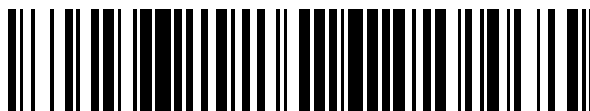


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 440 485**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/415** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2007 E 07765382 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013 EP 2037914**

54 Título: **Una suspensión que comprende carbamato de bencimidazol y un polisorbato**

30 Prioridad:

**14.06.2006 EP 06115495**

**14.06.2006 US 813928 P**

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

**29.01.2014**

73 Titular/es:

**INTERVET INTERNATIONAL BV (100.0%)  
WIM DE KÖRVERSTRAAT 35 P.O. BOX 31  
5831 AN BOXMEER, NL**

72 Inventor/es:

**DESCHAMPS, ELISABETH BENEDICTE DANIELE;  
SCHMIDT, CARSTEN y  
ALLAN, MARK**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 440 485 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

Una suspensión que comprende carbamato de bencimidazol y un polisorbato

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere generalmente a una composición farmacéutica para la administración en el agua de bebida que comprende un carbamato de bencimidazol, un método para preparar la composición, el uso de la composición para preparar un medicamento para controlar un parásito en un animal, y un método para usar la  
10 composición para proteger a un animal de una infección parasitaria.

**Antecedente de la invención**

Los bencimidazoles se desarrollaron originalmente como fungicidas vegetales y posteriormente como antihelmínticos de uso veterinario y humano (por ejemplo, antiparasitarios). La familia de los bencimidazoles con actividad antihelmíntica incluye tiazolilbencimidazoles y carbamatos de bencimidazol. Los bencimidazoles muestran un amplio espectro de actividad, especialmente frente a parásitos helmintos (por ejemplo, lombrices intestinales o tenias).  
15

Bencimidazoles bien conocidos con actividad frente a helmintos son por ejemplo tiabendazol; cambendazol; y carbamatos de bencimidazol, tales como parbendazol, mebendazol, flubendazol, fenbendazol, oxfendazol, oxibendazol, albendazol, ricobendazol y luxabendazol, todos los cuales difieren en los sustituyentes del núcleo del bencimidazol progenitor.  
20

Se han desarrollado también profármacos de fenilguanidina que se transforman metabólicamente en bencimidazoles antihelmínticos. Febantel, por ejemplo, es un profármaco que se convierte en fenbendazol, y netobimina da como resultado albendazol.  
25

Los carbamatos de bencimidazol son generalmente poco solubles en agua. Para algunas aplicaciones útiles de los compuestos la mala solubilidad en agua de los bencimidazoles es un obstáculo principal.  
30

Fenbendazol (FBZ) es un carbamato de bencimidazol utilizado como antihelmíntico veterinario en muchas especies, que incluyen aves de corral, cerdos y ganado. Fenbendazol se utiliza para controlar nematodos tales como *Ascaridia* sp., *Heterakis* sp, y *Capillaria* sp., en aves de corral y cerdos.  
35

La administración masiva de medicamentos poco solubles en agua análogos a los carbamatos de bencimidazol para criar de forma intensiva cerdos y aves de corral se ha limitado hasta el momento a la administración oral como un aditivo para espolvorear sobre el alimento o premezclarse en el alimento. Dichos alimentos medicados, necesitan prepararse, sin embargo, por separado en la granja o en un molino de pienso y existe siempre el riesgo de contaminación cruzada con alimento sin medicar. El espolvoreo del aditivo, por otra parte, requiere mano de obra adicional.  
40

Por tanto, se prefiere la medicación mediante un sistema de agua de bebida para usarse de forma rutinaria en el desparasitado de animales criados intensivamente debido a la facilidad de administración a numerosos animales al mismo tiempo.  
45

Muchas explotaciones de cerdos y de aves de corral está ya equipadas con los dispositivos necesarios para administrar la medicación mediante sistemas de agua de bebida en sistemas complejos de arcos para granjas de depósitos, tuberías, serpentines, bebedores de corral y tetinas. Un establo normal puede contener cientos de metros de tuberías con muchos serpentines y cientos de bebederos individuales y/o tetinas. El agua en el sistema de agua de bebida en una nave de cerdos o de aves de corral obedece los principios del flujo laminar a través de las tuberías y serpentines y está sometida a las llamadas fuerzas de "cizalladura" que afectarán la velocidad del flujo. En dicho sistema de tuberías complejo existen riesgos considerables para la segregación o la sedimentación de la medicación, concretamente cuando esta se refiere a compuestos insolubles en agua.  
50

La eficacia de la medicación a través del sistema de agua de bebida depende en general en última instancia de la calidad de la composición y la palatabilidad de la medicación. Dicha composición debe proporcionar máxima disponibilidad del principio activo, mínima segregación y sedimentación del compuesto activo en el sistema de bebida, bombas para la medicación, bebedores con tetinas, etc., una dosificación muy precisa y una distribución homogénea del compuesto activo en el agua de bebida y una estabilidad garantizada del compuesto activo.  
55  
60

Hasta el presente, no ha estado disponible ninguna solución conveniente para esta ruta de medicación de animales de granja para fármacos veterinarios poco solubles en agua, análogos a los carbamatos de bencimidazol, que cumpla estos requerimientos.  
65

5 La solicitud de Patente Internacional WO 95/13065 describe una composición en suspensión acuosa de fenbendazol con un tensioactivo de tipo Tween y un conservante. En esta suspensión acuosa, fenbendazol permanece en suspensión y sin que se produzca aglomeración o cambio en el tamaño de partícula si se ha almacenado durante un periodo de tiempo. El tamaño de partícula está en el orden de aproximadamente 1 micra. Esta suspensión acuosa de fenbendazol no es, sin embargo, adecuada para la administración a través de un sistema de irrigación y se usa en naves de cerdos grandes o aves de corral tal como se ha descrito anteriormente. Presenta sedimentación después de un determinado periodo de tiempo si se diluye hasta una concentración en el agua de bebida de 60 ppm de fenbendazol. Estos sedimentos no permiten una distribución homogénea del fenbendazol en el sistema de irrigación y plantean el riesgo de bloquear el equipo del sistema de irrigación, por ejemplo, de las tetinas de bebida.

10 La solicitud de Patente Internacional WO 01/17504 describe una composición de suspoemulsión para la administración en agua de bebida. Esta composición, sin embargo, no cumple los requerimientos para la administración en sistemas de agua de bebida que se refieren a la distribución homogénea.

15 La solicitud de Patente Internacional WO 00/50009 describe la encapsulación de compuestos lábiles en agua o insolubles en liposomas para la administración en el agua de bebida.

20 La solicitud de Patente Internacional WO 95/16447 describe composiciones antihelmínticas que comprenden partículas micronizadas de rafoxanida y fenbendazol teniendo más de un 98 % de las partículas un tamaño de partícula promedio de menos de 20 micras para la administración oral, pero no en sistemas de agua de bebida.

La solicitud de Patente de Reino Unido GB 2307871 describe un procedimiento a escala industrial para formular suspensiones acuosas de oxfendazol sin emplear ninguna técnica de reducción del tamaño de partícula.

25 Los documentos WO9516447, GB2307871 y EP0093497 divulgan suspensiones acuosas que comprenden derivados de bencimidazol sin definir los tamaños de partículas.

### Sumario de la invención

30 La presente invención se refiere generalmente a composiciones acuosas eficaces estables de carbamatos de bencimidazol que se pueden administrar convenientemente a través de sistemas de agua de bebida.

35 De esta manera, la presente invención proporciona, en parte, una composición farmacéutica para la administración de carbamatos de bencimidazol en el agua de bebida. Esta composición se caracteriza por que comprende una suspensión acuosa que comprende partículas de carbamato de bencimidazol que tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de aproximadamente 450 nm, y un tensioactivo de tipo Tween.

40 La presente invención proporciona también, en parte, un uso de la composición anterior para preparar un medicamento para controlar un parásito en un animal administrando el medicamento a través del agua de bebida de los animales.

La presente invención proporciona también, en parte, un método para preparar una composición farmacéutica para la administración en el agua de bebida. El método comprende:

- 45
- i. dispersar partículas de carbamato de bencimidazol en un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende un tensioactivo de tipo Tween, y
  - ii. reducir mecánicamente el tamaño de partícula de las partículas de carbamato de bencimidazol a un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de aproximadamente 450 nm.

50 La presente invención proporciona también, en parte, el uso en la fabricación de un medicamento para proteger a un animal de una infección parasitaria. Este uso comprende administrar la anterior composición al animal a través del agua de bebida del animal. Esta protección incluye prevenir, reducir el riesgo, retrasar el comienzo de, reducir la diseminación, mejorar, reducir, y/o erradicar la infección parasitaria y/o uno o más de los síntomas.

55 Serán evidentes para un experto en la materia beneficios adicionales de la invención de los solicitantes derivados de la lectura de esta memoria descriptiva.

### Breve descripción de las figuras

60 La Figura 1 representa la distribución del tamaño de partícula de la suspensión de fenbendazol (FBZ) tanto bruto como después de la molienda en húmedo.

65 La Figura 2 representa la cinética de clarificación de 60 ppm de FBZ medicado en agua de bebida preparado con una suspensión de FBZ tras molienda en húmedo determinada mediante TURBISCAN<sup>®</sup> en la parte intermedia de la celda de medida durante 24 horas.

La Figura 3 representa la distribución del tamaño de partícula de la suspensión de FBZ bruto (sin moler en húmedo) y suspensiones de FBZ (molidas ligeramente y más molidas en húmedo)

5 La Figura 4 representa la cinética de clarificación de 60 ppm de FBZ medicado en agua de bebida preparado con una suspensión de FBZ bruto (sin moler en húmedo) y suspensiones de FBZ (molidas ligeramente y más molidas en húmedo) determinada mediante TURBISCAN® en la parte intermedia de la celda de medida durante 24 horas.

La Figura 5 representa la distribución del tamaño de partícula de SOLUBENOL® y una suspensión de FBZ.

10 La Figura 6 representa la cinética de clarificación de 85,6 ppm de Flubendazol medicado en agua preparado con SOLUBENOL® y 60 ppm de FBZ medicado en agua preparado con una suspensión de FBZ, determinada mediante TURBISCAN® en la parte intermedia de la celda de medida durante 24 horas.

15 La Figura 7 representa la estabilidad física de 60 ppm de FBZ medicado en agua medicado en agua caracterizada a partir de la dilución de una suspensión de FBZ que contiene diversos tensioactivos determinados mediante TURBISCAN® en la parte intermedia de la celda de medida durante 24 horas.

20 La Figura 8 representa la estabilidad física de 60 ppm de FBZ medicado en agua medicado en agua caracterizada a partir de la dilución de la suspensión de FBZ que contiene diversas concentraciones de Polisorbato 80 determinada mediante TURBISCAN® en la parte intermedia de la celda de medida durante 24 horas.

25 La Figura 9 representa la concentración de FBZ en las aguas medicadas preparadas con una suspensión de FBZ bruto y 0,2 g/ml de una suspensión de FBZ a lo largo de una distribución de 3 horas; se tomaron las muestras a partir del depósito de la medicación y al final de la tubería de 25 m.

La Figura 10 representa la distribución del tamaño de partícula de la suspensión de fenbendazol fabricada de acuerdo con el ejemplo 2.

30 La Figura 11 representa la cinética de clarificación de 60 ppm de FluBZ medicado en aguas preparadas con 0,2 g/ml de una suspensión de FluBZ determinada mediante TURBISCAN® en la parte intermedia de la celda de medida durante 24 horas.

#### **Descripción detallada de las realizaciones preferidas**

35 Los inventores actuales han demostrado que la composición de acuerdo con la invención, que comprende una suspensión acuosa que comprende partículas de carbamato de bencimidazol que tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de aproximadamente 450 nm, y un tensioactivo de tipo Tween es suficientemente estable y se puede distribuir de manera homogénea en el sistema para permitir la administración efectivo de compuestos de carbamato de bencimidazol a animales a través de sistemas de agua de bebida.

40 Mediante esta nueva composición, el carbamato de bencimidazol se puede administrar al animal diana a través de un sistema de agua de bebida de la elección por medio de mezcla y diluyendo la composición con agua en el depósito de agua central o en el depósito de almacenamiento separado.

45 De forma alternativa, la composición se inyecta en continuo en un sistema de anillo de alta o baja presión para la distribución del agua de bebida, utilizando un dispensador de dosificación o un sistema de bombas de dosificación o un sistema proporcionador de medicación.

50 Los sistemas de bombas de dosificación se basan en una bomba que administra cantidades medidas de un concentrado en tubería de agua a una dilución típica del 1-5 %. Comprendidos en los sistemas de bombas de dosificación los sistemas electrónicos de bombas de dosificación tales como KONTI-DOS de Buerkert o la bomba de dosificación mecánica tal como la bomba de dosificación alimentada con agua DOSATRON®, se pueden utilizar medicadores proporcionales impulsados por agua DOSMATIC®. La variedad de instalaciones de campo se refiere también a los propios sistemas de suministro de agua; sistemas de callejón sin salida o en circuito cerrado en diferentes longitudes con diferentes materiales para conducciones (por ejemplo, PVC, hierro galvanizado) y los bebederos que se adaptan a los animales diana tales como bebederos de campana, tetinas.

60 En una realización, el tamaño de partícula promedio efectivo del carbamato de bencimidazol es de menos de aproximadamente 450 nm o menos de 400 nm, en otra realización menos de aproximadamente 350 nm, o menos de aproximadamente 300 nm. En otra realización, el tamaño de partícula promedio efectivo del carbamato de bencimidazol es de menos de aproximadamente 250 nm, en otra realización, de menos de aproximadamente 200 nm.

65 En una realización, el tamaño de partícula promedio efectivo del carbamato de bencimidazol está entre aproximadamente 50 nm y 450 nm, en otra realización entre aproximadamente 100 nm y 400 nm, en otra realización entre aproximadamente 150 y 350 nm, o entre aproximadamente 180 nm y 300 nm. En otra realización, el tamaño

de partícula promedio efectivo del carbamato de bencimidazol está entre aproximadamente 190 nm y 220 nm, en otra realización aproximadamente 200 nm.

5 De forma alternativa, el carbamato de bencimidazol se puede formular como un producto inyectable para la administración parenteral a animales.

10 Tal como se usa en el presente documento, el tamaño de partícula se refiere a un tamaño de partícula promedio en número tal como se ha medido mediante las técnicas convencionales de medida del tamaño de partícula, bien conocidas por los expertos en la materia, tales como la dispersión láser, sedimentación de fraccionamiento de flujo de campo, espectroscopía de correlación de fotones, o centrifugación en disco.

La medida del tamaño de partícula se puede llevar a cabo con un Malvern Mastersizer 2000 con la celda de medida Hydro 200G, o con un analizador de distribución del tamaño de partícula mediante dispersión láser Horiba LA-910.

15 Por "un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de aproximadamente 450 nm" se entiende que al menos un 90 % de las partículas tienen un tamaño de partícula promedio en peso (D (0,90) de menos de 450 nm cuando se miden con las técnicas anteriormente señaladas.

20 Los tensioactivos de tipo Tween (polisorbatos, ésteres de sorbitán, derivados de poli (oxi-1,2 etanodilo), Tweens) son agentes modificadores de la tensión superficial no iónicos solubles en agua comprendidos por ésteres complejos y ésteres-éteres derivados de alcoholes hexahídricos, óxidos de alquileno y ácidos grasos añadiendo cadenas de polioxietileno a anhídridos de hidroxilo de sorbitol y hexitol (hexitanes y hexides) derivados de sorbitol y esterificando a continuación parcialmente con ácidos grasos comunes tales como ácidos láurico, palmítico, esteárico y oleico)

25 En una realización, el tensioactivo de tipo Tween se selecciona entre uno o más de Tween 20, Tween 40, Tween 60 o Tween 80, conocidos también en la industria farmacéutica como polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60 y polisorbato 80. Polisorbato 20 (monolaurato de sorbitán polioxietileno), es un éster laurato. Polisorbato 60 (monoestearato de sorbitán polioxietileno) es una mezcla de ésteres de estearato y palmitato; y Polisorbato 80 (monooleato de sorbitán polioxietileno) es un éster de oleato.

Tales tensioactivos de tipo Tween están comercialmente disponibles y/o se pueden preparar mediante técnicas conocidas en la materia.

35 En una realización el tensioactivo de tipo Tween es Monooleato de sorbitán Polioxietileno (polisorbato 80, Tween 80) que tiene el nombre químico monooleato de sorbitán polioxietileno (20), disponible, por ejemplo de ICI Specialty Chemicals.

40 El tensioactivo de tipo Tween está presente en la composición de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 % en peso. En algunas realizaciones, la concentración del tensioactivo de tipo Tween es de aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 % en peso, de aproximadamente 7,5 % a aproximadamente 15 % en peso, o aproximadamente 10 %.

45 La composición de acuerdo con la invención comprende uno o más carbamatos de bencimidazol. Carbamatos de bencimidazol bien conocidos son por ejemplo parbendazol (véase, por ejemplo, patente de los Estados Unidos N° 3. 480. 642), mebendazol (véase, por ejemplo, patente de los Estados Unidos N° 3. 657. 267), flubendazol (véase, por ejemplo, patente de los Estados Unidos N° 3. 657. 267), fenbendazol (véase, por ejemplo, patente de los Estados Unidos N° 3. 954. 791), oxfendazol (véase, por ejemplo, patente de los Estados Unidos N° 3. 929. 821), oxibendazol (véase, por ejemplo, patente de los Estados Unidos N° 3. 574. 845), albendazol (véase, por ejemplo, patente de los Estados Unidos N° 3. 915. 986), ricobendazol (sulfóxido de albendazol) (véase, por ejemplo, patente de los Estados Unidos N° 3. 915. 986) y luxabendazol (véase, por ejemplo, patente de los Estados Unidos N° 4. 639. 463, todas las cuales difieren en los sustituyentes del núcleo de bencimidazol progenitor o los profármacos análogos a Febantel y netobimina.

55 En una realización, el carbamato de bencimidazol es fenbendazol (véase, por ejemplo, patente de los Estados Unidos N° 3. 954. 791). En otra realización el carbamato de bencimidazol es flubendazol (véase, por ejemplo, Patente de los Estados Unidos N° 3. 657. 267).

60 El carbamato de bencimidazol está presente generalmente en la composición en una cantidad o aproximadamente 5 a aproximadamente 50 % en peso. En algunas realizaciones, el carbamato de bencimidazol está presente a una concentración a una concentración de entre aproximadamente 10 % a aproximadamente 40 % en peso, de aproximadamente 15 % a aproximadamente 30 %, o de aproximadamente 17,5 % a aproximadamente 25 % en peso o aproximadamente 20 %.

65 En algunas realizaciones, la composición comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo puede ser, por ejemplo, un vehículo acuoso, preferentemente agua (purificada). Sin embargo, la invención se puede

practicar con otros medios líquidos en los que el carbamato de bencimidazol es poco soluble y dispersable, por ejemplo, disoluciones salinas acuosas.

5 Opcionalmente, la composición puede contener también un agente antiespumante, tal como por ejemplo, emulsión de simeticona al 30 % USP, oleato de sodio, caprilato de sodio o sus mezclas. El agente antiespumante está presente en una concentración suficiente para evitar la formación de espuma cuando la composición de la presente invención se diluye con agua. En la presente invención, la emulsión de simeticona puede estar presente a una concentración de entre aproximadamente el 0,2 % en peso a aproximadamente el 1 % en peso. En algunas realizaciones, la emulsión de simeticona está presente a una concentración de aproximadamente el 0,5 % en peso.

10 Opcionalmente, la composición puede contener también un conservante. El conservante es uno conocido por los expertos en la materia, y puede ser, por ejemplo, alcohol bencílico, sal de sodio de butilparabeno, sal de sodio de metilparabeno, sal de sodio de propilparabeno y sus mezclas. Está generalmente presente en una cantidad de entre aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 3 % en peso. En algunas realizaciones, el alcohol bencílico está presente a una concentración de entre aproximadamente el 1,5 % a aproximadamente el 2,5 % en peso, o aproximadamente el 2 % en peso.

15 Un aspecto de la presente invención es el uso de la composición de acuerdo con la invención en la fabricación de un medicamento para controlar un parásito en un animal administrando el medicamento al animal mediante el agua de bebida del animal.

20 La presente invención proporciona un método para proteger a un animal de una infección parasitaria, donde el método comprende administrar la composición de acuerdo con la invención al animal a través del agua de bebida del animal.

25 En una realización, esta composición se puede usar para tratar animales, especialmente animales de ganadería (por ejemplo, ganado, aves de corral, cerdos) con compuestos de carbamato de bencimidazol, por ejemplo, fenbendazol, a través de sistemas del agua de bebida. La composición (producto acabado) se puede usar en un proporcionador o medicador para preparar agua de bebida medicada como se sabe en la materia.

30 El medicador utiliza por ejemplo 1 oz (2,8350 g) del producto acabado y lo diluye además con agua a aproximadamente una relación de 1:128 para obtener agua de bebida medicada que tiene una concentración de carbamato de bencimidazol, por ejemplo, fenbendazol de entre aproximadamente 10 a aproximadamente 150 ppm.

35 En algunas realizaciones, el carbamato de bencimidazol, por ejemplo, la concentración de fenbendazol en el agua de bebida medicada es de aproximadamente 40 a aproximadamente 120 ppm, dependiendo de la dosis eficaz, el peso corporal del animal, el consumo de agua del animal y el periodo de tratamiento.

40 En una realización, la composición de la premezcla concentrada se diluye directamente a una concentración de entre aproximadamente 10 ppm a aproximadamente 150 ppm. En algunas realizaciones, la concentración de la premezcla concentrada se diluye directamente hasta una concentración de entre aproximadamente 40 a aproximadamente 120 ppm del carbamato de bencimidazol, por ejemplo, fenbendazol, y se utiliza directamente para la administración del agua de bebida (*por ejemplo*, para aves de corral).

45 En una realización específica para el carbamato de bencimidazol específico, fenbendazol, la concentración se calcula para proporcionar la cantidad objetivo de fenbendazol por peso corporal (BW) de las aves de corral que se están tratando en el intervalo de entre aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg de fenbendazol por kilogramo de peso corporal por día en el volumen del agua de bebida consumida normalmente por las aves de corral que se están tratando en un periodo de 2 a 24 horas de tratamiento. La dosificación objetivo viene dictada por la infección de especies parasitarias que se están tratando y es conocida en la técnica. Para la administración de otras especies, la concentración se calcula respectivamente.

50 El agua de bebida medicada se usa para tratar las aves de corral en periodos de tratamiento de entre aproximadamente 2 a aproximadamente 24 horas, a menudo, preferentemente periodos de tratamiento de aproximadamente 8 horas en uno a seis días consecutivos. Para la administración a otras especies, el periodo de tratamiento se calcula respectivamente.

55 Para tratar cerdos, el producto acabado se diluye hasta conseguir la concentración deseada con el fin de obtener agua de bebida que contenga una cantidad eficaz de carbamatos de bencimidazol, tales como, por ejemplo, fenbendazol para controlar helmintos en cerdos. La cantidad eficaz es dependiente de la infestación de especies de parásitos que se están tratando y se conoce en la materia.

60 De forma alternativa, la composición de acuerdo con la presente invención se puede administrar por vía parenteral a animales, por ejemplo, mediante inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea.

65

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para proteger a un animal de una infección parasitaria, donde el método comprende administrar la composición de acuerdo con la invención al animal mediante ruta parenteral.

5 Es también posible el tratamiento parenteral mediante rutas alternativas. La ruta de administración parenteral es especialmente útil en el caso de que los niveles en plasma y tisulares del carbamato de bencimidazol sean importantes debido a que, a fin de actuar sistémicamente, los bencimidazoles tienen que capturarse en el torrente sanguíneo. Uno de los mencionados ejemplos es el uso de bencimidazoles para combatir infecciones parasitarias sistémicas, por ejemplo, con la etapa larval de determinados cestodos, por ejemplo, *Echinococcus multicularis* y *E. granulosis*.

10 En general, la composición de acuerdo con la presente invención se puede administrar a todas las especies de animales que necesitan tratamiento o prevención de infecciones parasitarias tales como cerdos, ganado, caballos, gatos, perros, aves de corral y peces.

15 En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para preparar la composición de acuerdo con la invención.

20 El método comprende dispersar partículas de carbamato de bencimidazol en una mezcla que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un tensioactivo de tipo Tween y; reducir mecánicamente el tamaño de partícula de las partículas del carbamato de bencimidazol a un tamaño de partícula promedio de menos de aproximadamente 450 nm.

25 En una realización, el tamaño de partícula promedio efectivo de las partículas del carbamato de bencimidazol se reduce a menos de aproximadamente 400 nm, o aproximadamente 350 nm o aproximadamente 300 nm, en otra realización a menos de aproximadamente 250 nm, en otra realización a menos de aproximadamente 200 nm.

30 En una realización, el tamaño de partícula promedio efectivo de las partículas del carbamato de bencimidazol se reduce a un tamaño de partícula entre aproximadamente 50 nm y 450 nm, en otra realización entre aproximadamente 100 nm y 400 nm, en otra realización entre aproximadamente 150 y 350 nm, o entre aproximadamente 180 nm y 300 nm. En otra realización, el tamaño de partícula promedio efectivo de las partículas del carbamato de bencimidazol está entre aproximadamente 190 nm y 220 nm, en otra realización aproximadamente 200 nm.

35 Los métodos eficaces para proporcionar fuerza mecánica para la reducción del tamaño de partícula del carbamato de bencimidazol a un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de aproximadamente 450 nm incluyen molienda en un molino de bolas, molienda en un molino con medios de molienda, y la homogeneización, por ejemplo con un MICROFLUIDIZER® (Microfluidics Corp.).

40 En una realización la reducción mecánica del tamaño de partícula se lleva a cabo mediante molienda en un molino con medios de molienda.

45 El molino de bolas es un procedimiento de molienda de baja energía que utiliza medios de molienda, fármaco, estabilizante y líquido. Los materiales se colocan en un recipiente de molienda que se hace girar a una velocidad óptima de tal manera que los medios chocan entre sí y reducen el tamaño de las partículas del fármaco mediante impacto. Los medios utilizados deben tener una densidad elevada ya que la energía para la reducción del tamaño de partícula se proporciona por gravedad y la masa de los medios de atrición.

50 La molienda con medios de molienda es un procedimiento de molienda de alta energía. El fármaco, el estabilizante y el líquido se colocan en un depósito y se recirculan en una cámara que contiene los medios y que hace girar el eje/impulsor. El eje que gira agita los medios que someten al fármaco a impacto y las fuerzas de cizalla, reduciendo de este modo el tamaño de partícula del fármaco. Se prefiere un molino de medios debido al tiempo de molienda relativamente más corto requerido para proporcionar el resultado previsto, es decir, la reducción deseada en el tamaño de partícula. En una realización específica se utiliza un Dyno Mill Tipo KDL A o Dyno Mill Multi Lab disponible de WAB, Basel.

60 Los molinos alternativos son Agitated Lab Ball Mill 90 AHM disponible de Hosokawa Alpine, Augsburg o DCP High Performance Media Mill Megavantis ACS, disponible de Draiswerke Inc. o los molinos de perlas DCP Superflow o Advantis de Buhler.

Para la molienda, se selecciona la viscosidad aparente de la premezcla para asegurar un equilibrio óptimo entre la fragmentación efectiva de las partículas y la erosión de los medios.

65 Los medios de trituración (perlas) para la etapa de reducción del tamaño de partícula (molienda en húmedo) se pueden seleccionar a partir de medios rígidos preferentemente en forma esférica o particulada.

En una realización, los medios de trituración tienen un tamaño promedio de menos de aproximadamente 1 mm. En otra realización, los medios de trituración tienen un tamaño promedio entre 0,5 y 0,7 mm. En otra realización, los medios de trituración tienen un tamaño promedio de menos de 0,5 mm. En otra realización, los medios de trituración tienen un tamaño promedio de 0,25 a 0,3 mm.

5 La selección del material para los medios de trituración no se cree que sea crítica. Se sabe que el óxido de circonio, tal como ZrO al 95 % o al 93 % estabilizado con itrio, magnesio, silicato de circonio, y medios de trituración de vidrio proporcionan partículas que tienen niveles de contaminación que se cree que son aceptables para la preparación de composiciones farmacéuticas. Sin embargo, otros medios, tales como acero inoxidable, titanio y alúmina, se espera que sean útiles. Los medios preferidos tienen una densidad mayor de aproximadamente 3 g/cm<sup>3</sup>.

10 El tiempo de atrición puede variar ampliamente y depende principalmente de los medios mecánicos concretos y las condiciones de procesamiento seleccionadas. Para los molinos de bolas, se pueden requerir tiempos de procesamiento de hasta cinco días o más largos.

15 Por otra parte, tiempos de procesamiento de menos de 1 día (tiempos de residencia de un minuto hasta algunas horas) han proporcionado los resultados deseados utilizando un molino de medios de elevada cizalladura, análogo, por ejemplo a DYNO® MILL KDL A o DYNO® MILL Multi Lab o Agitated Lab Ball Mill 90 AHM o DCP High Performance Media Mill Megavantis ACS.

20 El tiempo de atrición se determina de acuerdo con la especificación de la distribución del tamaño de partícula; esta depende de muchos parámetros, tales como la tecnología de molienda utilizada, el tipo de procedimiento (procedimiento discontinuo o procedimiento continuo recirculando el producto), el tamaño del lote, el tamaño de la perla, la cantidad de perlas, la velocidad de rotación del rotor y, el caudal del producto.

25 Se debe reducir el tamaño de las partículas a una temperatura que no degrade significativamente la sustancia farmacológica. Si se desea, el equipo de procesamiento puede enfriarse con equipo de enfriamiento convencional. El método se lleva a cabo convenientemente en condiciones de temperatura ambiente y a presiones de procesamiento que son seguras y eficaces para el procedimiento de molienda. Por ejemplo, son típicas presiones de procesamiento a temperatura ambiente de los molinos de bolas, molinos de atrición y molinos vibratorios. Son típicas las presiones de procesamiento de hasta aproximadamente 20 psi (1,4 kg/cm<sup>2</sup>) de la molienda de medios.

30 La reducción del tamaño de partícula mediante homogeneización tal como se describe en la Patente de los Estados Unidos N° 5.510.118 se puede usar de forma alternativa como un procedimiento que utiliza un MICROFLUIDIZER® dando como resultado partículas por debajo de 450 nm.

35 Para la reducción del tamaño de partícula se puede añadir carbamato de bencimidazol a un medio de dispersión líquido en el que este es esencialmente insoluble para formar una premezcla concentrada. Preferentemente, el medio de dispersión utilizado para la reducción del tamaño de partícula es acuoso.

40 La concentración del carbamato de bencimidazol en la premezcla puede variar de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,6 g/ml (es decir, de aproximadamente 5 a aproximadamente 60 % (p/v)). En algunas realizaciones, la concentración del carbamato de bencimidazol en la premezcla es de aproximadamente 0,15 a aproximadamente 0,50 g/ml, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,4 g/ml.

45 La premezcla se puede usar directamente sometiendo esta a medios mecánicos para reducir el tamaño de partícula promedio del carbamato de bencimidazol en la dispersión a menos de aproximadamente 450 nm. Se prefiere que la premezcla se utilice directamente cuando se usa un molino de bolas para atrición.

50 De forma alternativa, el carbamato de bencimidazol y el tensioactivo se pueden dispensar en el medio líquido utilizando una adecuada agitación, por ejemplo, un mezclador de tipo Cowles, hasta que se observa una dispersión homogénea en la que no existen grandes aglomerados visibles al ojo a simple vista y diluidos adicionalmente. Se prefiere que la premezcla se someta a dicha etapa de dispersión premolienda cuando se utiliza el molino de medios de recirculación para la atrición.

55 En una realización, se prepara una composición de carbamato de bencimidazol de acuerdo con la presente invención utilizando las tres siguientes etapas de fabricación: preparación de una suspensión de premezcla (por ejemplo, 0,4 g/ml de FBZ), reducción del tamaño de partícula mediante molienda en húmedo de esta suspensión de premezcla hasta un tamaño de partícula de menos de 450 nm y dilución de la suspensión de premezcla con un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable para obtener el producto acabado (0,2 g/ml de FBZ) que es la composición farmacéutica que se añade directamente al agua de bebida. El agente antiespumante se puede añadir a la premezcla o de forma alternativa al vehículo acuoso para preparar el producto acabado.

60 El compuesto de la premezcla se diluye con un vehículo farmacéuticamente aceptable hasta una concentración del carbamato de bencimidazol en el producto acabado de entre aproximadamente 5 a aproximadamente 50 % en peso. En algunas realizaciones, la concentración es de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 % en peso, de



aproximadamente 15 % a aproximadamente 25 %, o aproximadamente 20 % en peso.

La invención actual proporciona un procedimiento para preparar la composición farmacéutica para la administración en el agua de bebida, donde la composición comprende:

5 partículas de carbamato de bencimidazol que tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de aproximadamente 450 nm, un tensioactivo de tipo Tween; y un vehículo farmacéuticamente aceptable, se prepara:

- 10 a. dispersar las partículas de carbamato de bencimidazol en un medio de suspensión líquido que comprende de tipo Tween, y  
b. reducir mecánicamente el tamaño de partícula del carbamato de bencimidazol a un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de aproximadamente 450 nm.

15 En una realización, la reducción mecánica del tamaño de partícula se lleva a cabo mediante un molino de medios.

En una realización, la composición farmacéutica que se obtiene mediante las etapas a) y b) anteriores se diluye adicionalmente con un vehículo farmacéuticamente aceptable para formar el producto acabado que se añade directamente al agua de bebida.

20 El método comprende las siguientes etapas:

- a) dispersar las partículas de carbamato de bencimidazol en una mezcla que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un tensioactivo de tipo Tween;  
25 b) reducir mecánicamente el tamaño de partícula de las partículas de carbamato de bencimidazol hasta un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de aproximadamente 450 nm para formar una mezcla de producto concentrado;  
c) añadir un vehículo farmacéuticamente aceptable a la forma del producto concentrado para formar un producto diluido, y  
30 d) añadir el producto final al agua de bebida.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos, y no limitan el resto de esta divulgación de ninguna manera.

35

#### **Ejemplo 1 Fabricación de una composición de fenbendazol de acuerdo con la invención**

Se preparó la suspensión del agua de bebida con 0,2 g/ml de fenbendazol (FBZ) utilizando las siguientes tres etapas de fabricación: a) preparación de una suspensión de premezcla (0,4 g/ml de FBZ), b) molienda en húmedo de esta suspensión de premezcla, y c) dilución de la suspensión de premezcla para obtener el producto acabado (0,2 g/ml de FBZ).

40

Fórmula del producto acabado (0,2 g/ml de suspensión de FBZ)

Sustancia	cantidad
fenbendazol	20,0 g
polisorbato 80	10,0 g
alcohol bencílico	2,0 g
emulsión de simeticona	0,5 g
agua	hasta 100 ml

45

#### A. Fabricación de la suspensión de premezcla

Las cantidades requeridas de emulsión de simeticona y polisorbato 80 se mezclaron con un agitador magnético en una parte de agua. Para obtener una mezcla homogénea, se calentó ésta ligeramente (por debajo de 60 °C). A continuación, la cantidad requerida de fenbendazol y el volumen de agua perdido se añadieron con una agitación más fuerte (Ultra- Turrax) para obtener una suspensión de premezcla de color blanco y homogéneo. Para mantener la temperatura del producto por debajo de 60 °C durante la adición del fenbendazol, el matraz que contenía el producto se mantuvo en un baño de enfriamiento.

50

55

Fórmula de la suspensión de premezcla

sustancia	cantidad
fenbendazol	40 g
polisorbato 80	20 g
Emulsión de simeticona al 30 % USP	1 g
agua purificada	hasta 100 ml

B. Molienda en húmedo

5 En primer lugar, el recipiente de 0,6 l del DYNO® MILL KDL A se cargó con 450 ml de perlas de vidrio de 0,25- 0,3 mm (suministrador VWR), y a continuación 270 ml de la suspensión de premezcla fabricada en la etapa A. La suspensión de premezcla se molió en húmedo durante 45 minutos con discos de poliuretano y una velocidad del rotor de 4200 rpm.

10 Durante el procedimiento de molienda en húmedo, la temperatura del producto se mantuvo por debajo de 50 °C debido a la transferencia de calor con la doble camisa de enfriamiento.

15 El tamaño de las partículas de la suspensión de fenbendazol se determinó antes y después de la molienda con un Malvern Mastersizer 2000 con la celda de medida Hydro 2000G de acuerdo con el siguiente método; con agitación (velocidad del agitador 500 rpm, velocidad de la bomba: 1000 rpm), se midió el fondo del dispersante (agua) contenido en la unidad de dispersión. A continuación se añadió una muestra de la suspensión de FBZ hasta un oscurecimiento del 10 al 16 %. La dispersión se agitó durante 2 minutos con un 100 % de ultrasonidos antes de medir la distribución del tamaño de partícula.

C. Dilución para obtener 0,2 g/ml de la suspensión de FBZ

25 Se midió el volumen de la suspensión de premezcla molida en húmedo, y se añadió la cantidad requerida de agua que contenía alcohol bencílico al 4 % para diluir la suspensión de premezcla para obtener una suspensión de agua de bebida con 0,2 g/ml de flubendazol (FBZ). La suspensión de agua de bebida con 0,2 g/ml de flubendazol (FBZ) resultante se utilizó para preparar agua medicada en el sistema de agua de bebida.

**Ejemplo 2 Fabricación de una composición de fenbendazol de acuerdo con la invención**

30 Se preparó la suspensión del agua de bebida con 0,2 g/ml de fenbendazol (FBZ) utilizando las siguientes tres etapas de fabricación: a) preparación de una suspensión de premezcla (0,4 g/ml de FBZ), b) molienda en húmedo de esta suspensión de premezcla, y c) dilución de la suspensión de premezcla para obtener el producto acabado (0,2 g/ml de FBZ).

Fórmula del producto acabado (0,2 g/ml de suspensión de FBZ)

Sustancia	cantidad	fabricante
fenbendazol	20,0 g	Transchem
polisorbato 80	10,0 g	Merk
alcohol bencílico	2,0 g	Fluka
emulsión de simeticona	0,5 g	Dow Corning
agua	hasta 100 ml	-

A. Fabricación de la suspensión de premezcla

40 Las cantidades requeridas de emulsión de simeticona y polisorbato 80 se mezclaron con un agitador magnético en una parte de agua. Para obtener una mezcla homogénea, se calentó ésta ligeramente (por debajo de 60 °C). A continuación, la cantidad requerida de fenbendazol y el volumen de agua perdido se añadieron con una agitación más fuerte (Ultra- Turrax) para obtener una suspensión de premezcla de color blanco y homogéneo. Para mantener la temperatura del producto por debajo de 60 °C durante la adición del fenbendazol, el matraz que contenía el producto se mantuvo en un baño de enfriamiento.

45

Fórmula de la suspensión de premezcla

sustancia	cantidad
fenbendazol	40 g
polisorbato 80	20 g
Emulsión de simeticona al 30 % USP	1 g
agua purificada	hasta 100 ml

B. Molienda en húmedo

5 En primer lugar, el recipiente de 0,6 l del DYNO® MILL KDL A se cargó con 450 ml de perlas de vidrio de 0,25- 0,3 mm (suministrador VWR), y a continuación 270 ml de la suspensión de premezcla fabricada en la etapa A. La suspensión de premezcla se molió en húmedo durante 45 minutos con discos de poliuretano y una velocidad del rotor de 4200 rpm.

10 Durante el procedimiento de molienda en húmedo, la temperatura del producto se mantuvo por debajo de 50 °C debido a la transferencia de calor con la doble camisa de enfriamiento.

15 El tamaño de las partículas de la suspensión de fenbendazol se determinó antes y después de la molienda con un Malvern Mastersizer 2000 con la celda de medida Hydro 2000G de acuerdo con el siguiente método; con agitación (velocidad del agitador 500 rpm, velocidad de la bomba: 1000 rpm), se midió el fondo del dispersante (agua) contenido en la unidad de dispersión. A continuación se añadió una muestra de la suspensión de FBZ hasta un oscurecimiento del 10 al 16 %. La dispersión se agitó durante 2 minutos con un 100 % de ultrasonidos antes de medir la distribución del tamaño de partícula.

20 C. Dilución para obtener 0,2 g/ml de la suspensión de FBZ

25 Se midió el volumen de la suspensión de premezcla molida en húmedo, y se añadió la cantidad requerida de agua que contenía alcohol bencílico al 4 % para diluir la suspensión de premezcla para obtener una suspensión de agua de bebida con 0,2 g/ml de flubendazol (FBZ). La suspensión de agua de bebida con 0,2 g/ml de flubendazol (FBZ) resultante se utilizó para preparar agua medicada en el sistema de agua de bebida.

Tamaño de partícula de una composición de acuerdo con la invención que contiene FluBZ

30 Distribución del tamaño de partícula

	Tamaño del 50 % de las partículas	Tamaño del 90 % de las partículas
Suspensión de 0,2 g/ml de FluBZ	≤ 130 nm	≤ 320 nm

35 La Figura 10 representa gráficamente la distribución de tamaño de partícula de la suspensión de flubendazol fabricada de acuerdo con el ejemplo 2.

40 La Figura 11 representa la cinética de clarificación de agua de bebida medicada con FluBz fabricada con la suspensión de flubendazol (determinada mediante un dispositivo de barrido óptico macroscópico, TURBISCAN® (suministrado por Formulacion, Francia), tal como se describe en el documento WO 01/17504 en el centro de la celda de medida durante 24 horas.

40 Resultados. No se determine una inestabilidad física significativa (clarificación muy por debajo del 1 %, sin sedimentación), medida con el TURBISCAN® para el agua de bebida medicada preparada con la suspensión de flubendazol de acuerdo con el ejemplo 2 durante las 24 horas.

45 **Ejemplo 3 Procedimiento alternativo de molienda en húmedo – Procedimiento continuo recirculando la suspensión de premezcla**

50 En primer lugar, el recipiente de 0,6 l del DYNO® MILL KDL A se cargó con 450 ml de perlas de vidrio de 0,25-0,3 mm (suministrador B. Braun Biotech International), y a continuación aproximadamente 270 ml de una suspensión de premezcla fabricada en la etapa A del ejemplo 1 o 2.

A continuación se conectó el recipiente de molino con una bomba a fin de alimentar en continuo el molino con la suspensión de premezcla; el caudal se ajustó a alrededor de 1,3 l/h. Se consiguió un ciclo de molienda en húmedo

cuando la suspensión de premezcla en su totalidad (500 ml) pasó a través del molino, se separó de los medios de trituración por un hueco de 0,1 mm y se descargó en un nuevo recipiente. Se aplicaron 6 ciclos de molienda con discos de poliuretano y una velocidad del rotor de 4200 rpm a la premezcla de suspensión.

- 5 Durante el procedimiento de molienda en húmedo, la temperatura del producto se mantuvo por debajo de 50 °C debido a la transferencia de calor con la doble camisa de enfriamiento.

10 Se determinó el tamaño de partícula de la suspensión de fenbendazol antes y después de la molienda con un Malvern Mastersizer 2000 con la celda de medida Hydro 2000G de acuerdo con el siguiente método: con agitación (velocidad del agitador 500 rpm, velocidad de la bomba: 1000 rpm), se midió el fondo del dispersante (agua) contenido en la unidad dispersante. A continuación se añadió una muestra de suspensión de FBZ hasta un oscurecimiento del 10 al 16 %. La dispersión se agitó durante 2 minutos con un 100 % de ultrasonidos antes de medir la distribución del tamaño de partícula. A continuación, la suspensión de premezcla molida en húmedo se diluyó tal como se ha descrito en la etapa C del Ejemplo 1 o 2.

15 **Ejemplo 4 Procedimiento alternativo de molienda en húmedo – Procedimiento continuo recirculando la suspensión de premezcla.**

20 En primer lugar, el recipiente de 0,6 l de DYNQ® MILL MULTI LAB se cargó con 360 ml de perlas de óxido de circonio de 0,25-0,3 mm estabilizadas con itrio (suministrador Mühlmeier), y a continuación se conectó a una bomba a fin de alimentar en continuo el molino con la suspensión de premezcla fabricada en la etapa A del Ejemplo 1 o 2.

25 El caudal se ajustó a alrededor de 37 l/h. Fue en circuito cerrado: la suspensión de premezcla (2 l) se bombeó en continuo desde el recipiente de alimentación, se llevó a través del molino, se separó de los medios de trituración mediante un hueco de 0,1 mm y se descargó en el recipiente de alimentación. El recipiente de alimentación se equipó con un agitador para mantener la suspensión de premezcla homogénea. Se aplicaron 55 minutos de molienda con DYNQ®-Accelerators y una velocidad del rotor de 10 m/s a la suspensión de premezcla. Durante el procedimiento de molienda en húmedo, la temperatura del producto se mantuvo por debajo de 50 °C debido a la transferencia de calor con una doble camisa de enfriamiento.

30 Se determinó el tamaño de partícula de la suspensión de fenbendazol antes y después de la molienda con un Malvern Mastersizer 2000 con la celda de medida Hydro 2000 de acuerdo con el siguiente método: con agitación (velocidad del agitador 500 rpm, velocidad de la bomba: 1000 rpm), se midió el fondo del dispersante (agua) contenido en la unidad dispersante. A continuación, se añadió una muestra de una suspensión de FBZ hasta un oscurecimiento del 10 al 16 %. Se agitó la dispersión durante 2 minutos con un 100 % de ultrasonidos antes de medir la distribución del tamaño de partícula. A continuación, la suspensión de la premezcla molida en húmedo se diluyó tal como se ha descrito en la etapa C del Ejemplo 1 o 2.

40 **Ejemplo 5 Tamaño de partícula comparativo de una composición de acuerdo con la invención y una composición fabricada de acuerdo con el documento WO 95/13065**

45 Se preparó una composición de acuerdo con el documento WO 95/13065 tal como se ha descrito en la Etapa A del Ejemplo 1. Se determinó el tamaño de partícula sin (composición de acuerdo con el documento WO 95/13065) y después de la molienda en húmedo (composición de acuerdo con la invención preparada de acuerdo con las Etapas A-B del Ejemplo 1)) con un dimensionador GMAL 01 de Malvern Master con la celda de medida Hydro 2000G de acuerdo con el método Fraunhofer. La molienda en húmedo dio como resultado una reducción del tamaño de partícula de las partículas de fenbendazol hasta un tamaño de partícula efectivo de menos de 200 nm.

50 Distribución del tamaño de partícula sin y después de la molienda en húmedo

	D (0,50)	D (0,90)
Suspensión de FBZ bruto	≤ 2440 nm	≤ 32640 nm
Suspensión de 0,2 g/ml de FBZ	≤ 120 nm	≤ 200 nm

La Figura 1 representa gráficamente la distribución del tamaño de partícula sin y después de la molienda en húmedo.

55 La Figura 2 representa la cinética de clarificación de 60 ppm de FBZ medicado en agua de bebida preparado con una suspensión de FBZ (determinado mediante un dispositivo de barrido óptico macroscópico, TURBISCAN ® (suministrado por Formulacion, Francia) tal como se describe en el documento WO 01/17504 en la parte intermedia de la celda de medida durante 24 horas.

60 El equipo TURBISCAN® detecta cualquier cambio (*por ejemplo*, clarificación, sedimentación, etc.) en sistemas dispersos sobre la base de dispersión de luz múltiple. Es un analizador macroscópico de barrido vertical que

consiste en un cabezal de lectura que se mueve a lo largo de una celda cilíndrica con la parte del fondo plana, que a la vez barre la altura total de la muestra. El propio cabezal de lectura consiste en una fuente de luz infrarroja casi pulsada y dos detectores síncronos. El detector de transmisión detecta la luz transmitida a través del producto de contradispersión recibe la luz contradispersa por el producto. El cabezal de lectura adquiere la transmisión y los datos de contradispersión cada 40 µm en una altura máxima de 80 mm. El perfil obtenido caracteriza la homogeneidad del producto, la concentración de partículas y el diámetro promedio. Los resultados se representan por el porcentaje de la luz contradispersa o transmitida como una función de la altura de la muestra (en mm). La adquisición a lo largo del producto se repite a continuación con una frecuencia programable para obtener una superposición de las huellas dactilares del producto que caracteriza la estabilidad o la inestabilidad del producto, sean tanto idénticas como no.

Resultados. TURBISCAN® no midió signos de inestabilidad física (sin clarificación, sin sedimentación) para el agua medicada preparada con suspensión de fenbendazol fabricada de acuerdo con el Ejemplo 1 durante las 24 horas.

**Ejemplo 6 Comparación de la estabilidad física de una composición de acuerdo con la invención y una composición fabricada de acuerdo con el documento WO 95/13065**

Se fabricó una composición de acuerdo con la invención, denominada “suspensión de FBZ molida más en húmedo” tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. Se fabricó una suspensión de fenbendazol tal como se ha descrito en el documento WO 95/13065 (denominada “suspensión de FBZ neutro”. Se preparó una composición denominada “suspensión de FBZ molida ligeramente en húmedo” de acuerdo con las etapas de fabricación tal como se ha descrito en el Ejemplo 1, pero sin condiciones de molienda en húmedo más suaves: se molió 1 l de la suspensión de premezcla con 490 ml de perlas de vidrio de 0,5 mm durante solo 3 ciclos de molienda con discos de poliuretano y una velocidad del rotor de 3200 rpm. Estas condiciones de molienda en húmedo permitieron obtener una distribución del tamaño de partícula intermedia en comparación con la “suspensión de FBZ molida más en húmedo” y la suspensión de FBZ bruto.

Distribución del tamaño de partícula de una suspensión de FBZ bruto (no molida en húmedo) y suspensiones de FBZ (molidas ligeramente y más en húmedo)

	D (0,50)	D (0,90)
suspensión de FBZ bruto /de acuerdo con el documento WO 95/13065	≤ 2430 nm	≤ 24710 nm
suspensión de 0,2 g/ml de FBZ		
molida ligeramente en húmedo	≤ 350 nm	≤ 1030 nm
molida más en húmedo	≤ 120 nm	≤ 200 nm

La Figura 3 representa gráficamente estas distribuciones del tamaño de partícula.

Las preparaciones se diluyeron con agua para obtener una concentración de 60 ppm de fenbendazol similar, por ejemplo, al agua medicada para el tratamiento de las aves de corral. Se estudió la estabilidad física del agua medicada resultante con la ayuda del dispositivo de barrido óptico macroscópico TURBISCAN® tal como se describe en el Ejemplo 5.

Los resultados de la evaluación del TURBISCAN® se ilustran en la Figura 4, que muestra la cinética de clarificación detectada en la parte intermedia de la celda de medida durante 24 horas para cada una de las tres preparaciones.

Resultados. TURBISCAN® no midió signos de inestabilidad física para el agua medicada preparada con una suspensión de fenbendazol, fabricada de acuerdo con el Ejemplo 1 durante el análisis de 24 horas, mientras que se produjo una clarificación significativa con el agua medicada preparada con una suspensión de fenbendazol bruto fabricada de acuerdo con el documento WO 95/13065. Esta clarificación corresponde a la formación de una capa de sedimento detectable aproximadamente 6,5 horas después del comienzo del estudio. Esta suspensión molida ligeramente en húmedo presentó un perfil de estabilidad intermedio. Su nivel de clarificación correspondió con la detección de una capa de sedimento solo después de 14 horas de reposo.

**Ejemplo 7 estabilidad física comparativa de una composición de acuerdo con la invención y un producto de una suspoemulsión comercial (SOLUBENOL®, Janssen- Cilag, Beerse Bélgica)**

El producto de suspoemulsión comercial SOLUBENOL® se diluyó con agua hasta obtener una concentración de 85,6 ppm de flubendazol similar, por ejemplo, al agua medicada para el tratamiento de aves de corral. Su distribución del tamaño de partícula se resume en la siguiente Tabla, y se representa gráficamente en la Figura 5 con la composición de acuerdo con la invención (suspensión de FBZ) descrita en el ejemplo 1 como referencia.

Distribución del tamaño de partícula de una suspensión de 0,2 g/ml de FBZ en comparación con SOLUBENOL®

	<b>(D (0,50) Tamaño del 50 % de las partículas</b>	<b>D (0,90) tamaño del 90 % de las partículas</b>
SOLUBENOL®	≤ 13700 nm	≤ 29800 nm
suspensión de 0,2 g/ml de FBZ	≤ 120 nm	≤ 200 nm

5 Se estudió la estabilidad física del agua medicada preparada con SOLUBENOL® con la ayuda de TURBISCAN® de acuerdo con las mismas instrucciones de análisis que en el Ejemplo 2. Los resultados de la evaluación de TURBISCAN® se ilustran en la Figura 6, que muestra la cinética de clarificación detectada en la parte intermedia de la celda de medida durante 24 horas para el agua medicada preparada con la preparación de SOLUBENOL®. Resultados. Se produjo una clarificación significativa con el agua medicada con SOLUBENOL®, mientras que TURBISCAN® no midió signos de inestabilidad física para el agua medicada preparada con una suspensión de fenbendazol fabricada de acuerdo con el Ejemplo 1 durante el análisis de 24 horas.

**Ejemplo 8: Suspensión de fenbendazol fabricada con diversos tensioactivos**

Se fabricaron suspensiones de FBZ tal como se describe en el Ejemplo 1 con los siguientes ingredientes.

<b>Sustancia</b>	<b>Función</b>	<b>Empresa</b>
Fenbendazol	Principio activo	Intervet
a) Polisorbato 20	Agente de suspensión	Merck
b) Polisorbato 40	Agente de suspensión	Merck
c) Polisorbato 60	Agente de suspensión	Merck
d) Polisorbato 80	Agente de suspensión	VWR
e) Poloxámero 188	Agente de suspensión	Uniquema
Emulsión de simeticona al 30 % USP	Agente desespumante	Dow Corning
Alcohol bencílico	Conservante	Fluka
Agua purificada	Hasta 100 ml	

Evaluación de la estabilidad física del agua medicada

20 Las suspensiones de FBZ con los agentes de suspensión se diluyeron hasta 60 ppm con agua justo antes del análisis y se midió la estabilidad física (luz transmitida o contradispersa) de las diferentes aguas medicadas durante 24 horas a temperatura ambiente con Turbiscan. La suspensión de premezcla que contenía el Poloxámero 188 se fabricó con las siguientes desviaciones en comparación con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. El Poloxámero 188 se fundió antes de mezclarse con la emulsión de simeticona y a continuación mediante la adición de fenbendazol, la mezcla se volvió viscosa de esta manera a la vez que se agitaba de tal manera que no fue factible pasarla a través del molino.

Distribución del tamaño de partícula

30 La distribución del tamaño de partícula de diversas suspensiones se midió antes y después de la molienda en húmedo y se notifican en la siguiente tabla.

	Distribución del tamaño de partícula (µm)					
	Antes de la molienda en húmedo			Después de la molienda en húmedo		
	<b>D (0,50)</b>	<b>D (0,90)</b>	<b>D (0,95)</b>	<b>D (0,50)</b>	<b>D (0,90)</b>	<b>D (0,95)</b>
Suspensión de FBZ						
Con Polisorbato 20	1,89	17,74	23,74	0,12	0,25	0,37
Con Polisorbato 40	2,18	28,39	49,69	0,13	0,32	0,81
Con Polisorbato 60	2,06	26,85	41,07	0,13	0,33	0,62
Con Polisorbato 80	2,44	32,64	50,46	0,12	0,20	0,23
Con Poloxámero 188	2,33	29,03	41,84	-	-	-

35 Todas las composiciones de polisorbato presentaron una distribución del tamaño de partícula fina y estrecha después de la molienda en húmedo.

Evaluación de la estabilidad física del agua medicada

40 Las suspensiones de FBZ con los agentes de suspensión se diluyeron hasta 60 ppm con agua justo antes del análisis y se midió la estabilidad física (luz transmitida y contradispersa) de las diferentes aguas medicadas durante 24 horas a temperatura ambiente con TURBISCAN® de acuerdo con las mismas instrucciones de análisis que en el

Ejemplo 3. En la Figura 7 se ilustran los resultados de la evaluación del TURBISCAN®, que muestran la cinética de clarificación detectada en la parte intermedia de la celda de medida durante 24 horas para las aguas medicadas preparadas con las suspensiones de 0,2 g/ml de FBZ que contenían los diversos agentes de suspensión.

- 5 Resultados. El agua medicada caracterizada a partir de la dilución de la suspensión de FBZ que contiene Poloxámero 188 es físicamente inestable. Esto se confirmó mediante la detección de una capa de sedimento que crece en 0,77  $\mu\text{m}/\text{min}$  mientras que no se podía detectar capa de sedimento para las otras aguas medicadas que contenían los diversos Polisorbatos.
- 10 El agua medicada con los polisorbatos ensayados muestra una variación de transmisión aceptable por debajo del 10 % durante 24 horas.

**Ejemplo 9 Suspensión de fenbendazol fabricada con diversas concentraciones de Polisorbato 80**

- 15 Se fabricaron suspensiones de FBZ tal como se describe en el Ejemplo 1 con los siguientes ingredientes

Fenbendazol	Principio activo	20,0 g
Polisorbato 80	Agente de suspensión	5, 10 o 15 g
Emulsión de simeticona al 30 % USP	Agente desespumante	0,5 g
Alcohol bencílico	Conservante	2,0 g
Agua purificada		Hasta 100 ml

Distribución del tamaño de partícula

- 20 Se midió la distribución del tamaño de partícula de diversas suspensiones de FBZ antes y después de la molienda en húmedo y se notifican en la siguiente tabla.

	Distribución del tamaño de partícula ( $\mu\text{m}$ )					
	Antes de la molienda en húmedo			Después de la molienda en húmedo		
	D (0,50)	D (0,90)	D (0,95)	D (0,50)	D (0,90)	D (0,95)
Suspensión de FBZ						
Con Polisorbato 80	2,45	32,08	55,87	0,13	0,20	0,22
Con Polisorbato 80	2,44	32,64	50,46	0,12	0,20	0,23
Con Polisorbato 80	2,16	30,64	51,10	0,11	0,19	0,22

- 25 Todas las suspensiones de FBZ presentaron una distribución del tamaño de partícula fina y estrecha tras la molienda en húmedo

Evaluación de la estabilidad física de las aguas medicadas

- 30 Las suspensiones de FBZ con los agentes de suspensión se diluyeron hasta 60 ppm con agua justo antes del análisis y se midió la estabilidad física (luz transmitida y contradispersa) de las diferentes aguas medicadas durante 24 horas a temperatura ambiente con Turbiscan. La estabilidad física del agua medicada se estudió con la ayuda del TURBISCAN® de acuerdo con las mismas instrucciones de análisis que en el Ejemplo 5.

- 35 En la Figura 8 se ilustran los resultados de la evaluación del TURBISCAN®, que muestran la cinética de clarificación detectada en la parte intermedia de la celda de medida durante 24 horas para las aguas medicadas preparadas con las suspensiones de 0,2 g/ml de FBZ que contienen las diversas concentraciones de polisorbato 80.

- 40 Resultados: No se pudo detectar capa de sedimento para las aguas medicadas que contienen las diferentes concentraciones de Polisorbato 80. Esta buena estabilidad física se confirmó mediante la gráfica de variación de la transmisión: la variación máxima corresponde a un 1 % después de 24 horas, que es aceptable.

**Ejemplo 10 Molienda en húmedo de una suspensión de fenbendazol al 20 % y al 40 %**

- 45 Se fabricó una composición de acuerdo con la invención, denominada “suspensión de 0,2 g/ml de fenbendazol tal como se describe en el Ejemplo 3.

Se fabricó una suspensión de fenbendazol tal como se describe en el documento WO 95/13065 (denominada “suspensión de FBZ bruto”) y se molió en húmedo como sigue.

- 50 En primer lugar, el recipiente de 0,6 l del DYNO® MILL MULTI LAB se cargó con 360 ml de perlas de óxido de circonio de 0,3 mm estabilizadas con itrio (suministrador Muhlmeier), y a continuación se conectó a una bomba a fin de alimentar en continuo el molino con una suspensión de FBZ bruto. El caudal se ajustó a alrededor de 112 l/h. Fue en circuito cerrado: la suspensión de premezcla (2 l) se bombeó en continuo desde el recipiente de alimentación, se llevó a través del molino, se separó de los medios de trituración mediante un hueco de 0,1 mm y se descargó en el

recipiente de alimentación. El recipiente de alimentación se equipó con un agitador para mantener la suspensión de premezcla homogénea. Se aplicaron 55 minutos de molienda con DYNO®- Accelerators y una velocidad del rotor de 10 m/s a la suspensión de premezcla.

- 5 Durante el procedimiento de molienda en húmedo, la temperatura del producto se mantuvo por debajo de 50 °C debido a la transferencia de calor con la doble camisa de enfriamiento.

Se midió la distribución del tamaño de partícula de las suspensiones de Fenbendazol tal como se describe en el Ejemplo 3.

- 10 Distribución del tamaño de partícula de una suspensión de 0,2 g/ml de FBZ en comparación con la suspensión de FBZ bruto molida en húmedo.

	D (0,50)	D (0,90)
Suspensión de FBZ bruto molida en húmedo	≤ 130 nm	≤ 300 nm
Suspensión de 0,2 g/ml de FBZ	≤ 130 nm	≤ 290 nm

- 15 Resultados. La molienda del producto final de “suspensión de FBZ bruto” que contiene 20 % en p/v de FBZ o la molienda de la suspensión de premezcla que contiene 40 % de FBZ para diluirse en el producto final de “suspensión de 0,2 g/ml de FBZ” dio como resultado una distribución del tamaño de partícula equivalente.

**Ejemplo 11 Ensayo con la suspensión de fenbendazol en conducciones**

- 20 Se fabricó una composición de acuerdo con la invención, denominada “suspensión de 0,2 g/ml de FBZ” tal como se describe en el Ejemplo 2 (la etapa de molienda se llevó a cabo con 420 ml de perlas de óxido de circonio de 0,3 mm estabilizadas con itrio de Mühlheimer, se llevaron a cabo dos ciclos con un caudal de 1 l/h.

- 25 Distribución del tamaño de partícula de una suspensión de 0,2 g/ml de FBZ en comparación con la suspensión de FBZ bruto

	D (0,50)	D (0,90)
Suspensión de FBZ bruto	≤ 1910 nm	≤ 13180 nm
Suspensión de 0,2 g/ml de FBZ	≤ 130 nm	≤ 270 nm

- 30 Se fabricó una suspensión de fenbendazol tal como se describe en el documento WO 96/13065 (denominada “suspensión de FBZ bruto”). Se midió la distribución del tamaño de partícula del fenbendazol tal como se describe en el Ejemplo 3.

- 35 Se ensayó la estabilidad y la homogeneidad del agua medicada preparada con ambas composiciones durante un periodo de 3 horas simulando la distribución del agua medicada en condiciones de campo. Estos estudios se llevaron a cabo con agua de bebida procedente del suministro de agua local.

- 40 Se preparó agua medicada con la cantidad requerida de la composición y del agua de bebida en el depósito de medicación a fin de obtener una concentración de 60 ppm de fenbendazol, similar, por ejemplo, al agua medicada para el tratamiento de aves de corral. El depósito se conectó a una tubería transparente de 25 m a través de la salida de la parte inferior del depósito. El caudal se ajustó a aproximadamente 3,5 l/h. el agua medicada se muestreó periódicamente en el depósito de medicación (en la superficie) y al extremo de la tubería de 25 m durante el periodo de distribución.

- 45 Las muestras se analizaron en términos de contenido de fenbendazol. No se agitó el agua medicada durante el periodo de distribución. Además, el depósito de medicación y la tubería se comprobaron visualmente para cualquier sedimento formado. En la Figura 9 se ilustran los resultados, que muestran la variación de la concentración de FBZ de ambas aguas medicadas muestreadas procedentes del depósito de medicación y del final de la tubería.

- 50 **Resultados.** En ambos estudios, no se detectaron sedimentos en el depósito de la medicación y la tubería; sin embargo, en el depósito de la medicación que contenía el agua medicada con la suspensión de FBZ bruto, el agua medicada tenía un aspecto de más concentrada en la parte inferior del depósito al final del ensayo. Esta inestabilidad se confirmó por los resultados analíticos que mostraron una drástica disminución de la concentración de FBZ a lo largo del periodo de distribución para el agua medicada preparada con la suspensión de FBZ bruto, en contraste con el agua medicada, homogénea y estable preparada con la suspensión de 0,2 g/ml de FBZ.

55



**Ejemplo 12 Ensayo de campo en cerdos y aves de corral**

Se fabricó una composición de acuerdo con la invención denominada "suspensión de 0,2 g/ml de FBZ" tal como se describe en el Ejemplo 1. Se llevaron a cabo dos estudios de campo para evaluar la homogeneidad y la estabilidad de la suspensión de 0,2 g/ml de FBZ en el agua medicada cuando se usa en condiciones de campo.

Se llevó a cabo un estudio en cerdos en crecimiento con un depósito de medicación, un sistema de agua en circuito cerrado (fabricado con tuberías de PVC y de acero inoxidable) de aproximadamente 60 m de longitud y el otro estudio en pavos en crecimiento con una bomba de dosificación electrónica (KONTI-DOS de Buerkert) y un sistema de suministro de agua de callejón sin salida (fabricado con tuberías de hierro galvanizado y plástico) de aproximadamente 220 m de longitud.

Los procedimientos de estudio generales fueron los mismos para cada estudio: se preparó agua medicada utilizando el agua de bebida disponible en las granjas con valores de pH que varían entre 7,2-8,2 y una dureza total que varía entre 7,3 y 13,7<sup>o</sup> dH. Se prepararon concentraciones de FBZ en agua en partes por millón (ppm) basadas en una única dosis de 5 mg de FBZ/kg de peso corporal, los pesos corporales de los animales y el consumo de agua estimado en las tres (depósito de medicación) y las ocho (bomba de dosificación) horas.

Se tomaron muestras de agua medicada cada 30 a 60 minutos durante la administración entre la parte inferior y la parte superior del depósito y se predefinieron tetinas y bebederos a lo largo del sistema de suministro de agua. El contenido del depósito no se agitó a lo largo del periodo de administración completo.

El depósito y las tetinas o bebederos se inspeccionaron para cualquier tipo de sedimentos formados por el principio activo de cualquiera de los excipientes.

Se retiraron muestras de agua adicionales aproximadamente 24 horas después del cese de la administración para evaluar los potenciales restos de contenido de FBZ. Todas las muestras de agua se analizaron posteriormente para el contenido de FBZ utilizando un método de HPLC validado.

**Resultados.** Todos los resultados analíticos (concentraciones reales de FBZ) estuvieron en línea con las concentraciones nominales (calculadas). Se consiguieron concentraciones consistentes de FBZ en los depósitos y a lo largo de las tuberías de agua durante dos a ocho horas de administración. No hubo diferencias en las concentraciones de FBZ en las muestras tomadas entre la parte inferior y la parte superior de los tanques.

En los depósitos, no se observó sedimentación o flotación de partículas. No se produjo sedimentación o bloqueo de las tetinas. Las muestras de agua tomadas 24 horas después del cese de la administración no muestran ningún resto medible de FBZ (por debajo del límite de detección de aproximadamente 0,4 ppm), indicando que la nueva suspensión de FBZ no forma ningún resto en los sistemas de agua de bebida. En la siguiente tabla se resumen los resultados de estos estudios de campo.

Concentraciones de FBZ promedio notificadas a partir de los estudios de campo

Estudio	Conc.	Concentraciones de FBZ promedio [ppm] en el tiempo							
		Depósito medicación/predilución		Tetinas / bebederos					
		A1	A2	B	C	D	E	F	G
Cerdos	nominal	192							
	real	193,3	188,3	180,6	181,7	193,3	186,7	176,0	190,3
Pavos	nominal	2395		81					
	real	2443,4	2413,1	82,7	84,6	78,4	83,3	72,2	76,8

La conclusión de estos estudios de campo es que la suspensión de 0,2 g/ml de FBZ se distribuye de forma homogénea en el agua medicada en sistemas de suministro de agua representativos de las granjas de cerdos y aves de corral seleccionadas y que está asegurada una dosificación precisa durante la administración ya que se produjeron concentraciones consistentes de FBZ durante el periodo de administración definido.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica para la administración a agua de bebida de un carbamato de bencimidazol **caracterizada por que** la composición comprende una suspensión acuosa que comprende:
- 5 partículas de carbamato de bencimidazol que tienen un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de aproximadamente 450 nm, y un tensioactivo de tipo Tween.
2. La composición de la reivindicación 1, donde el tamaño de partícula promedio efectivo de las partículas de carbamato de bencimidazol es de menos de aproximadamente 300 nm.
- 10 3. La composición de la reivindicación 1 o 2, donde el tensioactivo de tipo Tween comprende polisorbato 80.
4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el tensioactivo de tipo Tween está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 50 % en peso.
- 15 5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde el carbamato de bencimidazol comprende fenbendazol.
- 20 6. la composición de las reivindicaciones 1 a 5, donde el fenbendazol está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 5 a aproximadamente el 50 % en peso.
7. Uso de la composición de las reivindicaciones 1 a 6 en la fabricación de un medicamento para controlar un parásito en un animal administrando el medicamento al animal mediante el agua de bebida del animal.
- 25 8. Un método para preparar una composición farmacéutica para la administración en el agua de bebida, donde el método comprende:
- 30 dispersar partículas de carbamato de bencimidazol en una mezcla que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un tensioactivo de tipo Tween, y reducir mecánicamente el tamaño de partícula de las partículas de carbamato de bencimidazol a un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de aproximadamente 450 nm.
- 35 9. El método de la reivindicación 8, donde el método comprende además:
- 40 dispersar partículas de carbamato de bencimidazol en una mezcla que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un tensioactivo de tipo Tween; reducir mecánicamente el tamaño de partícula de las partículas de carbamato de bencimidazol hasta un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de aproximadamente 450 nm para formar una mezcla de producto concentrado; añadir un vehículo farmacéuticamente aceptable a la forma de producto concentrado para formar un producto diluido; y añadir el producto final al agua de bebida.
- 45 10. El método de la reivindicación 8 o 9, donde la reducción mecánica del tamaño de partícula se lleva a cabo mediante un molino de medios.
- 50 11. Uso de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en la fabricación de un medicamento para proteger a un animal de una infección parasitaria, donde dicha composición es para administrarse al animal a través del agua de bebida del animal.
- 55 12. Uso de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en la fabricación de un medicamento para proteger a un animal de una infección parasitaria, donde dicha composición es para administrarse al animal mediante la ruta parenteral.

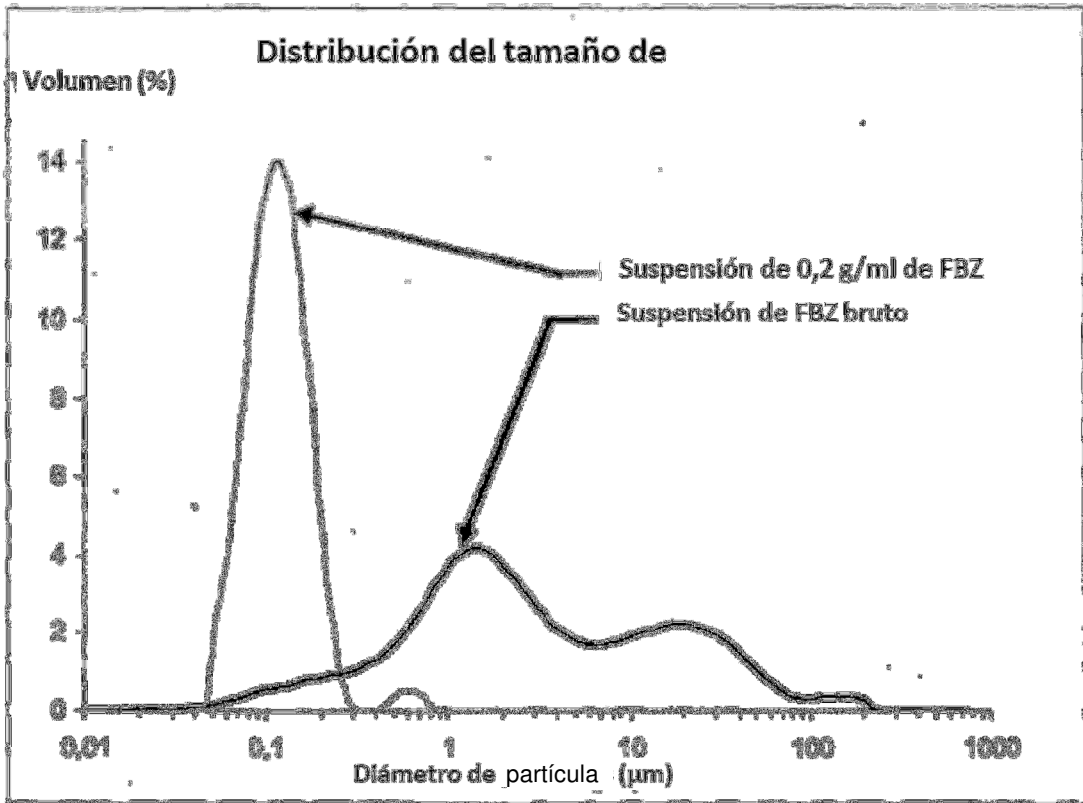


Figura 1: Distribución del tamaño de partícula de la suspensión de FBZ sin y después de la molienda en húmedo

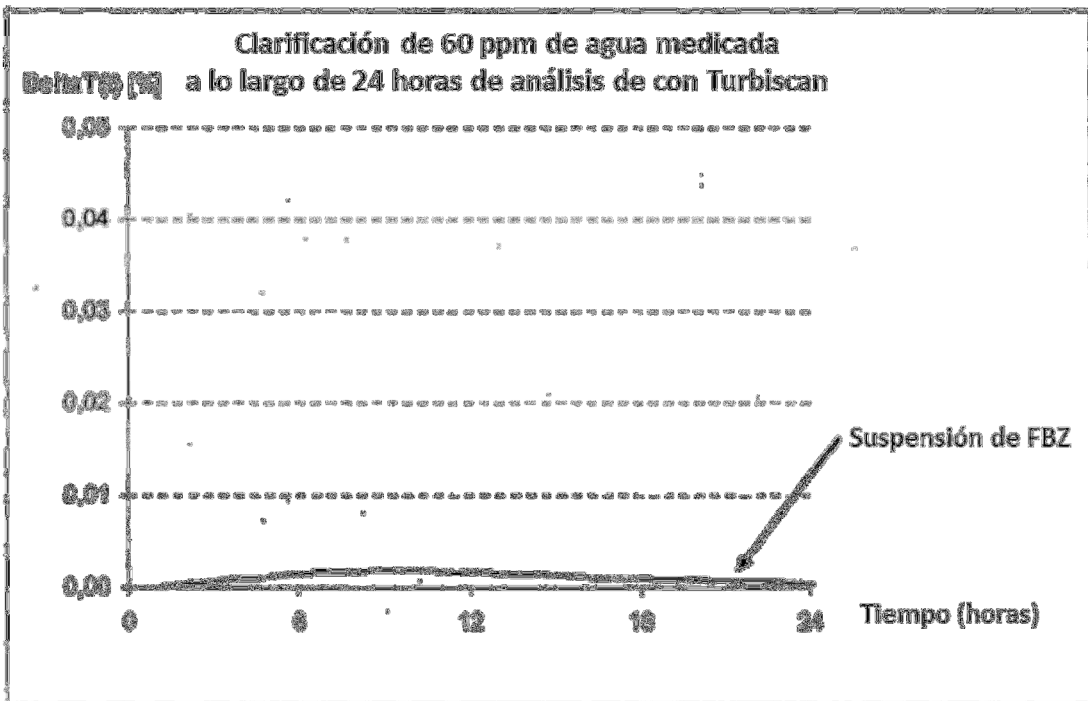


Figura 2: Cinética de clarificación de 60 ppm de aguas medicadas con FBZ preparadas con una suspensión de 0,2 g/ml de FBZ determinada en la parte intermedia de la celda de medida durante 24 horas

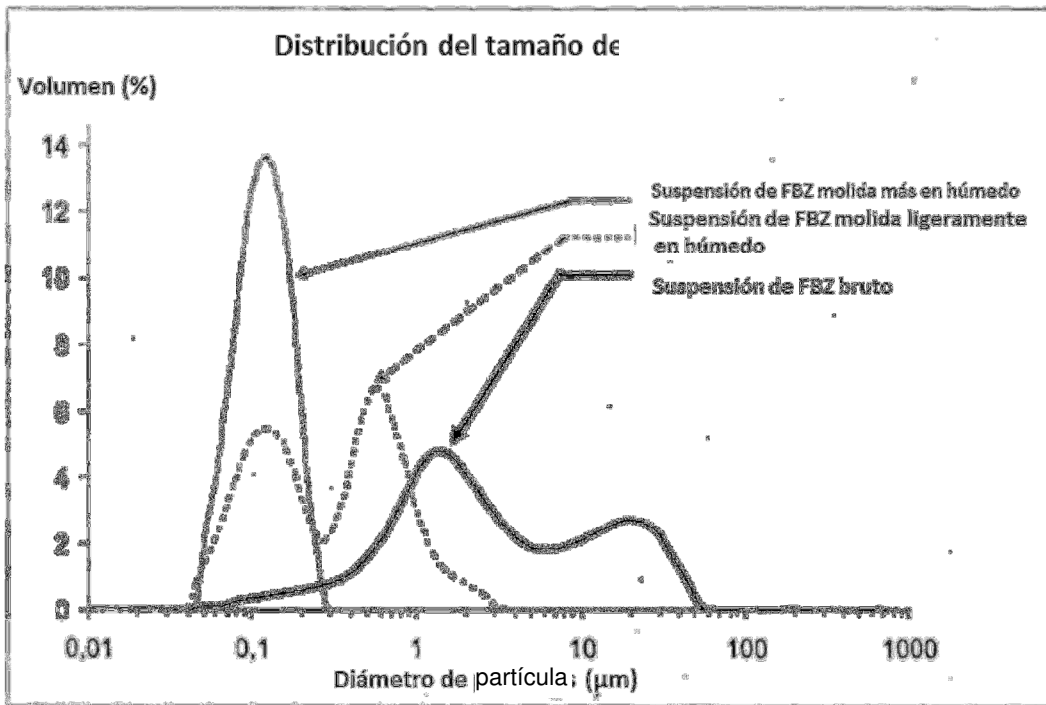


Figura 3: Distribución del tamaño de partícula de una suspensión de FBZ bruto y suspensiones de FBZ (molida ligeramente y más en húmedo)

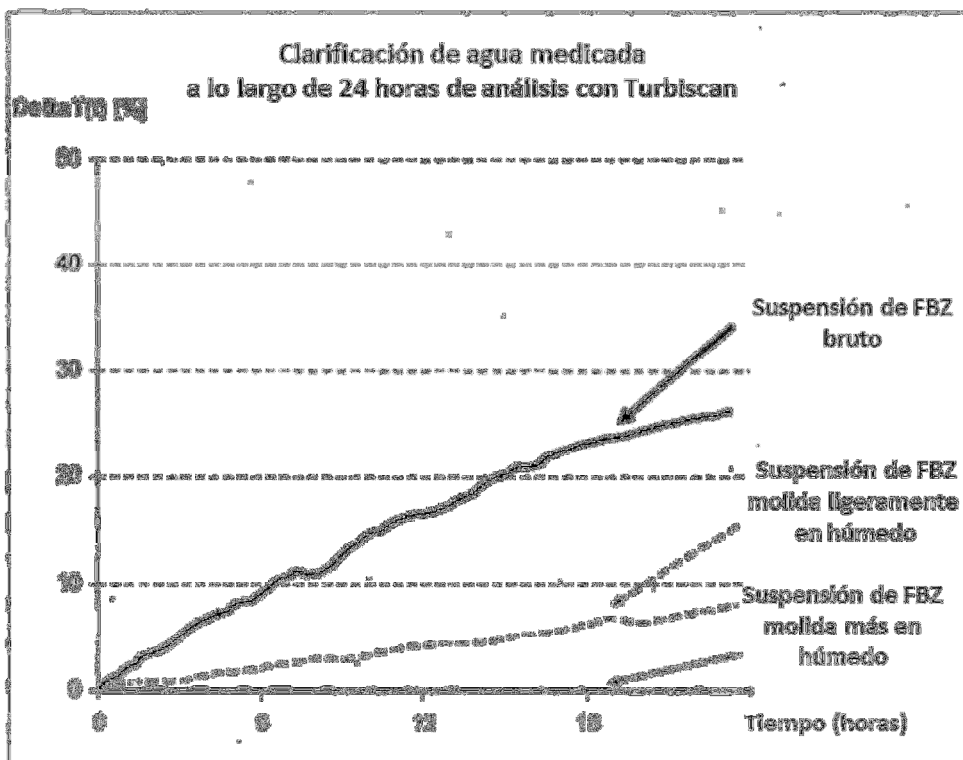


Figura 4: Cinética de clarificación de aguas medicadas con 60 ppm preparadas con una suspensión de FBZ (no molida en húmedo) y nanosuspensiones de FBZ (molida ligeramente y más en húmedo) determinada en la parte intermedia de la celda de medida durante 24 h

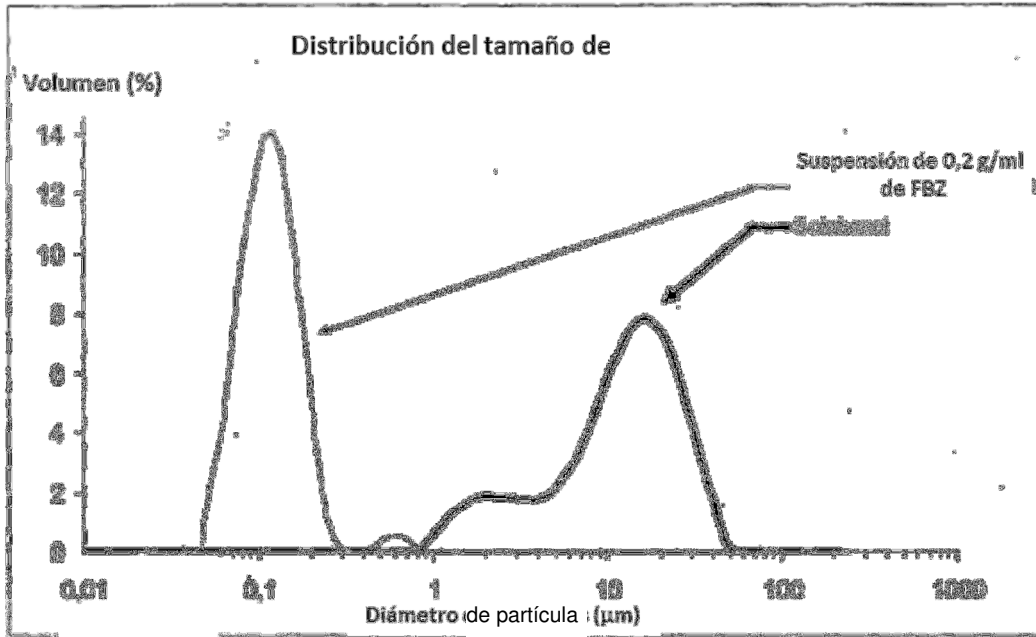


Figura 5: Distribución del tamaño de partícula de SolubenoI® y una suspensión de 0,2 g/ml de FBZ

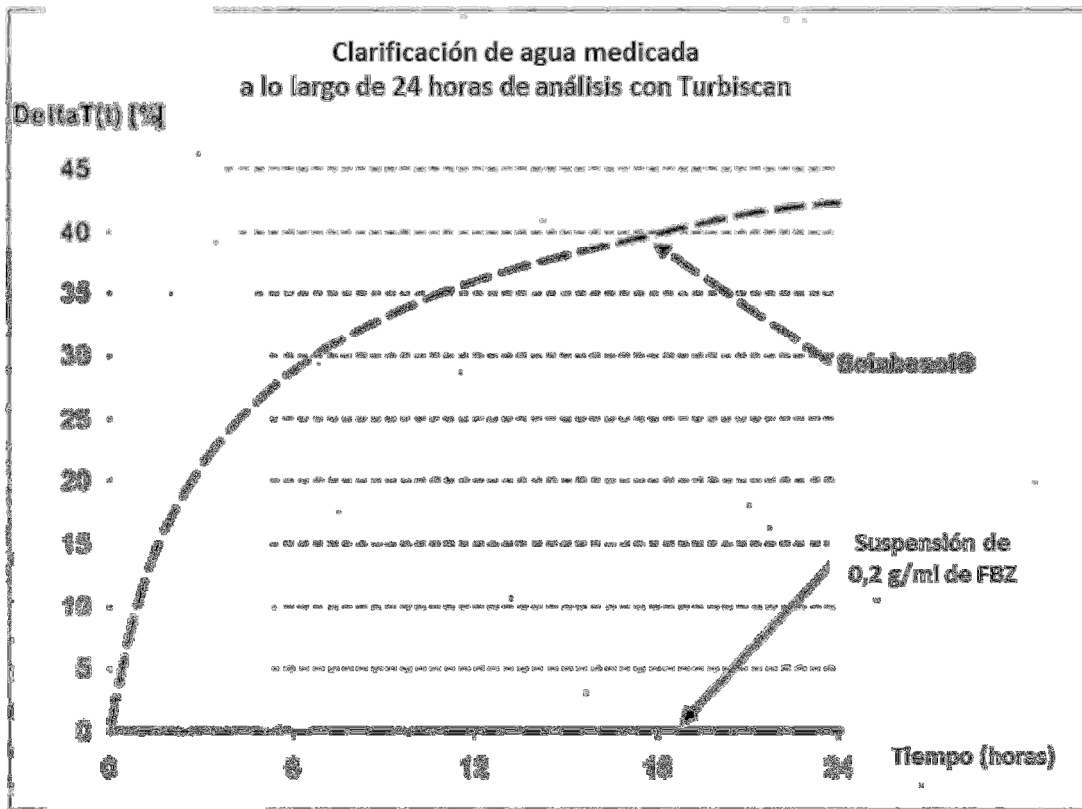


Figura 6: Cinética de clarificación de agua medicada con 85,6 ppm, de flubendazol preparada con SolubenoI® y agua medicada con 60 ppm preparada con una suspensión de 0,2 g/ml de FBZ. Determinada en la parte intermedia de la celda de medida durante 24 horas

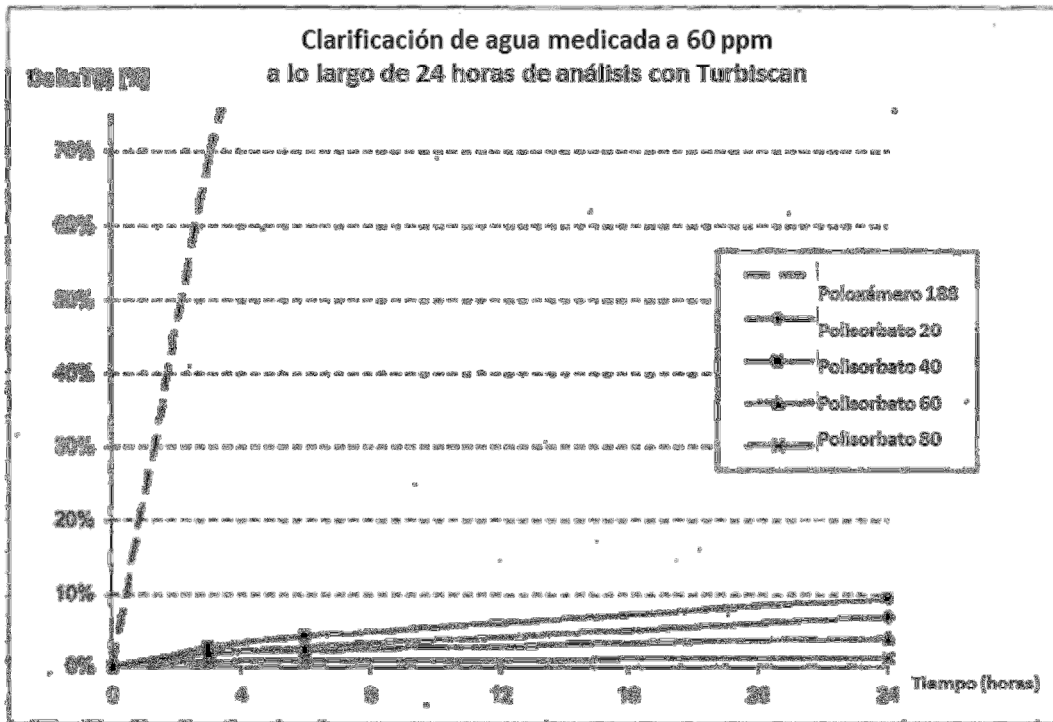


Figura 7: Cinética de clarificación de aguas medicadas con 60 ppm de FBZ preparadas con suspensiones de 0,2 g/ml de FBZ que contienen diversos agentes de suspensión, determinada en la parte intermedia de la celda de medida durante 24 horas

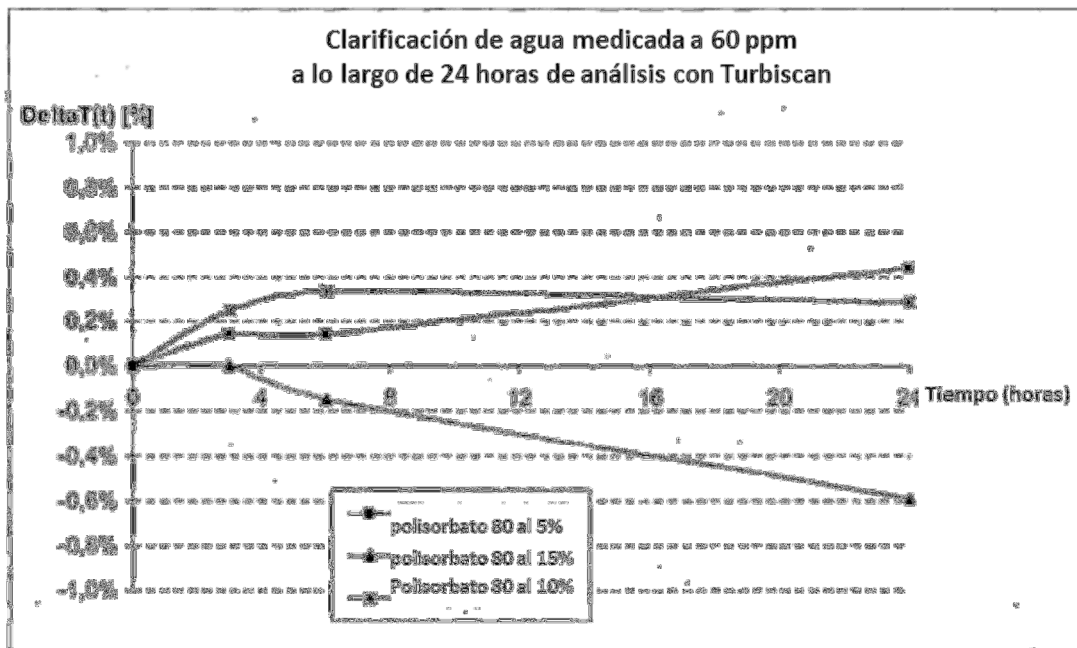
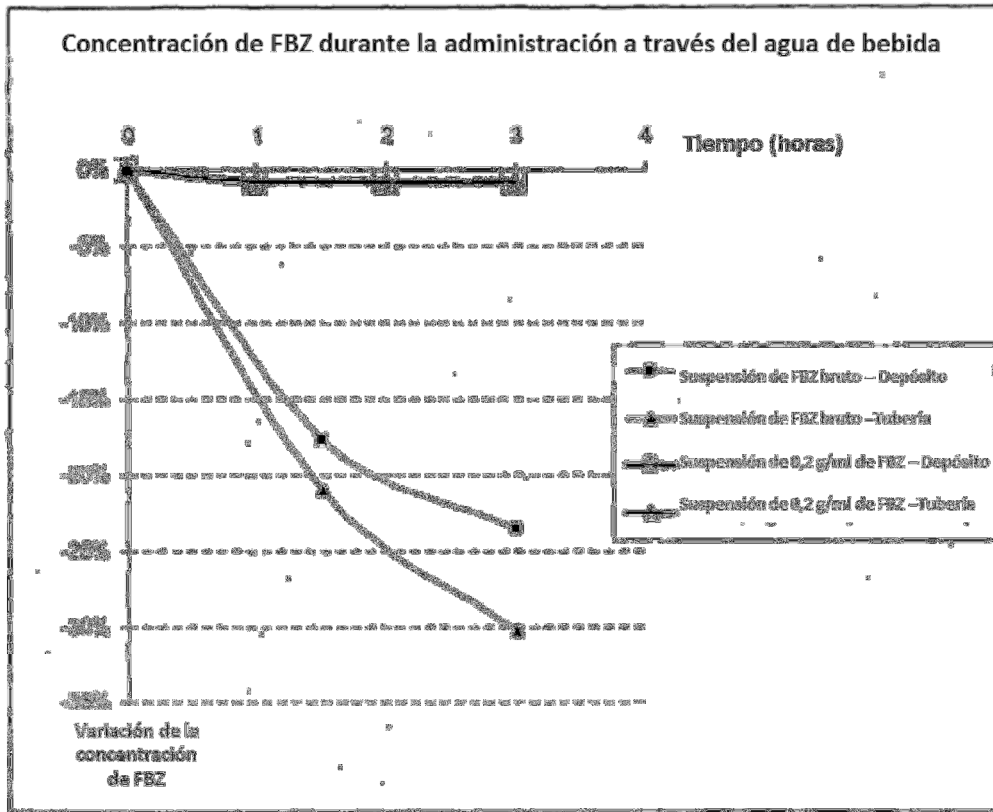


Figura 8: Cinética de clarificación de aguas medicadas con 60 ppm de FBZ preparadas con suspensiones de 0,2 g/ml de FBZ que contienen diversas concentraciones de polisorbato 80, determinada en la parte intermedia de la celda de medida durante 24 horas



**Figura 9: Concentración de FBZ en aguas medicadas preparadas con una suspensión de FBZ bruto y una suspensión de 0,2 g/ml de FBZ a lo largo de 3 horas de distribución; se tomaron las muestras de un depósito de medicación y al final de la tubería de 25 m.**

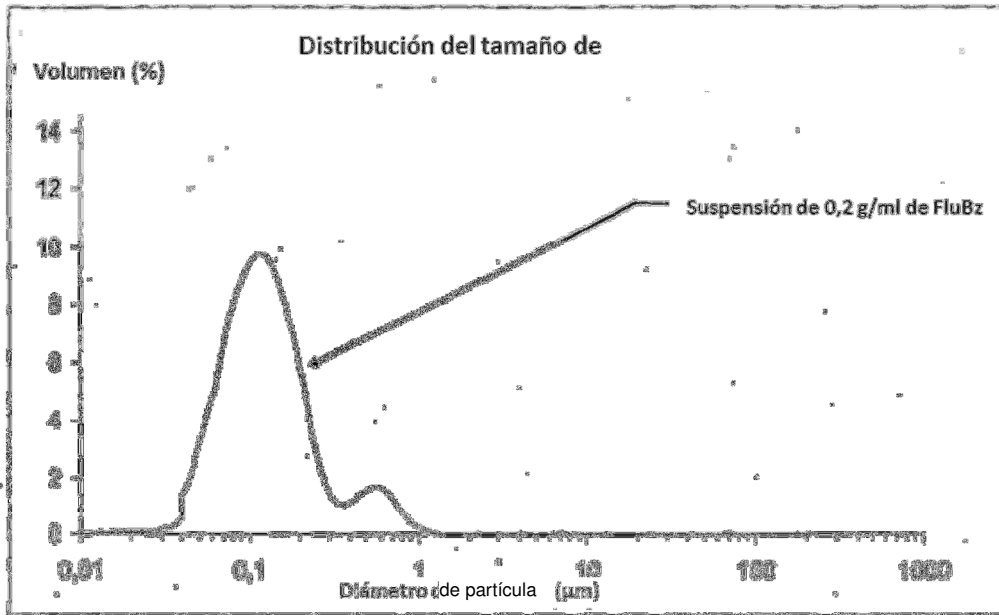


Figura 10: Distribución del tamaño de partículas de una suspensión de flubendazol fabricada de acuerdo con el Ejemplo 2

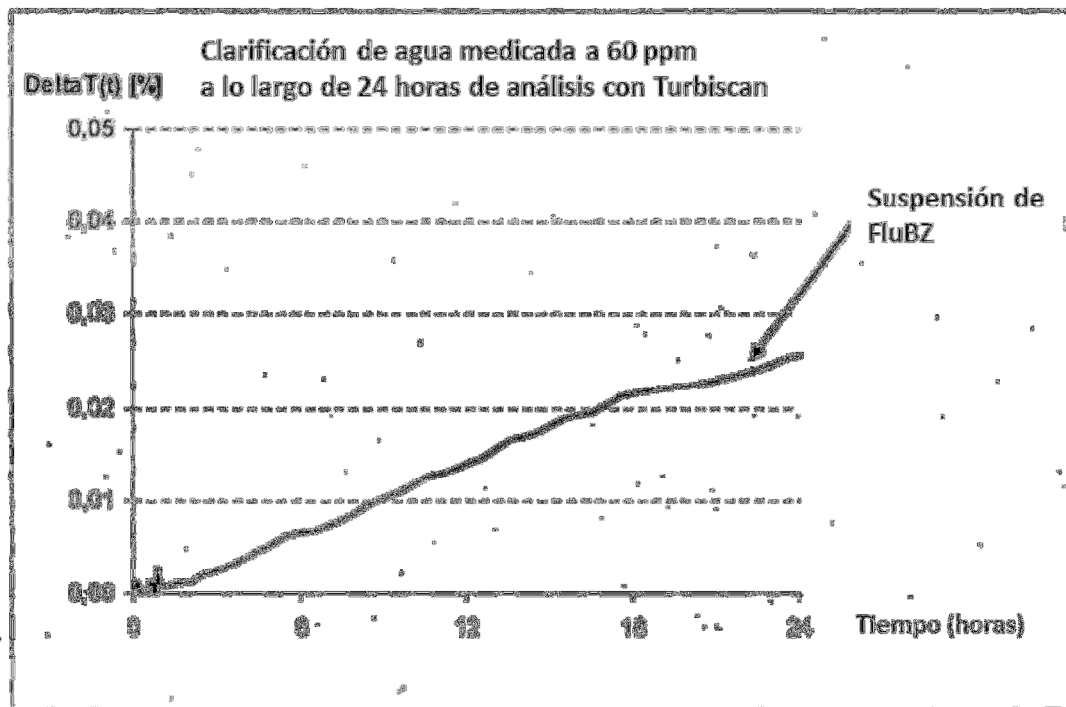


Figura 11: Cinética de clarificación de aguas medicadas con 60 ppm de FluBZ con una suspensión de 0,2 g/ml de FluBZ determinada en la parte intermedia de la celda de medida durante 24 horas