

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 725**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/00** (2006.01)

**A23K 1/165** (2006.01)

**A23K 1/17** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2002 E 02776186 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 1450860**

54 Título: **Piensos para animales que incluyen principios activos**

30 Prioridad:

**05.10.2001 US 971521**

**05.10.2001 US 971518**

**05.10.2001 US 971519**

**05.10.2001 US 971520**

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

**24.01.2014**

73 Titular/es:

**RUBICON SCIENTIFIC LLC (100.0%)**

**P.O. BOX 100**

**SABETHA, KS 66534, US**

72 Inventor/es:

**HUBER, GORDON R.;**

**JONES, DAVID R.;**

**KUENZI, JOHN C.;**

**KUENZI, KEVIN D. y**

**CABRERA, FRANCISCO A.**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 439 725 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

Pienso para animales que incluyen principios activos

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

## Campo de la Invención

- 5 La presente invención trata ampliamente de productos mejorados de pienso de ración diaria para animales que incluyen pequeñas cantidades de un principio activo o fármaco, tal como una sustancia farmacéutica. Más particularmente, la invención trata de tales productos de pienso y de métodos para preparar y utilizar los productos, en donde los piensos contienen una cantidad suficiente de un principio activo o fármaco, tal como un fármaco preventivo del gusano del corazón, de modo que cuando los animales consuman los piensos, se establezcan y mantengan cantidades terapéuticamente eficaces del principio activo o fármaco en las corrientes sanguíneas de los animales. De este modo, se eliminan regímenes de dosificación convencionales, y los animales reciben cantidades apropiadas del principio activo como parte de sus dietas diarias normales.

## Descripción de la Técnica Anterior

- 15 En los últimos años ha habido un incremento significativo en la investigación animal dirigida a determinar los patrones nutricionales apropiados y también tratamientos farmacológicos eficaces para animales. Esto es cierto no solo en relación con mascotas domésticas tales como perros, gatos, pájaros y animales exóticos, sino también en cuanto a animales económicamente significativos tales como animales de granja (p. ej., caballos, ovejas y ganado bovino) y animales de zoológico de todos los tipos.

- 20 El tratamiento de animales con fármacos o principios activos requiere que estos agentes se administren de vez en cuando mediante administración oral o inyección, de modo que se puedan mantener cantidades terapéuticas de los principios activos o fármacos en las corrientes sanguíneas de los animales bien continuamente o bien al menos durante un período de tratamiento prescrito. La dosificación periódica presenta un número de dificultades. Por ejemplo, el cuidador del animal simplemente puede olvidar administrar un fármaco o principio activo dado en el momento requerido. Esto puede tener el efecto de interrumpir un protocolo de tratamiento e incluso provocar daño al animal. Por ejemplo, convencionalmente, los perros se tratan mensualmente con fármacos preventivos del gusano del corazón tales como ivermectina. Si el propietario del perro olvida administrar a tiempo el fármaco, el perro es sensible a una infección por el gusano del corazón. Otro problema asociado con la dosificación periódica de animales surge del hecho de que los animales pueden ser muy reticentes a cooperar, especialmente si el fármaco o principio activo se tiene que administrar oralmente. Cualquier propietario de un gato puede dar fe de la dificultad de persuadir a un gato doméstico de consumir un producto farmacológico.

Se puede utilizar un gran número de principios activos en el contexto de la invención, con tal de que los principios activos puedan soportar las condiciones de procesamiento del pienso y retener su potencia. Los principios activos son antibióticos, esteroides, agentes antiinflamatorios, endectocidas (p. ej., vermícidias tales como fármacos preventivos del gusano del corazón) y ectoparasiticidas (p. ej., fármacos eficaces contra pulgas y garrapatas).

- 35 La infección por el gusano del corazón es una afección endémica en ciertos animales, y especialmente mascotas domésticas tales como gatos y perros. Se ha desarrollado un número de principios activos o fármacos para el tratamiento de la infección por el gusano del corazón, tales como las avermectinas, que son una clase de lactonas macrocíclicas. Fármacos de esta clase incluyen ivermectina, selamectina, moxidectina, milbemicinoxina y eprinomectina.

- 40 La ivermectina es una medicación oral e inyectable conocida utilizada como un vermícida, preventivo del gusano del corazón y para matar ciertos ácaros (sarna). La ivermectina es una mezcla de 2,6-didesoxi-4-O-(2,6-didesoxi-3-O-metil- $\alpha$ -L-arabino-hexopiranosil)-3-O-metil- $\alpha$ -L-arabino-hexopiranosido de (10E,14E,16E,22Z)-(1R,4S,5'S,6S,6'R,8R,12S,13S,20R,21R,24S)-6'-[(S)-sec-butil]-21,24-dihidroxi-5',11,13,22-tetrametil-2-oxo-(3,7,19-trioxatetraciclo[15.6.1,1<sup>4,8</sup>.0<sup>20,24</sup>])pentacosa-10,14,16,22-tetraeno)-6-espiro-2'-(perhidropiran)-12-ilo y 2,6-didesoxi-4-O-(2,6-didesoxi-3-O-metil- $\alpha$ -L-arabino-hexopiranosil)-3-O-metil- $\alpha$ -L-arabino-hexopiranosido de (10E,14E,16E,22Z)-(1R,4S,5'S,6S,6'R,8R,12S,13S,20R,21R,24S)-21,24-dihidroxi-6'-isopropil-5',11,13,22-tetrametil-2-oxo-(3,7,19-trioxatetraciclo[15.6.1,1<sup>4,8</sup>.0<sup>20,24</sup>])pentacosa-10,14,16,22-tetraeno)-6-espiro-2'-(perhidropiran)-12-ilo CAS: n° 70288-86-7.

- 50 La selamectina se identifica como (5Z,25S)-25-ciclohexil-4'-O-des(2,6-didesoxi-3-O-metil- $\alpha$ -L-arabino-hexopiranosil)-5-desmetoxi-25-des(1-metilpropil)-22,23-dihidro-5-(hidroxiimino)avermectina A<sub>1a</sub>.

La moxidectina es espiro[11,15-metano-2H,13H,17H-furo[4,3,2-PQ][2,6]-benzodioxaciclooctadecín-13,2'[2H]piran-17-ona]-6'-[1,3-dimetil-1-butenil]-3',4',5',6',7,10,11,14,15,17a,20,20a,20b-dihidro-4'-[metoxiimino]-5',6,6,19-

tetrametil-[6R-2aE,4E,4'E,5'S\*,6R\*,6'S\*(E),8E,11R\*,13R\*,15S\*,17aR\*,20R\*,20aR\*,20bS\*]] .

La milbemicinoxima consiste en los derivados de oxima de 5-dideshidromilbemicinas en la relación de aproximadamente 80% de A4 (C<sub>32</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>7</sub>, PM 555,71) y 20% de A3 (C<sub>31</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>7</sub>).

La eprinomectina es 4"-epiacetilamino-4"-desoxiavermectina B<sub>1</sub>.

5 Estos fármacos se proporcionan convencionalmente en forma de comprimidos o, para animales grandes, como pastas y como líquidos inyectables. Generalmente, los animales se tratan con dosis relativamente grandes de estos fármacos de forma periódica. En el caso de perros y gatos, se administran comprimidos/comprimidos masticables una vez al mes por vía oral durante un año para la prevención del gusano del corazón. Se utilizan dosis superiores para eliminar otros parásitos.

10 La ivermectina es el fármaco preventivo del gusano del corazón más comúnmente utilizado en mascotas domésticas, y generalmente se considera segura a los niveles de dosificación recomendados. Si estos se superan, se pueden producir efectos secundarios tales como temblores, tambaleo, pupilas dilatadas, pérdida de peso o muerte. Como consecuencia de los regímenes de dosificación normales para la ivermectina, los animales tratados reciben necesariamente una cantidad relativamente grande del fármaco que va a seguir siendo eficaz durante un período prolongado. Esto a su vez significa que poco después del tratamiento el animal tiene una concentración muy alta de ivermectina en la corriente sanguínea, disminuyendo esta concentración durante el resto del período. Esto se ha de comparar con un protocolo de tratamiento más preferible en el que se mantiene un nivel de ivermectina sustancialmente constante de forma continua.

20 De forma similar, los otros fármacos preventivos del gusano del corazón establecidos generalmente se administran del mismo modo que la ivermectina, es decir, una cantidad relativamente grande de los fármacos se administra a intervalos, en lugar de una administración diaria del fármaco para conseguir un nivel de mantenimiento en la corriente sanguínea del animal.

25 En el pasado se han hecho intentos de proporcionar productos de ración diaria que incluyan fármacos terapéuticos. Por ejemplo, Hills Pet Food Products elaboraron y vendieron un producto Science Diet denominado "Maximum Stress Diet" que incluía pequeñas cantidades de cloruro de estirilpiridinio y dietilcarbamacina en un alimento para perros enlatado que contenía cantidades sustanciales de grasa animal que requería refrigeración. Sin embargo, la Maximum Stress Diet ya no está disponible, y no era óptima ya que requería refrigeración y una manipulación especial. Esto ha de compararse con productos de pienso extruidos convencionales diseñados para ser almacenados durante períodos prolongados a temperatura ambiente sin pérdida de nutrientes significativa.

30 La Patente de EE. UU. N° 6.190.591 describe un procedimiento de extrusión simple para la producción de partículas de liberación controlada que se pueden formar como comprimidos. Se describen diversos encapsulantes que incluyen productos farmacéuticos, productos nutracéuticos, compuestos nutricionales, componentes biológicamente activos, saborizantes, fragancias, detergentes y composiciones tensioactivas, en cantidades relativamente grandes en las partículas de al menos 1% y preferiblemente de aproximadamente 3-50%. De ahí que la patente '591 no trate de piensos completos, sino en cambio de partículas encapsulantes. El procedimiento descrito en esta patente hace uso de una extrusora alargada en la que se inyectan sucesivamente agua y lípido en el cilindro, seguido por evaporación de agua del cilindro y adición final de encapsulantes. Tal equipo generalmente no es adecuado para la producción de un alimento de ración diaria o producto similar, dada la necesidad de distribuir uniformemente un principio activo en el último tipo de producto.

40 La Patente de EE. UU. N° 5.550.153 describe métodos para matar gusanos del corazón adultos en perros mediante la administración de ivermectina o fármacos similares. La patente '153 enseña que tales fármacos se pueden incorporar en una ración de pienso canino. No obstante, el régimen de tratamiento contemplado es mensual, es decir, se administra al animal una dosificación de ivermectina cada mes. Según esto, esta patente no se dirige al suministro de un pienso de ración diaria y la cantidad de ivermectina presente en los piensos para administrar una vez al mes es muy alta. De ahí que el régimen de tratamiento según esta patente todavía tenga el problema de suministrar una concentración muy alta de fármaco inmediatamente con la dosificación, con una disminución continua en la corriente sanguínea del animal posteriormente.

El resumen WPI Derwent de JP 62155051 1987-231555 divulga un alimento para ganado que contiene 0,5-5 ppm de metil-5-(feniltio)-2-bencimidazol, que se suministra en una dosificación baja.

50 WO 99/17625 describe un dispositivo para procesar forraje.

US 5952 033 A describe un producto cereal gelatinizado para la utilización como alimento para mascotas.

Según esto, hay una necesidad en la técnica de piensos mejorados incluyendo piensos procesados por extrusión de

ración diaria y de métodos para proporcionar principios activos a animales de un modo que evite problemas inherentes a la dosificación periódica, mientras que mantengan niveles terapéuticos sustancialmente constantes de principios activos tales como ivermectina en las corrientes sanguíneas de los animales que consumen los piensos diariamente.

5 COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un pienso para animales que comprende cantidades respectivas de proteína, grasa y almidón, teniendo dicho pienso para animales hasta 1.500 µg/kg de pienso de al menos un principio activo dispersado de forma sustancialmente uniforme en el mismo, caracterizado porque el pienso para animales es un pienso de ración diaria y se produce:

10 formulando un líquido que contiene dicho principio activo;

preacondicionando una mezcla de partida que contiene dichas cantidades de proteína, grasa y almidón añadiendo humedad a la mezcla de partida, sometiendo la mezcla de partida a una temperatura de 20-98°C durante un período de 15-600 segundos de modo que dicha mezcla que abandona el preacondicionador tenga un contenido de humedad de 10-60% en peso, y añadiendo dicho líquido que contiene principio activo a dicha mezcla; y

15 posteriormente haciendo pasar dicho material preacondicionado al cilindro alargado de una extrusora y sometiendo el material preacondicionado a condiciones de temperatura máxima de 20-175°C y una condición de presión máxima de  $6,90 \times 10^5$  Pa a  $206,84 \times 10^5$  Pa (100-3.000 psi), durante un tiempo de permanencia de 3-180 segundos,

siendo dicho pienso para animales extruido dicho pienso de ración diaria que tiene cantidades uniformes de dicho principio activo en el mismo, y siendo eficaz para mantener continuamente en la corriente sanguínea del animal que consume el pienso diariamente una cantidad terapéutica de dicho principio activo,

20 seleccionándose dicho principio activo del grupo que consiste en antibióticos, esteroides, agentes antiinflamatorios, endectocidas, ectoparasiticidas y mezclas de los mismos.

La presente invención vence los problemas esbozados anteriormente y proporciona productos mejorados de pienso de ración diaria que contienen principios activos para animales tales como gatos, perros, pájaros, animales exóticos, caballos, ovejas, ganado bovino, reptiles y otros animales de compañía y animales de zoológico y métodos para preparar y utilizar tales piensos. Los piensos se producen mediante extrusión y contienen cantidades respectivas de proteína, grasa y almidón, junto con una cantidad relativamente pequeña de un principio activo o fármaco deseado. Se prefiere que la potencia del contenido de principio activo de los piensos se mantenga durante al menos seis meses con almacenamiento a temperatura ambiente, más preferiblemente nueve meses, y lo más preferiblemente de aproximadamente nueve a veinticuatro meses con almacenamiento a temperatura ambiente.

Según se apunta previamente, se puede utilizar un gran número de principios activos en el contexto de la invención, con tal de que los principios activos puedan resistir las condiciones de procesamiento del pienso y retener su potencia. Los principios activos son antibióticos, esteroides, agentes antiinflamatorios, endectocidas (p. ej., vermícidias tales como fármacos preventivos del gusano del corazón) y ectoparasiticidas (p. ej., fármacos eficaces contra pulgas y garrapatas).

A través de la utilización de los productos de pienso de la invención, un animal que consuma los piensos diariamente recibe una cantidad de mantenimiento del principio activo, de modo que se consigan los efectos terapéuticos del mismo. Normalmente, el principio activo debe estar presente en los piensos extruidos en un nivel de al menos 0,1 µg/kg de producto de pienso, más preferiblemente de 2-1.500 µg/kg de producto de pienso, y lo más preferiblemente de 4-1.000 µg/kg de producto de pienso, aunque las cantidades específicas de principio activo pueden variar dependiendo del principio activo particular elegido. Por ejemplo, la ivermectina puede estar presente en un nivel de hasta 1.000 µg/kg de producto de pienso en seco (es), más preferiblemente de 0,1-450 µg/kg de producto de pienso (es), aún más preferiblemente de 4-250 µg/kg de producto de pienso (es), y lo más preferiblemente de 5-175 µg/kg de producto de pienso (es). En otros tipos de productos dentro del ámbito de la invención, el principio activo puede estar presente en un nivel de hasta 0,75% en peso, más preferiblemente hasta 0,5% en peso, y aún más preferiblemente hasta 0,1% en peso. Preferiblemente, el contenido de principio activo de los piensos se debe mantener durante un período de al menos seis meses, más preferiblemente al menos aproximadamente nueve meses, y lo más preferiblemente de aproximadamente nueve a veinticuatro meses, en condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente. Alternativamente, la cantidad de principio activo presente en los piensos debe ser suficiente para administrar de 0,025 a 5,35 µg de principio activo por kg de peso corporal del animal por día, más preferiblemente de 0,050 a 3,0 µg de principio activo por kg de peso corporal del animal por día, y lo más preferiblemente de 0,06 a 2,1 µg de principio activo por kg de peso corporal del animal por día (suponiendo que cada animal consuma 0,16 kg del pienso complementado con principio activo por kg de peso corporal del animal por día).

Según se apunta, se puede utilizar una gran variedad de piensos extruidos en el contexto de la invención. Por ejemplo, un producto extruido seco típico que tiene un contenido de humedad de menos de 10% en peso se puede producir con principio activo añadido. De forma similar, también son adecuados piensos semihúmedos que tienen un contenido de humedad del orden de 15-30% en peso. En los piensos extruidos de estos tipos, se prefiere que el contenido de principio activo esté sustancialmente dispersado de forma uniforme por todo el pienso. Alternativamente, se pueden producir piensos tipo almohada que tienen un centro de matriz fluida blando rodeado por una envuelta de material de pienso autoportante; en tal caso, el contenido de principio activo puede estar presente sólo en la matriz central blanda. En la mayoría de los casos, los productos de pienso extruidos de la invención deben contener de 5-15% en peso de humedad (en húmedo), 15-30% en peso de proteína, más preferiblemente de 18-25% en peso de proteína; de 3-24% en peso de grasa, más preferiblemente de 5-20% en peso de grasa; y de 5-80% en peso de almidón, más preferiblemente de 20-50% en peso de almidón. Generalmente, los piensos extruidos deben tener una densidad aparente de 30-700 g/l, más preferiblemente de 140-400 g/l, y una actividad de agua de 0,1-0,99, más preferiblemente de 0,6-0,75.

Un objetivo importante de la invención es proporcionar piensos de ración diaria que contienen principio activo que cuando sean consumidos diariamente por los animales establezcan y mantengan una cantidad terapéutica de principio activo en las corrientes sanguíneas de los animales. De este modo, se evita completamente la necesidad de la dosificación periódica con cantidades relativamente grandes de principio o principios activos, y sin embargo continúan los efectos beneficiosos del principio activo. A este fin, los piensos deben tener suficiente principio activo en los mismos de modo que, cuando un animal consuma el pienso en un grado de 10-40 g del pienso por kg del peso del animal consumidor, se alcance la cantidad terapéutica deseada de principio activo.

Durante el procesamiento de extrusión según la invención, ingredientes de pienso farináceos de partida se alimentan al cilindro alargado de una extrusora que incluye al menos un tornillo alargado axialmente giratorio de espira helicoidal con una boquilla de extrusión final. Durante el paso a través del cilindro de la extrusora, los ingredientes se someten a temperatura elevada, agitación y cizallamiento a fin de cocer el producto. En formas preferidas de la invención, los ingredientes de partida se preacondicionan en primer lugar antes del paso al cilindro de la extrusora. Generalmente, durante el preacondicionamiento la mezcla de partida se somete a una temperatura de 20-98°C (más preferiblemente de 90-97°C) durante un período de 15-600 segundos (más preferiblemente de 170-190 segundos). El propósito del preacondicionamiento es humedecer inicialmente y cocer parcialmente el material de partida antes de la entrada del mismo en el cilindro de la extrusora. Ventajosamente, el material que abandona el preacondicionador tiene un contenido de humedad de 10-60% en peso, y más preferiblemente de 21-23% en peso.

En la extrusora, el material de partida preacondicionado se somete a condiciones de calor, presión y cizallamiento elevados. Normalmente, las condiciones de temperatura en el cilindro son tales que se alcanza una temperatura máxima de 20°-175°C, y más preferiblemente de aproximadamente 65-120°F. Las condiciones de presión máxima normales son de  $6,90 \times 10^5$  Pa a  $206,84 \times 10^5$  Pa (100-3.000 psi), and más preferiblemente de  $10,34 \times 10^5$  Pa a  $34,48 \times 10^5$  Pa (150-500 psi). Los tiempos de permanencia en el cilindro de la extrusora varían habitualmente de 3-180 segundos, y más preferiblemente de 20-40 segundos.

El contenido de principio activo de los piensos extruidos se puede añadir en una variedad de posiciones durante el procedimiento. Una técnica preferida es preparar una solución diluida de principio activo que se puede bombear a una velocidad conocida en los ingredientes farináceos durante el procesamiento. Por ejemplo, el líquido de principio activo se puede añadir en el preacondicionador, preferiblemente adyacente a la salida del mismo. Dadas las cantidades relativamente pequeñas de principio activo empleadas en los piensos, generalmente es importante que haya tiempo suficiente en el procedimiento para mezclar adecuadamente en el principio activo los otros ingredientes de forma sustancialmente uniforme.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Los siguientes ejemplos indican métodos actualmente preferidos para la producción de alimentos para animales que contienen principios activos e información relativa. Sin embargo, se entiende que estos ejemplos se proporcionan a modo de ilustración y nada se debe tomar en los mismos como una limitación del alcance global de la invención.

##### Ejemplo 1

En este ejemplo, se producía un producto alimenticio para perros que contiene ivermectina utilizando un procedimiento de coextrusión. Los ingredientes farináceos secos utilizados en este ejemplo eran (todos porcentajes en peso): harina de trigo-14%; harina de arroz-15%; harina de maíz-32%; harina de gluten de maíz-12%; harina de pollo-8%; levadura de cerveza-2%; bicarbonato sódico-0,6%; Thoxyquin-0,1%; sorbato potásico-0,3%; y azúcar-5%. La mezcla coextruida líquida contenía (todos porcentajes en peso): grasa de pollo-81,13%; GP (péptido de glutamina)-11,32%; polvo de queso-3,77%; y harina de pollo-3,77%.

El equipo de extrusión incluía una extrusora de tornillo simple Wenger X-85 con un preacondicionador de DDC

## ES 2 439 725 T3

Wenger Modelo 7. El cilindro de la extrusora estaba formado por una serie de cuerpos interconectados. La configuración del tornillo, las boquillas, las partes adaptadoras, los ejes del preacondicionador y los elementos batidores eran todos equipo de Wenger.

- 5 A fin de efectuar la coextrusión deseada, un tubo de aporte que tiene un manguito de aporte de aproximadamente 0,95 cm (3/8 de pulgada) se insertaba en el centro de la boquilla de modo que la porción líquida se dirigía a través de la boquilla con un anillo circundante de la mezcla farinácea extruida. La porción líquida se bombeaba a través del tubo de aporte a una velocidad que era aproximadamente 30% de la velocidad de extrusión de la mezcla farinácea. En la salida de la boquilla de la extrusora, el producto se cortaba usando una cuchilla y muestras respectivas del producto cortado se ondularon manualmente utilizando una herramienta ondulatora manual.
- 10 De este modo, se obtenían "almohadas" del alimento para mascotas, con una envuelta exterior de ingredientes farináceos y un relleno fluido interno que contenía ivermectina.

Después de este tratamiento, el producto se secaba hasta un nivel de humedad de menos de 10% en peso. Posteriormente, tres muestras procedentes de la secadora se congelaron y otra muestra se puso en una bolsa de plástico y se almacenó a temperatura ambiente, durante un período de más de seis meses.

- 15 La siguiente tabla indica la información ilustrativa del preacondicionamiento y la extrusión.

Tabla 1

INFORMACIÓN DE LA RECETA SECA		
Velocidad de la Receta Seca	kg/h	93
Velocidad del Tornillo de Alimentación	rpm	11
INFORMACIÓN DE PREACONDICIONAMIENTO		
Velocidad del Preacondicionador	rpm	485
Flujo de Vapor de Agua al Preacondicionador	kg/h	8
Flujo de Agua al Preacondicionador	kg/h	21
Temp. Descarga del Preacondicionador	°C	66
INFORMACIÓN DE EXTRUSIÓN		
Velocidad del Eje de la Extrusora	rpm	516
Carga del Motor de la Extrusora	%	75
Control/Temperatura 2º Cuerpo	°C	40
Control/Temperatura 3º Cuerpo	°C	51
Control/Temperatura 4º Cuerpo	°C	39
Control/Temperatura 5º Cuerpo	°C	48
Control/Temperatura 7º Cuerpo	°C	45
INFORMACIÓN DEL PRODUCTO FINAL		
Densidad de Descarga de la Extrusora	kg/m <sup>3</sup>	350

Los productos resultantes de esta prueba se analizaron para determinar el contenido de ivermectina en las muestras. En este análisis, cada muestra de pienso se trituró en un molino Retsch a baja velocidad utilizando un

5 tamiz de rejilla de 2 mm, de modo que el material triturado pasara a través de un tamiz de malla nº 1'. Se procesó un total de seis muestras, tres congeladas y tres almacenadas a temperatura ambiente. En cada caso, 37,5 g de una muestra se pusieron en una botella de 250 ml y se añadieron 100 ml de metanol. La botella se tapó, la muestra se sometió a ultrasonidos durante 20 minutos y se removió durante 1 hora. Se añadieron 40 ml del extracto a un tubo de centrífuga y se centrifugaron durante 5 minutos a 2000 rpm. A continuación, se hicieron pasar a través de una columna de alúmina 20 ml de la solución sobrenadante. Los primeros cinco ml se rechazaron y el resto del líquido a través de la columna se recogió como una muestra purificada. Se mezclaron 2 ml de la muestra purificada con una mezcla de 5 ml de acetonitrilo:agua (1:1), y se realizó una extracción en fase sólida (SPE) según el procedimiento descrito en Doherty et al., Analytical Chemists International, 81:869(4) (1998). 2 ml de patrón de muestra de trabajo de 1% de ivermectina también se hicieron pasar a través del procedimiento de SPE para determinar si estaba teniendo lugar pérdida de ivermectina.

15 Todas las muestras procedentes del tratamiento de SPE se evaporaron bajo nitrógeno utilizando un evaporador analítico con una temperatura del baño de agua de 50°C. Las muestras secadas se reconstituyeron en 2 ml de fase móvil de HPLC para el análisis. También se prepararon dos muestras utilizando 2 ml de la solución estándar de trabajo de ivermectina (que contenía 0,42 µg/ml) y se ensayaron antes y después de las muestras de pienso.

La configuración de la HPLC consistía en lo siguiente:

	Controlador del Sistema de HPLC Gilson 712	
	Bomba Gilson 305, inyector de muestras 231, diluidor 401 y detector UV 115	
	Calentador de la columna Jones Chromatography graduado a 30°C	
20	Columna analítica de HPLC	Symmetry C <sub>18</sub> , 5 µ, 4,6 x 350 mm
	Fase Móvil	Acetonitrilo/metanol/agua 53/35/7
	Caudal	1 ml/minuto
	Detección UV	245 nm

25 Los resultados de los análisis de HPLC (dos inyecciones de cada muestra de pienso y dos inyecciones de la solución estándar de trabajo) confirmaban que las muestras de alimento para mascotas contenían casi el contenido esperado (0,42 µg/kg) de ivermectina. En particular, el contenido medio de ivermectina de las tres muestras congeladas y las almacenadas al ambiente era 0,43 µg/kg. Esto demostraba que las condiciones de almacenamiento (congelado frente a ambiente) tenían poco efecto sobre la potencia de ivermectina, y una excelente estabilidad de la ivermectina.

### 30 Ejemplo 2

En este ejemplo, se preparó un alimento para perros que contenía ivermectina utilizando una extrusora de doble tornillo Wenger TX-85 equipada con un preacondicionador de DDC Wenger Modelo 16. Los ingredientes secos alimentados a la extrusora incluían (todos los porcentajes en peso): entrefinos de trigo-18%; harina de carne y huesos-18%; harina de soja-18%; y maíz-46%. En esta prueba, se utilizaron dos dispersiones líquidas que contenían (todos los porcentajes en peso): primera mezcla, propilenglicol-5,0 kg (11 libras) y agua-5,0 kg (11 libras); segunda mezcla, propilenglicol-48,82%; agua-48,82%; colorante Red Nº 40-1,86%; y solución de ivermectina-0,50%. La cantidad de ivermectina utilizada se calculó para proporcionar una dosis de aproximadamente 1.121,1 µg de ivermectina por kg del alimento para perros en seco.

40 El cilindro de la extrusora estaba constituido por cuerpos interconectados. Los elementos giratorios dentro del cilindro incluían ejes de extrusora y otros elementos. La extrusora estaba equipada con boquillas y adaptadores, inserciones y se utilizaba una cuchilla de corte con hojas de cuchilla. Los componentes precedentes así como los preacondicionadores, ejes y elementos batidores eran todos equipo de Wenger.

45 En el procedimiento, los ingredientes secos se alimentaron al preacondicionador al que se añadían vapor de agua y agua para humedecer y precocer parcialmente la mezcla. A continuación, el material preacondicionado se alimentó a la entrada de la extrusora del modo habitual. La primera mezcla líquida se añadió en el extremo de salida del preacondicionador para el paso al cilindro de la extrusora junto con el material preacondicionado, a lo largo de un período de aproximadamente 11 minutos. Posteriormente, la mezcla líquida coloreada que contenía ivermectina se añadió a lo largo de un período de aproximadamente 22 minutos. Finalmente, se añadieron de nuevo cantidades adicionales de la primera mezcla líquida de agua/propilenglicol, a lo largo de aproximadamente 11 minutos. Después

## ES 2 439 725 T3

de la extrusión, el producto se secó en una secadora de Wenger que funcionaba a 115°C, con dos pases de secado de 7 y 8,9 minutos, respectivamente, seguido por un pase por el enfriador con un tiempo de retención de 4,5 minutos. La humedad de descarga de la secadora era 6,25%, en peso.

5 Las muestras se recogieron de la dispersión coloreada que contenía ivermectina, la mezcla de materias primas, el material preacondicionado que abandona el preacondicionador y las muestras extruidas.

La siguiente tabla indica condiciones ilustrativas de preacondicionamiento y extrusión.

Tabla 2

INFORMACIÓN DE LA RECETA SECA		
Humedad de la Receta Seca	% en peso	9,56
Densidad de la Receta Seca	kg/m <sup>3</sup>	570
Velocidad de la Receta Seca	kg/h	2618
Velocidad del Tornillo de Alimentación	rpm	205
INFORMACIÓN DEL PREACONDICIONAMIENTO		
Velocidad del Preacondicionador	rpm	250
Flujo de Vapor de Agua al Preacondicionador	kg/h	224
Flujo de Agua al Preacondicionador	kg/h	362
Velocidad del Aditivo 1 al Preacondicionador	kg/h	57
Temp. Descarga del Preacondicionador	°C	90
INFORMACIÓN DE LA EXTRUSIÓN		
Velocidad del Eje de la Extrusora	rpm	700
Carga del Motor de la Extrusora	%	67
Flujo de Vapor de Agua a la Extrusora	kg/h	84
Flujo de Agua a la Extrusora	kg/h	112
Control/Temperatura 1º Cuerpo	°C	50/57
Control/Temperatura 2ª Cuerpo	°C	50/86
Control/Temperatura 3º Cuerpo	°C	40/52
Control/Temperatura 4º Cuerpo	°C	40/75
Cuerpo/Presión	kPa	900
Velocidad de Actuación de la Cuchilla	rpm	905

(continuación)

INFORMACIÓN DEL PRODUCTO FINAL		
Densidad de Descarga de la Extrusora	kg/m <sup>3</sup>	368
Comportamiento de la Extrusora		Estable

5 El alimento para perros procedente de este experimento se dio ad libitum a una perra mestiza intacta que pesaba aproximadamente 10 kg. El día 7, se extrajo sangre de la perra cuatro horas después de comer y se almacenó en un tubo anticoagulante con EDTA cálcico en una nevera. Siete días más tarde, la misma perra fue alimentada de nuevo con el alimento que contenía ivermectina ad libitum y se recogió sangre cuatro horas después de la comida. Esta muestra también se refrigeró del mismo modo que la primera muestra.

10 Las muestras de sangre se analizaron a continuación para determinar el contenido de ivermectina en las mismas, utilizando HPLC. El procedimiento utilizado se describía en Dickinson, Journal of Chromatography, 58:250-257 (1990). En este procedimiento, se purificaban 0,5 ml de cada muestra de sangre utilizando cartuchos de extracción en fase sólida (SPE) y se disolvían en un pequeño volumen de fase móvil para inyección en la columna de HPLC. El método tiene un límite de detección de aproximadamente 2 ng/ml y utiliza un patrón interno. Después de la preparación del patrón interno, se construye una curva estándar utilizando muestras de sangre con ivermectina  
15 añadida. Se utilizaba una muestra de ivermectina al 1% conocida como el patrón primario.

Las muestras de sangre de la perra se analizaron a continuación con respecto al contenido de ivermectina con las alturas de los picos de HPLC corregidas utilizando el patrón interno. La configuración de la HPLC consistía en lo siguiente:

Controlador del Sistema de HPLC Gilson 712

20 Bomba Gilson 305, inyector de muestras 231, diluidor 401 y detector UV 115

Calentador de columna Jones Chromatography graduado a 56°C

Columna analítica de HPLC: Coulter-Beckman UltraSphere XL C<sub>18</sub>, 3 µ, 4,6 x 70 mm

Fase Móvil: Acetonitrilo/metanol/agua 49/33/18

Caudal: 1 ml/minuto

25 Detección UV: 245 nm

Los resultados de este estudio demostraban que las muestras de sangre de perro contenían ivermectina en el intervalo de aproximadamente 5-8 ng/ml.

### EJEMPLO 3

30 En este ejemplo, se realizó una serie de experimentos de extrusión para determinar la consistencia de dosificación de ivermectina a una mezcla de alimento para perros durante la extrusión. En cada caso, la mezcla farinácea incluía los siguientes ingredientes (todos los porcentajes en peso): maíz-35,93%; harina de pollo-28,94%; arroz-22,95%; harina de gluten de maíz-11,98%; premezcla de vitaminas-0,10%; y premezcla de minerales-0,10%. Se prepararon tres líquidos que contenían ivermectina, que contenían: Receta nº 1, propilenglicol-3,9 kg (8,60 libras); agua-3,9 kg (8,60 libras); colorante Red nº 40-160 gramos; solución de ivermectina-0,212 ml; Receta nº 2, propilenglicol-3,9 kg (8,60 libras); agua-3,9 kg (8,60 libras); colorante Red nº 40-160 gramos; solución de ivermectina-0,433 ml; Receta nº  
35 3, propilenglicol-3,9 kg (8,60 libras); agua-3,9 kg (8,60 libras); colorante Red nº 40-160 gramos; solución de ivermectina-1,279 ml. En cada experimento, se añadieron 8,0 kg de un receta de ivermectina respectiva a los ingredientes farináceos a la salida del preacondicionador, antes de entrar en el cilindro de la extrusora. Las recetas ser añadieron en un grado igual a 2% del grado de mezcla farinácea. El objetivo de los experimentos que utilizaban la Receta nº 1 era 6 µg de ivermectina/kg de pienso; para los experimentos que utilizaban la Receta nº 2, 12 µg/kg; y para los experimentos que utilizaban la Receta nº 3, 36 µg/kg.

40

El sistema extrusor empleado era una extrusora de doble tornillo Wenger modelo TX 57 con un preacondicionador de DDC modelo 2. El cilindro de la extrusora estaba equipado con una boquilla de extrusión, se utilizaba un

## ES 2 439 725 T3

dispositivo de cuchilla para cortar el producto extruido.

5 La siguiente tabla indica la información de preacondicionamiento y extrusión recogida durante esta serie de experimentos. En los experimentos 101-103, se utilizó la Receta nº 1; en los experimentos 104-106, se utilizó la Receta nº 2; y en los experimentos 107-109, se utilizó la Receta nº 3. A medida que los productos extruidos emergían de la boquilla, se cortaron utilizando el dispositivo de cuchilla y se secaron en una secadora de múltiples pasos de Wenger. Las muestras se recogieron a los 15 minutos, 30 minutos y 45 minutos de el preacondicionador, la extrusora y la secadora.

Tabla 3

INFORMACIÓN DE LA RECETA SECA:										
		101	102	103	104	105	106	107	108	109
Densidad de la Receta Seca	kg/m <sup>3</sup>	494	494	494	494	494	494	494	494	494
Velocidad de la Receta Seca	kg/h	400	400	400	390	392	390	387	397	392
Velocidad del Tornillo de Alimentación	rpm	48	53	55	49	52	52	56	54	54
INFORMACIÓN DEL PREACONDICIONAMIENTO:										
Velocidad del Preacondicionador	rpm	350	350	350	350	350	350	350	350	350
Flujo de Vapor de Agua al Preacondicionador	kg/h	36	35,8	35,9	36,1	35,9	35,8	36	36,1	35,9
Flujo de Agua al Preacondicionador	kg/h	48	48,1	48,3	47,7	47,9	48,1	48	48,2	48,1
Velocidad del Aditivo 1 al Preacondicionador	kg/h	8	7,9	8,05	7,8	7,95	7,84	8,12	8,03	8,02
Temp. Descarga del Preacondicionador	°C	86	85	85	86	86	86	85	85	85
Humedad que Entra en la Extrusora	%en peso	16,26	17,04	19,14	18,96	16,47	18,18	16,14	18,97	18,98
INFORMACIÓN DE LA EXTRUSIÓN:										
Velocidad del Eje de la Extrusora	rpm	426	427	425	427	426	426	426	426	425
Carga del Motor de la Extrusora	%	53	45	61	54	52	67	49	51	52
Flujo de Vapor de Agua a la Extrusora	kg/h	12	13,1	709	8	7,9	8	8,1	8	8

## ES 2 439 725 T3

(continuación)

Flujo de Agua a la Extrusora	kg/h	24	24	24,1	24	24	23,8	24	24	23,9
INFORMACIÓN DE LA EXTRUSIÓN:										
Control/Temp. 1º Cuerpo	°C	40/52	40/52	40/52	40/53	40/55	40/52	40/53	40/55	40/54
Control/Temp. 2º Cuerpo	°C	60/60	60/60	60/59	60/60	60/60	60/59	60/59	60/59	60/60
Control/Temp. 3º Cuerpo	°C	80/79	80/80	80/81	80/80	80/80	80/81	80/80	80/80	80/79
Control/Temp. 4º Cuerpo	°C	60/67	60/67	60/67	60/65	60/65	60/66	60/65	60/65	60/64
Cuerpo/Presión	kPa	1710	1600	1980	1660	1770	1910	1960	1980	1830
Velocidad de Accionamiento de la Cuchilla	rpm	1324	1324	1325	1492	1443	1493	1493	1492	1491
INFORMACIÓN DEL PRODUCTO FINAL:										
Humedad de Descarga de la Extrusora	% en peso	20,43	19,79	20,4	21,32	21,46	21,97	22,12	22,83	22,71
Densidad de Descarga de la Extrusora	kg/m <sup>3</sup>	312	374	338	400	349	352	336	336	400
Comportamiento de la Extrusora		Estable								
Humedad del Producto Secado	% en peso	2,75	2,12	4,67	9,38	9,74	10,18	7,45	9,4	8,0

5 Las muestras secadas se analizaron para determinar el contenido de ivermectina, utilizando la técnica descrita en el Ejemplo 1. Los resultados de los experimentos con la Receta nº 1, nº 2 y nº 3 se promediaron, con los siguientes resultados. Para los experimentos con la Receta nº 1 (101-103), el contenido de ivermectina era 6,02 µg/kg (es); para los experimentos con la Receta nº 2 (104-106), el contenido de ivermectina era 11,99 µg/kg (es); y para los experimentos con la Receta nº 3 (107-109), el contenido de ivermectina era 35,98 µg/kg (es). Esto confirma que la técnica de procesamiento de este Ejemplo da contenidos de ivermectina extremadamente parecidos, en comparación con los objetivos de la preextrusión.

### Ejemplo 4

15 En otra serie de pruebas, se siguieron los métodos descritos en el Ejemplo 3 para producir productos de pienso que contenían 0,1, 0,2, 2 y 20 µg de ivermectina por kg de producto de pienso (es). Las muestras secadas se analizaron para determinar el contenido de ivermectina, utilizando la técnica descrita en el Ejemplo 1. Los productos finales contenían 0,1, 0,2, 2 y 20 µg de ivermectina por kg de producto de pienso. Esto confirma que la técnica de procesamiento de este Ejemplo da contenidos de ivermectina extremadamente parecidos, en comparación con los objetivos de la preextrusión.

### Ejemplo 5

## ES 2 439 725 T3

En este ejemplo, se llevó a cabo una serie de experimentos de extrusión con productos alimenticios para perros que contienen diferentes ingredientes activos. El equipo empleado era una extrusora Wenger X-5 a escala de laboratorio. Los principios activos utilizados en los experimentos respectivos eran: metopreno (regulador del crecimiento de insectos, Experimento 002); lufenurón (regulador del crecimiento de insectos, químicamente diferente al metopreno, Experimento 003); praziquantel (tratamiento de la tenia, Experimento 004); enrofloxacin (potente antibiótico de amplio espectro, Experimento 005); dexametasona (esteroide de tipo cortisona, Experimento 006); ibuprofeno (fármaco antiinflamatorio no esteroideo, Experimento 007); fenbendazol (vermicida para mamíferos, Experimento 008); oxitetraciclina (antibiótico ampliamente utilizado, Experimento 009); cóctel de ivermectina, metopreno, praziquantel (combinación antiparasitaria, Experimento 010); Imidacopria (imidacloprid, Experimento 011); amoxicilina (antibiótico de amplio espectro, Experimento 012); Tribissen (antibiótico, Experimento 013); doramectina (vermicida y antihelmíntico de amplio espectro, Experimento 014).

En particular, las recetas para cada experimento se indican en la siguiente tabla:

Tabla 4

Receta-Experimento 001	En peso
Maíz	35,9281%
Harina de Pollo	28,9421%
Arroz	22,9541%
Harina de Gluten de Maíz	11,9760%
Premezcla para Mascotas Lasi	0,0998%
Mineral Traza nº 95	0,0998%
Total	100,0000%
*se añadían a la mezcla anterior 0,980 kg de agua	

Receta-Experimento 002	En peso
Maíz	35,7982%
Harina de Pollo	28,8374%
Arroz	22,8711%
Harina de Gluten de Maíz	11,9327%
Premezcla para Mascotas Lasi	0,0994%
Mineral Traza nº 95	0,0994%
Contenido de Metopreno de la Cápsula Hartz	0,3618%
Total	100,0000%
*se añadían a la mezcla anterior 0,980 kg de agua	
Contenido de principio activo calculado en el lote = 0,0051 kg	

## ES 2 439 725 T3

Receta-Experimento 003	En peso
Maíz	35,7982%
Harina de Pollo	28,8374%
Arroz	22,8711%
Harina de Gluten de Maíz	11,9327%
Premezcla para Mascotas Lasi	0,0994%
Mineral Traza nº 95	0,0994%
Lufenurón-Novartis	0,01571%
<hr/>	
Total	99,7954 %

\*se añadian a la mezcla anterior 0,980 kg de agua

Contenido de principio activo calculado en el lote = 0,0053 kg

Receta-Experimento 004	En peso
Maíz	35,2250%
Harina de Pollo	28,3757%
Arroz	22,5049%
Harina de Gluten de Maíz	11,7417%
Premezcla para Mascotas Lasi	0,0978%
Mineral Traza nº 95	0,0978%
Droncit de Bayer (Pracicuantel)	1,0176%
Propilenglicol	0,1571%
<hr/>	
Total	100,0000%

Receta-Experimento 005	En peso
Maíz	35,5731%
Harina de Pollo	28,6561%
Arroz	22,7273%
Harina de Gluten de Maíz	11,8577%
Premezcla para Mascotas Lasi	0,0988%
Mineral Traza nº 95	0,0988%

## ES 2 439 725 T3

(continuación)

Receta-Experimento 005	En peso
Inyectable Baytril de Bayer (Enfloxacina)	0,9881%
Total	100,0000%

\*se añadían a la mezcla anterior 0,880 kg de agua

Contenido de principio activo calculado en el lote = 0,0028 kg

\* se añadían a la mezcla anterior 0,930 kg de agua

Contenido de principio activo calculado en el lote = 0,0050 kg

Receta-Experimento 006	En peso
Maíz	35,6679%
Harina de Pollo	26,3158%
Arroz	20,8711%
Harina de Gluten de Maíz	10,8893%
Premezcla para Mascotas Lasi	0,0907%
Mineral Traza nº 95	0,0907%
Solución de Dexametasona	9,0744%
Total	100,0000%

\* se añadían a la mezcla anterior 0,480 kg de agua

Contenido de principio activo calculado en el lote = 0,0010 kg

Receta-Experimento 007	En peso
Maíz	35,8728%
Harina de Pollo	28,8975%
Arroz	22,9187%
Harina de Gluten de Maíz	11,9576%
Premezcla para Mascotas Lasi	0,0996%
Mineral Traza nº 95	0,0996%
Ibuprofeno	0,1541%
Total	100,0000%

## ES 2 439 725 T3

(continuación)

---

\*se añadían 0,980 kg de agua a la mezcla anterior

Contenido de principio activo calculado en el lote = 0,0050 kg

---

Receta-Experimento 008	En peso
Maíz	35,5554%
Harina de Pollo	25,6419%
Arroz	22,7160%
Harina de Gluten de Maíz	11,8518%
Premezcla para Mascotas Lasi	0,0988%
Mineral Traza nº 95	0,0988%
Pasta de Pavacur-Febendazol	01,0374%
Total	100,0000%

---

\*se añadían 0,980 kg de agua a la mezcla anterior

Contenido de principio activo calculado en el lote = 0,005052 kg

---

Receta-Experimento 009	En peso
Maíz	35,5731%
Harina de Pollo	28,6561%
Arroz	22,7273%
Harina de Gluten de Maíz	11,8577%
Premezcla para Mascotas Lasi	0,0988%
Mineral Traza nº 95	0,0988%
Solución de Oxitetraciclina Maxim 200	0,9881%
Total	100,0000%

---

\* se añadían a la mezcla anterior 0,930 kg de agua

Contenido de principio activo calculado en el lote = 0,0050 kg

---

## ES 2 439 725 T3

Receta-Experimento 010	En peso
Maíz	35,4801%
Harina de Pollo	28,5812%
Arroz	22,6678%
Harina de Gluten de Maíz	11,8267%
Premezcla para Mascotas Lasi	0,0986%
Mineral Traza nº 95	0,0986%
Pasta Equivalan-Ivermectina	0,1344%
Contenido de Metopreno de la Cápsula Hartz	0,1271%
Droncit de Bayer (Pracicuantel)	0,9856%
Total	100,0000%

\*se añadían 0,980 kg de agua a la mezcla anterior

Contenido de principio activo ivermectina calculado en el lote = 0,000114 kg

Contenido de principio activo metopreno calculado en el lote = 0,005082 kg

Contenido de principio activo pracicuantel calculado en el lote = 0,00284 kg

Receta-Experimento 011	En peso
Maíz	35,7001%
Harina de Pollo	28,7584%
Arroz	22,8084%
Harina de Gluten de Maíz	11,9000%
Premezcla para Mascotas Lasi	0,0992%
Mineral Traza nº 95	0,0992%
Bayer Advantage-Imidacloprid	0,6347%
Total	100,0000%

\* se añadían a la mezcla anterior 0,948 kg de agua

Contenido de principio activo calculado en el lote = 0,002912 kg

## ES 2 439 725 T3

Receta-Experimento 012	En peso
Maíz	35,8905%
Harina de Pollo	28,9118%
Arroz	22,9300%
Harina de Gluten de Maíz	11,9635%
Premezcla para Mascotas Lasi	0,0997%
Mineral Traza nº 95	0,0997%
Antibiótico Amoxicilina	0,1049%
Total	100,0000%

Receta-Experimento 013	En peso
Maíz	35,8802%
Harina de Pollo	28,9035%
Arroz	22,9234%
Harina de Gluten de Maíz	11,9601 %
Premezcla para Mascotas Lasi	0,0997%
Mineral Traza nº 95	0,0997%
Antibiótico Tribissen	0,1336%
Total	100,0000%

\*se añadían 0,980 kg de agua a la mezcla anterior

Contenido de principio activo calculado en el lote = 0,005 kg

\*se añadían 0,980 kg de agua a la mezcla anterior

Contenido de principio activo calculado en el lote = 0,00576 kg

Receta-Experimento 014	En peso
Maíz	35,8566%
Harina de Pollo	28,8845%
Arroz	22,9084%
Harina de Gluten de Maíz	11,9522%

## ES 2 439 725 T3

(continuación)

Receta-Experimento 014	En peso
Premezcla para Mascotas Lasi	0,0996%
Mineral Traza nº 95	0,0996%
Doramectina (Dectomax)	0,1992
<hr/>	
Total	100,0000%
<hr/>	
*se añadían a la mezcla anterior 0,970 kg de agua	
Contenido de principio activo calculado en el lote = 0,0001 kg	
<hr/>	

5 La extrusora X-5 incluía siete cuerpos interconectados con un solo eje de extrusora que soporta elementos giratorios. La X-5 también estaba equipada con una boquilla/un adaptador Wenger. Los productos extruidos se cortaron manualmente al surgir de la boquilla y se secaron en una secadora de laboratorio hasta un contenido de humedad de menos de 10% en peso.

10 En cada experimento el ingrediente o los ingredientes activos se diluyeron en un líquido miscible (agua o propilenglicol) y se combinaron con 0,5 kg de la receta para formar una premezcla. A continuación, esta premezcla se cargó en un mezclador de Hobart junto con el contenido restante del lote (total de 5 kg en cada caso) y se mezclaron para obtener la receta final para extrusión. Los lotes individuales se cargaron al depósito de alimentación y los experimentos de extrusión se iniciaron. Se tomaron muestras a intervalos regulares de aproximadamente 5 minutos después de que se alcanzaran condiciones estables. Algunas muestras se tomaron "como tales" de la extrusora sin secar y se congelaron. Otras muestras secadas se introdujeron en bolsas y se mantuvieron a  
15 temperatura ambiente.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un pienso para animales que comprende cantidades respectivas de proteína, grasa y almidón, teniendo dicho pienso para animales hasta 1.500 µg/kg de pienso de al menos un principio activo dispersado de forma sustancialmente uniforme en el mismo, caracterizado porque el pienso para animales es un pienso de ración diaria y se produce:
- formulando un líquido que contiene dicho principio activo;
- 10 preacondicionando una mezcla de partida que contiene dichas cantidades de proteína, grasa y almidón añadiendo humedad a la mezcla de partida, sometiendo la mezcla de partida a una temperatura de 20-98°C durante un período de 15-600 segundos de modo que dicha mezcla que abandona el preacondicionador tenga un contenido de humedad de 10-60% en peso, y añadiendo dicho líquido que contiene principio activo a dicha mezcla; y
- posteriormente haciendo pasar dicho material preacondicionado al cilindro alargado de una extrusora y sometiendo el material preacondicionado a condiciones de temperatura máxima de 20-175°C y una condición de presión máxima de  $6,90 \times 10^5$  Pa a  $206,84 \times 10^5$  Pa (100-3.000 psi), durante un tiempo de permanencia de 3-180 segundos,
- 15 siendo dicho pienso para animales extruido dicho pienso de ración diaria que tiene cantidades uniformes de dicho principio activo en el mismo, y siendo eficaz para mantener continuamente en la corriente sanguínea del animal que consume el pienso diariamente una cantidad terapéutica de dicho principio activo,
- seleccionándose dicho principio activo del grupo que consiste en antibióticos, esteroides, agentes antiinflamatorios, endectocidas, ectoparasiticidas y mezclas de los mismos.
- 20 2. El pienso según la reivindicación 1, estando presente dicho principio activo en el pienso obtenido como producto extruido a un nivel de al menos 2 µg de principio activo/kg del pienso obtenido como producto extruido.
3. El pienso según la reivindicación 2, siendo dicho nivel de 2-1.500 µg de principio activo/kg de pienso.
4. El pienso según la reivindicación 1, seleccionándose dicho producto de pienso extruido del grupo que consiste en productos de pienso extruidos secos y semihúmedos.
- 25 5. El pienso según la reivindicación 1, estando presente dicho principio activo en un nivel de modo que, cuando un animal consuma en pienso en un grado diario de 10-40 g de pienso por kg de peso del animal, se establezca y se mantenga una cantidad terapéuticamente eficaz del principio activo en la corriente sanguínea del animal.
6. El pienso según la reivindicación 1, en donde el pienso se produce añadiendo dicha formulación líquida que contiene principio activo al preacondicionador.