



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 313 050**

(51) Int. Cl.:

A23K 1/18 (2006.01)

A23K 1/17 (2006.01)

A23K 1/00 (2006.01)

A23K 1/16 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04763629 .5**

(96) Fecha de presentación : **29.07.2004**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1675474**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **05.07.2006**

(54) Título: **Composición veterinaria masticable dúctil de buen sabor.**

(30) Prioridad: **30.07.2003 EP 03017252**

(73) Titular/es: **NOVARTIS AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2009

(72) Inventor/es: **Isele, Ute**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2009

(74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 313 050 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición veterinaria masticable dúctil de buen sabor.

5 La presente invención se relaciona con una formulación veterinaria fácil de utilizar, segura, eficaz, y estable que consiste de una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa que comprende una cantidad efectiva de uno o más ingredientes que son activos contra insectos dañinos para los animales, patógenos o enfermedades de animales; de saborizante para alimentos; de almidón gelatinizado parcialmente; de un emoliente; y de hasta 9% de agua. La presente invención también se relaciona con un método para controlar los indicados insectos dañinos para los animales o patógenos y del tratamiento o prevención de tales enfermedades de animales mediante la alimentación de un animal con dicha composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa. Además, la invención se relaciona con un proceso para la producción de dicha composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa por extrusión en frío. En una modalidad preferida, la composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa controla los insectos dañinos para los animales como endo-parásitos, tales como lombrices, y simultáneamente ecto-parásitos, tales como insectos que muerden como pulgas, en las mascotas. El ingrediente efectivo como pesticida se dispensa cuando el animal mastica el producto.

Campo y antecedentes de la invención

20 Los productos veterinarios se pueden administrar a animales de sangre caliente, de diferentes formas dependiendo de su modo de acción y su capacidad para ser ingerido ya sea por el animal tratado o el insecto dañino objetivo. De tal manera, los productos veterinarios se pueden administrar, por ejemplo, vía tópica como formulaciones de vertido o aplicación, en forma de champús, baños, como un remojo, baño o atomizado, en forma de un collar, y en muchas variantes de estas formas de aplicación. También pueden ser administradas sistémicamente, por ejemplo, vía oral, parenteral y en ciertos casos aún vía transdérmica. Ejemplos de formas de administración sistémica son: mediante inyección, como una tableta, cápsula, bolo, bebida, aditivo de alimento y similares. Cada una de estas formas de administración puede tener ventajas o desventajas dependiendo de la situación actual y el animal que tiene necesidad de dicho tratamiento. El tratamiento de animales de rebaño, como caballos, ganado, ovejas o aves de corral usualmente, necesita diferentes métodos de administración que aquéllos para el tratamiento de animales aislados, tales como mascotas como perros y gatos.

Una forma de administración muy conveniente y fácil de manejar, para pacientes humanos es la absorción oral de un medicamento. Esto también sería muy deseable en el campo de la medicina veterinaria pero aquí el cuidador del animal o veterinario se enfrentan con el comportamiento natural del animal y el tratamiento oral puede ser un verdadero desafío.

Muchos intentos se han hecho, para diseñar la forma de aplicación oral ideal que realmente se acepte y voluntariamente se ingiera por el animal, pero la mayoría de estas formas de aplicación necesitan aún ser mejoradas.

40 Por ejemplo, EP-A-1247456 describe una composición farmacéutica de buen sabor para la administración oral a animales de compañía, que comprende una cantidad efectiva farmacéuticamente de un agente farmacéuticamente activo en combinación con un agente que mejore el buen sabor y un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el agente que mejora el buen sabor no se deriva de la carne o del pescado, y esté presente en cantidades suficientes para hacer la composición farmacéutica de buen sabor, para el animal de compañía. El tema de la presente invención difiere de aquél, revelado en la citada referencia, en donde el almidón gelatinizado parcialmente se utiliza en la presente composición. El efecto de esta diferencia es que el producto se puede producir por extrusión en frío.

GB-A-2300103 describe un bizcocho de buen sabor para perro y su producción vía un proceso de extrusión. El producto resultante contiene almidón gelatinizado parcialmente y creatina. Sin embargo, mientras que se dirige el problema de destrucción del ingrediente activo, el documento no proporciona un medio de extrusión en frío. Más bien la extrusión sucede a temperaturas relativamente altas, de hasta 130°C.

Los inventores presentes reconocieron que en el campo de salud animal la forma de dosificación y especialmente el buen sabor de la forma de dosificación, i.e. la aceptación natural del fármaco juega un papel decisivo. Los problemas subyacentes se describen a partir de este punto.

60 Mientras que, en los humanos, los medicamentos se pueden administrar en una amplia variedad de formas de aplicación, tales como tabletas, tabletas recubiertas, emulsiones, soluciones de inyección, supositorios y similares, debido a la disciplina y el deseo de recuperación en los pacientes humanos se puede confiar, en el caso de animales pronto se encuentran problemas prácticos, dado que unas pocas formas de aplicación, tales como el empleo de supositorios, que tienen que ser dispensados conjuntamente u otras formas, tales como inyecciones, solamente se deben realizar por el veterinario.

65 En general, a los humanos no les gusta visitar al doctor. Lo mismo es cierto para los cuidadores de animales quienes necesitarían el asesoramiento de un veterinario. En general, el cuidador del animal prefiere utilizar aquellos métodos de tratamiento que puede realizar él mismo sin tener que involucrar un veterinario. Entre los métodos de tratamiento preferidos, que un cuidador de animal puede realizar él mismo, por ejemplo siguiendo las instrucciones del laboratorio, es la administración oral de medicamentos.

ES 2 313 050 T3

El tratamiento de humanos con medicinas generalmente no es problemático, debido a que el paciente humano sigue la recomendación del doctor o lee las indicaciones en el folleto en el empaque y las obedece, dado que es su propio interés, y debido a que el fabricante usualmente prepara la tableta, cápsula o tableta cubierta de una manera que es apropiada para el consumo oral y se ha fabricado a la medida para pacientes humanos.

Sin embargo, tan pronto como un ingrediente activo farmacéutico tiene un sabor que es desagradable al animal, tanto debido a que es amargo como si tiene algún otro sabor desagradable o simplemente es extraño para el animal, el animal rechaza tomar la vía oral. Este comportamiento innato sucede a diferentes grados entre las distintas especies de animales, y esencialmente depende de sus hábitos de comida convencionales. Desafortunadamente, sólo unos pocos ingredientes activos tienen un sabor neutro, de tal manera que el problema que se discute aquí, casi siempre está presente.

En el caso de un paciente humano, un sabor desagradable del ingrediente activo se puede enmascarar de forma relativamente fácil, por ejemplo mediante el recubrimiento de éste con una capa de sabor neutro o dulce. Todo el mundo se ha encontrado en algún momento u otro, con las cápsulas de gelatina o tabletas cubiertas con azúcar o laca. Es fácil enseñar al paciente humano a tomar la preparación sin masticar.

Un animal debe tener una buena disposición natural para tomar una preparación medicinal vía oral, lo que significa que la preparación medicinal debe saber bien y ser apetitosa. Por supuesto, un solo animal o unos pocos animales también se pueden forzar a tomar un medicamento, haciendo que se la traguen o inyectándola. Sin embargo, tales métodos forzados no sólo son inaceptables para operaciones de animales grandes, sino también para perros y gatos solos, que tienden a morder o arañar, si ellos no quieren ser tratados. Esto hace que el tratamiento del animal pueda ser una labor muy intensa o pueda necesitar la intervención de un veterinario y esto en último conduce al incremento de costes.

Por consiguiente, para las mascotas pero igualmente para los animales que se crían a una gran escala, se necesitan formas de aplicación oral simples y seguras, que se puedan administrar fácilmente por el cuidador del animal, que conduzca a resultados confiables, y que sean asequibles.

La composición masticable de acuerdo con la presente invención no sólo es apropiada para reemplazar el tratamiento con una tableta o cápsula. Estos masticables también se pueden mezclar con pellas convencionales de alimentación no-medicadas si se tienen que tratar rebaños de animales.

Debido a su excelente buen sabor los masticables de acuerdo con la presente invención se ingieren por los animales sin causar ningún problema de aceptación. Su manipulación es fácil y segura, y se pueden adaptar a la necesidad ya sea de sólo un animal como un gato o un perro o a unos animales de rebaño como ovejas y vacas.

Cuando se revisa la administración de cápsulas y tabletas recubiertas a animales, se ha mostrado que estas formas de aplicación son más bien inconvenientes para la medicina de animales, dado que en el caso de animales de rebaño solo se pueden utilizar de una manera controlada con un esfuerzo considerable en una base diaria, y en el caso de mascotas, tales como perros y gatos, conduce a un problema de aceptación particular. Como ya se mencionó anteriormente, los hábitos de comida de los animales generalmente juegan un papel decisivo cuando se utilizan formas de aplicación oral. De tal manera, lo más importante es un sabor atractivo y el buen sabor.

En el caso de los perros, se ha observado que muerden el alimento sólido, por ejemplo en huesos, y tragan con otros alimentos, tanto en la forma de grandes restos o alimento formulado húmedo, casi sin masticar. Si una tableta o tableta cubierta se mezcla con el alimento formulado húmedo, se obtienen resultados variados. En unos pocos casos, la tableta no se advierte del todo por el perro y simplemente se la traga, y en otros casos permanece sin comer en el tazón del perro. En contraste a los perros, los gatos son considerablemente más fastidiosos en sus hábitos de alimentación. Solamente en los más raros casos puede una tableta o tableta cubierta ser mezclada con el alimento formulado, sin que ellos lo noten inmediatamente y lo rechacen. Aunque los gatos tampoco no mastican exactamente su alimento, generalmente lo quiebran con unos pocos mordiscos pequeños. Por consiguiente dañan el recubrimiento protector de la tableta o cápsula y liberan el desagradable sabor del ingrediente activo. Intentos para mezclar el ingrediente activo directamente con el alimento fallan de igual modo, debido a que tanto el grado de dilución es insuficiente para neutralizar el sabor desagradable como que el ingrediente activo también se quiebra rápidamente cuando está en contacto con el alimento. Por las mismas razones, las mezclas de alimento, ingrediente activo y excipientes, que deberían estimular el apetito de perros y gatos, de manera similar no tienen un exitoso resultado con los gatos. Mientras que los animales de prueba se precipitan ansiosamente a un placebo que tiene un correspondiente estimulante del apetito, i.e. una tableta que consiste de alimento, saborizante y otros excipientes, pero no el ingrediente activo, los animales de prueba rechazan la misma combinación tan pronto como se adiciona el ingrediente activo. Claramente, se debe encontrar una solución técnica diferente al problema existente con animales.

Por supuesto, cualquier otro ingrediente activo que sea apropiado para los animales se puede administrar de acuerdo con la presente invención, pero especialmente aquellos ingredientes activos que tienen las desventajas del sabor, mencionadas inicialmente y por consiguiente no se toman voluntariamente por vía oral por los animales.

Básicamente, una diversidad de ingredientes activos individuales o mezclas de ingredientes activos se pueden considerar, por ejemplo, aquéllos que actúan contra parásitos externos (ecto) o internos (endo) o ingredientes activos que

actúan contra enfermedades de animales incluyendo infecciones virales o bacterianas, desórdenes del comportamiento, tales como hipo- o hiper-actividad, enfermedades inflamatorias, y enfermedades auto-inmunes. De tal manera que, el ingrediente activo puede ser un pesticida o un medicamento o una mezcla de ambos.

5 Hay que tener en cuenta que la presente invención trata con una forma de aplicación optimizada para composiciones veterinarias en lugar del tratamiento de animales con una clase específica de ingredientes activos. Al contrario, la presente invención proporciona una formulación veterinaria fácil de utilizar, segura, potente, y estable que consiste de una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa, la cual permite administrar vía oral casi cada uno y cualquier ingrediente activo a un animal de sangre caliente, facilitando que este ingrediente activo o mezcla
10 de ingredientes activos esté en la dosis administrada fisiológicamente aceptable para el animal, no muestra efectos secundarios inaceptables y, los que es más importante, muestra después de la absorción oral, actividad sistémica. Esto significa que el principal prerrequisito para el ingrediente activo es que después de la administración oral, se absorba por los fluidos corporales, incluyendo sangre y linfa, y se transporte hacia la plaga del animal, el patógeno o el órgano deseado donde puede demostrar su actividad. De tal manera, cualquier ingrediente activo o clase de ingredientes
15 activos mencionados desde este punto, no es sino un ejemplo no-limitante de ingredientes activos apropiados. La forma de aplicación de la presente invención es actualmente no limitada a los ingredientes activos existentes sino también apropiada para cada uno y cualquier ingrediente activo desarrollado en el futuro a condición que el futuro ingrediente activo reúna las características principales explicadas anteriormente en el texto.

20 La composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa de la presente invención es en principio un producto alimenticio medicado y todo el que trabaje en esta área, es consciente de los problemas técnicos que surgen en relación con la producción del alimento medicado. Por ejemplo, la estabilidad del ingrediente activo es muy crucial. Es un hecho que muchos compuestos activos potentes son un poco inestables (sensibles a la temperatura), sobre todo cuando están en contacto con un material alimenticio, especialmente cerca al contacto con materiales vegetales
25 o animales, durante la extrusión convencional de pellas de alimentación, resultando en pérdidas considerables del ingrediente activo.

Por ejemplo, cuando las pellas de alimentación se preparan vía extrusión, la materia prima orgánica seca de origen animal o vegetal se muele, se mezcla íntimamente con el ingrediente activo, es decir que se homogeniza sustancialmente, y luego se humedece con agua o vapor y se comprime en pellas a temperaturas elevadas y bajo presiones
30 alrededor de 100 kbar. Sin embargo, dichas altas presiones y las permanentes temperaturas altas en el rango de 60-100°C son desventajosas y no sólo reducen dramáticamente la viscosidad de las pellas sino que resulta en una pérdida considerable del ingrediente activo.

35 Mientras que la mayoría de los ingredientes activos en forma pura o en contacto con portadores que son rutinariamente utilizados en la producción de tabletas o cápsulas resisten muy bien dichas temperaturas relativamente altas *per se*, y se pueden almacenar en forma pura o como tabletas o cápsulas a temperatura ambiente por meses o años sin cualquier pérdida medible del ingrediente activo, se descomponen relativamente rápido bajo presión y en contacto íntimo con fibras de animales o vegetales en forraje y bajo las temperaturas elevadas predominantes. Parece que el
40 contacto con las fibras realmente cataliza el proceso de descomposición. Aún cuando la fase de presión elevada y de temperatura elevada se sostenga tan poco como técnicamente sea posible y las pellas terminadas se enfríen inmediatamente por bajo de la temperatura ambiente directamente después del proceso de compresión, un cuarto a un tercio del ingrediente activo no obstante se pierde. Aunque en los casos raros donde los productos de degradación no tienen efectos desventajosos sobre los animales tratados, la irremediable pérdida del ingrediente activo inevitablemente resulta en un considerable incremento en el costo del producto final. De tal manera, los procesos de extrusión pueden
45 conducir a muchos efectos no deseados.

Por las razones mencionadas, por consiguiente, se ha dirigido mucho esfuerzo a estabilizar los ingredientes activos sensibles a la temperatura, de tal manera que resistan a las temperaturas y presiones elevadas durante la preparación de la pella sin pérdida de la sustancia activa y también, cuando estén en forma de pellas terminadas, en un almacenamiento a largo plazo tengan la estabilidad apropiada para propósitos prácticos.
50

Los intentos sin éxito en dicha estabilización incluyen, por ejemplo, (1) reducción del área superficial del ingrediente activo por medio de la compresión en gránulos, se han probado una gran variedad de tamaños de gránulo; (2) impermeabilización de los citados gránulos del ingrediente activo en una gran variedad de capas protectoras, por ejemplo gelatina o diversos azúcares y recubrimientos; (3) inclusión del ingrediente activo dentro de materiales porosos tales como, por ejemplo, diversas celulosas, almidones, ácidos silícicos o zeolitas, con o sin capas protectoras adicionales; y (4) modificación química de la estructura macrocíclica básica del ingrediente activo. Aunque en unos pocos casos la modificación química ha resultado en la mejora de la estabilidad del compuesto *per se*, ésta ha terminado
60 simultáneamente en una pérdida de actividad.

Sin embargo, ninguno de esos intentos se ha traducido en una pequeña pérdida apreciable del ingrediente activo bajo la compresión en pellas de alimentación o en una medible mejora en la estabilidad de almacenamiento.

65 Por otra parte, actualmente se ha logrado éxito, sorprendentemente, en suministrar al usuario una composición veterinaria masticable, amigable al usuario, fácil de usar, segura, potente, estable, y especialmente altamente apetitosa de la presente invención.

Sorprendentemente, en la actualidad es posible proporcionar un producto que no sólo resiste el proceso de extrusión intacto sino también sobrevive durante un excepcional largo periodo de almacenamiento.

Por consiguiente, es altamente sorprendente y fue absolutamente imprevisible que aunque la composición veterinaria masticable de la presente invención contenga una relativamente alta cantidad de material de carne, no tiene, cuando se combina obviamente con la apropiada cantidad de almidón gelatinizado parcialmente, ningún efecto adverso sobre la estabilidad del ingrediente activo. De hecho, resulta que la composición veterinaria masticable de la presente invención es un producto muy estable que se puede almacenar a temperatura ambiente durante muchos meses sin una pérdida significativa o degradación del ingrediente activo. Las pruebas con material almacenado, demostraron que el buen sabor no se disminuye y la eficacia del ingrediente activo permanece a un nivel alto.

Por otra parte, las investigaciones del comportamiento cinético demostraron otro sorprendente efecto. Podría no haber sido previsto que la administración de la composición veterinaria masticable de la presente invención podría conducir a absolutamente el mismo nivel de biodisponibilidad como la administración de tabletas o cápsulas. De tal manera, la presente invención proporciona un producto seguro, fácil de utilizar y estable que es al menos tan eficaz como las formas convencionales de aplicación oral, como tabletas o cápsulas.

Muchos biocidas y medicamentos veterinarios que en la actualidad se pueden incorporar en la composición veterinaria masticable y ser utilizados de acuerdo con la presente invención, han sido conocidos por los expertos en la técnica por mucho tiempo pero las formas convencionales de dosificación oral no son satisfactorias debido a que no son atractivas para los animales y muestran las desventajas discutidas anteriormente.

Con la composición veterinaria masticable de la presente invención se pueden combatir toda clase de parásitos. Parásitos externos, también llamados ecto-parásitos, se entiende que son parásitos que normalmente viven en el animal, i.e. en la piel del animal o en el pelaje. Incluidos están los insectos que pican, tales como mosquitos, mosca azul, pulgas o piojos, o miembros del orden *Acarina*, por ejemplo ácaros o garrapatas. Productos apropiados contra parásitos externos incluyen insecticidas y acaricidas. No importa cuál sea su modo de acción realmente. Pueden ser por ejemplo inhibidores de la síntesis de la quitina, reguladores de crecimiento; hormonas juveniles; adulticidas. Puede ser insecticidas de amplia banda, acaricidas de amplia banda. El ingrediente activo puede ser un exterminador o un disuasivo o repelente. Puede afectar por ejemplo sólo etapas de adultos o etapas juveniles del parásito o puede afectar cualquier etapa. El único prerrequisito es que el ingrediente activo actúe sistémicamente. Esto significa que no se descompone después de la absorción oral sino que se transporta por los fluidos corporales a la piel u órgano en el lugar que el parásito utiliza para vivir.

Sí el ingrediente activo es un acaricida se puede, por ejemplo, seleccionar un acaricida que actúe sistémicamente de una las siguientes clases bien conocidas de acaricidas incluyendo: acaricidas antibióticos tales como abamectina, doramectina, eprinomectina, ivermectina, milbemectina, nicomicinas, selamectina, tetranactina, y thuringiensin; acaricidas con enlace difenil tales como azobenceno, benzoximato, bencil benzoato, bromopropilato, clorbenside, clorfenetol, clorfenson, clorfensulfuro, clorobenzilato, cloropropilato, dicofol, difenil sulfona, dofenapin, fenson, fen-trifanil, fluorbenside, proclonol, tetradifon, y tetrasul; acaricidas carbamato tales como benomil, carbanolato, carbaril, carbofuran, fenotiocarb, metiocarb, metolcarb, promacil, y propoxur; acaricidas oxima carbamato tales como aldicarb, butocarboxim, oxamil, tiocarboxima, y tiofanox; acaricidas dinitrofenol tales como binapacril, dinex, dinobuton, dinocap, dinocap-4, dinocap-6, dinoceton, dinopenton, dinosulfon, dinoterbon, y DNOC; acaricidas formamidina tales como amitraz, clordimeform, cloromebuform, formetanato, y formparanato, reguladores de crecimiento de la garrapata tales como clofentezina, dofenapin, fluzuron, flubenzimina, flucicloxuron, flufenoxuron, y hexitiazox; acaricidas organoclorados tales como bromociclen, camfeclor, dienoclor, y endosulfan; acaricidas organoestánicos tales como azociclotin, cihexatin, y óxido de fenbutatin; acaricidas de pirazol tales como acetoprole, Fipronil y análogos y derivados de estos, tebufenpirad, y vaniliprole; acaricidas piretroides incluyendo: acaricidas piretroides éster como acrinatrina, bifentrina, cihalotrina, cipermetrina, alfa-cipermetrina, fenpropatrina, fenvalerato, flucitrinato, flumetrina, fluvalinato, tau-fluvalinato, y permetrina, y acaricidas piretroides éter como halfenprox; acaricidas quinoxalinas tales como chinometionat y tioquinox; acaricidas éster sulfito tales como propargite; acaricidas ácido tetrónico tales como espiroclifofen; y acaricidas de forma no-clasificada como acequinocil, amido flumet, óxido arsenoso, clorometiuron, closatel, crotamiton, diafentiuron, diclofluanid, disulfiram, fenazaflor, fenazaquin, fenpiroximato, flucacipirim, fluenetil, mesulfen, MNAF, nifluridide, piridaben, pirimidifen, sulfiram, sulfluramid, azufre y triaratenio.

Insectidas apropiados que actúan tanto como adulticidas o reguladores de crecimiento de insectos (IGRs) se pueden seleccionar de una variedad de clases químicas diferentes bien conocidas tales como hidrocarburos clorinados, organofosfatos, carbamatos, piretroides, formamidinas, boratos, fenilpirazoles, y lactonas macrocíclicas (previamente conocidos como avermectinas). Los representantes prominentes de adulticidas/exterminadores de insectos son el imidacloprid, fention, fipronil, alletrina, resmetrina, fenvalerato, permetrina, malation y derivados de estos. Los adulticidas de insectos matan el insecto en casi cualquier etapa de desarrollo tanto por contacto o como un veneno del estómago. Los representantes de reguladores de crecimiento de insectos (IGRs) ampliamente utilizados son, por ejemplo benzoilfenilureas tales como diflubenzuron, lufenuron, noviflumuron, hexaflumuron, triflumuron, y teflubenzuron o sustancias como fenoxicarb, piriproxifen, metopreno, kinopreno, hidropreno, ciromazina, buprofezin, pimetrozina y derivados de estos. Los inhibidores de crecimiento de insectos o reguladores de crecimiento de insectos (cualquiera de los cuales se conoce comúnmente como un IGR) son productos o materiales que interrumpen o inhiben el ciclo de vida de un animal dañino.

Ni que decir que la composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa de acuerdo con la presente invención también es muy apropiada para administrar ingredientes activos que combaten parásitos internos (endoparásitos) tales como lombrices que viven en la sangre o en órganos del animal. De tal manera, el ingrediente activo puede ser un antihelmíntico (vermífugo).

Los antelmínticos (vermífugos) son un grupo heterogéneo de fármacos, pero son selectivamente tóxicos a las lombrices. Los fármacos pueden lograr esto por ya sea la inhibición del proceso metabólico vital con el parásito, o causando el parásito que se expone a la más alta concentración del fármaco que tienen las células huésped, lo que significa que uno hace uso de la existencia de una ventajosa ventana terapéutica. Los antelmínticos pueden afectar el parásito blanco durante el tratamiento, interfiriendo con la integridad de las células parásito, transmisión y coordinación de la inhibición neuromuscular, o mecanismos que protegen contra la inmunidad del huésped, que últimamente conduce a la inanición, parálisis neuromuscular, muerte y expulsión del parásito. Los antelmínticos comúnmente se administran por enjuague, pasta, vía oral, o por inyección. Los fármacos se absorben en la corriente sanguínea y se difunden ampliamente. Se metabolizan en el hígado y se excretan en heces y orina. En el campo de la salud animal los antihelmínticos se utilizan ampliamente contra ascáride, parásito pulmonar, solitarias, lombrices intestinales, *Trichuris gusanifomes*, aquilostomas, lombriz intestinal, *trichinella* (trichinosis), y otros organismos menos comunes, fasciola hepático y otros organismos menos comunes en un amplio rango de animales tales como carne de res, ganado, cerdos, cabras, caballos, y mascotas como gatos y perros. El espectro de actividad de los antihelmínticos para perros y gatos abarca Tremátodos tales como *Alaria alata* y *Opisthorchis tenuicollis*; Cestodos tales como *Taenia hydatigena*, *Taenia pisiformis*, *Taenia ovis*, *Hydatigena Taenia taeniaeformis*, *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, *Dipylidium caninum*, *Diphyliobothrium latum*, *Multiceps multiceps*, *Multiceps serialis*, *Mesocostoides lineatus*, y *Mesocostoides corti*; y Nematodos tales como *Ancylostoma caninum*, *Uncinaria stenocephala*, *Toxocara canis*, *Toxocara cati*, *Toxascaris leonina*, *Strongyloides stercoralis*, *Filaroides osieri*, *Capillaria aerophila*, *Capillaria plica*, *Capillaria hepatica*, *Trichinella spiralis*, *Angiostrongylus vasorum*, *Trichuris vulpis*, *Spirocerca lupi*, *Dirofilaria immitis*, *Ancylostoma tubaeforme*, y *Aelurostrongylus abstrusus*.

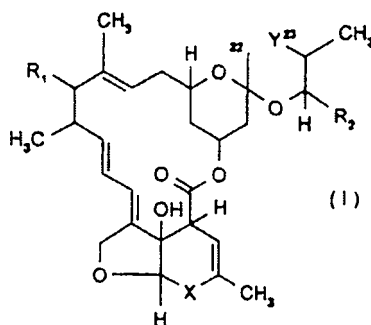
Los parásitos internos dentro de la presente invención incluyen todas las especies de infestación de gusanos (helminths) sino también bacterias y virus que causan infecciones bacterianas y virales, en particular aquellos que infestan los órganos o partes del cuerpo, tales como los pulmones, corazón, tracto alimenticio o extremidades, o que se diseminan a través de todo el organismo.

El antihelmíntico se puede seleccionar a partir de endo-parasiticidas y endectocidas incluyendo uno de los siguientes grupos bien conocidos de vermífugos tales como lactonas macrocíclicas (algunas veces llamados simplemente macrólidos), benzimidazoles, probenzimidazoles, imidazotiazoles, tetrahidropirimidinas, organofosfatos y piperazinas.

Un grupo más preferido de antihelmínticos consiste de las lactonas macrocíclicas más modernas naturales o modificadas químicamente (macrólidos), tales como avermectinas, milbemicinas y derivados de estas, incluyendo representantes del prominente tales como Ivermectina, Doramectina, Moxidectin, Selamectina, Emamectina, Eprinomectina, Milbemectina, Abamectina, Milbemicina oxima, Nemadectina, y un derivado de estos, en la forma libre o en la forma de una sal fisiológicamente aceptable.

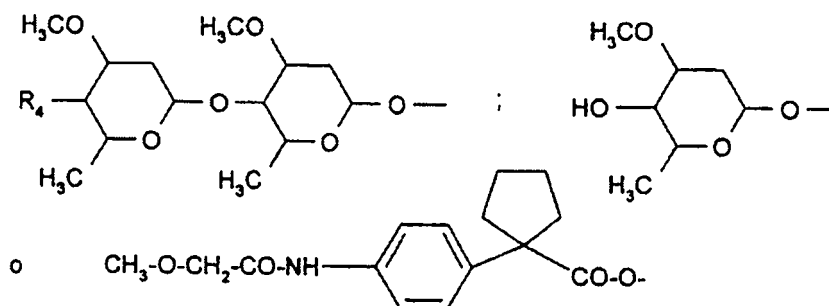
Las lactonas macrocíclicas son más preferidas debido a que exhiben un amplio espectro de actividad. La mayor parte de ellas exhiben actividad ecto y en paralelo endo-parasiticida. Por consiguiente, también se llaman endectocidas. Las lactonas macrocíclicas unidas al canal cloro con glutamato causando en la primera oportunidad parálisis y después en la muerte del parásito.

En el contexto de la invención, un grupo de lactonas macrocíclicas preferido se representa por los compuestos de fórmula (I)



ES 2 313 050 T3

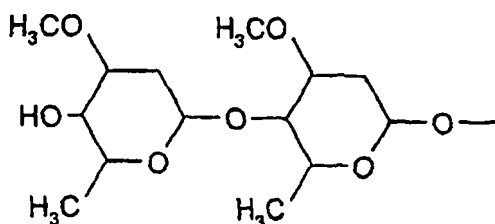
en donde X es -C(H)(OH)-; -C(O)-; o -C(=N-OH)-; Y es -C(H₂)-; =C(H)-; -C(H)(OH)-; o -C(=N-OCH₃)-; R₁ es un hidrógeno o uno de los radicales



R₄ es hidroxilo, -NH-CH₃ o -NH-OCH₃; R₂ es un hidrógeno, -CH₃, -C₂H₅, -CH(CH₃)-CH₃, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)=CHCH(CH₃)₂ o ciclohexilo; y si el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un doble enlace el átomo de carbono en la posición-23 es no sustituido de tal manera que Y es =C(H)-, o si el enlace entre los átomos 22 y 23 es un enlace sencillo, el átomo de carbono en la posición-23 es no sustituido o sustituido por un hidroxilo o por el grupo =N-O-CH₃ de tal manera que Y es -C(H₂)-; -C(H)(OH)-; o -C(=N-OCH₃)-; en la forma libre o en la forma de una sal fisiológicamente aceptable.

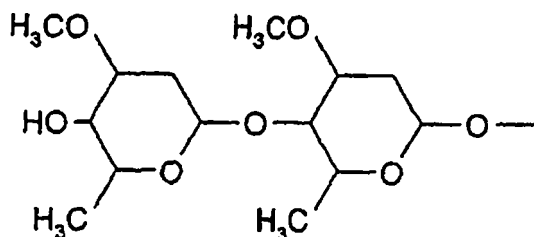
Típica y especialmente preferidos son los representantes de los compuestos de fórmula (I):

1) Ivermectina es 22,23-Dihidroabamectina; 22,23-dihidroavermectina B 1; o 22,23-dihidro C-076B 1, en donde X es -C(H)(OH)-; Y es -C(H₂)-; R₁ es el radical



R₂ es tanto -CH(CH₃)-CH₃ o -CH(CH₃)-C₂H₅ y el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un enlace sencillo. Ivermectina se conoce de US-4,199,569.

2) Doramectina es 25-Ciclohexil-5-O-demetil-25-de(1-metilpropil)avermectina A 1a, en donde X es -C(H)(OH)-; Y es =C(H)-; R₁ es el radical

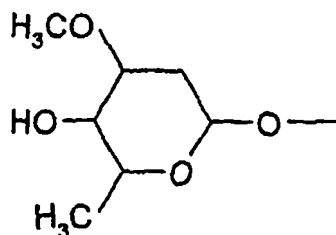


R₂ es un ciclohexilo y el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un doble enlace. Doramectina se conoce de US-5,089,480.

3) Moxidectina, es [6R,23E,25S(E)]-5-O-Demetil-28-deoxi-25-(1,3-dimetil-1-butenil)-6,28-epoxi-23-(metoxiimino)milbemicina B, en donde X es -C(H)(OH)-; Y es -C(=N-OCH₃)-; R₁ es un hidrógeno; R₂ es -C(CH₃)=CH-CH(CH₃)₂; y el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un enlace sencillo. Moxidectina, se conoce de EP-0,237,339 y US-4,916,154.

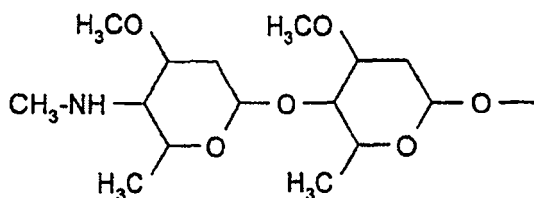
ES 2 313 050 T3

4) Selamectina es 25-ciclohexilo-25-de(1-metilpropil)-5-deoxi-22,23-dihidro-5-(hidroxiimino)avermectina B1 monosacárido y de esta manera un compuesto de fórmula (i), en donde X es $-C(=N-OH)-$; Y es $-C(H_2)-$; R_1 es el radical



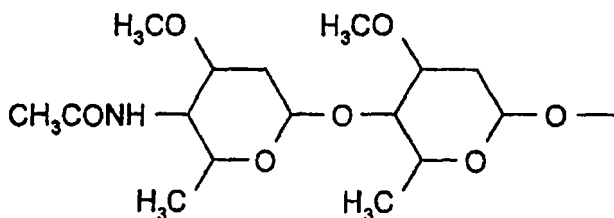
R_2 es ciclohexilo; y el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un enlace sencillo. Selamectina se conoce, por ejemplo de: ECTOPARASITE ACTIVITY OF SELAMECTIN; A novel endectocide for dogs and cats. A Pfizer Symposium, held in conjunction with The 17th international Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology, 19 August 1999. Copenhagen, Denmark.

5) Emamectina es el (4primeprime R)-5-O-demetil-4primeprimedeoxi-4primeprime-(metilamino) avermectina A 1a y (4primeprime R)-5-O-demetil-25-de(1-metilpropil)-4primeprime-deoxi-4primeprime-(metilamino)-25-(1-metiletil)avermectina A 1 a (9:1), en donde X es $-C(H)(OH)-$; Y es $=C(H)-$; R_1 es -



R_2 es $-CH(CH_3)-CH_3$, o $-CH(CH_3)-C_2H_5$, y el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un doble enlace. Emamectina se conoce de US-4,874,749.

6) Eprinomectina es (4primeprime R)-4primeprime-epi-(acetilamino)-4primeprime-deoxiavermectina B 1, en donde X es $-C(H)(OH)-$; Y es $=C(H)-$; R_1 es el radical

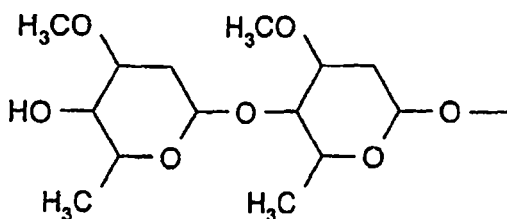


R_2 es $-CH(CH_3)-CH_3$, o $-CH(CH_3)-C_2H_5$, y el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un doble enlace. Eprinomectina se conoce de US-4,427,663.

7) Milbemectina es (6R,25R)-5-O-demetil-28-deoxi-6,28-epoxi-25-metilmilbemecin, en donde

X es $-C(H)(OH)-$; Y es $-C(H_2)-$; R_1 es un hidrógeno; R_2 es $-CH_3$, o $-C_2H_5$; y el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un enlace sencillo. Milbemectina se conoce de US-3,950,360.

8) Abamectina es Avermectina B 1 la cual también se denomina 5-O-demetilavermectina A 1a y 5-O-demetil-25-de(1-metilpropil)-25-(1-metiletil)avermectina A 1 a (4:1), en donde X es $-C(H)(OH)-$; Y es $=C(H)-$; R_1 es el radical

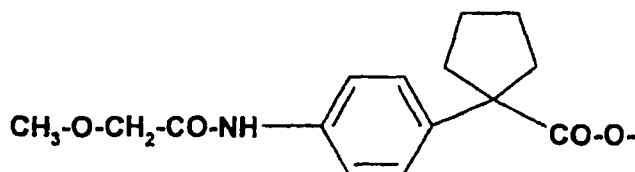


R_2 es $-CH(CH_3)-CH_3$, o $-CH(CH_3)-C_2H_5$; y el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un doble enlace. Abamectina se conoce de US-4,310,519.

ES 2 313 050 T3

9) Milbemicina oxima es milbemicina A 4 5-oxima; milbemicina A 3 5-oxima, en donde X es -C(H)(OH)-; Y es -C(H₂)-; R₁ es un hidrógeno; R₂ es -CH(CH₃)-CH₃, o -CH(CH₃)-C₂H₅, y el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un enlace sencillo. Milbemicina oxima se conoce de US-4, 547, 520.

10) El compuesto de la fórmula (I) en donde X es -C(H)(OH)-; Y es -C(H₂)-; R₁ es el radical



R₂ es -CH₃ o C₂H₅, y el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un enlace sencillo. Este compuesto se conoce de WO 01/83500.

11) Nemadectina es el antibiótico S-541A; también se denomina [6R,23S,25S,(E)]-5-O-Demetil-28-deoxi-25-(1,3-dimetil-1-butenil)-6,28-epoxi-23-hidroximilbemicina B; en donde X es =CH-OH; Y es -C(H₂)-; R₁ es un hidrógeno; R₂ es -C(CH₃)=CH-CH(CH₃)₂, y el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un enlace sencillo. Nemadectina se conoce de US-4,869,901.

Los compuestos específicamente mencionados bajo los ítems 1-11 arriba en el texto, se prefieren las modalidades de la presente invención y se pueden utilizar solos o en combinación con otros endo-parasitocida, ecto-parasitocida o endectocida.

Los benzimidazoles, benzimidazol carbamato y pro-benzimidazoles interfieren con el metabolismo de la energía por inhibición de la polimerización de microtúbulos e incluyen compuestos muy potentes tales como tiabendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, oxibendazol, albendazol, luxabendazol, netobimin, parbendazol, flubendazol, ciclobendazol, febantel, tiofanato y derivados de estos.

Los imidazotiazoles son agonistas clorinérgicos e incluyen compuestos altamente activos tales como tetramisol, levamisol, y derivados de estos.

Las tetrahidropirimidinas realmente también son agonistas clorinérgicos e incluyen compuestos altamente activos tales como morantel, pirantel, y derivados de estos.

Los organofosfatos son inhibidores de la colinesterasa. Esta clase incluye compuestos potentes tales como diclorvos, haloxon, triclofon, y derivados de estos. Las piperazinas exhiben acción anticlorinérgica y bloquean la transmisión neuromuscular. Esta clase incluye compuestos altamente activos tales como piperazina y derivados de esta. Salicilanilida seleccionada de closantel, tribromsalan, dibromsalan, oxiclozanida, clioxanida, rafoxanida, brotiana, bromoxanida y derivados de estas.

Dentro de la presente invención el antihelmíntico (vermífugo) una modalidad preferida consiste de una combinación de una lactona macrocíclica y un antihelmíntico seleccionado del grupo que consiste de Albendazol, Clorsulon, Cidectina, Dietilcarbamazina, Febantel, Fenbendazol, Haloxon, Levamisol, Mebendazol, Morantel, Oxiclozanida, Oxibendazol, Oxfendazol, Oxamniquina, Pirantel, Piperazina, Praziquantel, Tiabendazol, Tatramisol, Triclofon, Tiabendazol, y los derivados de estos. El más preferido es el Praziquantel. Con el fin de amplificar el espectro de actividad hacia los ecto-parásitos dicha combinación antihelmíntica puede contener además de los vermífugos una cantidad efectiva parasitocida de un insecticida, acaricida o un insecticida y un acaricida. Por supuesto alguien también podría adicionar un antibiótico para tratar la enfermedad bacteriana.

Todos los apropiados parasitocidas mencionadas anteriormente en el texto se conocen. La mayor parte de ellos se describen en THE MERCK INDEX 1999 by Merck & Co Inc, Whitehouse Station, NJ, USA; published on CD-ROM by Chapman & Hill/CRC, 1999, Hampden Data Service Ltd. y en la literatura específicamente mencionada en THE MERCK INDEX 1999.

Los ingredientes activos antimicrobianos apropiados son, por ejemplo varias penicilinas, tetraciclinas, sulfonamidas, cefalosporinas, cefamicinas, aminoglucósidos, trimetoprima, dimetridazoles, eritromicina, frameticina, fruazolidona, diversos pleuromutilins tales como tiamulin, valnemulin, diversos macrólidos, estreptomina y sustancias que actúan contra los protozoos, por ejemplo clopidol, salinomina, monensin, halofuginona, narasin, robenidina, etc.

Los desórdenes del comportamiento incluyen por ejemplo ansiedad a la separación o enfermedad de transporte de perros y gatos. Un compuesto apropiado que actúa contra desórdenes del comportamiento es por ejemplo, la clomipramina.

La combinación masticable de acuerdo con la presente invención también puede contener un ingrediente activo para el tratamiento de disfunciones o hipo-actividad.

La disfunción o hipo-actividad se entiende que incluyen las funciones como desórdenes autoinmunes, que desvían a partir de la norma, tanto a través del daño innato o adquirido para órganos o tejidos individuales. Este complejo también incluye enfermedades reumáticas, cambios patológicos en las articulaciones, huesos u órganos internos, y muchas más. Un representante prominente de los compuestos que se pueden utilizar en esta área compleja es la ciclosporina y los derivados de esta. El término “enfermedad del animal” aún incluye diferentes tipos de cáncer y progresión de la metástasis en tejidos conectivos que son comunes en animales. En este campo los bifosfonatos como coledronato, clodronato, etidronato, pamidronato y alendronato juegan un papel importante. Dichos bifosfonatos también se pueden administrar en el tratamiento o profilaxis de úlceras, artritis reumatoide y otras artritis, y periodontitis. Otra clase apropiada de los ingredientes activos abarca agentes anti-inflamatorios tales como bencenosulfonamidas como Deracoxib, el cual es extremadamente apropiado para el control del dolor y la inflamación asociada con la osteoartritis. Otros agentes anti-inflamatorios son el diclofenaco y los derivados de este.

En la presente invención, los problemas de administración representan en conexión con convencionales formas de dosificación oral, como tabletas y cápsulas, se pueden resolver muy fácilmente y se pueden preparar productos masticables, los cuales se toman vía oral por los animales sin causar ningún problema. Los animales actualmente toman la composición veterinaria masticable voluntariamente.

Resumen de la invención

La presente invención vence las desventajas y las deficiencias del oficio anterior proporcionando una formulación veterinaria fácil de usar, segura, potente, y estable que consiste de una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa, la cual se produce por un proceso de extrusión en donde el producto se somete a extrusión a o cerca de la temperatura ambiente, y donde la extrusora se enfría a temperatura inferior a la temperatura ambiente, preferiblemente a 5-10°C. La composición masticable dúctil apetitosa constituye una composición veterinaria y se administra vía oral. La composición es capaz de aniquilar los endoparásitos y ecto-parásitos y/o se pueden utilizar para tratar enfermedades de animales de modo profiláctico o curativo, y es útil para el tratamiento de cualquier animal no-humano de sangre caliente, incluyendo animales de rebaño, como caballos, ganado, ovejas o aves de corral y preferiblemente mascotas como perros y gatos.

La composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa de la invención se compone de una composición orgánica que contiene una cantidad efectiva de uno o más ingredientes activos, preferiblemente una cantidad efectiva de una mezcla mono, binaria o ternaria de compuestos orgánicos capaces de controlar los ecto-parásitos, endo-parásitos o patógenos bacterianos o virales o una combinación de ecto-parásitos, endo-parásitos, patógenos bacterianos o virales. Dependiendo del modo de acción, la composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa de la invención contiene una cantidad efectiva como parasitocida o anti-patogénica de uno o más ingredientes activos. La expresión “cantidad efectiva parasitocida” se refiere a aquella cantidad del ingrediente activo en la composición, la cual controlará completamente el parásito blanco lo que significa que 95-100%, preferiblemente 98-100% o cerca a 100% de los parásitos se mueren y el ingrediente activo no obstante, es bien tolerado. La expresión “cantidad efectiva anti-patogénica” se refiere a aquella cantidad del ingrediente activo en la composición, la cual curará eficientemente una enfermedad bacteriana, viral o problemas del comportamiento o si se administra profilácticamente suprimirá el inicio de la citada enfermedad. La composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa de la invención comprende una cantidad efectiva de uno o más ingredientes que son activos contra insectos dañinos para los animales, patógenos o enfermedades de animales; además comprende un saborizante para alimentos y almidón gelatinizado parcialmente, y consiste de un emoliente; y de hasta 9% (peso/peso), preferiblemente 3-7% (peso/peso), más preferido 4-6% (peso/peso), de agua. Es esencial que durante el proceso de extrusión, la extrusora se enfríe a una temperatura inferior a la temperatura ambiente. Es ideal un rango de temperatura entre 5-10°C.

Cada uno de los siguientes párrafos define una modalidad preferida de la presente invención:

Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa que comprende (A) una cantidad efectiva de uno o más ingredientes que son activos contra insectos dañinos para los animales, patógenos o enfermedades de animales; (B) saborizante para alimentos; (C) almidón gelatinizado parcialmente; (D) un emoliente; y (E) opcionalmente hasta 9% (peso/peso) de agua.

Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa como se define anteriormente capaz de controlar endo-parásitos y simultáneamente ecto-parásitos de animales no-humanos.

Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa, según se define anteriormente en donde, la enfermedad del animal comprende infecciones bacterianas, infecciones virales, desórdenes del comportamiento, enfermedades inflamatorias, y enfermedades auto-inmunes.

Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa, según se define anteriormente que comprende 20 a 30% (peso/peso) de un saborizante natural para alimentos.

ES 2 313 050 T3

Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa, según se define anteriormente en donde el saborizante natural de carne comprende 20 a 55% (peso/peso) de grasa.

5 Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa, según se define anteriormente que comprende 25 a 70% (peso/peso) de almidón gelatinizado parcialmente.

Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa, según se define anteriormente en donde el almidón gelatinizado parcialmente comprende 12 a 17% (peso/peso) de almidón gelatinizado.

10 Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa, según se define anteriormente que comprende 10 a 20% (peso/peso), preferiblemente cerca de 11-15% (peso/peso), de un emoliente, basándose en el peso del almidón gelatinizado parcialmente.

15 Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa, según se define anteriormente en donde el emoliente se selecciona del grupo que consiste de glicerol, polietilenglicol y polipropilenglicol.

Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa, según se define anteriormente que comprende hasta 9% (peso/peso), preferiblemente 3 a 7% (peso/peso), más preferiblemente 4 a 6% (peso/peso) de agua.

20 Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa, según se define anteriormente que comprende 1 a 10% (peso/peso), preferiblemente 3 a 7% (peso/peso) de un edulcorante.

25 Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa, según se define anteriormente que comprende 0 a 3.5% (peso/peso), preferiblemente 0.01 a 0.5% (peso/peso) de un antioxidante.

Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa, según se define anteriormente que comprende 0 a 5% (peso/peso), preferiblemente 0.05 a 2% (peso/peso) de un agente colorante.

30 Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa, según se define anteriormente que comprende 0 a 4% (peso/peso) de cloruro de sodio.

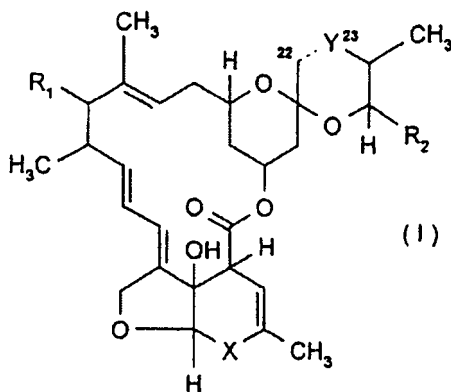
35 Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa, según se define anteriormente que comprende una cantidad efectiva parasitocida de un ecto-parasitocida, un endo-parasitocida, un endectocida o de una combinación de un parasitocida seleccionado del grupo que consiste de un ecto-parasitocida, un endo-parasitocida y un endectocida.

Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa, según se define anteriormente en donde el ecto-parasitocida es activo contra insectos, miembros del orden Acarina o insectos y miembros del orden Acarina.

40 Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa, según se define anteriormente en donde el ecto-parasitocida es un insecticida, el cual es tanto un adulticida de insectos o reguladores de crecimiento de insectos.

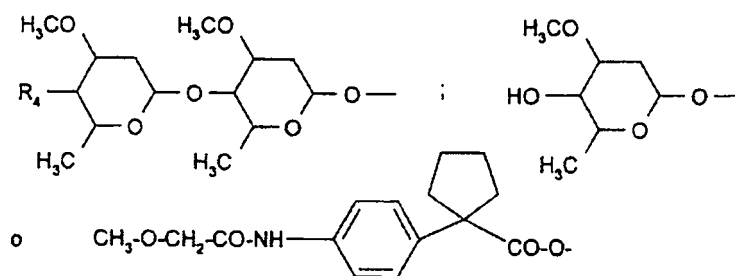
45 Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa, según se define anteriormente que comprende una cantidad efectiva parasitocida de un endo-parasitocida o endectocida seleccionado del grupo que consiste de lactonas macrocíclicas, benzimidazoles, pro-benzimidazoles, imidazotiazoles, tetrahidropirimidinas, organofosfatos y piperazinas.

Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa, según se define anteriormente que comprende una cantidad efectiva de una lactona macrocíclica modificada natural o químicamente de fórmula (I)



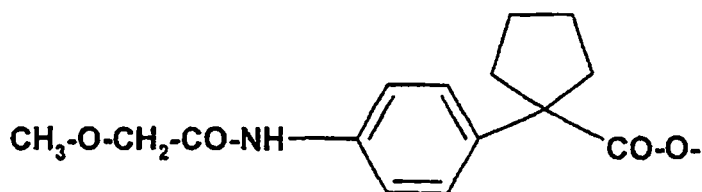
ES 2 313 050 T3

en donde X es -C(H)(OH)-; -C(O)-; o -C(=N-OH)-; Y es -C(H₂)-; =C(H)-; -C(H)(OH)-; o -C(=N-OCH₃)-; R₁ es un hidrógeno o uno de los radicales



R₁ es hidroxilo, -NH-CH₃ o -NH-OCH₃; R₂ es un hidrógeno, -CH₃, -C₂H₅, -CH(CH₃)-CH₃, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)=CHCH(CH₃)₂ o ciclohexilo; y si el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un doble enlace el átomo de carbono en la posición-23 es no sustituido de tal manera que Y es =C(H)-, o si es el enlace entre los átomos 22 y 23 es un enlace sencillo el átomo de carbono en la posición-23 es no sustituido o sustituido por un hidroxilo o por el grupo =N-O-CH₃ de tal manera que Y es -C(H₂)-; -C(H)(OH)-; o -C(=N-OCH₃)-; en la forma libre o en la forma de una sal fisiológicamente aceptable.

Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa, según se define anteriormente que comprende una cantidad efectiva de una lactona macrocíclica modificada natural o químicamente de fórmula (I) en donde X es -C(H)(OH)-; Y es -C(H₂)-; R₁ es el radical



R₂ es -CH₃ o C₂H₅, y el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un enlace sencillo.

Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa, según se define anteriormente en donde los insectos dañinos para los animales son parásitos externos de animales o parásitos internos de animales o ambos.

Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa, según se define anteriormente en donde la lactona macrocíclica se selecciona del grupo que consiste de avermectinas, milbemicinas y derivados de estas, en la forma libre o en la forma de una sal fisiológicamente aceptable.

Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa, según se define anteriormente en donde la lactona macrocíclica se selecciona del grupo que consiste de Ivermectina, Doramectina, Moxidectina, Selamectina, Emamectina, Eprinomectina, Milbemectina, Abamectina, Milbemicina oxima, Nemadectina, y un derivado de estos, en la forma libre o en la forma de una sal fisiológicamente aceptable.

Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa, según se define anteriormente que comprende una cantidad efectiva de una lactona macrocíclica en combinación con una cantidad efectiva de un antihelmíntico seleccionado del grupo que consiste de Albendazol, Clorsulon, Cidectina, Dietilcarbamazina, Febantel, Fenbendazol, Haloxon, Levamisol, Mebendazol, Morantel, Oxiclozanida, Oxibendazol, Oxfendazol, Oxfendazol, Oxamniquina, Piantel, Piperazina, Praziquantel, Tiabendazol, Tetrakisol, Triclorfon, Tiabendazol, y un derivado de estos.

Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa, según se define anteriormente que comprende adicionalmente una cantidad efectiva de un insecticida, acaricida o un insecticida y un acaricida.

Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa, según se define anteriormente que comprende una cantidad efectiva de milbemicina oxima y praziquantel.

Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa, según se define anteriormente que comprende una cantidad efectiva de lufenuron, praziquantel y milbemicina oxima.

Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa, según se define anteriormente que comprende una cantidad efectiva de ciclosporina.

ES 2 313 050 T3

Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa, según se define anteriormente que comprende una cantidad efectiva de un antimicrobiano seleccionado del grupo que consiste de una penicilina, tetraciclina, sulfonamida, cefalosporina, cefamicina, aminoglucósido, trimetoprima, dimetridazol, eritromicina, frameticina, fruazolidona, pleuromutilin, estreptomycin y un compuesto que es activo contra los protozoos.

Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa, según se define anteriormente que comprende una cantidad efectiva de un compuesto que es activo contra los problemas del comportamiento incluyendo ansiedad a la separación o enfermedad de transporte de perros y gatos.

Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa, según se define anteriormente en donde el ingrediente activo o una clase de producto químico diferente es un insecticida o acaricida.

Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa, según se define anteriormente en donde el insecticida se selecciona del grupo que consiste de exterminadores de insectos y reguladores del crecimiento de insectos.

Otra modalidad preferida de la presente invención es un método para controlar los indicados insectos dañinos para los animales o patógenos y del tratamiento o prevención de tales enfermedades de animales mediante la alimentación de un animal con dicha composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa.

Aún otra modalidad preferida de la presente invención es un método para controlar los indicados insectos dañinos para los animales o patógenos y para el tratamiento o prevención de tales enfermedades de animales mediante la alimentación de un animal con dicha composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa.

Aún otra modalidad preferida de la presente invención es un proceso para la producción de una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa, según se define anteriormente, que comprende (i) alimentar la tolva de una extrusora con una cantidad efectiva de uno o más ingredientes que son activos contra insectos dañinos para los animales, patógenos o enfermedades de animales; saborizante para alimentos; almidón gelatinizado parcialmente; un emoliente; y hasta 9% (peso/peso) de agua, (ii) enfriamiento constantemente bajo, de la mezcla de los ingredientes activos y portadores, de tal manera que la temperatura del extruido en la extrusora, durante el proceso de extrusión completo en ningún momento exceda 40°C, (iii) presionar el extruido a través de una matriz que es decisiva para la forma del producto masticable, y (iv) corte del extruido el cual lo deja en piezas iguales.

Aún otra modalidad preferida de la presente invención es un proceso, según se define anteriormente en donde la tolva de la extrusora se alimenta continua y simultáneamente con la pre-mezcla (1) y la pre-mezcla (2), en donde la pre-mezcla (1) consiste de una mezcla homogenizada de uno o más ingredientes activos y almidón gelatinizado parcialmente, y la pre-mezcla (2) consiste de una mezcla homogenizada del saborizante para alimentos, un emoliente y opcionalmente de un portador seleccionado del grupo que consiste de un edulcorante, emoliente, un antioxidante, un agente colorante y cloruro de sodio.

Aún otra modalidad preferida de la presente invención es un proceso, según se define anteriormente en donde la extrusora se enfría a una temperatura inferior a la temperatura ambiente.

Otra modalidad preferida de la presente invención es un método para controlar insectos dañinos para los animales no-humanos o patógenos de animales no-humanos o del tratamiento o prevención de enfermedades de animales no-humanos, que comprende alimentar un animal con una composición veterinaria masticable dúctil, apetitosa según se define anteriormente.

Otra modalidad preferida de la presente invención es un método, según se define anteriormente, en donde la composición veterinaria masticable dúctil, apetitosa consiste de una porción masticable que contiene una cantidad efectiva de un compuesto o mezcla de compuestos capaz de controlar insectos dañinos para los animales no-humanos o patógenos de animales no-humanos o del tratamiento o prevención enfermedades de animales no-humanos.

Otra modalidad preferida de la presente invención es un método, según se define anteriormente, en donde la cantidad del ingrediente activo se ajusta al peso corporal del animal no-humano que tiene necesidad del tratamiento.

Otra modalidad preferida de la presente invención es el uso de (A) una cantidad efectiva de uno o más ingredientes que son activos contra insectos dañinos para los animales, patógenos o enfermedades de animales; (B) saborizante para alimentos; (C) almidón gelatinizado parcialmente; (D) un emoliente; (E) hasta 9% de agua; y un ingrediente activo apropiado para combatir insectos dañinos para los animales, patógenos o enfermedades de animales para la preparación de una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa.

Otra modalidad preferida de la presente invención es el uso, según se define anteriormente, que comprende 20 a 30% (peso/peso) de un saborizante natural para alimentos.

Otra modalidad preferida de la presente invención es el uso, según se define anteriormente, en donde el saborizante natural para alimentos comprende 20 a 55% (peso/peso) de grasa.

ES 2 313 050 T3

Otra modalidad preferida de la presente invención es el uso, según se define anteriormente, que comprende 25 a 70% (peso/peso) de almidón gelatinizado parcialmente.

Otra modalidad preferida de la presente invención es el uso, según se define anteriormente, en donde el almidón gelatinizado parcialmente comprende 12 a 17% (peso/peso) de almidón gelatinizado.

Otra modalidad preferida de la presente invención es el uso, según se define anteriormente, que comprende 10 a 20% (peso/peso) de un emoliente, basándose en el peso del almidón gelatinizado parcialmente.

Otra modalidad preferida de la presente invención es el uso, según se define anteriormente, en donde el emoliente se selecciona del grupo que consiste de glicerol, polietilenglicol y polipropilenglicol.

Otra modalidad preferida de la presente invención es el uso, según se define anteriormente, que comprende 3 a 7% (peso/peso) de agua.

Otra modalidad preferida de la presente invención es el uso, según se define anteriormente, en donde los insectos dañinos para los animales son parásitos externos de animales o parásitos internos de animales o ambos.

Otra modalidad preferida de la presente invención es el uso, según se define anteriormente, que comprende 1 a 10% (peso/peso) de un edulcorante.

Otra modalidad preferida de la presente invención es el uso, según se define anteriormente, que comprende 0 a 3.5% (peso/peso) de un antioxidante.

Otra modalidad preferida de la presente invención es el uso, según se define anteriormente, que comprende 0 a 5% (peso/peso) de un agente colorante.

Otra modalidad preferida de la presente invención es el uso, según se define anteriormente, que comprende 0 a 4% (peso/peso) de cloruro de sodio.

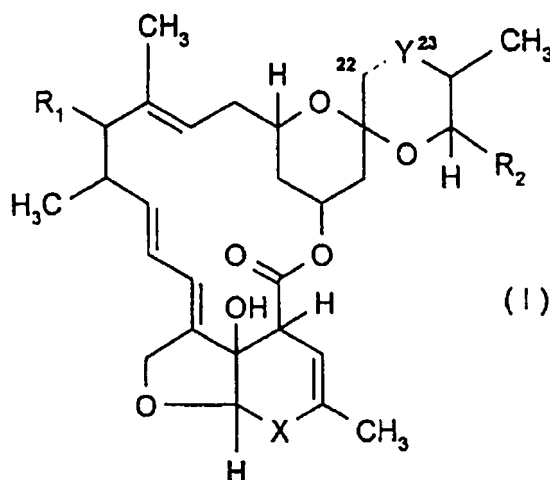
Otra modalidad preferida de la presente invención es el uso, según se define anteriormente, que comprende una cantidad parasitocida efectiva de un ecto-parasitocida, un endo-parasitocida, un endectocida o de una combinación de un parasitocida seleccionado del grupo que consiste de un ecto-parasitocida, un endo-parasitocida y un endectocida.

Otra modalidad preferida de la presente invención es el uso, según se define anteriormente, en donde el ecto-parasitocida es activo contra insectos, miembros del orden Acarina o insectos y miembros del orden Acarina.

Otra modalidad preferida de la presente invención es el uso, según se define anteriormente, en donde el ecto-parasitocida es un insecticida, el cual es tanto un adulticida de insectos o reguladores de crecimiento de insectos.

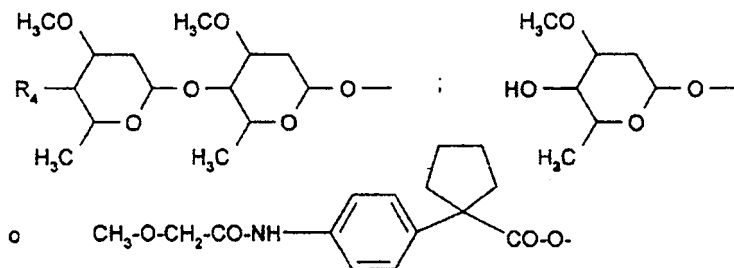
Otra modalidad preferida de la presente invención es el uso, según se define anteriormente, que comprende una cantidad efectiva parasitocida de un endo-parasitocida o endectocida seleccionado del grupo que consiste de lactonas macrocíclicas, benzimidazoles, pro-benzimidazoles, imidazotiazoles, tetrahidropirimidinas, organofosfatos y piperazinas.

Otra modalidad preferida de la presente invención es el uso, según se define anteriormente, que comprende una cantidad efectiva de una lactona macrocíclica modificada natural o químicamente de fórmula (I)



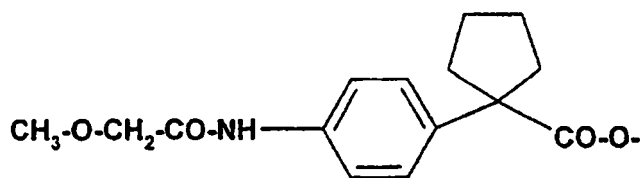
ES 2 313 050 T3

en donde X es -C(H)(OH)-; -C(O)-; o -C(=N-OH)-; Y es -C(H₂)-; =C(H)-; -C(H)(OH)-; o -C(=N-OCH₃)-; R₁ es un hidrógeno o uno de los radicales



R₄ es un hidroxilo, -NH-CH₃ o -NH-OCH₃; R₂ es un hidrógeno, -CH₃, -C₂H₅, -CH(CH₃)-CH₃, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)=CHCH (CH₃)₂ o ciclohexilo; y si el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un doble enlace el átomo de carbono en la posición-23 es no sustituido de tal manera que Y es =C(H)-, o si es el enlace entre los átomos 22 y 23 es un enlace sencillo el átomo de carbono en la posición-23 es no sustituido o sustituido por un hidroxilo o por el grupo =N-O-CH₃ de tal manera que Y es -C(H₂)-; -C(H)(OH)-; o -C(=N-OCH₃)-; en la forma libre o en la forma de una sal fisiológicamente aceptable.

Otra modalidad preferida de la presente invención es el uso, según se define anteriormente, en donde la lactona macrocíclica es un compuesto de la fórmula (I) en donde X es -C(H)(OH)-; Y es -C(H₂)-; R₁ es el radical



R₂ es -CH₃ o C₂H₅, y el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un enlace sencillo.

Otra modalidad preferida de la presente invención es el uso, según se define anteriormente, en donde el endectocida es una lactona macrocíclica, se selecciona del grupo que consiste de avermectinas, milbemicinas y derivados de estas, en la forma libre o en la forma de una sal fisiológicamente aceptable.

Otra modalidad preferida de la presente invención es el uso, según se define anteriormente, en donde la lactona macrocíclica se selecciona del grupo que consiste de Ivermectina, Doramectina, Moxidectin, Selamectina, Emamectina, Eprinomectina, Milbemectina, Abamectina, Milbemicina oxima, Nemadectina, y un derivado de estas, en la forma libre o en la forma de una sal fisiológicamente aceptable.

Otra modalidad preferida de la presente invención es el uso, según se define anteriormente, que comprende una cantidad efectiva de una lactona macrocíclica en combinación con una cantidad efectiva de un antihelmíntico seleccionado del grupo que consiste de Albendazol, Clorsulon, Cidectina, Dietilcarbamazina, Febantel, Fenbendazol, Haloxon, Levamisole, Mebendazol, Morantel, Oxiclozanida, Oxibendazol, Oxfendazol, Oxfendazol, Oxamniquina, Pirantel, Piperazina, Praziquantel, Tiabendazol, Tetrakisol, Triclorfon, Tiabendazol, y un derivado de estos.

Otra modalidad preferida de la presente invención es el uso, según se define anteriormente, que comprende además de un endo-parasitocida o un endectocida una cantidad efectiva de un insectocida, acaricida o un insectocida y un acaricida.

Otra modalidad preferida de la presente invención es el uso, según se define anteriormente, que comprende una cantidad efectiva de milbemicina oxima y praziquantel.

Otra modalidad preferida de la presente invención es el uso, según se define anteriormente, que comprende una cantidad efectiva de lufenuron, praziquantel y milbemicina oxima.

Otra modalidad preferida de la presente invención es el uso, según se define anteriormente, que comprende una cantidad efectiva de ciclosporina.

Otra modalidad preferida de la presente invención es el uso, según se define anteriormente, que comprende una cantidad efectiva de un antimicrobiano seleccionado del grupo que consiste de una penicilina, tetraciclina, sulfonamida, cefalosporina, cefamicina, aminoglucósido, trimetoprima, dimetridazol, eritromicina, frameticina, fruazolidona, pleuromutilin, estreptomycin y un compuesto que es activo contra los protozoos.

Otra modalidad preferida de la presente invención es el uso, según se define anteriormente, que comprende una cantidad efectiva de compuesto que es activo contra problemas del comportamiento incluyendo ansiedad a la separación o enfermedad de transporte de perros y gatos.

- 5 Una modalidad preferida de la presente invención adicional es el uso de una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa, según se define anteriormente en un proceso para controlar insectos dañinos para los animales no-humanos o patógenos de animales no-humanos o del tratamiento o prevención enfermedades de animales no-humanos.

10 Descripción detallada de la invención

Aunque el saborizante de la alimento no es actualmente el principal componente de la composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa, juega el papel principal para la presente invención. Sorprendentemente se ha reconocido que el deseado alto buen sabor, que es necesario para lograr resultados confiables y bien-reproducibles, estrictamente depende de la cantidad del saborizante para alimentos en la composición final. El saborizante para alimentos es tanto un producto natural que consiste de carne molida seca derivada, por ejemplo, a partir de animales domésticos y ganado productivo, por ejemplo cerdos, caballos, ganado, ovejas, cabras y aves de corral incluyendo gallinas, patos, ganso y pavos. Por otro lado, sorprendentemente se vio que el contenido natural de grasa en el citado polvo de carne natural de 20-55% (peso/peso) es muy importante no solo para lograr el deseado alto buen sabor y excelente sabor para el animal sino también para lograr la deseada suavidad del producto final masticable.

En contexto con la presente invención, un "saborizante de la alimento" se referirá a carne en polvo y seca natural también como a los saborizantes artificiales para alimentos, los cuales son bien conocidos de la industria alimenticia. Sin embargo se han reconocido que los saborizantes artificiales para alimentos son solo apropiados para la presente invención si ya contienen 20-55% (peso/peso) de grasa o si esta cantidad de grasa se adiciona al saborizante artificial. La grasa que se puede adicionar a los saborizantes artificiales para alimentos se puede seleccionar tanto de grasas de origen animal o preferiblemente de grasas de origen vegetal incluyendo aceites vegetales. Sin embargo, si los aceites vegetales se utilizan, es ventajoso utilizar aceites endurecidos/saturados. Los aceites insaturados generalmente son líquidos a temperatura ambiente y resultan en productos que no muestran la deseada ductilidad/suavidad. Usualmente son demasiado suaves. Se prefiere el uso de grasas de aceites saturados endurecidos, que generalmente son sólidos a temperatura ambiente y conducen a composiciones masticables que muestran la deseada ductilidad.

Las grasas y aceites contienen muchos ácidos grasos diferentes que afectan el cuerpo de diversas maneras. Más simplemente, se clasifican como saturadas o insaturadas. Las grasas saturadas algunas veces también se llaman grasas endurecidas. La grasa saturada se encuentra en muchos productos de animales. Las grasas saturadas generalmente son sólidas a temperatura ambiente. En su mayoría son de origen animal pero también se pueden aislar a partir de plantas. Ejemplos típicos resultantes de las plantas son la mantequilla de cacao y aceites de coco y palma. Estos productos generalmente se utilizan en artículos de horneado para comprar en almacenes, glásés batidos sin leche, sustitutos de la crema, la mayor parte mantequilla de maní y algunas margarinas. Fuentes típicas de grasa saturada son: Grasa de animal; Aceite de coco; Grasa de Carne; Grasa de panceta; Crema; Aceite de Semilla de Palma; Grasa de Vacuno; Aceite de Palma; Manteca de vaca; Grasa de Jamón; Grasa de Cerdo; Grasa y Piel de Pollo; Grasa Endurecida o Aceite; Grasa y Piel de Pavo; Aceite Vegetal Hidrogenado; Mantequilla de Cacao; Grasa de Cordero; y Coco.

El saborizante natural y artificial para alimentos se obtiene comercialmente de diversos productores. Aromatizante Natural para alimentos, por ejemplo, se obtiene de:

IDF (International Dehydrated Food) INTERNATIONAL DEHYDRATED FOODS, INC.

P.O. Box 10347 Springfield, Missouri 65808, USA 800/641-6509 or 417/881-7820

50 ADF (American Dehydrated Food), American Dehydrated Foods, Inc., P.O. Box 4087 3801 East Sunshine, Springfield, Missouri 65809

55 IFF (International Flavour and Fragrance), IFF Global Headquarters, 521 West 57th Street, New York, NY 10019, United States Proliant, Proliant Inc. - U.S. Office, 2325 North Loop Drive Ames, IA 50010 USA

Algunos ejemplos de fuentes de saborizantes artificiales para alimentos son.

60 Kemin, Worldwide Headquarters • 2100 Maury Street, Box 70 • Des Moines, Iowa 50301-0070 USA. McCormick, 226 Schilling Circle

Hunt Valley, MD 21031

Givaudan, Givaudan Flavors Corp.

65 (Flavours creation, sales & producción) 1199 Edison Drive

Cincinnati, Ohio 45216

Haarman und Reimer

Dentro de la presente invención la expresión “suave” se utiliza para caracterizar un producto que no es tan duro y crujiente como, por ejemplo, un cornflake y por otra parte no es tan dúctil como, por ejemplo, un malvavisco. La deseada ductilidad/dureza cae en algún lugar medio. Si se mide con un TEXTURE ANALYSER comercialmente disponible que es comercialmente disponible de Stable Micro Systems(TA-XT2 iHR/25), la textura (suavidad/dureza) de los masticables cae idealmente entre 6 - 12 N.

Los productos duros y crujientes especialmente son desventajosos si se tiene la intención de tratar perros y gatos viejos debido a que la mayoría de estos animales viejos sufren de la enfermedad periodontal (Piorrea). Esta enfermedad involucra la inflamación y degeneración de los tejidos que rodean y soportan los dientes. Estas incluyen las encías, hueso alveolar, ligamento periodontal, y cemento dental. La periodontitis o la pérdida del hueso que soporta es la última etapa de este desorden progresivo y es la causa principal de la pérdida de dientes en perros y gatos viejos. Los animales que sufren de periodontitis evitan comer productos duros y crujientes debido a que les causa dolor.

La segunda característica importante de la presente invención es el uso de almidón o almidón gelatinizado parcialmente. Este almidón contiene 10-20% (peso/peso), preferiblemente cerca de 13-17% (peso/peso), más preferiblemente 13-17% (peso/peso) pre-almidón gelatinizado. Esto es importante ya que el almidón no-gelatinizado y completamente pre-gelatinizado no resulta en la deseada ductilidad del producto final.

Los almidones muestran estabilidad térmica a aproximadamente 121°C. Los almidones con carbohidratos de una fórmula general $(C_6H_{10}O_5)_n$ y se derivan del maíz, trigo, avena, arroz, patatas, yuca y plantas y vegetales similares. Consisten de cerca de 27% de polímeros lineales (amilosa) y cerca del 73% de polímeros ramificados (amilopectina). Los dos polímeros se entrecruzan dentro de los gránulos de almidón. Los gránulos son insolubles en agua fría, pero se embeben en agua caliente o bajo presión de vapor penetra su cubierta y los polímeros hidratan en una suspensión coloidal. Este producto es un almidón pre-gelatinizado y ha sido utilizado en pastas por muchos años. De tal manera, que el almidón pre-gelatinizado es almidón soluble en agua que ha experimentado cambios irreversibles por el calentamiento en agua o vapor. Muchos almidones pre-gelatinizados apropiados son disponibles comercialmente. Por ejemplo, Naster® Instant, el cual es un Almidón de Guisante Pregelatinizado con una alta fuerza de gel. Debido a su alto nivel de amilosa, tiene algunas propiedades notables. Muestra una excelente estabilidad a altas temperaturas, cizallamiento y a variaciones en pH y es ideal para utilizar en procesos fríos.

Otro importante componente es el emoliente, el cual mantiene la humedad dentro de la composición y permite almacenar el producto final por semanas y meses. No se hace duro y no se seca absolutamente.

Sí los mencionados saborizante para alimentos, almidón gelatinizado parcialmente y el componente básico que contiene el ingrediente activo no contienen humedad, se debería adicionar agua durante el proceso de extrusión. Esto tiene un impacto en la flexibilidad en la composición veterinaria masticable de la presente invención. Se ve que es ventajoso para ajustar el contenido de humedad del producto, de tal manera que el producto final contiene agua a una concentración igual a o inferior del 9% (peso/peso), preferiblemente cerca de 3 a 7% (peso/peso), más preferiblemente 4 a 6% (peso/peso).

Para la presente invención no solo la proporción de saborizante para alimentos y pre-almidón parcialmente gelatinizado es extremadamente importante sino también el proceso de producción ya que tiene una influencia en el producto final. La composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa de la presente invención es el resultado de un proceso de extrusión especial. Así como, la extrusión es un proceso de termoformado muy común ampliamente utilizado en la industria alimenticia para la producción de pellas convencionales de alimentación. Sin embargo, con el fin de lograr los masticables de acuerdo con la presente invención, i.e. un producto dúctil altamente apetitoso, se tiene que modificar el proceso y asegurar que el extruido no se caliente durante el proceso de extrusión completo, ya que esto conduce a productos duros y crujientes, a pérdidas del ingrediente activo, y especialmente a una disminución del buen sabor. Actualmente, la producción de la manera deseada, se puede lograr fácilmente. La composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa de la presente invención se lleva a cabo convenientemente en una máquina de moldeado por inyección o extrusora. Una mezcla que comprende una cantidad efectiva de uno o más ingredientes que son activos contra insectos dañinos para los animales, patógenos o enfermedades del animal; saborizante para alimentos, almidón gelatinizado parcialmente; un emoliente; y hasta 9% (peso/peso) de agua se alimenta a través de la tolva sobre un tornillo recíprocante, rotatorio. El material avanza en el tornillo hacia la boquilla. Durante este proceso, su temperatura se enfría abajo constantemente por medio de enfriadores externos alrededor del exterior del barril y por la acción de cizallamiento del tornillo. El proceso de enfriamiento se controla de tal manera que la temperatura del extruido durante el proceso de extrusión completo no exceda la temperatura pico de 40°C. Iniciando en la zona de alimentación y continuando en la zona de compresión, el extruido no debería alcanzar temperaturas más altas de los citados 40°C. Se ha encontrado que idealmente el producto se somete a extrusión a o cerca de la temperatura ambiente, y la extrusora se enfría a una temperatura inferior a la temperatura ambiente, preferiblemente entre 5-10°C.

Luego se transporta a través de la zona de medición, donde sucede la homogenización, en el final del tornillo. El material homogenizado en la boquilla, luego se presiona a través de una matriz que determina la forma para obtener artículos moldeados del tamaño deseado. El modo más sencillo es cortar el extruido que sale de la extrusora en piezas iguales del tamaño deseado. “Deseado” significa que cada pieza contiene la cantidad apropiada del ingrediente activo.

De tal manera, por ejemplo, para perros grandes se podrían producir piezas más grandes que para gatos jóvenes. La cantidad del ingrediente activo tiene que ser adaptado al peso corporal del animal que va a ser tratado.

Este enfriamiento durante el proceso de extrusión es extremadamente importante debido a que la extrusión de esta clase de un material sin enfriamiento puede conducir fácilmente a temperaturas en el interior de la extrusora en el rango de 100-200°C. Las altas temperaturas de extrusión sin embargo transforman la matriz del extruido de una manera indeseable. La razón para esto es que el almidón se calienta por encima de las temperaturas de transición del vidrio y de fusión de sus componentes de tal manera que experimentan transiciones endotérmicas. Como una consecuencia tiene lugar la fusión y desorden de la estructura molecular de los gránulos de almidón, de tal manera que se obtiene esencialmente un almidón sin estructura. En lugar de un producto dúctil y más bien suave se obtiene un producto duro o crujiente, que no solo se rechaza por los animales sino que contiene una reproducible cantidad del ingrediente activo. Muchos ingredientes activos no son aún lo suficiente estables a estas temperaturas relativamente altas y al menos parcialmente se degradan. Como resultado la actividad biológica del producto se reduce, y los indeseados productos de degradación, se pueden formar, aquellos pueden causar efectos secundarios indeseados o conducir a las reacciones alérgicas. El enfriamiento de la extrusora a temperaturas cerca de la temperatura ambiente, preferiblemente entre 5-10°C, suprime todos estos indeseados efectos y conduce a un producto perfecto que no solo es altamente apetitoso sino se puede almacenar sorprendentemente por meses sin que se degrade.

La composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa de la presente invención también puede contener un edulcorante para mejorar adicionalmente el buen sabor. Cualquier azúcar natural se puede utilizar incluyendo azúcar de confitería, maltitol, xilitol, sorbitol, manitol, lactosa, dextrosa, sacarosa, glucosa o fructosa, o cualquier mezcla de estos. Además, edulcorantes artificiales conocidos en el oficio, incluyendo sacarina, aspartame y Acesulfame-K, también se pueden utilizar. El edulcorante preferiblemente está presente en una cantidad desde 1 a 10% (peso/peso), preferiblemente entre 3 a aproximadamente 7% (peso/peso) basándose en el polvo endulzante de la sacarosa. El edulcorante sirve como un potenciador del buen sabor debido a sus propiedades organolépticas. El incremento del buen sabor se puede lograr especialmente en aquellos casos donde el ingrediente activo es extremadamente amargo o muestra un sabor que no se acepta absolutamente por el animal.

La composición veterinaria de la presente invención también puede contener un antioxidante aún así resultó en la mayoría de los casos, esto no es necesario. Sin embargo, en ciertos casos el antioxidante sirve como un conservante el cual incrementa la estabilidad de los ingredientes que no son estables, si se exponen al oxígeno por un periodo de tiempo más largo. El término "antioxidante" representa los tres grupos de antioxidantes, auténticos antioxidantes, tales como agentes reductores Tenox 2, Tenox PG, Tenox s-1, BHA (2-t-butil-4-metoxifenol), y BHT (2,6-di-t-butil-4-metilfenol), metabisulfito de sodio y sinergistas antioxidantes, tales como tocoferoles (alfa, beta, o delta-tocoferol, ésteres del tocoferol, alfa-tocoferol acetato), galatos de alquilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido cítrico, ácido edético y sus sales, lecitina y ácido tartárico. Además los antioxidantes apropiados son resveratrol, quercetin, ácido benzoico, Trolox (N-acetilcisteína, ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico), dimetil tiourea (DMTU), hesperetina, tetrahidrocurcumina, tetrahidrodemetoxicurcumina, y monotioglicerol. Dicho antioxidante que se adiciona en concentraciones que oscilan de 0 a 3.5% (peso/peso), preferiblemente 0.01 a 0.5% (peso/peso). Los antioxidantes preferidos son Tenox 2 y BHA (2-t-butil-4-metoxifenol).

También se puede adicionar cloruro de sodio, hasta cerca de 4% (peso/peso), para mejorar adicionalmente el buen sabor del producto y para ligar la humedad. Para ciertos animales el cloruro de sodio sirve como un potenciador del buen sabor.

La composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa de la presente invención, además puede contener un emoliente. El emoliente para utilizar en la invención sirve como un humectante que realza la flexibilidad de la mascada de la mascota y retiene la humedad de tal manera que la textura de la mascada de la mascota se mantiene a temperatura ambiente. Usualmente, el emoliente está presente en la composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa de la presente invención a concentraciones de aproximadamente 10-20% (peso/peso) y preferiblemente cerca de 11-15% (peso/peso) basándose en el peso del almidón gelatinizado parcialmente. Los suavizantes apropiados incluyen alcoholes tales como sorbitol, manitol, hexanol, pentanol y polioles (tales como glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, y polipropilenglicol).

La composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa de la presente invención adicionalmente puede contener un agente colorante que conduce a un producto de mejor apariencia. El agente colorante se puede seleccionar del grupo de colorantes azo, pigmentos orgánicos o inorgánicos, o agentes colorantes de origen natural, preferiblemente a partir de óxidos de hierro de titanio. Dicho agente colorante que se adiciona en concentraciones que oscilan de 0 a 5% (peso/peso), preferiblemente de 0.05 a 2% (peso/peso). Un agente colorante preferido es el óxido férrico, que normalmente se utiliza en una cantidad alrededor de 0.1% (peso/peso).

Equipo Técnico

La extrusora utilizada para la producción de las masticables de acuerdo con la presente invención es una extrusora de tornillo gemelo de co-rotación tipo BCTG-62/28D con un diámetro de tornillo de 62 mm y una longitud de tornillo de relación L/D de 28D con un dispositivo de peletización de Bühler AG; Industriestrasse; CH-9240 Uzwil; Switzerland. El alimentador (distribuidor de la mezcla seca dentro de la extrusora) se obtiene de K-Tron, Switzerland. Es un alimentador de pérdida en peso: tipo K2-ML-T 35 alimentador de tornillo gemelo equipado con un tornillo

ES 2 313 050 T3

AC (taladro gemelo). Además dos bombas se utilizan para entregar la glicerina y el agua por separado. Además, dos enfriadores se utilizan para mantener la temperatura de la extrusora por debajo de 10°C.

Medición de la suavidad/dureza de las masticables

La textura (suavidad/dureza) de la masticable se determina utilizando un TEXTURE ANALYSER tipo: TA-XT2 iHR/25 que es comercialmente disponible de Stable Micro Systems Ltd. (Headquater: Stable Micro Systems Ltd., Vienna Court, Lammas Road; UK). Una medida del pico de fuerza (en N) necesaria para empujar una esfera con una velocidad de 1 mm/seg para penetrar 2mm en el masticable. La esfera tiene un diámetro de 8 mm. La textura de los masticables se mide para determinar cuando las masticables son suficientemente duras para ser empacadas en recipientes, antes de que se empaquen en blisters. Textura después de 24 horas: Los valores típicos se sitúan entre 8 y 20 N.

Ejemplos

Ejemplo 1

Formulación de 2 rutas que contiene Milbemicina oxima y Praziquantel

Ingredientes	Cantidad	Porcentaje [peso/peso]
Ingrediente activo No.1		
Milbemicina oxima	1.975 kg	0.395%
Ingrediente activo No. 2		
Praziquantel	19.000 kg	3.800%
Excipientes		
Almidón pre-gelatinizado	205.025 kg	41.005%
Sabor a pollo natural	150.000 kg	30.000%
Azúcar	25.000 kg	5.000%
Polvo de cloruro de sodio	7.500 kg	1.500%
Óxido férrico	0.500 kg	0.100%
Total de sólidos	409.000 kg	81.800%
Agua	20.000 kg	4.000 %
Glicerina	70.000 kg	14.000%
Tenox 2	1.000 kg	0.200%
Total de líquidos	91.000 kg	18.200%
Total tamaño del lote	500.000 kg	100.000%

La formulación de 2 rutas que contiene Milbemicina oxima y Praziquantel se produce como sigue:

1. Pre-mezcla de Milbemicina oxima (1.975 kg) y óxido de hierro (0.500 kg) con 13 kg de Almidón pre-gelatinizado utilizando un mezclador-V por 5 min.
2. Transferir con vacío a través de un tamiz de malla 10 dentro de un recipiente mezclador
3. Transferir con vacío el praziquantel, azúcar de confitería, cloruro de sodio, sabor a pollo y el resto del almidón pre-gelatinizado a través de un tamiz de malla 10 dentro de un recipiente mezclador y se mezcla por 20 min
4. Pesar el agua dentro del tanque de agua y pesar la glicerina dentro del tanque de glicerina y mezclar con tenox.
5. poner en marcha la extrusora:
6. La unidad de enfriamiento de la temperatura se ajusta a 5°C
7. La mezcla seca (mezcla de la etapa 3) se alimenta dentro de la extrusora BCTG a través del dispositivo de alimentación K-tron.
8. La mezcla Glicerina/Tenox 2 se bombea dentro de la extrusora

ES 2 313 050 T3

9. El agua se bombea dentro de la extrusora

10. Se ajusta la velocidad de extrusión (rpm) de acuerdo con la velocidad de alimentación de la mezcla seca

11. El dispositivo de corte de la extrusora se ajusta para alcanzar los pesos apropiados de los masticables

12. Después de la extrusión los masticables se pasan vía el transportador a un transportador que salta y finalmente

13. Llenar en las cajas de no más de 3 pulgadas

14. Curar los masticables por aproximadamente 24 horas a temperatura ambiente y humedad relativa <60%.

15. Después del curado de los masticables, se empacan dentro de los empaques blister

Los parámetros de la extrusora para los diferentes tamaños de masticables de 0.6 g, 1.5 g, 3.0 g y 6.0 g

Pesos [g]	Velocidad de alimentación de la mezcla seca [kg/h]	Adición de glicerina [kg/h]	Adición de agua [kg/h]	Extrusión [rpm]	Velocidad del corte
0.6	120	20.52	5.76	85	2200
1.5	140	23.94	6.72	100	2000
3.0	170	29.07	8.16	120	1250
6	200	34.2	9.6	140	700

Ejemplo 2

Formulación de 3 Rutas que contiene Milbemicina oxima, Praziquantel y Lufenuron

Ingredientes	Cantidad	Porcentaje [peso/peso]
Ingrediente activo No.1	1.975 kg	0.395%
Milbemicina oxima		
Ingrediente activo No. 2	19.000 kg	3.800%
Praziquantel		
Ingrediente activo No. 3	38.340 kg	7.667 %
Lufenuron		
Excipientes		
Almidón pre-gelatinizado	159.690 kg	31.938%
Carne de res Cocida en polvo	142.000 kg	30.000%
Sabor a Jamón Ayuda de Almacenamiento	25.000 kg	5.000%
Azúcar	25.000 kg	5.000%
Polvo de cloruro de sodio	7.500 kg	1.500%
Óxido férrico	0.500 kg	0.100%
Total de sólidos	419.000 kg	83.800%
Agua	20.000 kg	4.000%
Glicerina	60.000 kg	12.000%
Tenox 2	1.000 kg	0.200%
Total de líquidos	81.000 kg	16.200%
Total tamaño del lote	500.000 kg	100.000%

La Formulación de 3 Rutas, que contiene Milbemicina oxima, Praziquantel y Lufenuron se produce en el mismo sentido tal como se describe para la formulación de 2 rutas en el Ejemplo 1.

ES 2 313 050 T3

Ejemplo 3

Formulación de 1 Ruta que contiene Ciclosporina

Ingredientes	Cantidad	Porcentaje [peso/peso]
Ingrediente activo		
Ciclosporina	43.40 g	8.7%
Almidón pre-gelatinizado	183.60 g	36.7%
Sabor a pollo natural	150.00 g	30.0%
Azúcar	25.0 g	5.0 %
Óxido férrico	0.50 g	0.1 %
Total de sólidos	410.00 g	82.0%
Agua	20.00 g	4.0%
Glicerina	70.00 g	14.0%
Total de líquidos	90.00 g	18.0%
Total tamaño del lote	500.00 g	100.00%

La Formulación de 1 Ruta que contiene Ciclosporina se produce en el mismo sentido tal como se describe para la formulación de 2 formas en el Ejemplo 1.

Ejemplo 4

Prueba de Buen sabor (aceptación) para diferentes masticables con sabor de una formulación de 3 rutas con 100 perros y 100 gatos

100 perros machos y hembras de diferentes razas y edades se probaron. Los perros se dividen en 4 grupos de 25 perros del mismo peso corporal. La persona de la experimentación ofrece una vez por día a cada perro una masticable de prueba que se adapta al peso corporal del perro. En una primera instancia el masticable se ofrece a mano por 60 segundos. Si el perro no toma la formulación, esta se ofrece al perro en su tazón vacío. El perro tiene de nuevo 60 segundos para tomar la formulación, si no, se coloca en su boca. Si el perro/gato la escupe se reporta como no aceptada. En general no más de 5 a 6 formulaciones diferentes se probaron en días consecutivos. Cada formulación se empaca por separado y se marca de tal manera que se puede identificar claramente. Una prueba análoga se realiza con 100 gatos.

Masticable que se prueba	Sabor	Aceptación total (perros) [%]
Formulación de 2 formas que contiene Milbemicina oxima y Praziquantel	Panceta natural	96
Formulación de 3 Rutas que contiene Milbemicina oxima, Praziquantel y Lufenuron	Panceta natural	93
Formulación de 3 Rutas que contiene Milbemicina oxima, Praziquantel y Lufenuron	Carne de res natural	94
Formulación de 3 Rutas que contiene Milbemicina oxima, Praziquantel y Lufenuron	Pollo natural	95
Formulación de 3 Rutas que contiene Milbemicina oxima, Praziquantel y Lufenuron	Panceta artificial	94
Formulación de 3 Rutas que contiene Milbemicina oxima, Praziquantel y Lufenuron	Carne de res artificial	95

La prueba análoga en gatos muestra absolutamente resultados en el mismo rango.

Ejemplo 5

Pruebas de Estabilidad

5 Las muestras de la composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa de la presente invención se probaron para determinar su estabilidad bajo condiciones de estrés con el fin de simular diferentes condiciones de temperatura y de humedad. Las muestras se probaron a 25°C/60% hr, 30°C 60% hr y 40°C 75% hr. Se mantuvieron en incubadoras y se analizaron después de 3, 6, 9 y 12 meses en consideración con el contenido del ingrediente activo. El análisis del contenido del ingrediente activo de todas las muestras probadas a 25°C/60 hr y 30°C 60% hr por 12
10 meses, no mostró diferencia en comparación con muestras idénticas mantenidas en el refrigerador a -25°C por el mismo periodo de tiempo. Las masticables mantenidas 12 meses a 40°C/75% hr muestran también buenos resultados de estabilidad, lo que indica que podrían conducir a una vida útil por al menos 12 meses si se almacena a condiciones normales, i.e. 25°C o 30°C y 40-70% hr. No se ven diferencias significantes en consideración con la estabilidad de las formulaciones de 2 rutas que contienen Milbemicina oxima y Praziquantel y formulación de 3 rutas que contiene
15 Milbemicina oxima, Praziquantel y Lufenuron.

Referencias citadas en la descripción

20 *Esta lista de referencias citadas por el aspirante es solamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento de la patente Europea. Aún cuando se ha tenido gran cuidado en recopilar las referencias, los errores u omisiones no se pueden excluir y la EPO desconoce toda responsabilidad a este respecto.*

Documentos de patentes citadas en la descripción

- 25 • EP 1247456 A [0005]
- GB 2300103 A [0006]
- 30 • US 4199569 A [0043]
- US 5089480 A [0043]
- EP 0237339 A [0043]
- 35 • US 4916154 A [0043]
- US 4874749 A [0043]
- 40 • US 4427663 A [0043]
- US 3950360 A [0043]
- US 4310519 A [0043]
- 45 • WO 0183500 A [0043]
- US 4869901 A [0043]
- 50 • US A8006416509 A [0126]
- US 4178817820 A [0126]

Literatura no-patente citada en la descripción

- 55 • THE MERCK INDEX. Merck & Co Inc, 1999 [0048]
- CD-ROM. Chapman & Hill/CRC, 1999 [0048]
- 60 • THE MERCK INDEX, 1999 [0048]

65

REIVINDICACIONES

1. Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa que comprende (A) una cantidad efectiva de uno o más ingredientes que son activos contra insectos dañinos para los animales, patógenos o enfermedades de animales; (B) saborizante para alimentos; (C) almidón gelatinizado parcialmente; (D) un emoliente; y (E) hasta 9% de agua.

2. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 1 en donde la enfermedad del animal comprende infecciones virales o bacterianas, desórdenes del comportamiento, enfermedades inflamatorias, y enfermedades auto-inmunes.

3. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende 20 a 30% (peso/peso) de un saborizante natural para alimentos.

4. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 4 en donde el saborizante natural para alimentos contiene 20 a 55% (peso/peso) de grasa.

5. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 1 que contiene 25 a 70% (peso/peso) de almidón gelatinizado parcialmente.

6. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 5 en donde el almidón gelatinizado parcialmente contiene 12 a 17% (peso/peso) de almidón gelatinizado.

7. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 1 que contiene 10 a 20% (peso/peso) de un emoliente, basándose en el peso del almidón gelatinizado parcialmente.

8. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 7 en donde el emoliente se selecciona del grupo que consiste de glicerol, polietilenglicol y propilenglicol.

9. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 1 que contiene 4 a 6% (peso/peso) de agua.

10. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 1 en donde los insectos dañinos para los animales son parásitos externos de animales o parásitos internos de animales o ambos.

11. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 1 que contiene 1 a 10% (peso/peso) de un edulcorante.

12. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 1 que contiene 0 a 3.5% (peso/peso) de un antioxidante.

13. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 1 que contiene 0 a 5% (peso/peso) de un agente colorante.

14. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 1 que contiene 0 a 4% (peso/peso) de cloruro de sodio.

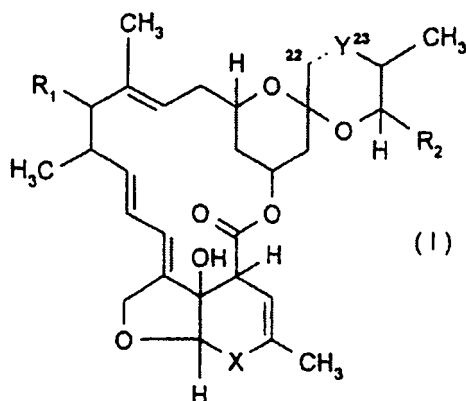
15. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 1 que contiene una cantidad efectiva parasitocida de un ecto-parasitocida, un endo-parasitocida, un endectocida o de una combinación de un parasitocida seleccionado del grupo que consiste de un ecto-parasitocida, un endo-parasitocida y un endectocida.

16. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 15 en donde el ecto-parasitocida es activo contra los insectos, miembros del orden *Acarina* o insectos y miembros del orden *Acarina*.

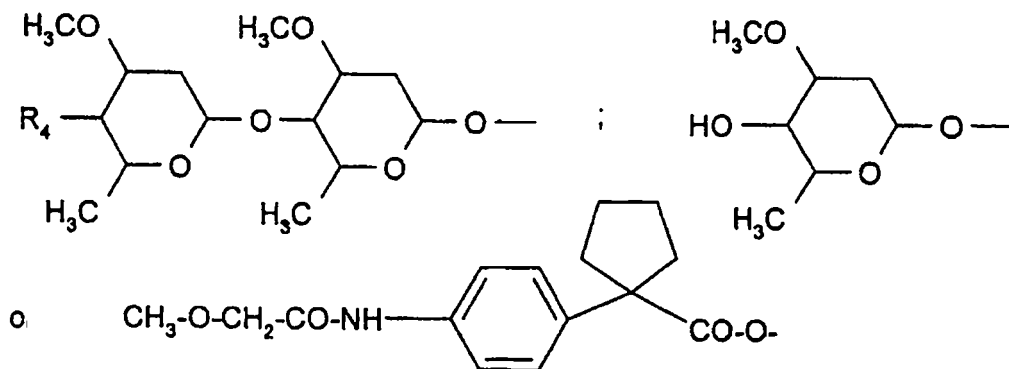
17. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 16 en donde el ecto-parasitocida es un insecticida que es tanto un adulticida contra insectos o reguladores de crecimiento de insectos.

18. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 15 que comprende una cantidad efectiva parasitocida de un endoparasitocida o endectocida seleccionado del grupo que consiste de lactonas macrocíclicas, benzimidazoles, probenzimidazoles, imidazotiazoles, tetrahidropirimidinas, organofosfatos y piperazinas.

19. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 18 que comprende una cantidad efectiva de una lactona macrocíclica modificada natural o químicamente de fórmula (I)

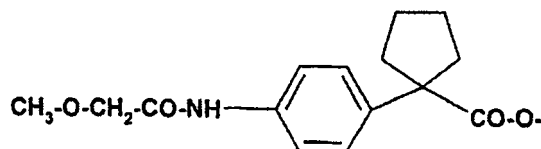


en donde X es -C(H)(OH)-; -C(O)-; o -C(=N-OH)-; Y es -C(H2)-; =C(H)-; -C(H)(OH)-; o -C(=N-OCH3)-; R1 es un hidrógeno o uno de los radicales



R4 es un hidroxilo, -NH-CH3 o -NH-OCH3; R2 es un hidrógeno, -CH3, -C2H5, -CH(CH3)-CH3, -CH(CH3)-C2H5, -C(CH3)=CHCH (CH3)2 o ciclohexilo; y si el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un doble enlace el átomo de carbono en la posición-23 es no sustituido de tal manera que Y es =C(H)-, o si el enlace entre los átomos 22 y 23 es un enlace sencillo, el átomo de carbono en la posición-23 es no sustituido o sustituido por un hidroxilo o por el grupo =N-O-CH3 de tal manera que Y es -C(H2)-; -C(H)(OH)-; o -C(=N-OCH3)-; en forma libre o en la forma de una sal fisiológicamente aceptable.

20. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 19 en donde la lactona macrocíclica es un compuesto de la fórmula (I) en donde X es -C(H)(OH)-; Y es -C(H2)-; R1 es el radical



R2 es -CH3 o C2H5, y el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un enlace sencillo.

21. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 19 en donde la lactona macrocíclica se selecciona del grupo que consiste de avermectinas, milbemicinas y derivados de estos, en forma libre o en la forma de una sal fisiológicamente aceptable.

22. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 21 en donde la lactona macrocíclica se selecciona del grupo que consiste de Ivermectina, Doramectina, Moxidectina, Selamectina, Emamectina, Eprinomectina, Milbemectina, Abamectina, Milbemicina oxima, Nemadectina, y un derivado de estos, en la forma libre o en la forma de una sal fisiológicamente aceptable.

ES 2 313 050 T3

23. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 18 que comprende una cantidad efectiva de una lactona macrocíclica en combinación con una cantidad efectiva de un antihelmíntico seleccionado del grupo que consiste de Albendazol, Clorsulon, Cidectina, Dietilcarbamazina, Febantel, Fenbendazol, Haloxon, Levamisol, Mebendazol, Morantel, Oxiclozanida, Oxibendazol, Oxfendazol, Oxfendazol, Oxamniquina, Pirantel, Piperazina, Praziquantel, Tiabendazol, Tatramisol, Triclorfon, Tiabendazol, y un derivado de estos.
24. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 18 que comprende adicionalmente una cantidad efectiva de un insecticida, acaricida o un insecticida y un acaricida.
25. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende una cantidad efectiva de milbemicina oxima y praziquantel.
26. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende una cantidad efectiva de lufenuron, praziquantel y milbemicina oxima.
27. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende una cantidad efectiva de ciclosporina.
28. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende una cantidad efectiva de un antimicrobiano seleccionado del grupo que consiste de una penicilina, tetraciclina, sulfonamida, cefalosporina, cefamicina, aminoglucósido, trimetoprima, dimetridazol, eritromicina, frameticina, fruazolidona, pleuromutilin, estreptomicina y un compuesto que es activo contra los protozoos.
29. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende una cantidad efectiva del compuesto que es activa contra problemas del comportamiento incluyendo la ansiedad a la separación o enfermedad de transporte de perros y gatos.
30. Proceso para la producción de una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa de la reivindicación 1, que comprende (i) alimentar la tolva de una extrusora con una cantidad efectiva de uno o más ingredientes que son activos contra insectos dañinos para los animales, patógenos o enfermedades de animales; saborizante para alimentos; almidón gelatinizado parcialmente; un emoliente; y hasta 9% (peso/peso) de agua, (ii) enfriamiento constantemente bajo de la mezcla de ingredientes activos y portadores de tal manera que la temperatura del extruido que sale de la boquilla de la extrusora durante el proceso de extrusión completo en ningún momento excede a 40°C, (iii) presionar el extruido a través de una matriz, lo que es decisivo para la forma del producto masticable, y (iv) corte del extruido que deja la extrusora en piezas iguales.
31. Proceso de acuerdo con la reivindicación 30 en donde la tolva de la extrusora se alimenta continua y simultáneamente con la pre-mezcla (1) y pre-mezcla (2), en donde la pre-mezcla (1) consiste de una mezcla homogenizada de uno o más ingredientes activos y almidón gelatinizado parcialmente, y la pre-mezcla (2) consiste de una mezcla homogenizada de saborizante para alimentos, un emoliente y opcionalmente de un portador seleccionado del grupo que consiste de un edulcorante, emoliente, un antioxidante, un agente colorante y cloruro de sodio.
32. Proceso de acuerdo con la reivindicación 30 en donde la extrusora se enfría a una temperatura inferior a la temperatura ambiente.
33. Uso de (A) una cantidad efectiva de uno o más ingredientes que son activos contra insectos dañinos para los animales, patógenos o enfermedades de animales; (B) saborizante para alimentos; (C) almidón gelatinizado parcialmente; (D) un emoliente; (E) hasta 9% de agua; y un ingrediente activo apropiado para combatir los insectos dañinos para los animales, patógenos o enfermedades de animales para la preparación de una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa.
34. Uso de acuerdo con la reivindicación 33 que contiene 20 a 30% (peso/peso) de un saborizante natural para alimentos.
35. Uso de acuerdo con la reivindicación 34 en donde el saborizante natural para alimentos contiene 20 a 55% (peso/peso) de grasa.
36. Uso de acuerdo con la reivindicación 33 que contiene 25 a 70% (peso/peso) de almidón gelatinizado parcialmente.
37. Uso de acuerdo con la reivindicación 36 en donde el almidón gelatinizado parcialmente contiene 12 a 17% (peso/peso) de almidón gelatinizado.
38. Uso de acuerdo con la reivindicación 33 que contiene 10 a 20% (peso/peso) de un emoliente, basándose en el peso del almidón gelatinizado parcialmente.
39. Uso de acuerdo con la reivindicación 37 en donde el emoliente se selecciona del grupo que consiste de glicerol, polietilenglicol y propilenglicol.

40. Uso de acuerdo con la reivindicación 33 que contiene 3 a 7% (peso/peso) de agua.

41. Uso de acuerdo con la reivindicación 33 en donde los insectos dañinos para los animales son parásitos externos de animales o parásitos internos de animales o ambos.

42. Uso de acuerdo con la reivindicación 33 que contiene 1 a 10% (peso/peso) de un edulcorante.

43. Uso de acuerdo con la reivindicación 33 que contiene 0 a 3.5% (peso/peso) de un antioxidante.

44. Uso de acuerdo con la reivindicación 33 que contiene 0 a 5% (peso/peso) de un agente colorante.

45. Uso de acuerdo con la reivindicación 33 que contiene 0 a 4% (peso/peso) de cloruro de sodio.

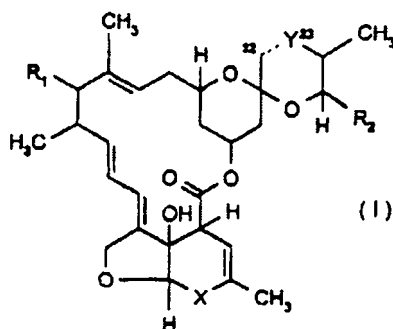
46. Uso de acuerdo con la reivindicación 33 que contiene una cantidad efectiva parasiticida de un ecto-parasiticida, un endo-parasiticida, un endectocida o de una combinación de un parasiticida seleccionado del grupo que consiste de un ecto-parasiticida, un endo-parasiticida y un endectocida.

47. Uso de acuerdo con la reivindicación 33 en donde el ecto-parasiticida es activo contra insectos, miembros del orden Acarina o insectos y miembros del orden Acarina.

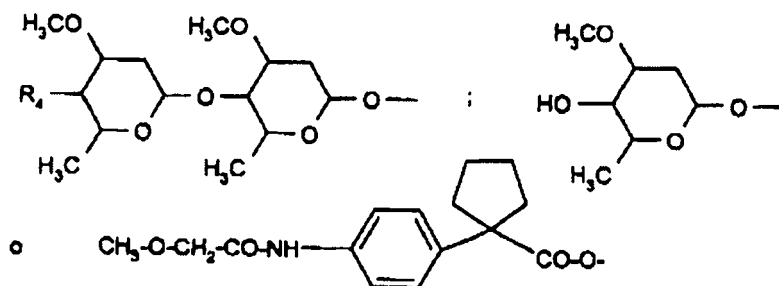
48. Uso de acuerdo con la reivindicación 33 en donde el ecto-parasiticida es un insecticida el cual es tanto un adulticida de insectos o reguladores de crecimiento de insectos.

49. Uso de acuerdo con la reivindicación 33 que contiene una cantidad efectiva parasiticida de un endo-parasiticida o endectocida seleccionado del grupo que consiste de lactonas macrocíclicas, benzimidazoles, pro-benzimidazoles, imidazotiazoles, tetrahidropirimidinas, organofosfatos y piperazinas.

50. Uso de acuerdo con la reivindicación 33 que contiene una cantidad efectiva de una lactona macrocíclica modificada natural o químicamente de fórmula (I)

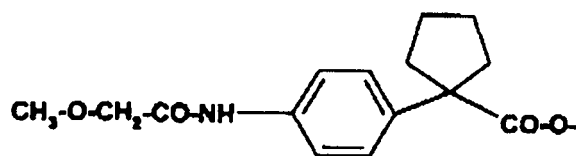


en donde X es -C(H)(OH)-; -C(O)-; o -C(=N-OH)-; Y es -C(H2)-; =C(H)-; -C(H)(OH)-; o -C(=N-OCH3)-; R1 es un hidrógeno o uno de los radicales



R4 es un hidroxilo, -NH-CH3 o -NH-OCH3; R2 es un hidrógeno, -CH3, -C2H5, -CH(CH3)-CH3, -CH(CH3)-C2H5, -C(CH3)=CH-CH(CH3)2 o ciclohexilo; y si el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un doble enlace del átomo de carbono en la posición-23 es no sustituido de tal manera que Y es =C(H)-, o si es el enlace entre los átomos 22 y 23 es un enlace sencillo del átomo de carbono en la posición-23 es no sustituido o sustituido por un hidroxilo o por el grupo =N-O-CH3 de tal manera que Y es -C(H2)-; -C(H)(OH)-; o -C(=N-OCH3); en forma libre o en la forma de una sal fisiológicamente aceptable.

51. Uso de acuerdo con la reivindicación 50 en donde la lactona macrocíclica es un compuesto de la fórmula (I) en donde X es -C(H) (OH)-; Y es -C(H₂)-; R₁ es el radical



R₂ es -CH₃ o C₂H₅, y el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un enlace sencillo.

52. Uso de acuerdo con la reivindicación 46 en donde el endectocida es una lactona macrocíclica seleccionada del grupo que consiste de las avermectinas, milbemicinas y derivados de estas, en la forma libre o en la forma de una sal fisiológicamente aceptable.

53. Uso de acuerdo con la reivindicación 50 en donde la lactona macrocíclica se selecciona del grupo que consiste de Ivermectina, Doramectina, Moxidectina, Selamectina, Emamectina, Eprinomectina, Milbemectina, Abamectina, Milbemicina oxima, Nemadectina, y un derivado de estos, en la forma libre o en la forma de una sal fisiológicamente aceptable.

54. Uso de acuerdo con la reivindicación 46 que contiene una cantidad efectiva de una lactona macrocíclica en combinación con una cantidad efectiva de un antihelmíntico seleccionado del grupo que consiste de Albendazol, Clorsulon, Cidectina, Dietilcarbamazina, Febantel, Fenbendazol, Haloxon, Levamisol, Mebendazol, Morantel, Oxiclozanida, Oxibendazol, Oxfendazol, Oxfendazol, Oxamniquina, Pirantel, Piperazina, Praziquantel, Tiabendazol, Tatramisol, Triclorfon, Tiabendazol, y un derivado de estos.

55. Uso de acuerdo con la reivindicación 46 que contiene además de un endo-parasitocida o un endectocida de una cantidad efectiva de un insectocida, acaricida o un insectocida y un acaricida.

56. Uso de acuerdo con la reivindicación 33 que contiene una cantidad efectiva de milbemicina oxima y praziquan-
tel.

57. Uso de acuerdo con la reivindicación 33 que contiene una cantidad efectiva de lufenuron, praziquantel y milbemicina oxima.

58. Uso de acuerdo con la reivindicación 33 que contiene una cantidad efectiva de ciclosporina.

59. Uso de acuerdo con la reivindicación 33 que contiene una cantidad efectiva de un antimicrobiano seleccionado del grupo que consiste de una penicilina, tetraciclina, sulfonamida, cefalosporina, cefamicina, aminoglucósido, trimetoprima, dimetridazol, eritromicina, frameticina, fruazolidona, pleuromutilina, estreptomycin y un compuesto que es activo contra los protozoos.

60. Uso de acuerdo con la reivindicación 33 que contiene una cantidad efectiva de compuesto que es activo contra los problemas del comportamiento incluyendo ansiedad a la separación o enfermedad de transporte de perros y gatos.

61. Uso de una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa de la reivindicación 1 en un proceso para controlar insectos dañinos para los animales no-humanos o patógenos de animales no-humanos o del tratamiento o prevención de enfermedades de animales no-humanos.