



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 395**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/065** (2006.01)  
**A61K 9/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07751014 .7**  
96 Fecha de presentación : **16.02.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2007367**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.12.2008**

54 Título: **Premezcla alimentaria medicamentosa que comprende hidrocloreuro de clortetraciclina.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.04.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.04.2011**

73 Titular/es: **ALPHARMA, Inc.**  
**One Executive Way**  
**Fort Lee, New Jersey 07024, US**  
**ALPHARMA, L.L.C.**

72 Inventor/es: **Cornez, Robert;**  
**Holmes, Steven y**  
**Van Malcot, Dirk**

74 Agente: **Curell Aguila, Marcelino**

ES 2 356 395 T3

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

## DESCRIPCIÓN

### ANTECEDENTES

5 Los antibióticos, tales como las tetraciclinas, se utilizan como estimulantes del crecimiento y estimulantes de la eficiencia de alimentación en animales tales como aves de corral y ganado, y para el control terapéutico y profiláctico de enfermedades en animales tales como aves de corral y ganado, peces, animales domésticos, y similares. Dichos antibióticos se formulan típicamente en una premezcla alimentaria animal medicamentosa o en un suplemento alimentario animal que contiene el antibiótico y un portador o diluyente comestible. Dichas premezclas o suplementos alimentarios animales pueden mezclarse a continuación con una cantidad suficiente de un producto alimenticio animal apropiado (por ejemplo para vacas, aves de corral, peces, animales domésticos y/o otros animales), proporcionando una formulación alimentaria animal final que presenta el nivel deseado de antibiótico en el alimento.

10 Las premezclas alimentarias animales que contienen clortetraciclina típicas de la técnica anterior se preparan mediante la fermentación y la deshidratación normales de la harina de micelio, que se añade directamente a la premezcla alimentaria. El *Streptomyces aureofaciens* es un organismo microbiano fuente para la clortetraciclina. Bajo procedimientos normales de fermentación y deshidratación, se han producido premezclas alimentarias que comprenden aproximadamente 20% en peso o menos de clortetraciclina. La patente US nº 6.844.006 describe premezclas alimentarias animales que contienen más de 35% en peso de clortetraciclina producidas utilizando un nuevo procedimiento de fermentación en el que también se añade directamente clortetraciclina procedente de un producto de fermentación.

15 Otro problema con las premezclas alimentarias animales con tetraciclina (por ejemplo clortetraciclina) anteriores consiste en la estabilidad de la tetraciclina en estas premezclas. Debido a que las tetraciclinas son solubles en agua, existe un problema intrínseco de estabilidad en los alimentos acabados que contienen humedades de 10% o superiores. La mayor actividad de agua (presión de vapor relativa) del pienso en comparación con la tetraciclina conduce a un incremento inevitable de la humedad de la mayoría de formulaciones.

20 La patente US nº 6.773.717 B1 da a conocer composiciones alimentarias animales que contienen clortetraciclina y procedimientos para la preparación de las mismas. La composición puede ser producida en forma de gránulos y puede contener ligantes y portadores. Sin embargo, enseña la provisión de composiciones alimentarias animales que comprenden clortetraciclina en la forma de base libre con el fin de mejorar su estabilidad.

25 El documento US nº 2.962.378 A da a conocer la suplementación de una dieta con hidrocloreuro de clortetraciclina.

30 El documento US nº 3.531.568 A da a conocer una composición potable que comprende una combinación de un antibiótico tetraciclina, particularmente hidrocloreuro de clortetraciclina, con iones sulfato para potenciar la absorción del antibiótico.

De esta manera, sigue existiendo una necesidad de premezclas alimentarias animales alternativas que comprendan las tetraciclinas.

### BREVE SUMARIO

35 Las desventajas descritas anteriormente y otras resultan aliviadas mediante una composición de premezcla alimentaria medicamentosa que comprende entre 15% en peso y 65% en peso de un hidrocloreuro de clortetraciclina farmacéuticamente aceptable, entre 20% en peso y 85% en peso de un portador, y entre 0,1% en peso y 10% en peso de un ligante, en la que todas las cantidades se basan en el peso total de la premezcla alimentaria medicamentosa. También se encuentra comprendida una composición alimentaria animal que comprende una cantidad efectiva de la premezcla alimentaria medicamentosa.

40 En una forma de realización, se encuentra comprendida la utilización de un hidrocloreuro de clortetraciclina en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de las infecciones microbianas en animales. El medicamento comprende entre 15% en peso y 65% en peso de un hidrocloreuro de clortetraciclina farmacéuticamente aceptable, entre 20% en peso y 85% en peso de un portador, y entre 0,1% en peso y 10% en peso de un ligante, en la que todas las cantidades se basan en el peso total del medicamento.

45 En otra forma de realización, un procedimiento para preparar una premezcla alimentaria medicamentosa que comprende formar una mezcla que comprende entre 15% en peso y 65% en peso de un hidrocloreuro de clortetraciclina farmacéuticamente aceptable, entre 20% en peso y 85% en peso de un portador, entre 0,1% en peso y 10% en peso de un ligante, en la que todas las cantidades se basan en el peso total de la premezcla alimentaria medicamentosa, y granular la mezcla para formar un granulado.

50 Todavía en otra forma de realización, una premezcla alimentaria medicamentosa comprende entre 15% en peso y 65% en peso de un hidrocloreuro de tetraciclina farmacéuticamente aceptable, entre 20% en peso y 85% en peso de un portador, y entre 0,1% en peso y 10% en peso de un ligante, en la que todas las cantidades se basan en el peso

total del suplemento alimentario animal, y en la que la premezcla alimentaria animal se encuentra en forma de un granulado y presenta un pH de entre 3 y 4.

Las características descritas anteriormente y otras serán apreciadas y resultarán evidentes por el experto en la materia a partir de la descripción detallada siguiente y de la reivindicaciones adjuntas.

## 5 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

La figura 1 representa las vías de degradación de la clortetraciclina.

### **DESCRIPCIÓN DETALLADA**

10 Se dan a conocer en la presente memoria premezclas alimentarias medicamentosas que comprenden tetraciclina farmacéuticamente aceptable (por ejemplo hidrocloreuro de clortetraciclina), un ligante y un portador. La expresión "premezcla alimentaria medicamentosa" se refiere a una composición que resulta adecuada para la incorporación en la dieta de un animal mediante la incorporación en el alimento y/o agua del animal. En una forma de realización, la premezcla alimentaria medicamentosa se encuentra en la forma de un granulado. Las premezclas alimentarias medicamentosas también se denominan composiciones de "suplemento" alimentario y composiciones de "aditivo alimentario".

15 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "tetraciclina" incluye tetraciclina, clortetraciclina, oxitetraciclina, doxiciclina, demeclociclina, limeciclina, meclociclina, metaciclina, minociclina, rolitetraciclina y combinaciones que comprenden una o más de las tetraciclinas mencionadas anteriormente. Se encuentran comprendidos en el término tetraciclina las sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados del compuesto libre y las combinaciones que comprenden una o más de las tetraciclinas mencionadas anteriormente. En una forma de realización, la tetraciclina es el hidrocloreuro de clortetraciclina.

20 Debido a que el hidrocloreuro de clortetraciclina es el estándar de referencia para los materiales de grado alimentario de clortetraciclina, todas las concentraciones y porcentajes de clortetraciclina indicados en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, se calculan como el equivalente hidrocloreuro, con independencia de la forma presente (por ejemplo la base libre, complejos o sales aparte del hidrocloreuro, etc.).

25 La directiva 2001/82EC del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece el código comunitario sobre los productos medicinales veterinarios - anexo 1.C, describe el control de las materias primas. En particular la sección 1.1 se refiere a las materias primas comprendidas en las farmacopeas, que establece en parte "Los monográficos de la Farmacopea europea (EP) resultarán aplicables a todas las sustancias que aparecen en la misma". La expresión "farmacéuticamente aceptable" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a una tetraciclina (por ejemplo hidrocloreuro de clortetraciclina) tal como se encuentra comprendida en la Farmacopea europea, por ejemplo la quinta edición de la Farmacopea europea. En una forma de realización, el hidrocloreuro de clortetraciclina farmacéuticamente aceptable comprende un mínimo de 89,5% en peso de hidrocloreuro de clortetraciclina anhidra y un máximo de 8% en peso de tetraciclina anhidra, con un 94% a 102% en peso de suma de hidrocloreuro de clortetraciclina anhidra e hidrocloreuro de tetraciclina anhidra.

35 Las premezclas alimentarias medicamentosas mencionadas en la presente memoria pueden distinguirse de las premezclas medicamentosas con tetraciclina de la técnica anterior en que las premezclas alimentarias medicamentosas de la presente memoria comprenden tetraciclina farmacéuticamente aceptable. El hidrocloreuro de clortetraciclina farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, se prepara típicamente mediante purificación química del hidrocloreuro de clortetraciclina producido mediante fermentación, típicamente por *Streptomyces aureofaciens*. Las premezclas alimentarias medicamentosas con clortetraciclina de la técnica anterior contienen hidrocloreuro de clortetraciclina en forma de un producto de fermentación crudo, tal como el producido mediante deshidratación del micelio molido. De esta manera, la clortetraciclina farmacéuticamente aceptable se produce mediante purificación química. En una forma de realización, el hidrocloreuro de clortetraciclina no es producido por organismos genéticamente modificados.

45 La tetraciclina farmacéuticamente aceptable (por ejemplo el hidrocloreuro de clortetraciclina) comprende entre 15% en peso y 65% en peso del peso total de la premezcla alimentaria medicamentosa, específicamente entre 20% en peso y 65% en peso del peso total de la premezcla alimentaria medicamentosa, más específicamente entre 25% en peso y 65% en peso de la premezcla alimentaria medicamentosa, y más específicamente entre 25% en peso y 60% en peso de la premezcla alimentaria medicamentosa.

50 La premezcla alimentaria medicamentosa comprende asimismo un ligante. El término "ligante" es bien conocido por el experto en la materia como un agente que mantiene juntos los componentes de la formulación. Los ligantes adecuados comprenden, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, gelatina, polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico, éter polivinílico, hidroxipropilcelulosa, alginato potásico, alginato sódico, etilcelulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, tal como almidón de maíz parcialmente pregelatinizado y combinaciones que comprenden uno o más de los ligantes mencionados anteriormente. En una forma de realización, el ligante comprende la carboximetilcelulosa sódica.

El ligante comprende entre 0,1% en peso y 10% en peso del peso total de la premezcla alimentaria medicamentosa, específicamente entre 0,2% en peso y 5% en peso de la premezcla alimentaria medicamentosa.

5 La premezcla alimentaria medicamentosa comprende asimismo un portador. Entre los portadores adecuados se incluyen, por ejemplo, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, manitol, sorbitol, carbonato de calcio, y combinaciones que comprenden uno o más de los portadores anteriormente indicados. En una forma de realización, el portador comprende sulfato de calcio.

El portador comprende entre 20% en peso y 85% en peso del peso total de la premezcla alimentaria medicamentosa, específicamente entre 30% en peso y 75% en peso de la premezcla alimentaria medicamentosa.

10 La premezcla alimentaria medicamentosa comprende opcionalmente un regulador del pH. En algunas formas de realización, el portador (por ejemplo sulfato de calcio) resulta suficiente para mantener el pH de la composición, aunque resulta posible añadir un regulador de pH adicional. Los reguladores del pH adecuados comprenden ácidos y bases adecuados para ajustar el pH al nivel deseado. En una forma de realización, el regulador del pH comprende una base, tal como un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, incluyendo hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, y combinaciones que comprenden uno o más de los reguladores del pH mencionados anteriormente.

15 El regulador del pH comprende entre 0% en peso y 5% en peso del peso total de la premezcla alimentaria medicamentosa, específicamente entre 0,1% en peso y 2% en peso de la premezcla alimentaria medicamentosa.

La premezcla alimentaria medicamentosa puede comprender aditivos adicionales, tales como rellenos, lubricantes, desintegrantes y combinaciones de los mismos.

20 En una forma de realización, el pH de la premezcla alimentaria medicamentosa se encuentra comprendido entre 3 y 4 con el fin de evitar una degradación significativa hacia degradantes con perfiles de toxicidad conocidos, tales como las formas anhidro o iso de la tetraciclina. Resultó inesperado que un pH tan bajo pudiese proporcionar una premezcla alimentaria medicamentosa con clortetraciclina que presentase una estabilidad excepcional.

25 La tetraciclina, el portador, el ligante y el regulador del pH opcional farmacéuticamente aceptables se combinan para formar la premezcla alimentaria medicamentosa. En una forma de realización, la premezcla alimentaria medicamentosa es una composición multiparticulada. El término "multiparticulado" está destinado a hacer referencia en sentido amplio a partículas pequeñas con independencia de su composición o modo en el que se han formado. Las partículas presentan generalmente un diámetro medio de entre aproximadamente 40 y aproximadamente 3.000  $\mu\text{m}$ , específicamente entre aproximadamente 30 y aproximadamente 1.000  $\mu\text{m}$ .

30 En una forma de realización, la tetraciclina, portador y ligante se granulan para formar la premezcla alimentaria medicamentosa. Entre las ventajas de una formulación granular se incluyen una estabilidad más alta debido al aislamiento físico de la tetraciclina respecto al ambiente, una estabilidad más alta debido a la protección química debida al portador, una mejor miscibilidad debido a los tamaños de partícula equivalentes de alimento y producto, menor riesgo de contaminación entre muestras o cruzada con otros alimentos producidos en la misma planta, menores riesgos sanitarios para los manipuladores del producto, y mejores propiedades mecánicas, tales como la fluidez.

35 La granulación es un procedimiento por el que se convierten partícula relativamente pequeñas en partículas granulares más grandes. En la granulación húmeda, se utiliza un líquido para incrementar las fuerzas intermoleculares entre partículas, conduciendo a una mejora de la integridad granular, a la que se hace referencia como "resistencia" del gránulo. Los ejemplos de líquidos que se ha encontrado que resultan líquidos de granulación húmeda efectivos comprenden agua, etanol, alcohol isopropílico y acetona. En una forma de realización, el líquido de granulación húmeda es agua a pH 7 o superior.

En un procedimiento de granulado ejemplificativo, los componentes de la premezcla alimentaria medicamentosa se forman en una mezcla y la mezcla se granula para formar el granulado.

45 Pueden utilizarse varios tipos de procedimientos de granulado húmedo para formar multiparticulados que contienen tetraciclina. Los ejemplos comprenden la granulación en lecho fluido, la granulación rotatoria y los mezcladores de alto cizallamiento. En la granulación en lecho fluido, se utiliza aire para agitar o "fluidificar" las partículas de clortetraciclina y/o portador en una cámara de fluidización. A continuación, se pulveriza el líquido en este lecho fluidizado, formando los gránulos. En la granulación rotatoria, unos discos horizontales giran a alta velocidad formando un "cordón" en rotación de tetraciclina y/o de partículas de portador en las paredes del recipiente de granulación. Se pulveriza líquido dentro de este cordón, formando los gránulos. Los mezcladores de alto cizallamiento contienen un agitador o impulsor para mezclar las partículas de clortetraciclina y/o el portador. El líquido se pulveriza en el lecho móvil de partículas formando los gránulos. En estos procedimientos, el líquido comprende preferentemente el ligante y regulador de pH opcional. También en estos procedimientos, la totalidad o una parte del portador puede disolverse en el líquido antes de la pulverización del líquido sobre las partículas. De esta manera, en estos procedimientos, las etapas de formar la mezcla líquida y de formar las partículas a partir de la mezcla líquida se producen simultáneamente.

55 En otra forma de realización, las partículas se forman mediante extrusión de la mezcla líquida en una masa sólida, seguido de la esferización o molienda de la masa. En este procedimiento, la mezcla líquida, que se encuentra en

forma de una suspensión plástica similar a una pasta, se extruye a través de una placa perforada o matriz para formar una masa sólida, con frecuencia en forma de barras sólidas alargadas. Esta masa sólida se muele a continuación para formar los multiparticulados. En una forma de realización, la masa sólida se sitúa, con o sin una etapa de secado previa, sobre un disco giratorio que presenta salientes que rompen el material en esferas multiparticuladas, esferoides o barras redondeadas. Los multiparticulados así formados se secan a continuación para eliminar cualquier líquido remanente. Este procedimiento en ocasiones se denomina en las técnicas farmacéuticas procedimiento de extrusión/esferización.

Tras formar las partículas, se extrae una parte del líquido, típicamente en una etapa de secado, formando de esta manera los multiparticulados. Preferentemente, por lo menos se extrae 80% del líquido de las partículas, más preferentemente por lo menos 90%, y todavía más preferentemente se extrae por lo menos 95% del líquido de las partículas durante la etapa de secado.

Los multiparticulados también pueden prepararse mediante un procedimiento de granulado que comprende las etapas que consisten en: (a) formar una mezcla sólida que comprende tetraciclina, un portador, un ligante, y opcionalmente un regulador del pH, y (b) granular la mezcla sólida para formar multiparticulados. Los ejemplos de dichos procedimientos de granulado comprenden la granulación seca y la granulación en fundido, ambas bien conocidas en la técnica.

Un ejemplo de un procedimiento de granulación seca es la compactación con rodillos. En los procedimientos de compactación con rodillos, se comprime la mezcla sólida entre rodillos. Los rodillos pueden estar concebidos de manera que el material comprimido resultante se encuentre en forma de pequeñas perlas o microgránulos del diámetro deseado. Alternativamente, el material comprimido se encuentra en forma de una cinta que puede molerse para formar multiparticulados utilizando procedimientos bien conocidos en la técnica.

En los procedimientos de granulación en fundido, la mezcla sólida se alimenta a un granulador que presenta la capacidad de calentamiento o de fusión del portador. Entre los equipos adecuados para la utilización en este procedimiento se incluyen los granuladores de alto cizallamiento y los extrusores de husillo único o de múltiples husillos, tales como los mencionados anteriormente para los procedimientos de fusión-congelación. En los procedimientos de granulación en fundido, la mezcla sólida se introduce en el granulador y se calienta hasta que la mezcla sólida se aglomera. A continuación, la mezcla sólida se amasa o se mezcla hasta alcanzar el tamaño de partícula deseado. Los gránulos formados de esta manera se enfrían a continuación, se extraen del granulador y se tamizan para obtener el tamaño de partícula deseado. Los gránulos así formados se enfrían a continuación, se extraen del granulador y se tamizan para obtener la fracción de tamaño deseada, formando así los multiparticulados.

En una forma de realización, las premezclas alimentarias medicamentosas se mezclan con un producto alimenticio para producir un producto alimentario acabado completo o suplementario medicamentoso. Los animales a los que pueden administrarse las premezclas alimentarias medicamentosas comprenden animales domésticos o de compañía, y animales de rancho o granja u otros animales de ganado, tales como animales criados como fuente de alimento o con otro propósito comercial. Estos animales comprenden de manera no limitativa, ganado, ovejas, caballos, cerdos, búfalos, cabras, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, visones, peces y aves de corral (incluyendo las aves ponedoras o comestibles, tales como pollos, pavos, gansos, patos, codornices, faisanes, etc.), y similares.

En una forma de realización, se prepara una composición alimentaria animal medicamentosa mediante la adición de una premezcla alimentaria medicamentosa a un pienso animal. La premezcla alimentaria medicamentosa puede añadirse al pienso de varias maneras. La premezcla alimentaria medicamentosa que contiene una cantidad dada de clortetraciclina puede añadirse a una cantidad dada de alimento y mezclarse o fusionarse para proporcionar una composición alimentaria medicamentosa sustancialmente homogénea. Pueden prepararse grandes lotes de alimento de este modo para tratar un gran número de animales. Alternativamente, pueden prepararse lotes de alimento que contienen alimento para un solo animal o puede prepararse una sola harina mezclando una cantidad predeterminada de premezcla alimentaria medicamentosa con el alimento animal o mediante la adición de una cantidad predeterminada de premezcla al alimento de un animal en forma de cobertura en la superficie.

Los productos alimenticios preparados para animales tales como vacas, cerdos y aves de corral habitualmente se proporcionan en forma de microgránulos o material particulado similar. Los microgránulos se preparan típicamente mediante combinación de una base cereal con ingredientes tales como aceite y proteínas, acondicionando con vapor la mezcla (por ejemplo a 70°C durante 5 minutos), extruyendo a través de una matriz circular (típicamente de entre 2 y 15 mm de diámetro), cortando en segmentos de tamaño apropiado (por ejemplo de entre 5 y 20 mm) y secando. Los microgránulos acabados generalmente presentan una forma cilíndrica y una superficie relativamente lisa.

Mediante la modificación de la cantidad de premezcla alimentaria medicamentosa añadida al pienso animal, puede ajustarse la concentración del ingrediente activo en la mezcla alimentaria medicamentosa final con el fin de satisfacer las necesidades particulares, y puede estar comprendida en un amplio intervalo. Se añade al pienso una cantidad efectiva de la premezcla alimentaria medicamentosa. La concentración mínima debe permitir alcanzar el resultado deseado (terapéutico, profiláctico, estimulación del crecimiento, etc.). La concentración máxima debe evitar cualquier efecto secundario no deseable tras la ingestión de las raciones de alimento por el animal. Dentro de dichas limitaciones, el profesional regulará normalmente las cantidades específicas del ingrediente activo según la potencia de la premezcla alimentaria medicamentosa y los niveles de dosificación recomendados habitualmente para el ingrediente

5 activo. El profesional generalmente considerará varios factores, tales como la especie animal bajo tratamiento, la edad o estadio de desarrollo del animal, la frecuencia de administración, si la composición se administra terapéutica o profilácticamente, y el grado buscado de resultados antimicrobianos, la gravedad de cualquier enfermedad bajo tratamiento, y otros. La selección de dosis y regímenes de dosificación se lleva a cabo generalmente de modo rutinario por expertos en la materia de la medicina veterinaria, cría y nutrición animal, y similares. De acuerdo con lo anterior, las indicaciones y niveles de dosificación se proporcionan en la presente memoria únicamente a título ejemplificativo e ilustrativo, y no limitativos de la presente invención según las reivindicaciones.

10 La premezcla alimentaria medicamentosa puede, en dicho caso, mezclarse con piensos o con agua potable. Las concentraciones de tetraciclina en los piensos o en el agua potable pueden estar comprendidas en determinados límites. Las concentraciones de clortetraciclina en general son de entre 5 y 2.000 ppm, específicamente de entre 10 y 1.000 ppm, y más específicamente de entre 10 y 500 ppm en el pienso o en el agua potable.

El procedimiento de tratamiento también puede extenderse a otros procedimientos para tratar y alimentar animales. De esta manera, por ejemplo, la premezcla alimentaria medicamentosa puede combinarse con otras sustancias activas, tales como, por ejemplo, con otros agentes anticoccidiales.

15 En una forma de realización, un procedimiento para combatir la infección microbiana en animales, tales como cerdos, en el que se administran oralmente ad libitum premezclas alimentarias medicamentosas, y en particular como pienso o por medio de agua de bebida.

20 En otra forma de realización, están comprendidos los procedimientos para mejorar la estabilidad de las premezclas alimentarias medicamentosas con tetraciclina. Las tetraciclinas se degradan, por ejemplo, por la epimerización reversible a la menos activa 4-epitetraciclina. El grado de epimerización depende del pH, y es mayor a un pH de aproximadamente 3. La tasa de epimerización resulta asimismo afectada por la temperatura y por la presencia de iones fosfato o citrato. Otras vías de degradación comprenden la anhidratación y la isomerización, que resultan típicamente importantes fuera del intervalo de pH de 2,5 a 5. La figura 1 ilustra diversas vías de degradación de la tetraciclina.

25 Inesperadamente, se ha descubierto que la estabilidad de la premezcla alimentaria medicamentosa con tetraciclina resulta mejorada por el ajuste del pH de la premezcla de 3 a 4. A un pH de entre 3 y 4, la premezcla se encuentra en un intervalo en el que la degradación de la tetraciclina presenta un riesgo elevado, aunque con una vía predominante que evita la degradación a componentes potencialmente tóxicos.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los ejemplos no limitativos siguientes.

### 30 EJEMPLOS

#### Preparación de premezcla alimentaria medicamentosa con 25% de clortetraciclina

Etapa nº 1: pesaje de las materias primas. El suplemento alimentario animal con 25% de clortetraciclina se formuló mediante la utilización de hidrocloreuro de clortetraciclina, sulfato de calcio dihidrato y carboximetilcelulosa sódica.

35 Etapa nº 2: mezcla. Las materias primas, que habían sido pesadas, se descargaron en un mezclador horizontal de bandas. La carga nominal es de 1 tonelada métrica. El mezclador se posicionó en celdas de carga, y se midió y se registró el peso real.

La secuencia de adición de las materias primas al mezclador fue la siguiente:

Sulfato de calcio dihidrato: 40% del tamaño del lote

40 Hidrocloreuro de clortetraciclina: 25% (p/p) del tamaño del lote

Carboximetilcelulosa sódica: 3% del tamaño del lote

Sulfato de calcio dihidrato: hasta 100% del tamaño del lote

El tiempo de mezcla fue de 20 minutos a una velocidad de mezcla de 16 rpm.

45 Etapa nº 3: granulación. Tras la fusión, la mezcla de polvos se transfirió a una tolva. La tolva alimentaba gradualmente la unidad de "granulación de alto cizallamiento" (HSG). El granulador procesaba una cantidad secuencial relativamente reducida de material (aproximadamente 3 kg). La unidad HSG constaba de dos partes. La primera parte era la etapa de humectación. Se introdujo una cantidad medida de agua de calidad potable en el granulador por medio de una bomba dosificadora. La segunda parte era la etapa de granulación, en la que se forman gránulos húmedos. Los parámetros para la granulación eran controlados automáticamente por el PLC (controlador lógico programable).

Etapa nº 4: secado. A continuación, los gránulos húmedos se transfirieron a un secador de lecho fluido (secador de aire caliente). La temperatura del producto en el secador de lecho fluido se mantuvo entre 35°C y 50°C. Los parámetros para el secado eran controlados automáticamente por el PLC (controlador lógico programable).

5 Etapa nº 5: tamizado. Tras la etapa de secado, se tamizaron los gránulos secos a través de un tamiz vibratorio con el fin de conseguir el tamaño de partícula especificado. Los gránulos de tamaño excesivo (>1.180 µm) se molieron y se recogieron conjuntamente con los finos (<300 µm) en una tolva. Esta tolva alimentaba al granulador de alto cizallamiento. El producto regranulado se secó y se tamizó nuevamente.

10 Etapa nº 6: homogeneización. El producto (de tamaño de partícula dentro del intervalo) abandona el tamiz vibratorio y se recoge en una tolva hasta el final de la producción de granulación. Antes del empaquetamiento, los gránulos se homogeneizaron en un segundo mezclador durante 5 minutos.

Etapa nº 7: empaquetamiento. La etapa final tras el tamizado al final del procedimiento de fabricación es el empaquetamiento del producto acabado en bolsas de polietileno. Desde el segundo mezclador, se desplazan los gránulos sobre el embudo hasta la unidad empaquetadora.

Resultados

15 Se compararon tres lotes de premezclas alimentarias medicamentosas con 25% de clortetraciclina para su estabilidad de almacenamiento en papel y en plástico. La Tabla 1 muestra la estabilidad de diferentes lotes de premezclas alimentarias medicamentosas almacenadas en papel o plástico, como porcentaje de la clortetraciclina remanente en la formulación. Los puntos temporales fueron 1 mes (T1M), 3 meses (T3M), 9 meses (T9M), 12 meses (T12M), dieciocho meses (T18M) y 24 meses (T24M). "HR" se refiere a la humedad relativa en las condiciones de almacenamiento.

20

Tabla 1: vista general de la estabilidad de premezclas alimentarias con 25% de clortetraciclina

Empaquetamiento primario	Condiciones de almacenamiento	Punto temporal	Lote			
			Lote 1	Lote 2	Lote 3	
Papel	Inicial	Inicial	97,0	98,6	95,8	
		25°C/60% RH	T1M	99,0	98,7	97,8
	T3M		98,2	(3)	101,6	
	T9M		98,6 / 95,5	99,6 / 96,6	99,3 / 95,5	
	T12M		98,4 / 94,8	98,6 / 96,1	98,4 / 95,8	
	T18M		94,8	96,2	95,6	
	T24M		95,4	96,1	95,3	
	40°C/75% RH	T1M	94,3	97,9	96,4	
		T3M	97,2	97,4	98,4	
		T13,5M	92,6	93,0	94,0	
	30°C/60% RH	T18M	94,4	94,6	94,5	
		T24M	95,1	95,0	95,1	
	Plástico	25°C/60% RH	T1M	-	-	-
			T3M	98,0	100,6	102,5
T9M			95,4	97,5	95,8	
T12M			99,3/95,0	100,7 / 96,8	100,0 / 95,4	
T18M			94,5	95,1	95,7	
T24M			95,9	96,8	96,1	
		T1M	-	-	-	

	40°C/75% RH	T3M	97,1	96,0	99,2
		T13,5M	92,8	92,6	93,7
	30°C/60% RH	T18M	93,5	93,5	95,5
		T24M	93,8	95,1	95,4

5

Se produjeron premezclas alimentarias tanto con 10% como con 25% de hidrocóloro de clortetraciclina y se mezclaron a continuación en una composición alimentaria molida comercial o en una composición alimentaria en forma de microgránulo comercial a una concentración de 500 ppm con un mezclador orbital. Se midió la cantidad de clortetraciclina mediante análisis de HPLC.

Tabla 2: ejemplo comparativo. Resumen de resultados de recuperación y estabilidad del hidrocóloro de clortetraciclina en alimentos molidos y microgranulado para cerdos suplementados con premezcla alimentaria con 10% de clortetraciclina.

Código de lote	Tipo de producto	Recuperación media en % en diferentes puntos temporales del almacenamiento en meses			
		T=0	T=0,5	T=1	T=2
10% lote 1	Alimento molido	93,9	111,1	101,0	114,0
10% lote 2	Alimento molido	95,3	102,0	104,0	110,9
10% lote 3	Alimento molido	99,3	96,1	110,9	107,4
10% lote 1	Alimento molido (Sp)*	93,9	108,8	112,5	105,6
10% lote 2	Alimento molido (Sp)	95,3	101,6	114,5	116,2
10% lote 3	Alimento molido (Sp)	99,3	115,5	92,9	100,0
10% lote 1	Alimento microgranulado	86,8	79,5	73,4	68,0
10% lote 2	Alimento microgranulado	93,0	85,8	81,6	75,0
10% lote 1	Alimento microgranulado	91,1	80,5	76,7	66,2



Tabla 3: resumen de resultados de recuperación y estabilidad del hidrocóloruro de clortetraciclina en alimentos molidos y microgranulados para cerdos suplementados con premezcla alimentaria con 25% de clortetraciclina

Código de lote	Alimento	Puntos temporales de almacenamiento a 25°C y 60% de HR en meses				
		0	0,5	1	2	3
25% lote 1	Alimento molido	95,2	101,6	97,9	101,0	106,0
25% lote 2	Alimento molido	100,4	106,0	100,8	92,0	102,5
25% lote 3	Alimento molido	111,3	98,5	110,1	96,7	106,9
Promedio de alimentos molidos		102,3	102,1	103,0	96,6	105,1
25% lote 1	Alimento microgranulado	85,6	87,9	84,9	87,1	74,2
25% lote 2	Alimento microgranulado	88,9	89,8	88,0	82,1	75,3
25% lote 3	Alimento microgranulado	102,4	89,6	99,6	83,1	79,9
Promedio de alimentos microgranulados		92,3	89,1	90,8	84,1	76,5

5 Las Tablas 2 y 3 resumen la estabilidad de la premezcla alimentaria con 10% de clortetraciclina en comparación con el 25% en diferentes tipos de alimento: molido y microgránulos. Las premezclas con 10% y 25% de hidrocóloruro de clortetraciclina funcionan bien en el alimento molido, pero los resultados son variables en los microgránulos. Mientras que la composición con 10% fracasa completamente en T2M (un fracaso es un porcentaje inferior al 75%), se obtienen resultados aceptables en T3M para el suplemento con 25%.

10 Se dan a conocer en la presente memoria composiciones alimentarias animales con clortetraciclina que comprenden hidrocóloruro de clortetraciclina farmacéuticamente aceptable. Las composiciones presentan la ventaja de cumplir la legislación de la EU según la Directiva 2001/82EC del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece el código comunitario sobre los productos medicinales veterinarios - Anexo 1.C. Otras ventajas comprenden la estabilidad de almacenamiento, la estabilidad en el alimento, la seguridad para tanto el animal como el consumidor, y una disponibilidad mejorada para el animal. Además, la utilización de una formulación granulada proporciona tanto comodidad para el usuario como seguridad para el consumidor.

15

**REIVINDICACIONES**

1. Premezcla alimentaria medicamentosa, que comprende:  
15% en peso a 65% en peso de un hidrocloreto de clortetraciclina farmacéuticamente aceptable,  
20% en peso a 85% en peso de un portador, y  
5 0,1% en peso a 10% en peso de un ligante,  
en la que todas las cantidades se basan en el peso total de la premezcla alimentaria medicamentosa.
2. Premezcla alimentaria medicamentosa según la reivindicación 1, en la que el ligante comprende la carboximetilcelulosa sódica.
3. Premezcla alimentaria medicamentosa según la reivindicación 1, en la que el portador comprende sulfato  
10 de calcio.
4. Premezcla alimentaria medicamentosa según la reivindicación 1, que presenta un pH de 3 a 4.
5. Premezcla alimentaria medicamentosa según la reivindicación 1, que comprende 20% en peso a 65% en peso del hidrocloreto de clortetraciclina farmacéuticamente aceptable.
6. Premezcla alimentaria medicamentosa según la reivindicación 1, en la que el hidrocloreto de  
15 clortetraciclina farmacéuticamente aceptable comprende un mínimo de 89,5% en peso de hidrocloreto de clortetraciclina anhidra y un máximo de 8% en peso de tetraciclina anhidra, con un 94,5% a 102% en peso de hidrocloreto de clortetraciclina anhidra más hidrocloreto de tetraciclina anhidra.
7. Premezcla alimentaria medicamentosa según la reivindicación 1, en forma de una composición multiparticulada.
8. Premezcla alimentaria medicamentosa según la reivindicación 7, en la que la composición multiparticulada  
20 es un granulado.
9. Utilización de un hidrocloreto de clortetraciclina en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de infecciones microbianas en animales, en la que el medicamento comprende:  
20% en peso a 65% en peso de un hidrocloreto de clortetraciclina farmacéuticamente aceptable,  
25 20% en peso a 85% en peso de un portador, y  
0,1% en peso a 10% en peso de un ligante,  
en la que todas las cantidades se basan en el peso total del medicamento.
10. Utilización según la reivindicación 9, en la que el medicamento se administra como pienso o por medio de  
30 agua para beber.
11. Utilización según la reivindicación 9, en la que el portador comprende el sulfato de calcio.
12. Utilización según la reivindicación 9, en la que la premezcla alimentaria medicamentosa presenta un pH  
de 3 a 4.
13. Composición alimentaria animal que comprende:  
un producto alimenticio animal, y  
35 una cantidad efectiva de una premezcla alimentaria medicamentosa que comprende:  
15% en peso a 65% en peso de un hidrocloreto de clortetraciclina farmacéuticamente aceptable,  
20% en peso a 85% en peso de un portador, y  
0,1% en peso a 10% en peso de un ligante,  
en la que todas las cantidades se basan en el peso total de la premezcla alimentaria medicamentosa.
14. Composición alimentaria animal según la reivindicación 13, en la que el portador comprende el sulfato de  
40 calcio.

15. Composición alimentaria animal según la reivindicación 13, en la que la premezcla alimentaria medicamentosa presenta un pH de 3 a 4.

FIGURA 1

