

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



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

51 Int. Cl.:

A23K 50/42 (2006.01)

A23K 40/00 (2006.01)

A23K 20/163 (2006.01)

A23K 20/116 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.07.2004** **PCT/EP2004/008538**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.02.2005** **WO05013714**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2004** **E 04763629 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **07.12.2016** **EP 1675474**

54 Título: **Composición veterinaria masticable dúctil apetitosa**

30 Prioridad:

30.07.2003 EP 03017252

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente modificada:
28.11.2017

73 Titular/es:

NOVARTIS TIERGESUNDHEIT AG (100.0%)
Schwarzwaldallee 215
4058 Basel, CH

72 Inventor/es:

ISELE, UTE

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 313 050 T5

DESCRIPCIÓN

Composición veterinaria masticable dúctil apetitosa

La presente invención se refiere a una formulación veterinaria fácil de utilizar, segura, eficiente y estable que consiste en una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa que comprende una cantidad eficaz de uno o más principios que son activos contra plagas de animales, patógenos o enfermedades de animales; de saborizante de carne; de almidón gelatinizado parcialmente; de un emoliente; y de hasta un 9 % de agua. La presente invención también se refiere a un procedimiento de control de dichas plagas o patógenos de animales y de curar y evitar dichas enfermedades de animales mediante la alimentación de un animal con dicha composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa. Además, la invención se refiere a un procedimiento para la producción de dicha composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa por extrusión en frío. En una realización preferida, la composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa controla las plagas de animales como endoparásitos, tales como lombrices, y simultáneamente ectoparásitos, tales como insectos que muerden como pulgas, en las mascotas. El principio eficaz como plaguicida se dispensa conforme el animal mastica el producto.

Campo y antecedentes de la invención

Los productos veterinarios pueden administrarse a animales de sangre caliente de formas muy diferentes dependiendo de su modo de acción y su capacidad para ingerirse ya sea por el animal tratado o la plaga diana. De esta manera, los productos veterinarios pueden administrarse, por ejemplo, por vía tópica como formulaciones de vertido o aplicación, en forma de champús, duchas, como un remojo, baño o pulverizado, en forma de un collar, y en muchas variantes de estas formas de aplicación. También pueden administrarse sistémicamente, por ejemplo, por vía oral, parenteral y en ciertos casos incluso transdérmica. Los ejemplos de formas de administración sistémica son: mediante inyección, como un comprimido, cápsula, bolo, bebida, aditivo alimenticio 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, vacas, ovejas o aves de corral requiere habitualmente diferentes procedimientos de administración que aquellos 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.

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

Por ejemplo, el documento EP-A-1247456 describe una composición farmacéutica de buen sabor para la administración oral a animales de compañía que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un agente farmacéuticamente activo en combinación con un agente que mejore el buen sabor y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que el agente que mejora el buen sabor no 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. La materia objeto de la presente invención difiere de aquella desvelada en dicha referencia en la que el almidón parcialmente gelatinizado se utiliza en la presente composición. El efecto de esta diferencia es que el producto puede producirse por extrusión en frío.

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

Los presentes inventores reconocieron que en el campo de salud animal la forma de dosificación y especialmente el buen sabor de la forma de dosificación, es decir la aceptación natural del fármaco juega un papel decisivo. Los problemas subyacentes se indican en lo sucesivo en el presente documento.

Mientras que, en los seres humanos, los medicamentos pueden administrarse en una amplia diversidad de formas de aplicación, tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, 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 dispensarse conjuntamente u otras formas, tales como inyecciones, solamente se deben realizar por el veterinario.

En general, a los seres 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 procedimientos de tratamiento que puede realizar él mismo sin tener que involucrar un veterinario. Entre los procedimientos 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.

El tratamiento de seres 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 envase y las obedece, dado que es su propio interés, y debido a que el fabricante usualmente prepara el comprimido, la cápsula o el comprimido recubierto 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 principio 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 tomarlo oralmente. Este comportamiento innato sucede en diferentes grados entre las distintas especies de animales, y esencialmente depende de sus hábitos de comida convencionales. Desafortunadamente, sólo unos pocos principios activos tienen un sabor neutro, de tal manera que el problema que se analiza en este punto, casi siempre está presente.

En el caso de un paciente humano, un sabor desagradable del principio activo puede enmascarse 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 comprimidos recubiertos 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 oralmente, lo que significa que la preparación medicinal debe saber bien y ser apetitosa. Por supuesto, un animal individual o unos pocos animales también pueden forzarse a tomar un medicamento, haciendo que se la traguen o inyectándola. Sin embargo, tales procedimientos forzados no sólo son inaceptables para funcionar en 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 da lugar en última instancia al aumento de costes.

Por lo tanto, para las mascotas pero igualmente para los animales que se crían a una gran escala, se necesitan formas de aplicación oral sencillas y seguras, que puedan administrarse fácilmente por el cuidador del animal, que dé lugar a resultados confiables y que sean asequibles.

La composición masticable de acuerdo con la presente invención no solamente es apropiada para reemplazar el tratamiento con un comprimido o cápsula. Estos masticables también pueden mezclarse con gránulos 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 comprimidos recubiertos a animales, se ha mostrado que estas formas de aplicación son más bien inadecuadas para la medicina animal, 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, da lugar a un problema de aceptación particular. Como ya se mencionó anteriormente, los hábitos de alimentación de los animales generalmente juegan un papel decisivo cuando se utilizan formas de aplicación oral. De esta 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, bien en forma de grandes restos o bien en alimento formulado húmedo, casi sin masticar. Si un comprimido o comprimido recubierto se mezcla con el alimento formulado húmedo, se obtienen resultados variados. En unos pocos casos, el comprimido 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 mezclarse con el alimento formulado un comprimido o un comprimido recubierto, sin que ellos lo noten inmediatamente y lo rechacen. Aunque los gatos tampoco mastican exactamente su alimento, generalmente lo quiebran con unos pocos mordiscos pequeños. De esta manera dañan el recubrimiento protector de la tableta o cápsula y liberan el desagradable sabor del principio activo. Intentos para mezclar el principio 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 principio activo también se quiebra rápidamente cuando está en contacto con el alimento. Por las mismas razones, las mezclas de alimento, principio 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 ensayo se precipitan ansiosamente a un placebo que tiene un correspondiente estimulante del apetito, es decir un comprimido que consiste en alimento, saborizante y otros excipientes, pero no el principio activo, los animales de ensayo rechazan la misma combinación tan pronto como se añade el principio activo. Claramente, debe encontrarse una solución técnica diferente al problema existente con animales.

Por supuesto, cualquier otro principio activo que sea apropiado para los animales puede administrarse de acuerdo con la presente invención, pero especialmente aquellos principios 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 principios activos individuales o mezclas de principios activos pueden considerarse, por ejemplo, aquéllos que actúan contra parásitos externos (ecto) o internos (endo) o principios activos que actúan contra enfermedades de animales incluyendo infecciones víricas o bacterianas, trastornos del comportamiento, tales como hipo- o hiperactividad, enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunes. De esta manera, el principio activo puede ser un plaguicida o un medicamento o una mezcla de ambos.

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 principios activos. Al contrario, la presente invención proporciona una formulación veterinaria fácil de utilizar, segura, potente y estable que consiste en una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa, la cual permite administrar vía oral casi cada uno y cualquier principio activo a un animal de sangre caliente, con la condición de que este principio activo o mezcla de principios activos esté en la dosis fisiológicamente aceptable administrada para el animal, no muestre efectos secundarios inaceptables y, lo que es más importante, muestre actividad sistémica después de la absorción oral. Esto significa que el principal prerrequisito para el principio activo es que después de la administración oral, se absorba por los fluidos corporales, incluyendo sangre y linfa, y se transporte hacia la plaga, el patógeno o el órgano deseado del animal donde puede demostrar su actividad. De esta manera, cualquier principio activo o clase de principios activos mencionados en lo sucesivo en el presente documento no es sino un ejemplo no-limitante de principios activos apropiados. La forma de aplicación de la presente invención es actualmente no limitada a los principios activos existentes sino también apropiada para cada uno y cualquier principio activo desarrollado en el futuro a condición que el futuro principio activo reúna las características principales explicadas anteriormente en el presente documento.

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 principio 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 o animales, durante la extrusión convencional de gránulos de alimentación, resultando en pérdidas considerables del principio activo.

Por ejemplo, cuando los gránulos de alimentación se preparan mediante extrusión, la materia prima orgánica seca de origen animal o vegetal se muele, se mezcla íntimamente con el principio activo, es decir se homogeniza sustancialmente, y luego se humedece con agua o vapor y se comprime en gránulos a temperaturas elevadas y a presiones alrededor de 10000 MPa. Sin embargo, dichas altas presiones y las permanentes temperaturas altas en el intervalo de 60-100 °C son desventajosas y no solamente reducen dramáticamente la viscosidad de los gránulos sino que resulta en una pérdida considerable del principio activo.

Mientras que la mayoría de los principios activos en forma pura o en contacto con vehículos que se usan rutinariamente en la producción de comprimidos o cápsulas resisten muy bien dichas temperaturas relativamente altas en sí mismos y pueden almacenarse en forma pura o como comprimidos o cápsulas a temperatura ambiente durante meses o años sin cualquier pérdida medible del principio activo, se descomponen relativamente rápido a presión y en contacto íntimo con fibras de animales o vegetales en forraje y a las temperaturas elevadas predominantes. Parece que el contacto con las fibras realmente cataliza el procedimiento de descomposición. Incluso cuando la fase de presión elevada y temperatura elevada se mantiene tan poco como técnicamente sea posible y los gránulos terminados se enfrían inmediatamente a temperatura ambiente directamente después del procedimiento de compresión, de un cuarto a un tercio del principio 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 principio activo inevitablemente resulta en un considerable aumento en el coste del producto final. De esta manera los procedimientos de extrusión pueden dar lugar a muchos efectos indeseados.

Por las razones mencionadas, por lo tanto, se ha dirigido mucho esfuerzo a estabilizar los principios activos sensibles a la temperatura de tal manera que resistan a las temperaturas y presiones elevadas durante la preparación del gránulo sin pérdida de la sustancia activa y también, cuando estén en forma de gránulos terminados, tengan en un almacenamiento a largo plazo la estabilidad apropiada para fines prácticos.

Los intentos sin éxito en dicha estabilización incluyen, por ejemplo, (1) reducción del área superficial del principio activo por medio de la compresión en gránulos, se ha probado una gran diversidad de tamaños de gránulo; (2) sellado de los citados gránulos del principio activo en una gran diversidad de capas protectoras, por ejemplo gelatina o diversos azúcares y recubrimientos; (3) inclusión del principio 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 principio activo. Aunque en unos pocos casos la modificación química ha resultado en la mejora de la estabilidad del compuesto en sí mismo, ésta ha resultado simultáneamente en una pérdida de actividad.

Sin embargo, ninguno de esos intentos ha resultado en una pequeña pérdida apreciable del principio activo en la compresión en gránulos de alimentación o en una mejora medible en la estabilidad de almacenamiento.

Además, actualmente se ha logrado éxito, sorprendentemente, proporcionando al usuario una composición veterinaria masticable, amigable al usuario, fácil de usar, segura, potente, estable y de forma especial altamente apetitosa de la presente invención.

- 5 Asombrosamente, en la actualidad es posible proporcionar un producto que no solamente resiste el procedimiento de extrusión intacto sino también sobrevive durante un excepcional largo periodo de almacenamiento.

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

15 Además, las investigaciones del comportamiento cinético demostraron otro efecto sorprendente. Podría no haberse previsto que la administración de la composición veterinaria masticable de la presente invención podría dar lugar a absolutamente el mismo nivel de biodisponibilidad que la administración de comprimidos o cápsulas. De esta 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 comprimidos o cápsulas.

20 Muchos biocidas y medicamentos veterinarios que en la actualidad pueden incorporarse en la composición veterinaria masticable y utilizarse de acuerdo con la presente invención, se han conocido por los expertos en la materia durante 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 analizadas anteriormente.

Con la composición veterinaria masticable de la presente invención se pueden combatir toda clase de parásitos. Los parásitos externos, también llamados ectoparásitos, se entiende que son parásitos que normalmente viven en el animal, es decir en la piel o en el pelaje del animal. Se incluyen los insectos que pican, tales como mosquitos, mosca azul, pulgas o piojos, o miembros del orden *Acarina*, por ejemplo ácaros o garrapatas. Los 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 banda ancha, acaricidas de banda ancha. El principio activo puede ser un exterminador o un disuasivo o repelente. Puede afectar por ejemplo sólo fases de adultos o fases juveniles del parásito o puede afectar cualquier fase. El único prerrequisito es que el principio 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.

Si el principio activo es un acaricida uno puede seleccionar, por ejemplo, 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 turingiensina; acaricidas con enlace difenilo tales como azobenceno, benzoximato, benzoato de bencilo, bromopropilato, clorbensida, clorfenetol, clorfensona, clorfensulfuro, clorobenzilato, cloropropilato, dicofol, sulfona de difenilo, dofenapin, fenson, fentrifanil, fluorbensida, proclonol, tetradifon, y tetrasul; acaricidas de carbamato tales como benomilo, carbanolato, carbarilo, carbofurano, fenotiocarb, metiocarb, metolcarb, promacilo y propoxur; acaricidas de carbamato de oxima tales como aldicarb, butocarboxim, oxamilo, tiocarboxima y tiofanox; acaricidas de dinitrofenol tales como binapacril, dinex, dinobuton, dinocap, dinocap-4, dinocap-6, dinocetona, dinopentona, dinosulfona, dinoterbona y DNOC; acaricidas de formamidina tales como amitraz, clordimeform, cloromebuform, formetanato, y formparanato, reguladores de crecimiento de garrapatas tales como clofentezina, dofenapin, fluazurona, flubenzimina, flucicloxurona, flufenoxurona y hexitiazox; acaricidas organoclorados tales como bromociclen, camfeclor, dienoclor y endosulfan; acaricidas organoestánicos tales como azociclotina, cihexatina y óxido de fenbutatina; acaricidas de pirazol tales como acetoprol, Fipronil y análogos y derivados de los mismos, tebufenpirad y vaniliprol; acaricidas piretroides incluyendo: acaricidas de éster de piretroide como acrinatrina, bifentrina, cihalotrina, cipermetrina, alfa-cipermetrina, fenpropatrina, fenvalerato, flucitrinato, flumetrina, fluvalinato, tau-fluvalinato y permetrina, y acaricidas de éster de piretroide como halfenprox; acaricidas quinoxalinas tales como chinometionat y tioquinox; acaricidas de éster de sulfito tales como propargita; acaricidas de ácido tetrónico tales como espirodiclofeno; y acaricidas de forma no clasificada como acequinocil, amidoflumet, óxido arsenoso, clorometiurona, closantel, crotamitona, diafentiurona, diclofluanid, disulfiram, fenazaflor, fenazaquin, fenpiroximato, fluacipirim, fluenetil, mesulfen, MNAF, nifluridida, piridaben, pirimidifen, sulfiram, sulfluramid, azufre y triaratenol.

55 Los insecticidas apropiados que actúan tanto como adulticidas o reguladores de crecimiento de insectos (RCI) pueden seleccionarse de una diversidad de clases químicas diferentes bien conocidas tales como hidrocarburos clorados, organofosfatos, carbamatos, piretroides, formamidinas, boratos, fenilpirazoles y lactonas macrocíclicas (previamente conocidos como avermectinas). Los representantes prominentes de adulticidas/exterminadores de insectos son el imidacloprid, fentiona, fipronilo, alletrina, resmetrina, fenvalerato, permetrina, malationa y derivados de los mismos. Los adulticidas de insectos matan el insecto en casi cualquier fase del desarrollo tanto por contacto o

como un veneno del estómago. Los representantes de reguladores de crecimiento de insectos (RCI) ampliamente utilizados son, por ejemplo benzoilfenilureas tales como diflubenzurona, lufenurona, noviflumurona, hexaflumurona, triflumurona y teflubenzurona o sustancias como fenoxicarb, piriproxifeno, metopreno, quinopreno, hidropreno, ciromazina, buprofezina, pimetozina y derivados de los mismos. Los inhibidores de crecimiento de insectos o reguladores de crecimiento de insectos (cualquiera de los cuales se conoce comúnmente como un RCI) son productos o materiales que interrumpen o inhiben el ciclo de vida de una plaga.

No hace falta decir que la composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa de acuerdo con la presente invención también es muy apropiada para administrar principios activos que combaten parásitos internos (endoparásitos) tales como lombrices que viven en la sangre o en órganos del animal. De esta manera, el principio activo puede ser un antihelmíntico (vermífugo).

Los antihelmínticos (vermífugos) son un grupo heterogéneo de fármacos pero son selectivamente tóxicos a las lombrices. Los fármacos pueden lograr esto bien por la inhibición del procedimiento metabólico vital con el parásito, o bien provocando que el parásito se exponga a una concentración más alta del fármaco que tienen las células hospedadoras, lo que significa que uno hace uso de la existencia de una ventajosa ventana terapéutica. Los antihelmínticos pueden afectar al parásito diana durante el tratamiento interfiriendo con la integridad de las células del parásito, la transmisión y la coordinación de la inhibición neuromuscular o mecanismos que protegen contra la inmunidad del hospedador, que en última instancia da lugar a la inanición, parálisis neuromuscular, muerte y expulsión del parásito. Los antihelmínticos se administran comúnmente 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 gusanos redondos, gusano pulmonar, tenias, lombrices intestinales, tricocéfalos, anquilostomas, oxiuros, *Trichinella* (triquinosis), y otros organismos menos comunes, fasciola hepática y otros organismos menos comunes en un amplio intervalo de animales tales como terneras, vacas, cerdos, cabras, caballos y mascotas como gatos y perros. El espectro de actividad de los antihelmínticos para perros y gatos abarca Trematodos tales como *Alaria alata* y *Opisthorchis tenuicollis*; Cestodos tales como *Taenia hydatigena*, *Taenia pisiformis*, *Taenia ovis*, *Hydatigena taeniaeformis*, *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, *Dipylidium caninum*, *Diphyliobothrium latum*, *Multiceps*, *Multiceps serialis*, *Mesocestoides lineatus* y *Mesocestoides 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*, *Spirocera lupi*, *Dirofilaria immitis*, *Ancylostoma tubaeforme* y *Aelurostrongylus abstrusus*.

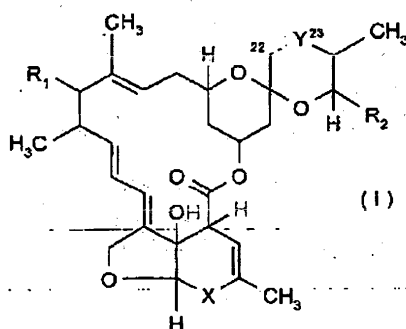
Los parásitos internos dentro de la presente invención incluyen todas las especies de infestación de gusanos (helminthos) pero también bacterias y virus que provocan infecciones bacterianas y víricas, en particular aquellos que infestan los órganos o partes del cuerpo, tales como los pulmones, corazón,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

El antihelmíntico puede seleccionarse de endo-parasiticidas y endectocidas que incluyen 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.

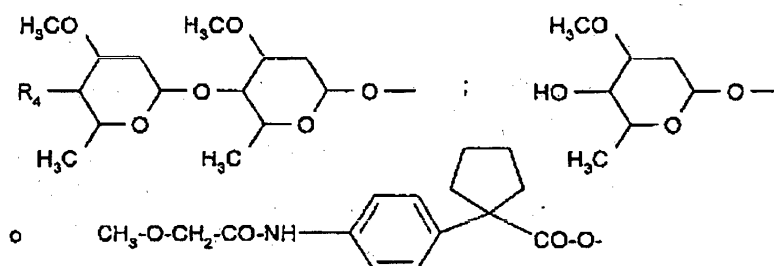
Un grupo más preferido de antihelmínticos consiste en las lactonas macrocíclicas más modernas naturales o modificadas químicamente (macrólidos), tales como avermectinas, milbemecinas y derivados de las mismas, incluyendo representantes prominentes tales como Ivermectina, Doramectina, Moxidectina, Selamectina, Emamectina, Eprinomectina, Milbemectina, Abamectina, oxima de Milbemecina, Nemadectina y un derivado de las mismas, en forma libre o en forma de una sal fisiológicamente aceptable.

Las lactonas macrocíclicas son las 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 se unen al canal de cloro con glutamato provocando en primera instancia parálisis y después en la muerte del parásito.

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



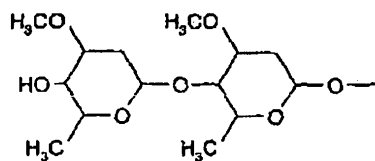
en la que X es -C(H)(OH)-; -C(O)-; o -C(=N-OH)-; Y es -C(H₂)-; =C(H)-; -C(H)(OH)-; o -C(=N-OCH₃)-; R₁ es hidrógeno o uno de los radicales



- 5 R₄ es 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 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 con hidroxilo o con 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 forma de una sal fisiológicamente aceptable.
- 10

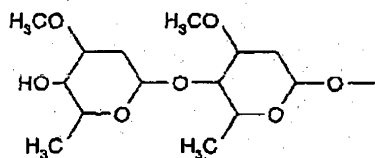
Los representantes de los compuestos de fórmula (I) típicos y especialmente preferidos son:

- 1) La Ivermectina es 22,23-Dihidroabamectina; 22,23-dihidroavermectina B1; o 22,23-dihidro C-076B 1, en la que X es -C(H)(OH)-; Y es -C(H₂)-; R₁ es el radical



- 15 R₂ es bien -CH(CH₃)-CH₃ o bien -CH(CH₃)-C₂H₅ y el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un enlace sencillo. La ivermectina se conoce del documento US-4.199.569.

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

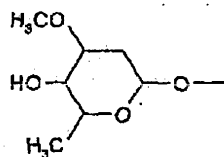


- 20 R₂ es ciclohexilo y el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un doble enlace. La Doramectina se conoce del documento US-5.089.480.

- 3) La Moxidectina es [6R, 23E, 25S (E)]-5-O-Demetil-28-desoxi-25-(1,3-dimetil-1-butenil)-6,28-epoxi-23-(metoxiimino)milbemicina B, en la que X es -C(H)(OH)-; Y es -C(=N-OCH₃)-; R₁ es hidrógeno; R₂ es -C(CH₃)=CH-CH(CH₃)₂; y el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un enlace sencillo. La Moxidectina, se conoce del

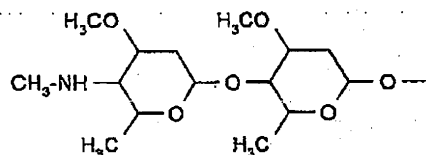
documento EP-0.237.339 y el documento US-4.916.154.

4) La selamectina es monosacárido de 25-ciclohexil-25-de(1-metilpropil)-5-desoxi-22,23-dihidro-5-(hidroxiimino)avermectina B1 monosacárido y de esta manera un compuesto de fórmula (i), en el que X es -C(=N-OH)-; Y es -C(H₂)-; R₁ es el radical



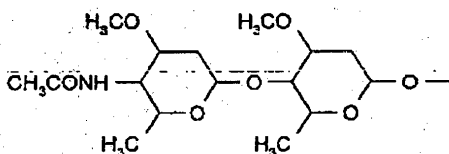
R₂ es ciclohexilo; y el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un enlace sencillo. La Selamectina se conoce, por ejemplo de: ECTOPARASITE ACTIVITY OF SELAMECTIN; A novel endectocide for dogs and cats. Un simposio de Pfizer, mantenido junto con la 17ª international Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology, 19 de agosto de 1999. Copenhagen, Dinamarca.

5) La emamectina es (4-primeprimR)-5-O-demetil-4primeprimdesoxi-4primeprim-(metilamino) avermectina A 1a y (4primeprim R)-5-O-demetil-25-de(1-metilpropil)-4primeprim-desoxi-4primeprim-(metilamino)-25-(1-metiletil) avermectina A 1 a (9:1), en la que X es -C(H)(OH)-; Y es =C(H)-; R₁ es -



R₂ es -CH(CH₃)-CH₃, o -CH(CH₃)-C₂H₅, y el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un doble enlace. La Emamectina se conoce del documento US-4.874.749.

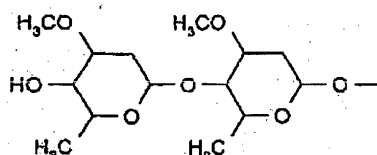
6) La Eprinomectina es (4primeprim R)-4primeprim-epi-(acetilamino)-4primeprim-desoxiavermectina B 1, en la que X es -C(H)(OH)-; Y es =C(H)-; R₁ es el radical



R₂ es -CH(CH₃)-CH₃, o -CH(CH₃)-C₂H₅, y el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un doble enlace. La Eprinomectina se conoce del documento US-4.427.663.

7) La Milbemectina es (6R, 25R)-5-O-demetil-28-desoxi-6,28-epoxi-25-metilmilbemicina, en la que X es -C(H)(OH)-; Y es -C(H₂)-; R₁ es un hidrógeno; R₂ es -CH₃, o -C₂H₅; y el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un enlace sencillo. La Milbemectina se conoce del documento US-3.950.360.

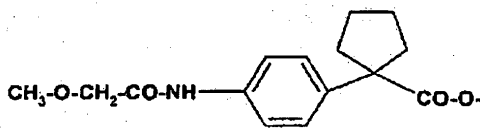
8) La Abamectina es Avermectina B 1 que también se denomina 5-O-demetilavermectina A 1 a y 5-O-demetil-25-de(1-metilpropil)-25-(1-metiletil)avermectina A 1 a (4:1), en la que X es -C(H)(OH)-; Y es =C(H)-; R₁ es el radical



R₂ es -CH(CH₃)-CH₃, o -CH(CH₃)-C₂H₅; y el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un doble enlace. La Abamectina se conoce del documento US-4.310.519.

9) La oxima de Milbemicina es 5-oxima de milbemicina A 4; 5-oxima de milbemicina A 3, en la que X es -C(H)(OH)-; Y es -C(H₂)-; R₁ es hidrógeno; R₂ es -CH(CH₃)-CH₃, o -CH(CH₃)-C₂H₅, y el enlace entre los átomos 22 y 23 representa un enlace sencillo. La oxima de Milbemicina se conoce del documento US-4.547.520.

10) El compuesto de fórmula (I) en el que 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 del documento WO 01/83500.

11) La Nemadectina es el antibiótico S-541A; también se denomina [6R, 23S, 25S, (E)]-5-O-Demetil-28-desoxi-25-(1,3-dimetil-1-butenil)-6,28-epoxi-23-hidroxi-milbemicina B; en la que 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. La Nemadectina se conoce del documento US-4.869.901.

Los compuestos específicamente mencionados bajo los artículos 1-11 anteriormente en el presente documento, son realizaciones preferidas de la presente invención y pueden utilizarse solos o en combinación con otros endo-parasitídeos, ecto-parasitídeos o endectídeos.

Los benzimidazoles, carbamato de benzimidazol y pro-benzimidazoles interfieren con el metabolismo energético 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 los mismos.

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

Las tetrahidropirimidinas actúan también como agonistas clorinérgicos e incluyen compuestos altamente activos tales como morantel, pirantel y derivados de los mismos.

Los organofosforados son inhibidores de la colinesterasa. Esta clase incluye compuestos potentes tales como diclorvos, haloxona, triclofon, y derivados de los mismos.

Las piperazinas exhiben acción anticlorinérgica y bloquean la transmisión neuromuscular. Esta clase incluye compuestos altamente activos tales como piperazina y derivados de los mismos. La Salicilanilida se selecciona de closantel, tribromsalan, dibromsalan, oxiclozanida, clioxanida, rafoxanida, brotiana, bromoxanida y derivados de los mismos.

Dentro de la presente invención el antihelmíntico (vermífugo) una realización preferida consiste en una combinación de una lactona macrocíclica y un antihelmíntico seleccionado del grupo que consiste en Albendazol, Clorsulon, Cidectina, Dietilcarbamazina, Febantel, Fenbendazol, Haloxona, Levamisol, Mebendazol, Morantel, Oxiclozanida, Oxibendazol, Oxfendazol, Oxfendazol, Oxamniquina, Pirantel, Piperazina, Praziquantel, Tiabendazol, Tetrakisol, Triclofon, Tiabendazol, y derivados de los mismos. El más preferido es el Praziquantel. Para amplificar el espectro de actividad hacia los ectoparásitos dicha combinación antihelmíntica puede contener además de los vermífugos una cantidad eficaz parasitídeo de un insecticida, acaricida o un insecticida y un acaricida. Por supuesto alguien también podría añadir un antibiótico para tratar la enfermedad bacteriana.

Todos los parasitídeos apropiados mencionados anteriormente en el presente documento son conocidos. La mayor parte de ellos se describen en THE MERCK INDEX 1999 por Merck & Co Inc, Whitehouse Station, NJ, EE.UU.; publicado en CD-ROM por Chapman & Hill/CRC, 1999, Hampden Data Service Ltd. y en la bibliografía específicamente mencionada en THE MERCK INDEX 1999.

Los principios activos antimicrobianos apropiados son, por ejemplo diversas penicilinas, tetraciclinas, sulfonamidas, cefalosporinas, cefamicinas, aminoglucósidos, trimetoprima, dimetridazoles, eritromicina, frameticina, fruazolidona, diversas pleuromutilinas tales como tiamulina, valnemulina, diversos macrólidos, estreptomicina y sustancias que actúan contra los protozoos, por ejemplo clopidol, salinomina, monensina, halofuginona, narasina, robenidina, etc.

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

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

La disfunción o hipo-actividad se entiende que incluye funciones como trastornos autoinmunes, que se desvían de la norma, tanto a través del daño innato como 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 pueden utilizarse en esta área compleja es la ciclosporina y los derivados de la misma. La frase "enfermedad del animal" incluso incluye diferentes tipos de cáncer y progresión de la metástasis en tejidos conectivos que son comunes en animales. En este campo los bisfosfonatos como coledronato, clodronato, etidronato, pamidronato y alendronato juegan un papel importante. Dichos bisfosfonatos también pueden administrarse en el tratamiento o profilaxis de úlceras, artritis reumatoide y otras artritis, y periodontitis. Otra clase apropiada de principios activos abarca agentes anti-inflamatorios tales como

bencensulfonamidas como Deracoxib, el cual es extremadamente apropiado para el control del dolor y la inflamación asociados a la osteoartritis. Los agentes anti-inflamatorios adicionales son el diclofenaco y los derivados del mismo.

- En la presente invención, los problemas de administración representados en conexión con formas convencionales de dosificación oral, como comprimidos y cápsulas, pueden resolverse muy fácilmente y pueden prepararse productos masticables, los cuales se toman vía oral por los animales sin causar ningún problema. Los animales realmente toman la composición veterinaria masticable voluntariamente.

Sumario de la invención

- La presente invención supera las desventajas y las deficiencias de la técnica anterior proporcionando una formulación veterinaria fácil de usar, segura, potente, y estable que consiste en una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa, la cual se produce por un procedimiento 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, preferentemente 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 ectoparásitos y/o pueden utilizarse 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, vacas, ovejas o aves de corral y preferentemente 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 eficaz de uno o más principios activos, preferentemente una cantidad eficaz de una mezcla mono, binaria o ternaria de compuestos orgánicos capaces de controlar los ectoparásitos, endoparásitos o patógenos bacterianos o víricos o una combinación de ectoparásitos, endoparásitos, patógenos bacterianos o víricos. Dependiendo del modo de acción, la composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa de la invención contiene una cantidad eficaz como parasitocida o anti-patogénica de uno o más principios activos. La expresión "cantidad parasitocida eficaz" se refiere a aquella cantidad del principio activo en la composición, la cual controlará completamente el parásito diana lo que significa que un 95-100 %, preferentemente un 98-100 % o cerca del 100 % de los parásitos se mueren y el principio activo no obstante se tolera bien. La expresión "cantidad antipatogénicamente eficaz" se refiere a aquella cantidad del principio activo en la composición, la cual curará eficientemente una enfermedad bacteriana, vírica o trastorno 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 principios que son activos contra insectos dañinos para los animales, patógenos o enfermedades de animales; además comprende un saborizante de carne y almidón gelatinizado parcialmente, y consiste en un emoliente; y en hasta el 9 % (p/p), preferentemente el 3-7 % (p/p), más preferido el 4-6 % (p/p), de agua. Es esencial que durante el procedimiento de extrusión, la extrusora se enfríe a una temperatura inferior a la temperatura ambiente. Es ideal un rango de temperatura de 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 eficaz de uno o más principios que son activos contra plagas, patógenos o enfermedades de animales; (B) saborizante de carne; (C) almidón parcialmente gelatinizado; (D) un emoliente; y (E) opcionalmente hasta un 9 % (p/p) de agua.

Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa como se define anteriormente capaz de controlar endoparásitos y simultáneamente ectoparásitos de animales no humanos.

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

Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa como se define anteriormente que comprende del 20 al 30 % (p/p) de un saborizante de carne natural.

- Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa como se define anteriormente en la que el saborizante natural de carne comprende del 20 al 55 % (p/p) de grasa.

Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa como se define anteriormente que comprende del 25 al 70 % (p/p) de almidón parcialmente gelatinizado.

- Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa como se define anteriormente en la que el almidón parcialmente gelatinizado comprende del 12 al 17 % (p/p) de almidón gelatinizado.

Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa como se define anteriormente que comprende del 10 al 20 % (p/p), con preferencia aproximadamente el 11-15 % (p/p), de un emoliente, en base al peso del almidón parcialmente gelatinizado.

Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa como se define anteriormente en la que el

emoliente se selecciona del grupo que consiste en glicerol, polietilenglicol y polipropilenglicol.

Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa como se define anteriormente que comprende hasta un 9 % (p/p), preferentemente del 3 al 7 % (p/p), más preferentemente del 4 al 6 % (p/p) de agua.

- 5 Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa como se define anteriormente que comprende del 1 al 10 % (p/p), preferentemente del 3 al 7 % (p/p) de un edulcorante.

Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa como se define anteriormente que comprende del 0 al 3,5 % (p/p), preferentemente del 0,01 al 0,5 % (p/p) de un antioxidante.

Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa como se define anteriormente que comprende del 0 al 5 % (p/p), preferentemente del 0,05 al 2 % (p/p) de un agente colorante.

- 10 Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa como se define anteriormente que comprende del 0 al 4 % (p/p) de cloruro sódico.

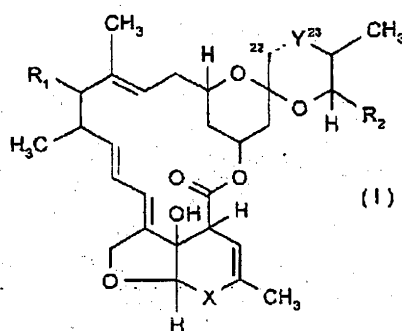
Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa como se define anteriormente que comprende una cantidad parasitocida eficaz de un ectoparasitocida, un endoparasitocida, un endectocida o una combinación de un parasitocida seleccionado del grupo que consiste en un ectoparasitocida, un endoparasitocida y un endectocida.

- 15 Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa como se define anteriormente en la que el ectoparasitocida se activa contra insectos, miembros del orden Acarina o insectos y miembros del orden Acarina.

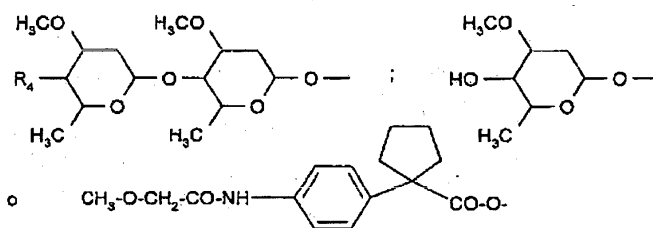
Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa como se define anteriormente en la que el ectoparasitocida es un insecticida, el cual es bien un adulticida de insectos o bien reguladores de crecimiento de insectos.

- 20 Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa como se define anteriormente que comprende una cantidad parasitocida eficaz de un endoparasitocida o endectocida seleccionado del grupo que consiste en lactonas macrocíclicas, benzimidazoles, pro-benzimidazoles, imidazotiazoles, tetrahidropirimidinas, organofosfatos y piperazinas.

- 25 Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa como se define anteriormente que comprende una cantidad eficaz de una lactona macrocíclica natural o químicamente modificada de fórmula (I)

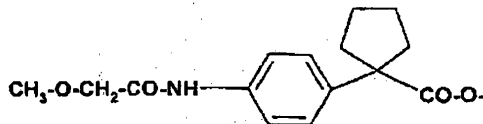


en la que X es -C(H)(OH)-; -C(O)-; o -C(=N-OH)-; Y es -C(H₂)-; =C(H)-; -C(H)(OH)-; o -C(=N-OCH₃)-; R₁ es hidrógeno o uno de los radicales



- 30 R₄ es hidroxilo, -NH-CH₃ o -NH-OCH₃; R₂ es 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 hidróxi 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 forma de una sal fisiológicamente aceptable.
- 35

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 la que X es -C(H)(OH)-; Y es -C(H)₂-; R₁ es el radical



- 5 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 como se define anteriormente en la que los insectos dañinos para los animales son parásitos externos de animales o parásitos internos de animales o ambos.

- 10 Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa como se define anteriormente en la que la lactona macrocíclica se selecciona del grupo que consiste en avermectinas, milbemecinas y derivados de las mismas, en forma libre o en forma de una sal fisiológicamente aceptable.

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

- 15 Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa como se define anteriormente que comprende una cantidad eficaz de una lactona macrocíclica en combinación con una cantidad eficaz de un antihelmíntico seleccionado del grupo que consiste en Albendazol, Clorsulona, Cidectina, Dietilcarbamazina, Febantel, Fenbendazol, Haloxona, Levamisol, Mebendazol, Morantel, Oxiclozanida, Oxibendazol, Oxfendazol, Oxfendazol, Oxamniquina, Pirantel, Piperazina, Praziquantel, Tiabendazol, Tetrakisol, Triclorfon, Tiabendazol y un derivado de los mismos.

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

Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa como se define anteriormente que comprende una cantidad eficaz de oxima de milbemecina y praziquantel.

- 25 Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa como se define anteriormente que comprende una cantidad eficaz de lufenurona, praziquantel y oxima de milbemecina.

Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa como se define anteriormente que comprende una cantidad eficaz de ciclosporina.

- 30 Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa como se define anteriormente que comprende una cantidad eficaz de un antimicrobiano seleccionado del grupo que consiste en una penicilina, tetraciclina, sulfonamida, cefalosporina, cefamicina, aminoglucósido, trimetoprima, dimetridazol, eritromicina, frameticina, fruazolidona, pleuromutilina, estreptomina y un compuesto que es activo contra los protozoos.

- 35 Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa como se define anteriormente que comprende una cantidad eficaz de un compuesto que es activo contra los problemas del comportamiento incluyendo ansiedad a la separación o náuseas de perros y gatos.

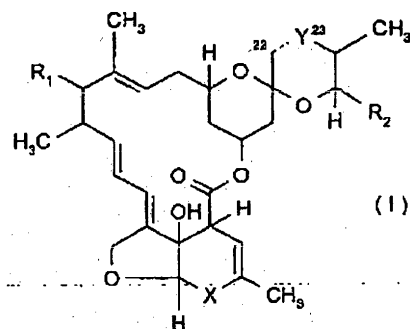
Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa como se define anteriormente en la que el principio activo o una clase de producto químico diferente es un insecticida o acaricida.

- 40 Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa como se define anteriormente en la que el insecticida se selecciona del grupo que consiste en exterminadores de insectos y reguladores del crecimiento de insectos.

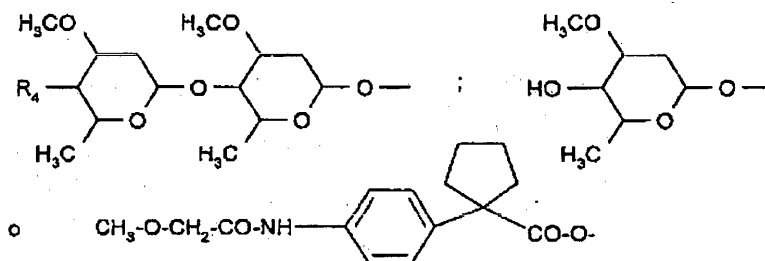
- 45 Incluso otra realización preferida de la presente invención es un procedimiento para la producción de una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa como se define anteriormente, que comprende (i) suministrar la tolva de una extrusora con una cantidad eficaz de uno o más principios que son activos contra plagas de animales, patógenos o enfermedades de animales; saborizante de carne; almidón parcialmente gelatinizado; un emoliente; y hasta el 9 % (p/p) de agua, (ii) enfriar constantemente la mezcla de los principios activos y vehículos de tal manera que la temperatura del extruido en la extrusora durante el procedimiento 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.

- Incluso otra realización preferida de la presente invención es un procedimiento según se define anteriormente en el que la tolva de la extrusora se alimenta continua y simultáneamente con la pre-mezcla (1) y la pre-mezcla (2), en el que la pre-mezcla (1) consiste en una mezcla homogenizada de uno o más principios activos y almidón parcialmente gelatinizado y la pre-mezcla (2) consiste en una mezcla homogenizada del saborizante de carne, un emoliente y opcionalmente un vehículo seleccionado del grupo que consiste en un edulcorante, un emoliente, un antioxidante, un agente colorante y cloruro sódico.
- Incluso otra realización preferida de la presente invención es un procedimiento como se define anteriormente en el que la extrusora se enfría por debajo de temperatura ambiente.
- Otra realización preferida de la presente invención es el uso de (A) una cantidad eficaz de uno o más principios que son activos contra plagas de animales, patógenos o enfermedades de animales; (B) saborizante de carne; (C) almidón parcialmente gelatinizado; (D) un emoliente; (E) hasta el 9 % de agua; y un principio activo apropiado para combatir plagas de animales, patógenos o enfermedades de animales para la preparación de una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa.
- Otra realización preferida de la presente invención es el uso como se define anteriormente, que comprende del 20 al 30 % (p/p) de un saborizante natural de carne.
- Otra realización preferida de la presente invención es el uso como se define anteriormente, en el que el saborizante natural de carne comprende del 20 al 55 % (p/p) de grasa.
- Otra realización preferida de la presente invención es el uso como se define anteriormente, que comprende del 25 al 70 % (p/p) de almidón parcialmente gelatinizado.
- Otra realización preferida de la presente invención es el uso como se define anteriormente, en la que el almidón parcialmente gelatinizado comprende del 12 al 17 % (p/p) de almidón gelatinizado.
- Otra realización preferida de la presente invención es el uso como se define anteriormente, que comprende del 10 al 20 % (p/p) de un emoliente, en base al peso del almidón parcialmente gelatinizado.
- Otra realización preferida de la presente invención es el uso como se define anteriormente, en la que el emoliente se selecciona del grupo que consiste en glicerol, polietilenglicol y polipropilenglicol.
- Otra realización preferida de la presente invención es el uso como se define anteriormente, que comprende del 3 al 7 % (p/p) de agua.
- Otra realización preferida de la presente invención es el uso como se define anteriormente, en la que las plagas de animales son parásitos externos de animales o parásitos internos de animales o ambos.
- Otra realización preferida de la presente invención es el uso como se define anteriormente, que comprende del 1 al 10 % (p/p) de un edulcorante.
- Otra realización preferida de la presente invención es el uso como se define anteriormente, que comprende del 0 al 3,5 % (p/p) de un antioxidante.
- Otra realización preferida de la presente invención es el uso como se define anteriormente, que comprende del 0 al 5 % (p/p) de un agente colorante.
- Otra realización preferida de la presente invención es el uso como se define anteriormente, que comprende del 0 al 4 % (p/p) de cloruro sódico.
- Otra realización preferida de la presente invención es el uso como se define anteriormente, que comprende una cantidad parasitocida eficaz de un ectoparasitocida, un endoparasitocida, un endectocida o de una combinación de un parasitocida seleccionado del grupo que consiste en un ectoparasitocida, un endoparasitocida y un endectocida.
- Otra realización preferida de la presente invención es el uso como se define anteriormente, en la que el ectoparasitocida es activo contra insectos, miembros del orden Acarina o insectos y miembros del orden Acarina.
- Otra realización preferida de la presente invención es el uso como se define anteriormente, en la que el ectoparasitocida es un insecticida que es bien un adulticida de insectos o bien reguladores de crecimiento de insectos.
- Otra realización preferida de la presente invención es el uso como se define anteriormente, que comprende una cantidad parasitocida eficaz de un endoparasitocida o endectocida seleccionado del grupo que consiste en lactonas macrocíclicas, benzimidazoles, pro-benzimidazoles, imidazotiazoles, tetrahidropirimidinas, organofosfatos y piperazinas.

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

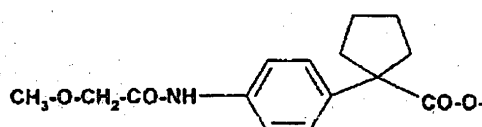


5 en la que X es -C(H)(OH)-; -C(O)-; o -C(=N-OH)-; Y es -C(H2)-; =C(H)-; -C(H)(OH)-; o -C(=N-OCH3)-; R1 es hidrógeno o uno de los radicales



10 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 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 con hidroxilo o con 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 forma de una sal fisiológicamente aceptable.

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



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

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

20 Otra realización preferida de la presente invención es el uso como se define anteriormente, en la que la lactona macrocíclica se selecciona del grupo que consiste en Ivermectina, Doramectina, Moxidectina, Selamectina, Emamectina, Eprinomectina, Milbemectina, Abamectina, oxima de Milbemicina, Nemadectina, y un derivado de las mismas, en forma libre o en forma de una sal fisiológicamente aceptable.

25 Otra realización preferida de la presente invención es el uso como se define anteriormente, que comprende una cantidad eficaz de una lactona macrocíclica en combinación con una cantidad eficaz de un antihelmíntico seleccionado del grupo que consiste en Albendazol, Clorsulona, Cidectina, Dietilcarbamazina, Febantel, Fenbendazol, Haloxona, Levamisol, Mebendazol, Morantel, Oxiclozanida, Oxibendazol, Oxfendazol, Oxfendazol, Oxamiquina, Pirantel, Piperazina, Praziquantel, Tiabendazol, Tetrakisol, Triclorfon, Tiabendazol, y un derivado de los mismos.

30 Otra realización preferida de la presente invención es el uso como se define anteriormente, que comprende además de un endoparasitocida o un endectocida una cantidad eficaz de un insecticida, acaricida o un insecticida y un

acaricida.

Otra realización preferida de la presente invención es el uso como se define anteriormente, que comprende una cantidad eficaz de oxima de milbemicina y praziquantel.

5 Otra realización preferida de la presente invención es el uso como se define anteriormente, que comprende una cantidad eficaz de lufenurona, praziquantel y oxima de milbemicina.

Otra realización preferida de la presente invención es el uso como se define anteriormente, que comprende una cantidad eficaz de ciclosporina.

10 Otra realización preferida de la presente invención es el uso como se define anteriormente, que comprende una cantidad eficaz de un antimicrobiano seleccionado del grupo que consiste en una penicilina, tetraciclina, sulfonamida, cefalosporina, cefamicina, aminoglucósido, trimetoprima, dimetridazol, eritromicina, frameticina, fruazolidona, pleuromutilina, estreptomina y un compuesto que es activo contra los protozoos.

Otra realización preferida de la presente invención es el uso como se define anteriormente, que comprende una cantidad eficaz de compuesto que es activo contra problemas del comportamiento incluyendo ansiedad a la separación o náuseas de perros y gatos.

15 **Descripción detallada de la invención**

Aunque el saborizante de carne no es realmente 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 de carne en la composición final. El saborizante de carne es bien un producto natural que consiste en carne en polvo seca derivada, por ejemplo, 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 se vio sorprendentemente que el contenido natural de grasa en dicho polvo de carne natural del 20-55 % (p/p) 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.

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

30 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 animales. Las grasas saturadas generalmente son sólidas a temperatura ambiente. En su mayoría son de origen animal pero también pueden aislarse a partir de plantas. Los ejemplos típicos resultantes de las plantas son la manteca de cacao y los aceites de coco y palma. Estos productos se utilizan generalmente en artículos de horneado para vender en tiendas, coberturas batidos sin leche, sustitutos de la crema, la mayor parte mantequilla de cacahuete y algunas margarinas. Las fuentes típicas de grasa saturada son: Grasa animal; Aceite de coco; Grasa de Carne; Grasa de beicon; Crema; Aceite de Semilla de Palma; Grasa de Vacuno; Aceite de Palma; Mantequilla; Grasa de Jamón; Grasa de Cerdo; Grasa y Piel de Pollo; Grasa Endurecida o Aceite; Grasa y Piel de Pavo; Aceite Vegetal Hidrogenado; Manteca de Cacao; Grasa de Cordero; y Coco.

45 El saborizante natural y artificial de carne se obtiene comercialmente de diversos productores. El saborizante de carne natural, por ejemplo, se obtiene de:

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

P.O. Box 10347 Springfield, Missouri 65808, EE.UU. 800/641-6509 o 417/881-7820

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

IFF (International Flavour and Fragrance), IFF Global Headquarters, 521 West 57th Street, Nueva York, NY 10019, Estados Unidos

Proliant, Proliant Inc. - U.S. Office, 2325 North Loop Drive

55 Ames, IA 50010 EE.UU.

Algunos ejemplos de fuentes de saborizantes de carne artificiales son.

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

Hunt Valley, MD 21031
Givaudan, Givaudan Flavors Corp.
(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 copo de maíz y por otra parte no es tan dúctil como, por ejemplo, un malvavisco. La ductilidad/dureza deseada cae en algún lugar en medio. Si se mide con un TEXTURE ANALYSER disponible en el mercado que está disponible en el mercado 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 son especialmente desventajosos si se tiene la intención de tratar perros y gatos viejos debido a que la mayoría de estos animales viejos sufren enfermedad periodontal (Piorrea). Esta enfermedad implica la inflamación y la degeneración de los tejidos que rodean y soportan los dientes. Estas incluyen las encías, el hueso alveolar, el ligamento periodontal y el cemento dental. La periodontitis o la pérdida del hueso de soporte es la última etapa de este trastorno progresivo y es la causa principal de la pérdida de dientes en perros y gatos viejos. Los animales que sufren periodontitis evitan comer productos duros y crujientes debido a que les causa dolor.

La segunda característica importante de la presente invención es el uso o almidón gelatinizado parcialmente. Este almidón contiene un 10-20 % (p/p), con preferencia aproximadamente un 13-17 % (p/p), más preferentemente 13-17 % (p/p) almidón pre-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 son carbohidratos de una fórmula general $(C_6H_{10}O_5)_n$ y derivan de maíz, trigo, avena, arroz, patatas, yuca y plantas y vegetales similares. Consisten en cerca del 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 a presión de vapor penetra su cubierta y los polímeros hidratan en una suspensión coloidal. Este producto es un almidón pre-gelatinizado y se ha utilizado en fangos durante 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 están disponibles en el mercado. 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 procedimientos fríos.

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

Si los mencionados saborizante de carne, almidón parcialmente gelatinizado y el componente básico que contiene el principio activo no contienen humedad debería añadirse agua durante el procedimiento de extrusión. Esto tiene un impacto en la flexibilidad en la composición veterinaria masticable de la presente invención. Se ve que es ventajoso ajustar el contenido de humedad del producto de tal manera que el producto final contiene agua a una concentración igual a o menor del 9 % (p/p), preferentemente cerca del 3 al 7 % (p/p), más preferentemente del 4 al 6 % (p/p).

Para la presente invención no solamente la proporción de saborizante de carne y almidón parcialmente pre-gelatinizado es extremadamente importante sino también el procedimiento 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 procedimiento de extrusión especial. Como tal, la extrusión es un procedimiento de termoformación muy común ampliamente utilizado en la industria alimenticia para la producción de gránulos convencionales de alimentación. Sin embargo, para lograr los masticables de acuerdo con la presente invención, es decir un producto dúctil altamente apetitoso tiene que modificarse el procedimiento y asegurar que el extruido no se caliente durante el procedimiento de extrusión completo ya que esto da lugar a productos duros y crujientes, a pérdidas del principio activo y especialmente a una disminución del buen sabor. Realmente, la producción de la manera deseada puede lograrse 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 eficaz de uno o más principios que son activos contra plagas de animales, patógenos o enfermedades de animales; saborizante de carne almidón parcialmente gelatinizado; un emoliente; y hasta un 9 % (p/p) de agua se suministra a través de la tolva sobre un tornillo recíprocante rotatorio. El material avanza en el tornillo hacia la boquilla. Durante este procedimiento, su temperatura se enfría constantemente por medio de enfriadores externos alrededor del exterior del barril y por la acción de cizallamiento del tornillo. El procedimiento de enfriamiento se controla de tal manera que la temperatura del extruido durante el procedimiento de extrusión completo no exceda la temperatura pico de 40 °C. Iniciando en la zona de suministro y continuando en la zona de compresión, el extruido no debería alcanzar temperaturas mayores de dichos 40 °C. Se ha descubierto que idealmente el producto se somete a extrusión a o cerca de temperatura ambiente, y la extrusora se enfría por debajo de temperatura ambiente, preferentemente a 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 principio activo. De tal manera, por ejemplo, para perros grandes se podrían producir piezas más grandes que para gatos jóvenes. La cantidad del principio activo tiene que adaptarse al peso corporal del animal que va a tratarse.

Este enfriamiento durante el procedimiento 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 intervalo 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 no contiene una cantidad reproducible del principio activo. Muchos principios activos no son aún lo suficientemente estables a estas temperaturas relativamente altas y se degradan al menos parcialmente. Como resultado la actividad biológica del producto se reduce, y pueden formarse los productos de degradación indeseados que pueden causar efectos secundarios indeseados o conducir a las reacciones alérgicas. El enfriamiento de la extrusora a temperaturas cerca de la temperatura ambiente, preferentemente a 5-10 °C, suprime todos estos efectos indeseados 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 puede utilizarse incluyendo azúcar de confitería, maltitol, xilitol, sorbitol, manitol, lactosa, dextrosa, sacarosa, glucosa o fructosa, o cualquier mezcla de los mismos. Además, también pueden utilizarse edulcorantes artificiales conocidos en la técnica, incluyendo sacarina, aspartamo y Acesulfamo-K. El edulcorante está preferentemente presente en una cantidad del 1 al 10 % (p/p), preferentemente de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 7 % (p/p) en base al poder edulcorante de sacarosa. El edulcorante sirve como un potenciador del buen sabor debido a sus propiedades organolépticas. El potenciamiento del buen sabor puede lograrse especialmente en aquellos casos donde el principio 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 incluso así resultó en la mayoría de los casos, esto no es necesario. Sin embargo, en ciertos casos el antioxidante sirve como un conservante que aumenta la estabilidad de los principios que no son estables si se exponen al oxígeno durante un periodo de tiempo más largo. El término "antioxidante" representa los tres grupos de antioxidantes, antioxidantes verdaderos, 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 sódico y sinergistas antioxidantes, tales como tocoferoles (alfa, beta, o delta-tocoferol, ésteres del tocoferol, acetato de alfa-tocoferol), galatos de alquilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido cítrico, ácido edético y sus sales, lecitina y ácido tartárico. Los antioxidantes adecuados adicionales son resveratrol, quercetin, ácido benzoico, Trolox (N-acetilcisteína, ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico), tiourea de dimetilo (DMTU), hesperetina, tetrahidrocurcumina, tetrahidrodemetoxicurcumina y monotioglicerol. Dicho antioxidante que se adiciona en concentraciones que varían del 0 al 3,5 % (p/p), preferentemente del 0,01 al 0,5 % (p/p). Los antioxidantes preferidos son Tenox 2 y BHA (2-t-butil-4-metoxifenol).

También puede añadirse cloruro sódico, hasta aproximadamente el 4 % (p/p), para mejorar adicionalmente el buen sabor del producto y para unir la humedad. Para ciertos animales el cloruro sódico 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 mordida de la mascota y retiene la humedad de tal manera que la textura de la mordida de la mascota se mantiene a temperatura ambiente. Típicamente, el emoliente está presente en la composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa de la presente invención a concentraciones de aproximadamente el 10-20 % (p/p) y preferentemente cerca del 11-15 % (p/p) en base al peso del almidón parcialmente gelatinizado. 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 da lugar a un producto de mejor apariencia. El agente colorante puede seleccionarse del grupo de colorantes azo, pigmentos orgánicos o inorgánicos, o agentes colorantes de origen natural, preferentemente a partir de óxidos de hierro de titanio. Dicho agente colorante que se añade en concentraciones que varían del 0 al 5 % (p/p), preferentemente del 0,05 al 2 % (p/p). Un agente colorante preferido es el óxido férrico, que normalmente se utiliza en una cantidad alrededor del 0,1 % (p/p).

Equipo Técnico

- La extrusora utilizada para la producción de los 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 granulación de Bühler AG; Industriestrasse; CH-9240 Uzwil; Suiza. El suministrador (distribuidor de la mezcla seca dentro de la extrusora) se obtiene de K-Tron, Suiza. Es un suministrador de pérdida en peso: tipo K2-ML-T 35 suministrador de tornillo gemelo equipado con un tornillo AC (taladro gemelo). Además se utilizan dos bombas para entregar la glicerina y el agua por separado. Además, dos se utilizan enfriadores para mantener la temperatura de la extrusora por debajo de 10 °C.

Medición de la suavidad/dureza de los masticables

- La textura (suavidad/dureza) del masticable se determina utilizando un TEXTURE ANALYSER tipo: TA-XT2 iHR/25 que está disponible en el mercado de Stable Micro Systems Ltd. (Headquarter: Stable Micro Systems Ltd., Vienna Court, Lamas Road; RU). Se mide el pico de fuerza (en N) necesario para empujar una esfera con una velocidad de 1 mm/s para penetrar 2 mm en el masticable. La esfera tiene un diámetro de 8 mm. La textura de los masticables se mide para determinar cuándo los masticables son suficientemente duros para envasarse en recipientes, antes de que se envasen en blísteres. Textura después de 24 horas: Los valores típicos se sitúan entre 8 y 20 N.

Ejemplos**Ejemplo 1: Formulación de 2 vías que contiene oxima de Milbemicina y Praziquantel**

Ingredientes	Cantidad	Porcentaje [p/p]
Principio activo N.º 1 oxima de Milbemicina	1,975 kg	0,395 %
Principio activo N.º 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 %
Oxido férrico	0,500 kg	0,100 %
Sólidos totales	409,000 kg	81,800 %
Agua	20,000 kg	4,000 %
Glicerina	70,000 kg	14,000 %
Tenox 2	1,000 kg	0,200 %
Líquidos totales	91,000 kg	18,200 %
Tamaño total del lote	500,000 kg	100,000 %

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

- Pre-mezcla de Oxima de milbemicina (1,975 kg) y óxido de hierro (0,500 kg) con 13 kg de Almidón pre-gelatinizado utilizando un mezclador V durante 5 min.
- Transferencia al vacío a través de un tamiz de malla 10 dentro de un recipiente mezclador
- Transferencia al vacío de praziquantel, azúcar de confitería, cloruro sódico, 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 durante 20 min
- Pesar el agua dentro del tanque de agua y pesar la glicerina dentro del tanque de glicerina y mezclar con tenox.
- Iniciar la extrusora:
- La unidad de enfriamiento de la temperatura se ajusta a 5 °C
- La mezcla seca (mezcla de la etapa 3) se suministra dentro de la extrusora BCTG a través del dispositivo de alimentación K-tron.
- La mezcla Glicerina/Tenox 2 se bombea dentro de la extrusora
- El agua se bombea a la extrusora
- Se ajusta la velocidad de extrusión (rpm) de acuerdo con la velocidad de suministro de la mezcla seca
- El dispositivo de corte de la extrusora se ajusta para alcanzar los pesos apropiados de los masticables
- Después de la extrusión los masticables se transportan a través del transportador a un transportador de salto y finalmente
- Se llena en las cajas de no más de 7,2 centímetros
- Curar los masticables durante aproximadamente 24 horas a temperatura ambiente y humedad relativa < 60 %
- Después del curado los masticables se envasan dentro de envases blíster

Los ajustes 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]	Tasa 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 vías que contiene Oxima de milbemicina, Praziquantel y Lufenurona

Ingredientes	Cantidad	Porcentaje [p/p]
Principio activo N.º 1	1,975 kg	0,395 %
Oxima de milbemicina		
Principio activo N.º 2	19,000 kg	3,800 %
Praziquantel		
Principio activo N.º 3	38,340 kg	7,667 %
Lufenurona		
Excipientes		
Almidón pre-gelatinizado	159,690 kg	31,938 %
Tenera cocinada en polvo	142,000 kg	30,000 %
Sabor a beicon adyuvante 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 %
Sólidos totales	419,000 kg	83,800 %
Agua	20,000 kg	4,000 %
Glicerina	60,000 kg	12,000 %
Tenox 2	1,000 kg	0,200 %
Líquidos totales	81,000 kg	16,200 %
Tamaño total del lote	500,000 kg	100,000 %

- 5 La Formulación de 3 vías, que contiene Oxima de milbemicina, Praziquantel y Lufenurona se produce a lo largo de las mismas líneas como se describe para la formulación de 2 vías en el Ejemplo 1.

Ejemplo 3: Formulación de 1 vía que contiene Ciclosporina

Ingredientes	Cantidad	Porcentaje [p/p]
Principio 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 %
Oxido 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 %
Sólidos totales	90,00 g	18,0 %
Tamaño total del lote	500,00 g	100,00 %

- 10 La Formulación de 1 vía que contiene Ciclosporina se produce a lo largo de las mismas líneas como se describe para la formulación de 2 vías en el Ejemplo 1.

Ejemplo 4: Ensayo de Buen sabor (aceptación) para diferentes masticables con sabor de una formulación de 3 vías con 100 perros y 100 gatos

- 15 Se ensayaron 100 perros machos y hembras de diferentes razas y edades. Los perros se dividen en 4 grupos de 25 perros del mismo peso corporal. La persona de ensayo ofrece una vez al día a cada perro un masticable de ensayo que se adapta al peso corporal del perro. En una primera instancia el masticable se ofrece a mano durante 60 segundos. Si el perro no toma la formulación, esta se ofrece al perro en su bol 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 informa como no aceptada. En general no se ensayaron más de 5 a 6 formulaciones diferentes en días consecutivos. Cada formulación se envasa por separado y se marca de tal manera que puede identificarse claramente. Se lleva a cabo un ensayo análogo se realiza con 100 gatos.

Masticable que se prueba	Sabor	Aceptación total (perros) [%]
Formulación de 2 vías que contiene Oxima de milbemicina y Praziquantel	Beicon natural	96
Formulación de 3 vías que contiene Oxima de milbemicina, Praziquantel y Lufenurona	Beicon natural	93
Formulación de 3 vías que contiene Oxima de milbemicina, Praziquantel y Lufenurona	Tenera natural	94
Formulación de 3 vías que contiene Oxima de milbemicina, Praziquantel y Lufenurona	Pollo natural	95
Formulación de 3 vías que contiene Oxima de milbemicina, Praziquantel y Lufenurona	Beicon artificial	94
Formulación de 3 vías que contiene Oxima de milbemicina, Praziquantel y Lufenurona	Tenera artificial	95

5

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

Ejemplo 5: Ensayos de Estabilidad

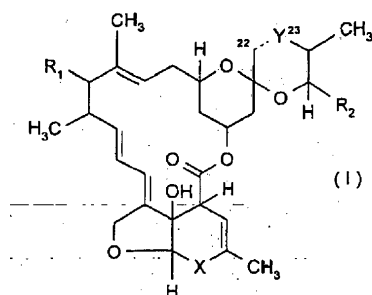
Las muestras de la composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa de la presente invención se ensayaron para determinar su estabilidad en condiciones de estrés con el fin de simular diferentes condiciones de temperatura y de humedad. Las muestras se ensayaron a 25 °C/60 % hr, 30 °C 60 % hr y 40 °C 75% hr. Se mantuvieron en incubadoras y se analizaron después de 3, 6, 9 y 12 meses con respecto al contenido del principio activo. El análisis del contenido del principio activo de todas las muestras ensayadas a 25 °C/60 hr y 30 °C 60 % hr durante 12 meses no mostró diferencia en comparación con muestras idénticas mantenidas en el refrigerador a -25 °C durante el mismo periodo de tiempo. Los masticables mantenidos 12 meses a 40 °C/75 % hr muestran también buenos resultados de estabilidad lo que indica que podrían dar lugar a una vida útil al menos durante 12 meses si se almacena a condiciones normales, es decir 25 °C o 30 °C y 40-70 % hr. No se ven diferencias significativas en consideración con la estabilidad de las formulaciones de 2 vías que contienen Oxima de milbemicina y Praziquantel y formulación de 3 vías que contiene Oxima de milbemicina, Praziquantel y Lufenurona.

10

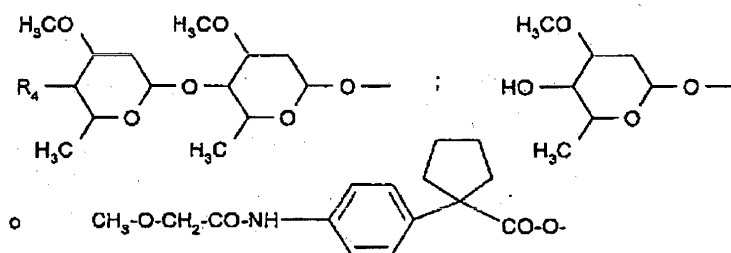
15

REIVINDICACIONES

1. Una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa que comprende (A) una cantidad eficaz de uno o más principios que son activos contra plagas de animales, patógenos o enfermedades de animales; (B) saborizante de carne; (C) almidón parcialmente gelatinizado; (D) un emoliente; y (E) hasta un 9 % de agua.
- 5 2. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la enfermedad del animal comprende infecciones víricas o bacterianas, trastornos del comportamiento, enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunes.
3. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende del 20 al 30 % (p/p) de un saborizante natural de carne.
- 10 4. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el saborizante natural de carne comprende del 20 al 55 % (p/p) de grasa.
5. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende del 25 al 70 % (p/p) de almidón parcialmente gelatinizado.
- 15 6. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el almidón parcialmente gelatinizado comprende del 12 al 17 % (p/p) de almidón gelatinizado.
7. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende del 10 al 20 % (p/p) de un emoliente, basado en el peso del almidón parcialmente gelatinizado.
8. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el emoliente se selecciona del grupo que consiste en glicerol, polietilenglicol y polipropilenglicol.
- 20 9. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende del 4 al 6 % (p/p) de agua.
10. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 1, en la que las plagas de animales son parásitos externos de animales o parásitos internos de animales o ambos.
- 25 11. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende del 1 al 10 % (p/p) de un edulcorante.
12. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende del 0 al 3,5 % (p/p) de un antioxidante.
13. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende del 0 al 5 % (p/p) de un agente colorante.
- 30 14. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende del 0 al 4 % (p/p) de cloruro sódico.
15. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una cantidad parasitocida eficaz de un ectoparasitocida, un endoparasitocida, un endectocida o de una combinación de un parasitocida seleccionado del grupo que consiste en un ectoparasitocida, un endoparasitocida y un endectocida.
- 35 16. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 15, en la que el ectoparasitocida 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 la que el ectoparasitocida es un insecticida que es bien un adulticida contra insectos o bien reguladores de crecimiento de insectos.
- 40 18. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 15, que comprende una cantidad parasitocida eficaz de un endoparasitocida o endectocida seleccionado del grupo que consiste en lactonas macrocíclicas, benzimidazoles, probenzimidazoles, imidazotiazoles, tetrahidropirimidinas, organofosfatos y piperazinas.
19. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 18, que comprende una cantidad eficaz de una lactona macrocíclica natural o químicamente modificada de fórmula (I)

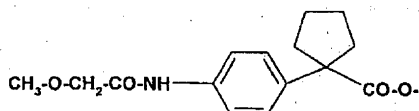


en la que X es -C(H)(OH)-; -C(O)-; o -C(=N-OH)-; Y es -C(H2)-; =C(H)-; -C(H)(OH)-; o -C(=N-OCH3)-; R₁ es hidrógeno o uno de los radicales



- 5 R₄ es hidroxilo, -NH-CH₃ o -NH-OCH₃; R₂ es 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 con hidroxilo o con 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 forma de una sal fisiológicamente aceptable.
- 10

20. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 19, en la que la lactona macrocíclica es un compuesto de fórmula (I) en la que 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.

- 15 21. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 19, en la que la lactona macrocíclica se selecciona del grupo que consiste en avermectinas, milbemicinas y derivados de las mismas, en forma libre o en forma de una sal fisiológicamente aceptable.
22. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 21, en la que la lactona macrocíclica se selecciona del grupo que consiste en Ivermectina, Doramectina, Moxidectina, Selamectina, Emamectina, Eprinomectina, Milbemectina, Abamectina, Oxima de milbemicina, Nemadectina, y un derivado de las mismas, en forma libre o en forma de una sal fisiológicamente aceptable.
- 20 23. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 18, que comprende una cantidad eficaz de una lactona macrocíclica en combinación con una cantidad eficaz de un antihelmíntico seleccionado del grupo que consiste en Albendazol, Clorsulona, Cidectina, Dietilcarbamazina, Febantel, Fenbendazol, Haloxona, Levamisol, Mebendazol, Morantel, Oxiclozanida, Oxibendazol, Oxfendazol, Oxamniquina, Pirantel, Piperazina, Praziquantel, Tiabendazol, Tetrakisol, Triclorfon, Tiabendazol y un derivado de los mismos.
- 25 24. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 18, que comprende adicionalmente una cantidad eficaz de un insecticida, acaricida o un insecticida y un acaricida.
- 30 25. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una cantidad eficaz de oxima de milbemicina y praziquantel.
26. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una cantidad eficaz de lufenurona, praziquantel y oxima de milbemicina.

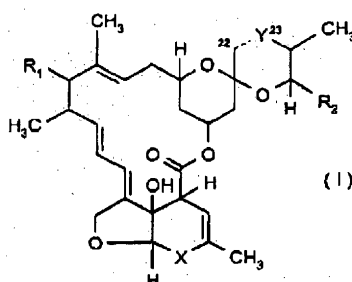
27. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una cantidad eficaz de ciclosporina.
28. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una cantidad eficaz de un antimicrobiano seleccionado del grupo que consiste en una penicilina, tetraciclina, sulfonamida, cefalosporina, cefamicina, aminoglucósido, trimetoprima, dimetridazol, eritromicina, frameticina, fruazolidona, pleuromutilina, estreptomycinina y un compuesto que es activo contra los protozoos.
29. Una composición veterinaria masticable de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una cantidad eficaz del compuesto que es activo contra problemas del comportamiento incluyendo la ansiedad a la separación o náuseas de perros y gatos.
30. Procedimiento de producción de una composición veterinaria masticable dúctil altamente apetitosa de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende (i) suministrar la tolva de una extrusora con una cantidad eficaz de uno o más principios que son activos contra plagas de animales, patógenos o enfermedades de animales; saborizante de carne; almidón parcialmente gelatinizado; un emoliente; y hasta un 9 % (p/p) de agua, (ii) enfriar constantemente la mezcla de principios activos y vehículos de tal manera que la temperatura del extruido que sale de la boquilla de la extrusora durante el procedimiento completo de extrusión en ningún momento excede 40 °C, (iii) presionar el extruido a través de una matriz, lo que es decisivo para la forma del producto masticable, y (iv) cortar el extruido que sale de la extrusora en piezas iguales.
31. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 30, en el que la tolva de la extrusora se suministra continua y simultáneamente con la pre-mezcla (1) y pre-mezcla (2), en el que la pre-mezcla (1) consiste en una mezcla homogenizada de uno o más principios activos y almidón parcialmente gelatinizado, y la pre-mezcla (2) consiste en una mezcla homogenizada de saborizante de carne, un emoliente y opcionalmente de un vehículo seleccionado del grupo que consiste en un edulcorante, un emoliente, un antioxidante, un agente colorante y cloruro sódico.
32. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 30, en el que la extrusora se enfría por debajo de temperatura ambiente.
33. Uso de (A) una cantidad eficaz de uno o más principios que son activos contra plagas de animales, patógenos o enfermedades de animales; (B) saborizante de carne; (C) almidón parcialmente gelatinizado; (D) un emoliente; (E) hasta un 9 % de agua; y un principio activo adecuado para combatir las plagas de 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 comprende del 20 al 30 % (p/p) de un saborizante natural de carne.
35. Uso de acuerdo con la reivindicación 34, en el que el saborizante natural de carne comprende del 20 al 55 % (p/p) de grasa.
36. Uso de acuerdo con la reivindicación 33, que comprende del 25 al 70 % (p/p) de almidón parcialmente gelatinizado.
37. Uso de acuerdo con la reivindicación 36, en el que el almidón parcialmente gelatinizado comprende del 12 al 17 % (p/p) de almidón gelatinizado.
38. Uso de acuerdo con la reivindicación 33, que comprende del 10 al 20 % (p/p) de un emoliente, en base al peso del almidón parcialmente gelatinizado.
39. Uso de acuerdo con la reivindicación 37, en el que el emoliente se selecciona del grupo que consiste en glicerol, polietilenglicol y polipropilenglicol.
40. Uso de acuerdo con la reivindicación 33, que comprende del 3 al 7 % (p/p) de agua.
41. Uso de acuerdo con la reivindicación 33, en el que las plagas de animales son parásitos externos de animales o parásitos internos de animales o ambos.
42. Uso de acuerdo con la reivindicación 33, que comprende del 1 al 10 % (p/p) de un edulcorante.
43. Uso de acuerdo con la reivindicación 33, que comprende del 0 al 3,5 % (p/p) de un antioxidante.
44. Uso de acuerdo con la reivindicación 33, que comprende del 0 al 5 % (p/p) de un agente colorante.
45. Uso de acuerdo con la reivindicación 33, que comprende del 0 al 4 % (p/p) de cloruro sódico.
46. Uso de acuerdo con la reivindicación 33, que comprende una cantidad parasitocida eficaz de un ectoparasitocida, un endoparasitocida, un endectocida o de una combinación de un parasitocida seleccionado del grupo que consiste en un ectoparasitocida, un endoparasitocida y un endectocida.

47. Uso de acuerdo con la reivindicación 33, en el que el ectoparasitida es activo contra insectos, miembros del orden *Acarina* o insectos y miembros del orden *Acarina*.

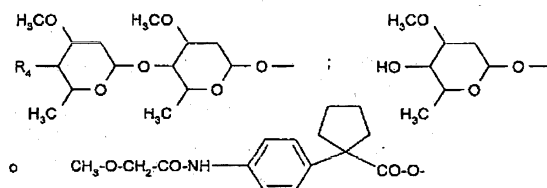
48. Uso de acuerdo con la reivindicación 33, en el que el ectoparasitida es un insecticida el cual es bien un adulticida de insectos o bien reguladores de crecimiento de insectos.

5 49. Uso de acuerdo con la reivindicación 33, que comprende una cantidad parasitida eficaz de un endoparasitida o endecticida seleccionado del grupo que consiste en lactonas macrocíclicas, benzimidazoles, pro-benzimidazoles, imidazotiazoles, tetrahidropirimidinas, organofosfatos y piperazinas.

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

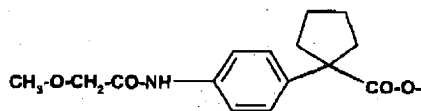


10 en la que X es -C(H)(OH)-; -C(O)-; o -C(=N-OH)-; Y es -C(H₂)-; =C(H)-; -C(H)(OH)-; o -C(=N-OCH₃)-; R₁ es hidrógeno o uno de los radicales



15 R₄ es 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 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 con hidroxilo o con 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 forma de una sal fisiológicamente aceptable.

20 51. Uso de acuerdo con la reivindicación 50, en el que la lactona macrocíclica es un compuesto de fórmula (I) en la que 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.

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

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

54. Uso de acuerdo con la reivindicación 46, que comprende una cantidad eficaz de una lactona macrocíclica en combinación con una cantidad eficaz de un antihelmíntico seleccionado del grupo que consiste en Albendazol, Clorsulona, Cidectina, Dietilcarbamazina, Febantel, Fenbendazol, Haloxona, Levamisol, Mebendazol, Morantel, Oxiclozanida, Oxibendazol, Oxfendazol, Oxfendazol, Oxamniquina, Pirantel, Piperazina, Praziquantel, Tiabendazol, Tetraclorfona, Tiabendazol y un derivado de los mismos.

55. Uso de acuerdo con la reivindicación 46, que comprende además de un endoparasitocida o un endectocida una cantidad eficaz de un insectocida, acaricida o un insectocida y un acaricida.
56. Uso de acuerdo con la reivindicación 33, que comprende una cantidad eficaz de oxima de milbemicina y praziquantel.
- 5 57. Uso de acuerdo con la reivindicación 33, que comprende una cantidad eficaz de lufenurona, praziquantel y oxima de milbemicina.
58. Uso de acuerdo con la reivindicación 33, que comprende una cantidad eficaz de ciclosporina.
59. Uso de acuerdo con la reivindicación 33, que comprende una cantidad eficaz de un antimicrobiano seleccionado del grupo que consiste en una penicilina, tetraciclina, sulfonamida, cefalosporina, cefamicina, aminoglucósido, trimetoprima, dimetridazol, eritromicina, frameticina, fruazolidona, pleuromutilina, estreptomina y un compuesto que es activo contra los protozoos.
- 10 60. Uso de acuerdo con la reivindicación 33, que comprende una cantidad eficaz de compuesto que es activo contra los problemas del comportamiento incluyendo ansiedad a la separación o náuseas de perros y gatos.