

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 696 400**

21 Número de solicitud: 201730934

51 Int. Cl.:

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

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN

B2

22 Fecha de presentación:

13.07.2017

43 Fecha de publicación de la solicitud:

15.01.2019

Fecha de modificación de las reivindicaciones:

11.04.2019

Fecha de concesión:

04.07.2019

45 Fecha de publicación de la concesión:

11.07.2019

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD DE GRANADA (50.0%)  
HOSPITAL REAL. AVDA. DEL HOSPICIO S/N  
18071 GRANADA (Granada) ES y  
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES  
CIENTÍFICAS (CSIC) (50.0%)**

72 Inventor/es:

**SAINZ DÍAZ, Claro Ignacio;  
BORREGO SÁNCHEZ, Ana;  
VISERAS IBORRA, César y  
AGUZZI, Carola**

54 Título: **PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN MATERIAL NANOESTRUCTURADO DE PRAZQUANTEL Y UN SILICATO, MATERIAL OBTENIDO Y USO COMO ANTIPARASITARIO**

ES 2 696 400 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015.  
Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 696 400**

21 Número de solicitud: 201730934

57 Resumen:

Procedimiento de preparación de un material nanoestructurado de praziquantel y un silicato, material obtenido y uso como antiparasitario.

La invención se refiere 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 o conducciones de agua.

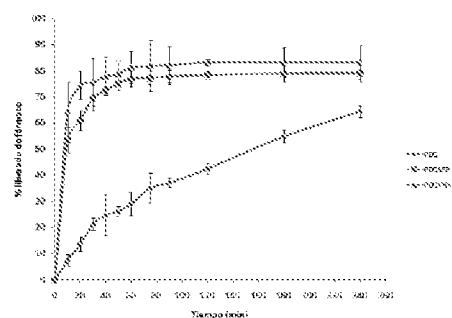


Figura 1

ES 2 696 400 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015.  
Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

## DESCRIPCIÓN

### PROCEDIMIENTO DE PREPARACION 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.

35

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 5 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 ninguno de las patentes anteriores se especifica la alteración en las propiedades de biodisponibilidad o perfil biofarmacéutico del praziquantel.

10 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 de determinar la posibilidad de acceso de este fármaco antiparasitario, útil para el tratamiento de la esquistosomiasis, al espacio interlamina de filosilicatos. Así, se recoge el 15 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 20 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, que ocurre fácilmente debido a la reacción de intercambio iónico entre los iones de la montmorillonita y las moléculas de praziquantel, habiéndose ensayado diferentes 25 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 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.

30 En C. Aguzzi et al.; Applied Clay Science 36 (2007), pp. 22 – 36, se hace una revisión sobre 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 – 35 fármaco se realiza mediante dispersión de la arcilla en soluciones acuosas del fármaco.

Otros documentos en los que se pueden encontrar ejemplos de materiales que comprenden fármacos y silicatos laminados son:

- 5 - WO2006/088337 donde se describen explícitamente materiales con amlodipina, 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.
- 10 - WO2004/052400 donde se divulgan formulaciones farmacéuticas que comprenden varios fármacos, como praziquantel. Las formulaciones se preparan por disolución del principio 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).

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  
15 materiales para el tratamiento de enfermedades parasitarias, particularmente la esquistosomiasis.

### **BREVE EXPLICACIÓN DE LA INVENCION**

Constituye un primer objeto de la presente invención un procedimiento de preparación de un  
20 material nanoestructurado que comprende praziquantel y un silicato que incluye las siguientes etapas:

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

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

35

Constituyen otros aspectos de la presente invención:

- 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.
- 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.

#### BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

**Figura 1.-** Velocidad de disolución en un fluido intestinal simulado sin enzimas (pH = 6,8) de Praziquantel (azul), praziquantel absorbido en sepiolita (rojo) y en montmorillonita (verde).

**Figura 2.-** Difractograma de Rayos-X de montmorillonita (negro) y de praziquantel absorbido en montmorillonita (rojo) según el procedimiento descrito en el ejemplo 1.

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

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

#### 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.

A efectos de la presente invención, el término "praziquantel" 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.

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.

5 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.

10 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:

- 15
- 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;

20

  - 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.

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.

30 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 etapas:

- preparación de una suspensión que comprende praziquantel, el silicato y un disolvente orgánico polar;
- 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;

5

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.

10

En una realización particular, el silicato empleado es un filosilicato. De forma preferente el silicato se selecciona entre esmectita, sepiolita, halosita, 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 preferente, el silicato empleado es montmorillonita o sepiolita, más preferentemente montmorillonita.

15

En otra realización particular, 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 más preferente, el disolvente se selecciona entre acetonitrilo, acetona, etanol, metanol, isopropanol, propanol y combinaciones de los mismos, seleccionándose etanol como realización aún más preferente.

20

El disolvente orgánico polar puede presentarse también combinado con agua, siempre que ésta esté presente en proporción inferior al 10% v/v, preferentemente inferior al 5% v/v.

25

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.

30

35



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.

5 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.

10

Las condiciones del procedimiento en modos particulares de realización son:

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

15

20

25 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.

### 30 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%.

35

5 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.

10 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 interlamilar aumentando el espaciado entre los planos cristalográficos (001) del filosilicato.

15 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:

- 20
- se utiliza un silicato natural como excipiente para su uso terapéutico
  - el escalado industrial del procedimiento de preparación sería ecológico al usar materiales naturales
  - 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

25

  - el disolvente puede reutilizarse. Esto llevará consigo un menor coste económico y una menor emisión de CO<sub>2</sub> al ambiente.

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

30 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

35 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.

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.

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.

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.

Las formulaciones pueden contener además excipientes.

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.

#### Composiciones tópicas

10 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.

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.

15

#### Uso médico del material de la invención

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.

30

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*.

35 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.

#### 5 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  
10 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  
15 depuración o filtrado de aguas y los sistemas que los incorporan.

### **MODO DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION**

20 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.

#### **Ejemplo 1**

Se disuelven 0,5 g de praziquantel en 100 mL de una suspensión de 2,5 g de  
25 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 14,45 Å (Fig. 2). El análisis por Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC) indicó que el fármaco está en forma no cristalina (Fig. 3).

30

#### **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  
35 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).

**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.

**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.

15

## 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 un disolvente orgánico polar;
  - homogeneización de la suspensión preparada en la etapa anterior
  - 10 - separación sólido – líquido aplicada a la suspensión procedente de las etapas anteriores para la eliminación del disolvente
- 15 2.- Procedimiento de preparación de un material nanoestructurado según la reivindicación 1, 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.
- 20 3.- Procedimiento de preparación de un material nanoestructurado según las reivindicaciones 1 o 2 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.
- 25 4.- Procedimiento de preparación de un material nanoestructurado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que el silicato incluye cualquier catión o combinación de cationes.
- 30 5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el disolvente empleado es un disolvente orgánico polar con cadena carbonada que tiene entre 1 y 3 átomos de C.
- 35 6.- Procedimiento de preparación de un material nanoestructurado según la reivindicación 5, caracterizado por que el disolvente orgánico polar se selecciona entre acetonitrilo, acetona, etanol, metanol, isopropanol, propanol y combinaciones de los mismos.
- 7.- Procedimiento de preparación de un material nanoestructurado según la reivindicación 6, caracterizado por que el disolvente orgánico polar es etanol.

8.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la disolución se realiza en ausencia de compuestos dispersantes y/o surfactantes.

5 9.- Procedimiento de preparación de un material nanoestructurado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, 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.

10 10.- Procedimiento de preparación de un material nanoestructurado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el praziquantel se disuelve en el disolvente orgánico polar 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).

15 11.- Procedimiento de preparación de un material nanoestructurado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde la preparación de la suspensión que comprende el silicato, el praziquantel y el disolvente orgánico polar se realiza mezclando inicialmente el silicato con el disolvente orgánico polar y posteriormente disolviendo el praziquantel en dicha suspensión.

20 12.- Procedimiento de preparación de un material nanoestructurado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde la preparación de la suspensión que comprende el silicato, el praziquantel y el disolvente orgánico polar se realiza disolviendo inicialmente el praziquantel en el disolvente orgánico polar y posteriormente añadiendo el silicato para formar la suspensión.

25 13.- Procedimiento de preparación de un material nanoestructurado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde la etapa de homogeneización incluye el uso de ultrasonidos durante un periodo de tiempo comprendido entre 5 min y 2 horas.

30 14.- Procedimiento de preparación de un material nanoestructurado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde la etapa de separación sólido-líquido se realiza mediante evaporación a presión reducida o mediante centrifugación y secado.

35



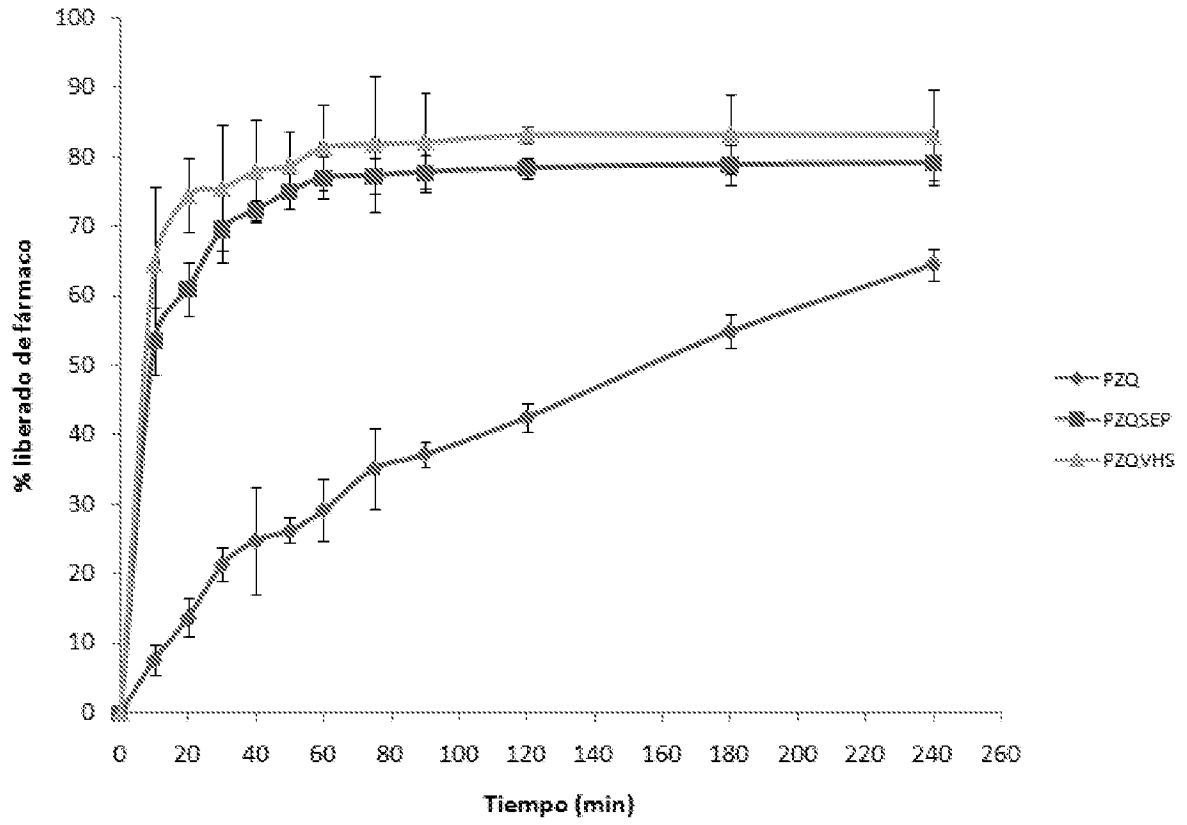


Figura 1

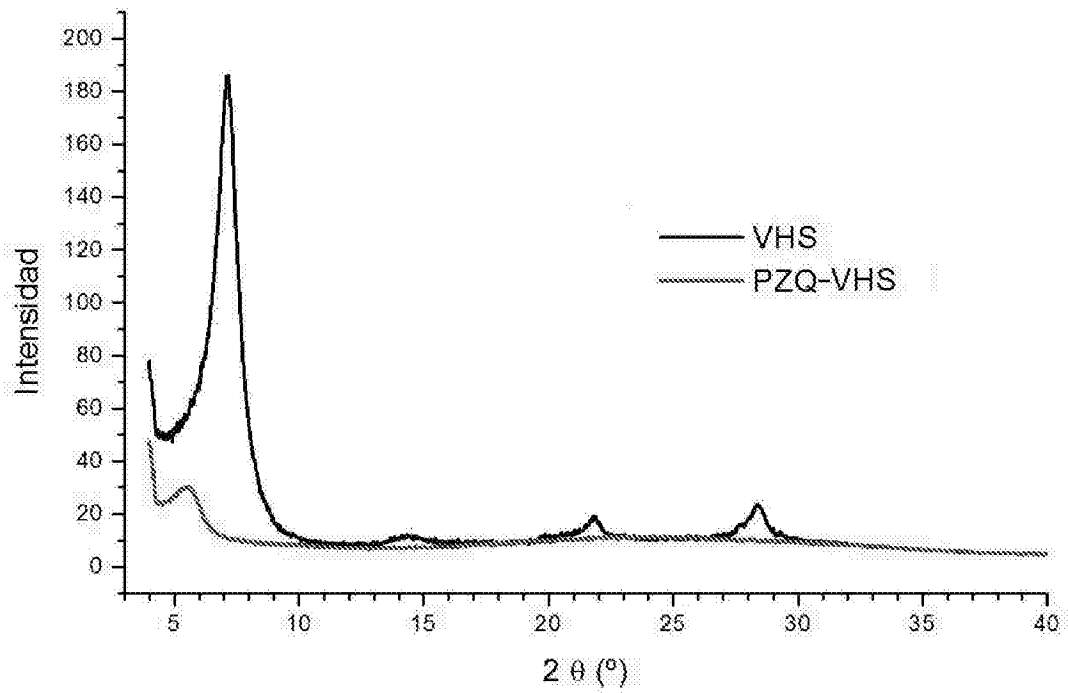


Figura 2

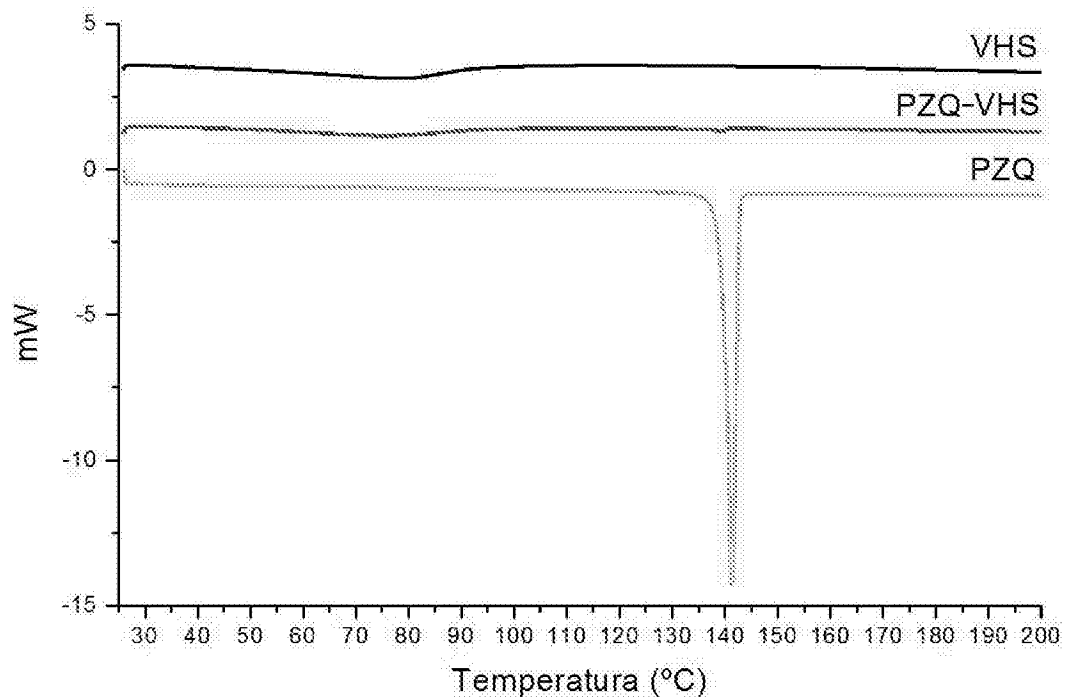


Figura 3

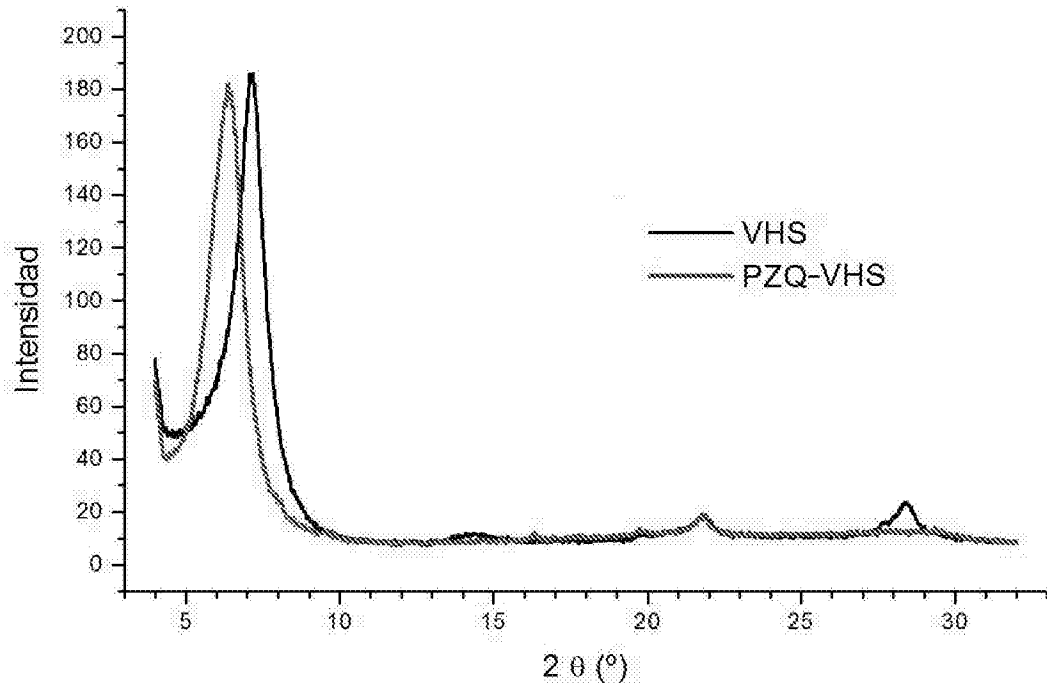


Figura 4