 y que permite llevar a cabo el procedimiento de eliminación de parásitos según reivindicación anterior.

19.- Filtro que comprende un material nanoestructurado según reivindicaciones 1, 12 o 13.

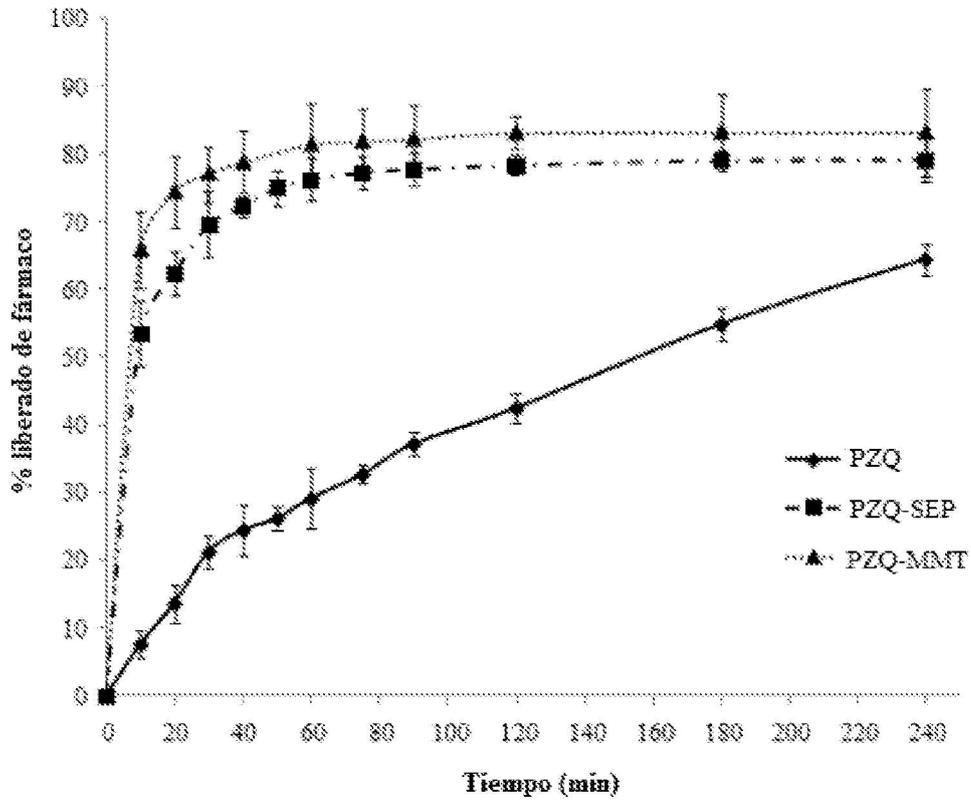


Figura 1

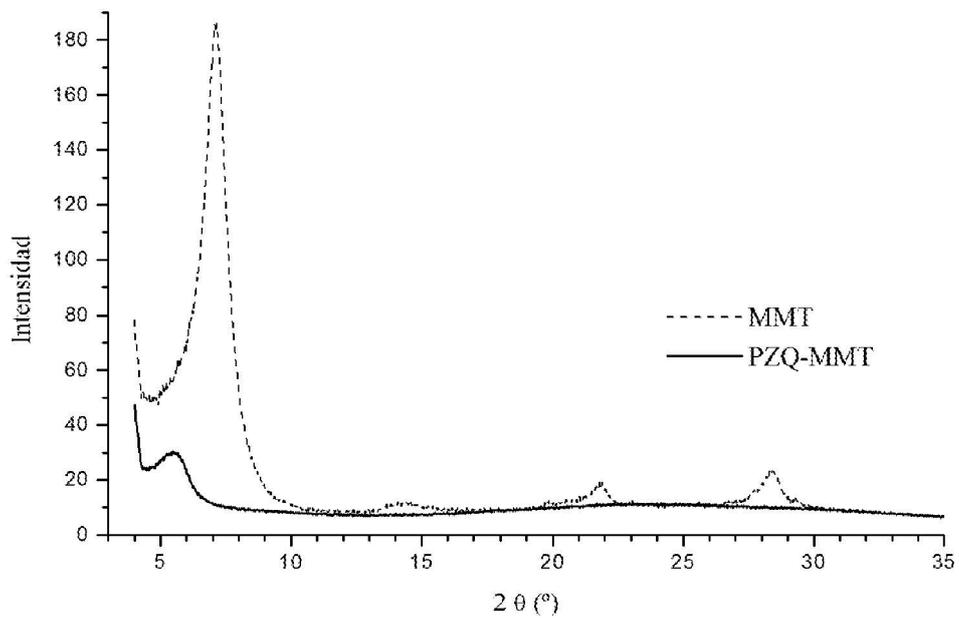


Figura 2

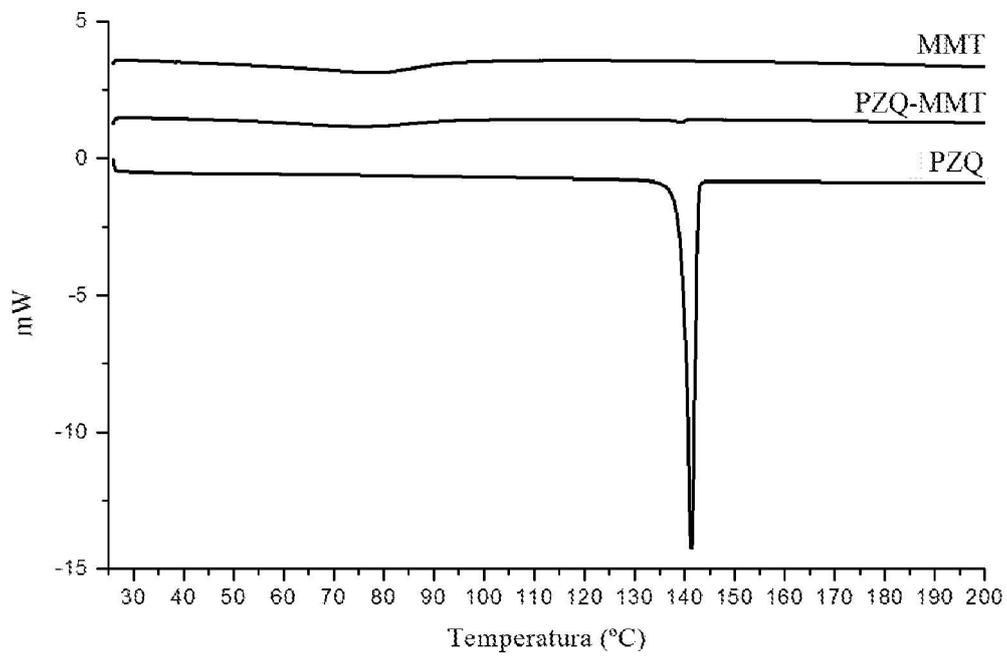


Figura 3

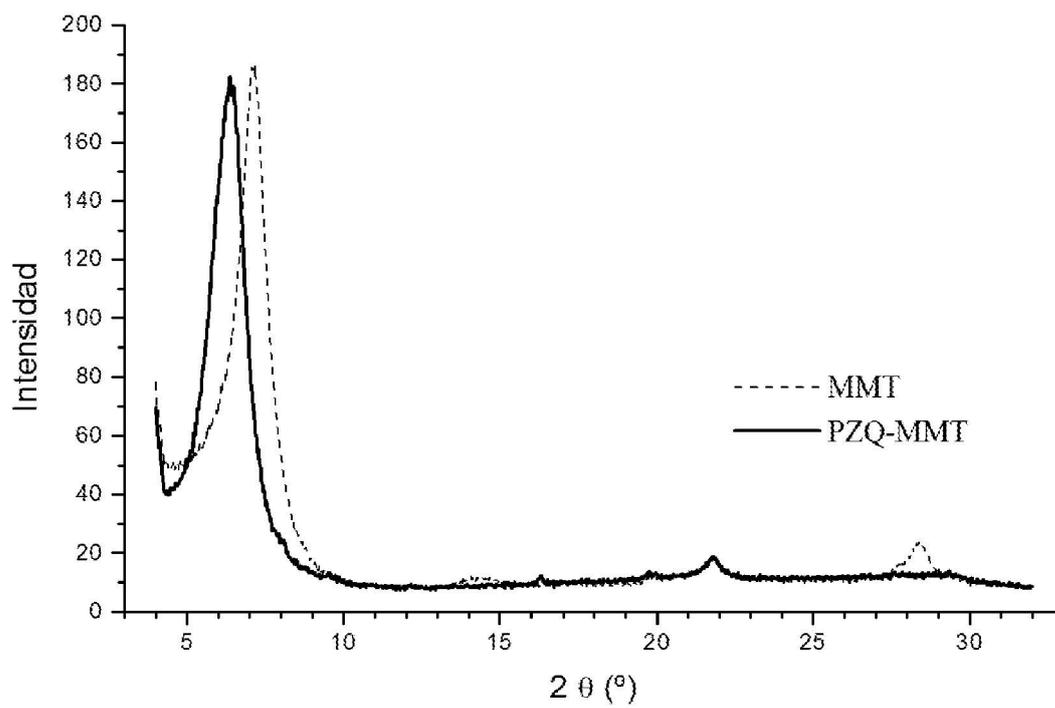


Figura 4

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2018/070503

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

**See extra sheet**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D, A61K, A01N, A61P, B82B, B82Y

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC,REGISTRY,CAPLUS,WPI,TXTE,BIOSIS,MEDLINE,XPESP,NPL,PUBMED,GOOGLESCHOLAR

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EL-FEKY, G.S. et al. "Praziquantel in a Clay Nanoformulation Shows More Bioavailability And Higher Efficacy against Murine <i>Schistosoma mansoni</i> Infection". Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2015, Volume 59, Number 6, pages 3501-3508. [Available online 06.04.2015]. ISSN en línea: 1098-6596. DOI: 10.1128/AAC.04875-14. See page 3501, abstract; page 3502, Materials and Methods; pages 3503-3505, Results.	12-19
A	QIAN, K.K. & BOGNER, R.H. "Application of Mesoporous Silicon Dioxide and Silicate Oral Amorphous Drug Delivery Systems". Journal of Pharmaceutical Sciences 2012, Volume 101, Number 2, pages 444-463. [Available online 04.10.2011]. ISSN: 0022-3549. DOI: 10.1002/jps.22779. See page 444, abstract; page 460, conclusions.	1-19

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>
--	--

Date of the actual completion of the international search  
14/12/2018

Date of mailing of the international search report  
(08/01/2019)

Name and mailing address of the ISA/

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS  
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)  
Facsimile No.: 91 349 53 04

Authorized officer  
G. Esteban García

Telephone No. 91 3495425

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2018/070503

C (continuation).		DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LAITINEN, R. et al. "Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs". International Journal of Pharmaceutics 2013, Volume 453, pages 65-79. [Available online 28.04.2012]. Retrieved from Internet: <URL: <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.04.066">http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.04.066</a> > ISSN: 0378-5173. See page 65, abstract; pages 73-76, part 5.	1-19
A	BORREGO-SÁNCHEZ, A. et al. "Filosilicatos como nanomaterial para la liberación controlada de praziquantel. Modelado molecular y propiedades espectroscópicas". XXIV Reunión de la Sociedad Española de Arcillas 2015. Abstracts Book, September 2015, P5, pages 13-14. See page 13, paragraph 1; page 14, paragraph 3 and figure 2.	1-19
A	ES 2126506 A1 (CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS & UNIVERSIDAD DE SALAMANCA) 16.03.1999, column 1, lines 3-4; column 4, lines 17-19 and 41-44; column 4, line 49-column 5, line 4; column 5, example 1.	1-19
A	WO 2005/018679 A1 (NANOHYBRID CO., LTD.) 03.03.2005, page 1, lines 6-7; page 3, lines 11-14; page 4, lines 3-6.	1-19
A	JOSHI, G.V. et al. "Montmorillonite as a drug delivery system: Intercalation and in vitro release of timolol maleate". International Journal of Pharmaceutics 2009, Volume 374, pages 53-57. [Available online el 19.03.2009]. ISSN: 0378-5173. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2009.03.004. See page 53, abstract; page 55, scheme 1.	1-19
A	WO 2004/052400 A1 (ASHMONT HOLDINGS) 24.06.2004, page 1, lines 2-3; page 2, line 23-page 3, line 1; page 3, lines 6-22; claim 23.	1-19
P,X	BORREGO-SÁNCHEZ, A. et al. "Biopharmaceutical improvement of praziquantel by interaction with montmorillonite and sepiolite". Applied Clay Chemistry 2018, Volume 160, pages 173-179. [Available online 19.12.2017]. Retrieved from Internet: <URL: <a href="https://doi.org/10.1016/j.clay.2017.12.024">https://doi.org/10.1016/j.clay.2017.12.024</a> >. ISSN: 0169-1317. See page 173, abstract; page 175, part 2.2.	1-19
P,X	DARDIR, F.M. et al. "Cosmetic and pharmaceutical qualifications of Egyptian bentonite and its suitability as drug carrier for Praziquantel drug". European Journal of Pharmaceutical Sciences 2018, Volume 115, pages 320-329. [Available 30.03.2018]. Retrieved from Internet: <URL: <a href="https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.01.041">https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.01.041</a> >. ISSN: 0928-0987. See page 320, abstract; page 322, part 3.2.5.	12-19

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

Information on patent family members

PCT/ES2018/070503

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
ES 2126506 A1	16.03.1999	NONE	
-----	-----	-----	-----
WO 2005/018679 A1	03.03.2005	KR20050020157 A	04.03.2005
-----	-----	-----	-----
WO 2004/052400 A1	24.06.2004	HUE031069T T2	28.06.2017
		DK1581258T T3	19.12.2016
		AU2008229987 A1	06.11.2008
		ZA200505576 B	28.06.2006
		US2006198850 A1	07.09.2006
		NZ523128 A	27.01.2006
		EP1581258 A1	05.10.2005
		EP1581258 A4	15.06.2011
		BR0316770 A	25.10.2005
		AU2003288820 A1	30.06.2004
		AU2003288820B B2	21.08.2008
-----	-----	-----	-----

**CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

*C07D471/04* (2006.01)  
*A61K31/4985* (2006.01)  
*A61K47/02* (2006.01)  
*A61K9/18* (2006.01)  
*A01N43/90* (2006.01)  
*A61P33/12* (2006.01)  
*B82B1/00* (2006.01)  
*B82B3/00* (2006.01)  
*B82Y5/00* (2011.01)  
*B82Y40/00* (2011.01)

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº  
PCT/ES2018/070503

## A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

**Ver Hoja Adicional**

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

## B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)  
C07D, A61K, A01N, A61P, B82B, B82Y

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC,REGISTRY,CAPLUS,WPI,TXTE,BIOSIS,MEDLINE,XPESP,NPL,PUBMED,GOOGLESCHOLAR

## C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	EL-FEKY, G.S. et al. "Praziquantel in a Clay Nanoformulation Shows More Bioavailability And Higher Efficacy against Murine <i>Schistosoma mansoni</i> Infection". Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2015, Volumen 59, Número 6, páginas 3501-3508. [Disponible en línea el 06.04.2015]. ISSN en línea: 1098-6596. DOI: 10.1128/AAC.04875-14. Ver página 3501, resumen; página 3502, Materiales y Métodos; páginas 3503-3505, Resultados.	12-19
A	QIAN, K.K. & BOGNER, R.H. "Application of Mesoporous Silicon Dioxide and Silicate Oral Amorphous Drug Delivery Systems". Journal of Pharmaceutical Sciences 2012, Volumen 101, Número 2, páginas 444-463. [Disponible en línea el 04.10.2011]. ISSN: 0022-3549. DOI: 10.1002/jps.22779. Ver página 444, resumen; página 460, conclusiones.	1-19

En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.  
14/12/2018

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.  
**08 de enero de 2019 (08/01/2019)**

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional  
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS  
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)  
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado  
G. Esteban García  
Nº de teléfono 91 3495425

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2018/070503

C (Continuación).		DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	<p>LAITINEN, R. et al. "Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs". International Journal of Pharmaceutics 2013, Volumen 453, páginas 65-79. [Disponible en línea el 28.04.2012]. Recuperado de Internet: &lt;URL: <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.04.066">http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.04.066</a>&gt; ISSN: 0378-5173.</p> <p>Ver página 65, resumen; páginas 73-76, apartado 5.</p>	1-19
A	<p>BORREGO-SÁNCHEZ, A. et al. "Filosilicatos como nanomaterial para la liberación controlada de praziquantel. Modelado molecular y propiedades espectroscópicas". XXIV Reunión de la Sociedad Española de Arcillas 2015. Libro de Resúmenes, Septiembre de 2015, P5, páginas 13-14.</p> <p>Ver página 13, párrafo 1; página 14, párrafo 3 y figura 2.</p>	1-19
A	<p>ES 2126506 A1 (CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS &amp; UNIVERSIDAD DE SALAMANCA) 16.03.1999, columna 1, líneas 3-4; columna 4, líneas 17-19 y 41-44; columna 4, línea 49-columna 5, línea 4; columna 5, ejemplo 1.</p>	1-19
A	<p>WO 2005/018679 A1 (NANOHYBRID CO., LTD.) 03.03.2005, página 1, líneas 6-7; página 3, líneas 11-14; página 4, líneas 3-6.</p>	1-19
A	<p>JOSHI, G.V. et al. "Montmorillonite as a drug delivery system: Intercalation and in vitro release of timolol maleate". International Journal of Pharmaceutics 2009, Volumen 374, páginas 53-57. [Disponible en línea el 19.03.2009]. ISSN: 0378-5173. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2009.03.004.</p> <p>Ver página 53, resumen; página 55, esquema 1.</p>	1-19
A	<p>WO 2004/052400 A1 (ASHMONT HOLDINGS) 24.06.2004, página 1, líneas 2-3; página 2, línea 23-página 3, línea 1; página 3, líneas 6-22; reivindicación 23.</p>	1-19
P,X	<p>BORREGO-SÁNCHEZ, A. et al. "Biopharmaceutical improvement of praziquantel by interaction with montmorillonite and sepiolite". Applied Clay Chemistry 2018, Volumen 160, páginas 173-179. [Disponible en línea el 19.12.2017]. Recuperado de Internet: &lt;URL: <a href="https://doi.org/10.1016/j.clay.2017.12.024">https://doi.org/10.1016/j.clay.2017.12.024</a>&gt;. ISSN: 0169-1317.</p> <p>Ver página 173, resumen; página 175, apartado 2.2.</p>	1-19
P,X	<p>DARDIR, F.M. et al. "Cosmetic and pharmaceutical qualifications of Egyptian bentonite and its suitability as drug carrier for Praziquantel drug". European Journal of Pharmaceutical Sciences 2018, Volumen 115, páginas 320-329. [Disponible el 30.03.2018]. Recuperado de Internet: &lt;URL: <a href="https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.01.041">https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.01.041</a>&gt;. ISSN: 0928-0987.</p> <p>Ver página 320, resumen; página 322, apartado 3.2.5.</p>	12-19

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

PCT/ES2018/070503

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
ES 2126506 A1	16.03.1999	NINGUNO	
-----	-----	-----	-----
WO 2005/018679 A1	03.03.2005	KR20050020157 A	04.03.2005
-----	-----	-----	-----
WO 2004/052400 A1	24.06.2004	HUE031069T T2	28.06.2017
		DK1581258T T3	19.12.2016
		AU2008229987 A1	06.11.2008
		ZA200505576 B	28.06.2006
		US2006198850 A1	07.09.2006
		NZ523128 A	27.01.2006
		EP1581258 A1	05.10.2005
		EP1581258 A4	15.06.2011
		BR0316770 A	25.10.2005
		AU2003288820 A1	30.06.2004
		AU2003288820B B2	21.08.2008
-----	-----	-----	-----

**CLASIFICACIONES DE INVENCIÓN**

*C07D471/04* (2006.01)  
*A61K31/4985* (2006.01)  
*A61K47/02* (2006.01)  
*A61K9/18* (2006.01)  
*A01N43/90* (2006.01)  
*A61P33/12* (2006.01)  
*B82B1/00* (2006.01)  
*B82B3/00* (2006.01)  
*B82Y5/00* (2011.01)  
*B82Y40/00* (2011.01)