

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 472 190**

21 Número de solicitud: 201331870

51 Int. Cl.:

A61K 31/00

(2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

19.12.2013

30 Prioridad:

27.12.2012 FR 12 62823

43 Fecha de publicación de la solicitud:

30.06.2014

71 Solicitantes:

**VIRBAC (100.0%)
1ère Avenue, 2065m, L.I.D.
06516 Carros FR**

72 Inventor/es:

MARTINS, Fanny

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **SUSPENSIÓN OLEOSA DE METRONIDAZOL**

57 Resumen:

Suspensión oleosa de metronidazol.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica veterinaria oral apetente consistente en una suspensión oleosa de metronidazol y que comprende metronidazol en un aceite comestible animal, vegetal o mineral, y a su utilización para el tratamiento de la diarrea en animales, particularmente de la giardiosis, o incluso de enfermedades inflamatorias del aparato digestivo.

SUSPENSIÓN OLEOSA DE METRONIDAZOL

DESCRIPCIÓN

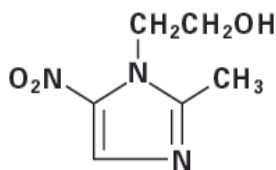
- 5 La presente invención se refiere a la preparación de una composición farmacéutica veterinaria basada en metronidazol que presenta una buena apetencia para los animales, y a su utilización para el tratamiento de diarreas en los animales, particularmente de la giardiosis, o incluso de enfermedades inflamatorias del aparato digestivo.
- 10 La giardiosis (también denominada giardiasis o lamblisis) es una infección intestinal causada por el parásito *Giardia intestinalis* o *Giardia duodenalis*, (anteriormente *Giardia lamblia*) que es un protozoo flagelado. *Giardia intestinalis* elige habitualmente su ubicación en lagos, cursos de agua, estanques contaminados por heces humanas y/o animales. La forma vegetativa (o trofozoíto) vive en el duodeno y mide 15 µm. La forma
- 15 quística se encuentra en el colon y mide aproximadamente 10 µm; la que vive en el colon es la forma infectante y la que se encuentra en las heces. Este parásito es muy resistente (subsiste 2 meses a 8°C), la esterilización habitual del agua de bebida no es suficiente para eliminarlo, sin embargo, la ebullición y la congelación los destruyen.
- 20 Ciertos estudios describen una prevalencia del 10 y del 15% en el gato y el perro, respectivamente. Las infecciones son a menudo asintomáticas, pero pueden desarrollarse diarreas agudas y crónicas persistentes o intermitentes de tipo mucoso. Es una enfermedad frecuente sobre todo en comunidades de gatos en las que la transmisión se realiza de forma directa. Son especialmente los animales jóvenes los que son
- 25 afectados.
- Las giardias se descubren rutinariamente mediante el examen directo de las heces frescas en una disolución salina y tras una coloración para descubrir los trofozoítos, o incluso mediante la concentración y después una centrifugación de la muestra para
- 30 descubrir los quistes. El diagnóstico no es siempre fácil debido a la excreción intermitente de los trofozoítos y los quistes. Igualmente se comercializan diferentes pruebas antigénicas.

Los tratamientos recomendados son particularmente:

- la administración de fenbendazol en una dosis de 50 mg/kg de peso corporal por día durante 5 días; es el tratamiento mejor adaptado para cachorros de gato y de perro;
- la administración de metronidazol en una dosis de 25 mg/kg de peso corporal dos veces al día durante 5 días.

Además se recomienda descontaminar el entorno del animal con ayuda de disoluciones basadas en amoníaco y bañarlo para eliminar los quistes que estuvieran presentes en el pelaje.

El metronidazol es un antibiótico y un antiparasitario que pertenece a los nitroimidazoles.



Estructura química del metronidazol

Inhibe la síntesis de los ácidos nucleicos y es utilizado para el tratamiento de infecciones relacionadas con bacterias anaerobias, así como protozoarias. Es eficaz, entre otros contra: *Giardia duodenalis*, *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, las bacterias del género *Clostridium* o incluso *Helicobacter pylori*.

El metronidazol puede ser administrado por vía oral, intravenosa o tópica. Por vía oral, es absorbido y pasa a la circulación sanguínea donde tiene una semivida de 6 a 8 horas.

El metronidazol es habitualmente prescrito por los veterinarios para tratar las diarreas en el perro, en particular la giardosis, así como las enfermedades inflamatorias crónicas del intestino en el gato.

Por lo tanto, actualmente no existe una composición farmacéutica veterinaria, y la administración del metronidazol a los animales se realiza con medicamentos destinados al ser humano, lo más habitualmente en forma de comprimidos; esto presenta varios problemas:

5

- la forma de los medicamentos humanos debe ser modificada generalmente para hacerla compatible con su administración a un animal (disolución de un comprimido, por ejemplo);
- su dosis no se corresponde con la necesaria para el animal, y por lo tanto debe ser adaptada.

10

Además de ser una limitación para la curación del animal, esta «re-dosificación» representa un riesgo de error, incluso de una sobredosis indeseable de metronidazol cuyos síntomas más habituales son vómitos, pérdida completa del apetito, problemas de coordinación, aturdimiento,...

15

- finalmente, el metronidazol es un principio activo extremadamente amargo; es un producto que tiene un gusto final metálico persistente que implica inapetencia y disgusto; consecuentemente es difícil de hacer aceptar un medicamento que comprende metronidazol a los animales y obtener una observancia suficiente.

20

Para paliar estas molestias, la Solicitante ha investigado la preparación de una composición farmacéutica veterinaria oral que comprende metronidazol que se presenta en forma líquida, ya que se trata de una forma farmacéutica económica de producir y muy fácil de dosificar. Así ha conseguido preparar una suspensión oleosa de metronidazol que, además de ser estable y de presentar una forma que facilita la dosificación y la administración oral a los animales, se ha comprobado que tiene una excelente apetencia.

25

En el estado de la técnica se conocen formulaciones galénicas en particular para enmascarar el sabor de principios activos que lo necesiten; por ejemplo, la Solicitud Internacional WO 2004/058137 propone una formulación así en la que del 15 al 30% del principio activo se mezcla con un 60 al 80% de un éster de glicerol o de un ácido graso y un tensioactivo, a continuación se procede a un enfriamiento por pulverización de la mezcla con el fin de obtener las partículas sólidas con una granulometría inferior a 350 µm.

30

Durante la realización de los trabajos para la preparación de un medicamento líquido, la Solicitante ha constatado no obstante que la mezcla de principio activo con el éster de glicerol o el ácido graso no era indispensable para que el medicamento sea aceptado por los animales, y que una suspensión oleosa de partículas de metronidazol con un tamaño específico era bien aceptada por los animales a pesar de la ausencia de recubrimiento en dichas partículas. El hecho de evitar el recubrimiento presenta unas ventajas evidentes con respecto al estado de la técnica entre las cuales se pueden citar, por ejemplo, una reducción del número de ingredientes y de etapas necesarias en la realización del recubrimiento, que da como resultado una simplificación de la fabricación y una economía en los costes de producción.

La presente invención se refiere así a una composición farmacéutica veterinaria oral consistente en una suspensión oleosa de metronidazol que comprende:

15

- entre el 5 y el 30% en peso/volumen de metronidazol; y
- entre el 70 y el 95% en peso/volumen de al menos un vehículo oleoso;

Caracterizada porque el metronidazol se presenta en forma de partículas, de las que el 90% tienen un diámetro equivalente estrictamente superior a 6 μm ; preferiblemente, el 90% de las partículas de metronidazol tienen un diámetro equivalente estrictamente superior a 6 μm e inferior o igual a 300 μm ; más preferiblemente, el 90% de las partículas de metronidazol tienen un diámetro equivalente comprendido estrictamente entre 50 y 250 μm ; más preferiblemente, el 90% de las partículas de metronidazol tienen un diámetro equivalente comprendido estrictamente entre 90 y 250 μm , más preferiblemente, el 90% de las partículas de metronidazol tienen un diámetro equivalente comprendido estrictamente entre 125 y 250 μm o entre 90 y 200 μm , y aún más preferiblemente, el 90% de las partículas de metronidazol tienen un diámetro equivalente comprendido estrictamente entre 125 y 200 μm ; el diámetro equivalente se mide mediante granulometría por láser, por ejemplo, con ayuda de un aparato del tipo Laser Malvern Mastersizer 2000. Estas mediciones permiten obtener los valores del D50 (tamaño máximo de al menos el 50% de las partículas, así como los valores del D90 (tamaño máximo de al menos el 90% de las partículas).

30

La expresión «diámetro equivalente» o «diámetro» designa, en el marco de la presente invención, el diámetro de una esfera equivalente, es decir, el diámetro medio de la partícula, que es considerada, por aproximación, como una esfera perfecta. Alternativamente, las partículas se hacen pasar por un tamiz, por ejemplo, un tamiz
5 Retsch, por ejemplo con un diámetro de 20 cm. El tamizado tiene como efecto no dejar pasar a través de la malla más que las partículas con un tamaño inferior al valor del tamiz: por ejemplo, un tamiz de 180 µm permitirá obtener una composición en la que el 100% de las partículas tienen un tamaño de partícula inferior a 180 µm en al menos una de sus dimensiones. El valor de la malla del tamiz se asimila, en el marco de la presente
10 invención, a un valor del D90 en el sentido de la granulometría por láser.

La Solicitante ha demostrado experimentalmente, como se presenta en los ejemplos que siguen, que la utilización del metronidazol en forma de partículas con una gama particular de diámetro presenta una apetencia muy buena, en efecto, los animales aceptan la
15 recepción del tratamiento sin rechazo cuando se les administra directamente en la boca y toman espontáneamente el alimento complementado con la suspensión oleosa, o lo consumen en su totalidad con respecto a un alimento no complementado; esta buena aceptación no se observa más que cuando el metronidazol esta suspensión en un vehículo oleoso, en particular aceite, en efecto, la Solicitante ha podido observar en el
20 transcurso de los ensayos que ha realizado que la aceptación del metronidazol en forma de suspensión acuosa no es satisfactoria.

Sorprendentemente, y aunque esta gama cubre los diámetros de partícula más importantes, la Solicitante ha podido verificar que la estabilidad física de las suspensiones
25 oleosas de metronidazol según la invención es excelente y conforme a las exigencias reglamentarias.

Preferiblemente, el contenido en metronidazol está comprendido entre el 8 y el 17% en peso/volumen.

30

La síntesis del metronidazol es conocida desde los años 1960 y está ampliamente descrita en el estado de la técnica («Synthesis and trichomonocidal action of metronidazole and its 4-nitroisomer», Pershin y col., Meditsinskaya Promyshlennost (1964), 18 (10), 12 - 16, documento GB 939681, documento FR 1379915 o documento

US 3178446); este principio activo puede igualmente solicitarse a un proveedor de principios activos.

El vehículo oleoso utilizable según la invención es un vehículo que comprende principalmente aceite, es decir, un aceite comestible, animal, vegetal o mineral, puede ser sólido o líquido a temperatura ambiente; sin embargo, se prefieren los aceites líquidos a partir de 15°C. De entre los aceites vegetales, pueden utilizarse los aceites de soja, de coco, de palma, de girasol o sus mezclas, pudiendo igualmente estar estos aceites modificados o derivados, tal como en los Miglyol® (SASOL), que son ésteres derivados de ácidos grasos, que se encuentran, por ejemplo, en el aceite de palma o en el aceite de coco, acoplados a glicerina o a propilenglicol; el aceite de origen animal puede elegirse de entre aceites de pescado, aceite de hígado de bacalao, y el aceite mineral puede ser parafina. El aceite particularmente adaptado a la preparación de la presente invención es Miglyol, en particular, Miglyol 812N.

La composición farmacéutica veterinaria oral según la invención puede comprender además:

- entre el 0,1 y el 5% en peso/volumen de un agente dispersante elegido, por ejemplo, de entre mono, di o triestearato de aluminio, sílice coloidal hidrófila (Aerosil 200), aceite de ricino hidrogenado (Cutina HR o Thixcin R); y/o
- entre el 0,1 y el 5% en peso/volumen de al menos un agente tensioactivo elegido, por ejemplo, de entre: ácido esteárico, polisorbato 80 (Tween 80) o cualquier otro tensioactivo no iónico.

La composición farmacéutica veterinaria oral según la invención puede comprender también:

- entre el 0,1 y el 15% en peso/volumen de un aroma natural o artificial, preferiblemente entre el 1 y el 5% en peso/volumen para el aroma natural y entre el 1 y el 3% en peso/volumen para el aroma artificial; se pueden citar polvo de hígado de ave, levadura de panadería, sucralosa, aroma de pollo, aroma de anchoa, aroma de bizcocho, levadura de cerveza, harinas cárnicas, harinas de pescado, quesos en polvo o derivados lácteos, y sus mezclas; este aroma puede mezclarse opcionalmente con un potenciador del sabor

tal como glutamato monosódico;

- entre el 0,005 y el 2% en peso/volumen de al menos un agente antioxidante, preferiblemente entre el 0,01 y el 0,5% en peso/volumen, elegido de entre butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT), galato de propilo, palmitato de ascorbilo, alfa-tocoferol y sus mezclas.

La composición según la invención puede contener, además, colorantes alimentarios formulados clásicamente según los conocimientos generales del experto en la materia.

- 10 Según otro de sus objetos, la presente invención se refiere a la utilización de las composiciones para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino de animales domésticos.

En el marco de la presente invención, los animales domésticos, o animales de compañía, comprenden gatos, perros, roedores (hámsteres, ratones, ratas, hurones, por ejemplo), caballos; las composiciones según la invención están particularmente adaptadas para el tratamiento de la diarrea y la giardosis, igualmente están particularmente adaptadas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del aparato digestivo, tal como la enfermedad inflamatoria del colon (IBD, por Inflammatory Bowel Disease) en el perro o la inflamación crónica del intestino en el gato. En el marco de este tipo de tratamiento, las dosis recomendadas son tales que representan un aporte de metronidazol comprendido entre 10 y 15 mg/kg de peso corporal administrados en dos tomas diarias; este tipo de tratamiento dura generalmente entre 3 y 10 días consecutivos, en particular durante 5 días consecutivos.

25

La presente invención se refiere igualmente a la utilización de suspensiones oleosas de metronidazol para el tratamiento de la diarrea, en particular de la diarrea de origen parasitario o vírico, particularmente la giardosis, en los animales domésticos, en particular en el perro. Para el tratamiento de este tipo de patologías, las dosis recomendadas son tales que representan un aporte de metronidazol del orden de 25 mg/kg de peso corporal administrados en dos tomas diarias; generalmente, administrado durante entre 3 y 10 días consecutivos, en particular durante 5 días consecutivos.

30

Las composiciones son particularmente útiles para el tratamiento de animales jóvenes; por animal joven se entiende un animal que no ha alcanzado la edad y el tamaño adultos; esta edad varía según la raza animal considerada, en el marco de la presente invención, se considera que animal joven designa un animal que no es adulto y que no es capaz de reproducirse; muy a menudo, se trata de animales de menos de 8 meses, preferiblemente de menos de 6 meses.

Así, según los animales que se vayan a tratar, la naturaleza y la intensidad de su problema, las composiciones según la invención deberán asegurar un aporte de metronidazol comprendido entre 10 y 50 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre 20 y 30 mg/kg de peso corporal, administrados en dos tomas diarias.

La concentración y el volumen de las composiciones según la invención están adaptados en función de las necesidades terapéuticas (enfermedad) y del peso del animal que se va a tratar; por razones de comodidad de administración, se preferirá sin embargo que las composiciones tengan un volumen comprendido entre 0,5 y 10 ml, preferiblemente entre 1 y 6 ml, incluso preferiblemente inferior a 3 ml.

Según una forma de realización particular, las composiciones según la invención están acondicionadas en un dispositivo que permite la dosificación; particularmente en un pulverizador, por ejemplo, con un volumen comprendido entre 10 y 100 ml, con un recipiente de medición que permite la dosificación, tal como una cucharilla, una pipeta o una jeringa graduada; la jeringa presenta la ventaja de permitir la administración del medicamento directamente en la boca del animal.

Las composiciones según la invención presentan una ventaja marcada por su facilidad de utilización: la forma líquida permite una dosificación fácil y rápida; a continuación pueden administrarse directamente en la boca del animal, por ejemplo, con ayuda de una pipeta, depositadas solas en la escudilla del animal o incluso añadidas a la ración alimenticia del animal.

El procedimiento de preparación de las composiciones según la invención se ajustará en función del agente espesante utilizado.

Por ejemplo, el caso particular de la mezcla de monoestearato de aluminio/ácido esteárico (o de la mezcla de diestearato de aluminio/ácido esteárico) necesita un procedimiento que implique una fase de calentamiento bajo un fuerte cizallamiento y después una fase de enfriamiento bajo una agitación muy suave para no romper el gel.

5 Según un ejemplo particular que el experto en la materia sabrá ajustar en función de los ingredientes utilizados, el procedimiento puede utilizar un Rotor-estator y una cuba con un recubrimiento doble, y comprende las siguientes etapas:

- mezclar con agitación y calentamiento el aceite (por ejemplo, Miglyol) y el antioxidante (por ejemplo, BHT);
- añadir el ácido esteárico cuando la temperatura alcance aproximadamente 50°C (esta temperatura puede variar en función de la escala a la que se realiza el procedimiento);
- añadir el mono, di o triestearato de aluminio cuando la temperatura alcance aproximadamente 90°C;
- 15 - mantener un fuerte cizallamiento durante 20 minutos a aproximadamente 120°C;
- enfriar bajo una agitación muy suave;
- añadir el metronidazol con una velocidad de agitación suave pero que permita una buena dispersión del activo;
- añadir la sustancia apetente (por ejemplo, polvo de hígado de ave) a una velocidad de
- 20 agitación suave pero que permita una buena dispersión del apetente.

En el caso en el que el agente dispersante elegido condujera a una suspensión, tal como, por ejemplo, una sílice, el procedimiento de preparación podría realizarse con un Rotor-estator necesario, y comprender las siguientes etapas:

- 25 - mezclar con agitación y calentamiento el aceite (por ejemplo, Miglyol) y el antioxidante (por ejemplo, BHT) y el tensioactivo;
- añadir la sílice con agitación;
- añadir el metronidazol con una agitación que permita una buena dispersión del activo;
- 30 - añadir la sustancia apetente (por ejemplo, polvo de hígado de ave) con una agitación que permita una buena dispersión del apetente.

A este respecto, se trata de un ejemplo específico que el experto en la materia sabrá adaptar en función de la geometría de los materiales y los ingredientes utilizados.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

5

Los inventores han ensayado en primer lugar la aceptación de una suspensión oleosa de metronidazol solo; el objetivo de este estudio es apreciar la toma espontánea del metronidazol en forma de una suspensión oleosa (líquida) presente en la escudilla del animal.

10

La formulación ensayada tiene la siguiente composición: 16,67% en peso por volumen de metronidazol (con un D50 de 67 μm y un D90 de 154 μm , lo que significa que el 50% de las partículas de metronidazol tienen un diámetro inferior a 67 μm y que el 90% de las partículas de metronidazol tienen un diámetro inferior a 154 μm) en Miglyol 812N, con un 2% en peso/volumen de monoestearato o de diestearato de aluminio, un 4% en peso/volumen de ácido esteárico, un 5% en peso/volumen de polvo de hígado de ave, un 0,02% en peso/volumen de BHT, acondicionado en un pulverizador de vidrio de color pardo.

15

20

Los ensayos de toma se han realizado con tres perros Beagle con un peso medio de 10 kg; el metronidazol se presenta durante una hora a los perros una vez al día durante 6 días.

25

Cada día de tratamiento, cada animal ha recibido 3 ml/10 kg (el volumen de producto administrado por animal permanece igual durante toda la duración del estudio).

30

En los tres animales ensayados, uno ha probado la suspensión los dos primeros días, la ha olfateado los dos siguientes y la ha ignorado los dos últimos días; los otros dos perros la consumieron completamente.

Conclusión: la suspensión oleosa de metronidazol según la invención administrada al perro durante 6 días consecutivos presente sola en la escudilla ha sido bien apreciada por la mayoría de los animales.

Ejemplo 2

El objeto de este estudio es apreciar la toma del metronidazol en forma líquida sobre una cantidad definida de croquetas.

5

La composición de cada una de las suspensiones de metronidazol ensayada se detalla en las siguientes tablas, que indican igualmente las características granulométricas del metronidazol.

10 Los ensayos de toma se realizan con perros Beagle; estos perros, con un peso medio de 10 kg, reciben 30 g de croquetas a las que se les ha añadido la suspensión de metronidazol.

15 Se han realizado diversos ensayos de aceptación; cada uno de estos ensayos se ha realizado con 6 perros depositando una dosis de la suspensión que representa un aporte de 500 mg de metronidazol sobre 30 g de croquetas; la composición de las suspensiones ensayadas, las características del metronidazol utilizado, así como el consumo total por parte de los perros, se detallan en las siguientes tablas.

20 Se entiende por «toma total», la cantidad de activo tomado por el perro (seguido o no de deglución), y se entiende por «consumo total» la ración ingerida (deglutida) por el perro.

Es conveniente subrayar que la evaluación de la aceptación de los productos ensayados se realiza en unas condiciones estrictas, ya que se basa en su consumo total.

25

- Suspensiones oleosas sin materia apetente:

Le Tabla I resume los ensayos realizados con suspensiones oleosas de metronidazol con diferentes granulometrías que no comprenden materia apetente:

30

Composición de las suspensiones oleosas ensayadas	Metronidazol USP / F. EUR	16,67	16,67	16,67	16,67
	Granulometría de las partículas de metronidazol	(tamizadas a 90 µm) 90µm máx.	D50: 67 µm D90: 154 µm	D50: 72 µm D90: 187 µm	D50: 98 µm D90: 223 µm
	Miglyol 812 N	77,31	82,33	82,33	77,31
	Monoestearato de aluminio	2,00	1,00	1,00	2,00
	Ácido esteárico	4			4
	BHT	0,02			0,02
	Total (%)	100,00	100,00	100,00	100,00
resultados	% de toma total	90	100	90	96,7
	% de consumo total	53,3	73,3	73,3	60

Tabla I

- 5 Los resultados de la Tabla I muestran una buena aceptación de la suspensión sin apetente cuando se añade a las croquetas; se observa que la aceptación depende no obstante del tamaño de las partículas de metronidazol, los mejores resultados se obtienen con un D90 de 154 µm y de 187 µm.

10 Suspensiones oleosas con materia apetente con o sin potenciador del sabor:

La Tabla II presenta ensayos similares realizados con suspensiones oleosas de metronidazol que comprenden una materia apetente (polvo de hígado de ave):

posición de las suspensiones oleosas ensayadas	Metronidazol USP / F. EUR	16,67	16,67
	Granulometría	D50: 2,8 µm D90: 6 µm	D50: 2,8 µm D90: 6 µm
	Miglyol 812 N	76,33	77,33
	Monoestearato de aluminio	1,00	1,00
	Ácido esteárico		
	BHT		
	Glutamato monosódico	1,00	
	Polvo de hígado de ave	5,00	5,00
	Total (%)	<i>100,00</i>	<i>100,00</i>
resultado	% de toma total	90	90
	% de consumo total	40	43,3

Tabla IIa

Composición de las suspensiones oleosas ensayadas	Metronidazol USP / F. EUR	16,67	16,67	16,67	16,67	17,84	16,67	16,67
	Granulometría	(tamizado a través de 50 µm)	(tamizado a través de 90 µm)	(tamizado a través de 125 µm)	(tamizado a través de 150 µm)	(tamizado a través de 150 µm)	(tamizado a través de 150 µm)	(tamizado a través de 180 µm)
	Miglyol 812 N	72,31	72,31	72,31	72,31	75,16	72,31	72,31
	Monoestearato de aluminio	2,00	2,00	2,00	2,00	1,00	2,00	2,00
	Ácido esteárico	4,00	4,00	4,00	4,00		4,00	4,00
	BHT	0,02	0,02	0,02	0,02		0,02	0,02
	Glutamato monosódico					1,00		
	Polvo de hígado de ave	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
	Total (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
resultado	% de toma total	96,7	96,7	96,7	100	96,7	96,7	90
	% de consumo total	56,7	56,7	50	60	83,3	60	56,7

Tabla IIb

- 5 Las Tablas IIa y IIb muestran una buena aceptación de las suspensiones oleosas de metronidazol bajo la reserva de que sean preparadas con una gama particular de granulometría de las partículas de metronidazol.

Suspensiones oleosas con materia apetente con diferentes contenidos en metronidazol

Metronidazol USP / F. EUR	16,67	12,5	10	8,33
Gránulo	D50: 67 µm D90: 154 µm	D50: 67 µm D90: 154 µm	D50: 67 µm D90: 154 µm	D50: 67 µm D90: 154 µm
Miglyol 812 N	77,33	81,50	84,00	85,67
Monoestearato de aluminio	1,00	1,00	1,00	1,00
Polvo de hígado de ave	5,00	5,00	5,00	5,00
Total (%)	100,00	100,00	100,00	100,00
% de toma total	93,3	96,7	100	96,7
% de consumo total	80	80	90	93,3

Tabla III

5

Estos resultados muestran que el contenido en metronidazol tiene una influencia sobre el consumo total de las suspensiones; este consumo sigue siendo no obstante muy satisfactorio en las condiciones ensayadas.

- 10 El conjunto de estos ensayos realizados confirma la excelente aceptación de las suspensiones oleosas de metronidazol según la invención.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica veterinaria oral consistente en una suspensión oleosa de metronidazol que comprende:

5

- entre el 5 y el 30% en peso/volumen de metronidazol; y
- entre el 70 y el 95% en peso/volumen de al menos un aceite comestible animal, vegetal o mineral;

10 caracterizada porque el metronidazol se presenta en forma de partículas, de las que el 90% tiene un diámetro equivalente estrictamente superior a 6 μm .

2. Composición farmacéutica veterinaria oral según la reivindicación 1, caracterizada porque el 90% de las partículas de metronidazol tienen un diámetro equivalente estrictamente superior a 6 μm e inferior o igual a 300 μm ; más preferiblemente, el 90% de las partículas de metronidazol tienen un diámetro equivalente comprendido estrictamente entre 50 y 250 μm , aún más preferiblemente, el 90% de las partículas de metronidazol tienen un diámetro equivalente comprendido estrictamente entre 90 y 200 μm , y aún más preferiblemente, el 90% de las partículas de metronidazol tienen un diámetro equivalente comprendido estrictamente entre 125 y 200 μm , medido mediante granulometría por láser.

3. Composición farmacéutica veterinaria oral según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizada porque el aceite se elige de entre aceite de soja, de coco, de palma, Miglyol®, aceite de hígado de bacalao, parafina y sus mezclas.

4. Composición farmacéutica veterinaria oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque comprende:

- 30
- entre el 0,1 y el 5% en peso/volumen de un agente dispersante elegido de entre mono, di o triestearato de aluminio, sílice coloidal hidrófila (Aerosil 200), aceite de ricino hidrogenado; y/o
 - entre el 0,1 y el 5% en peso/volumen de al menos un agente tensioactivo no iónico.

5. Composición farmacéutica veterinaria oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque comprende entre el 0,1 y el 15% en peso/volumen de un aroma natural o artificial.

5 6. Composición farmacéutica veterinaria oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque comprende entre el 0,005 y el 2% en peso/volumen de al menos un agente antioxidante, preferiblemente entre el 0,01 y el 0,5% en peso/volumen elegido de entre butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT), galato de propilo, palmitato de ascorbilo, alfa-tocoferol y sus mezclas.

10

7. Composición farmacéutica veterinaria oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque está acondicionada en un dispositivo que permite su dosificación.

15 8. Composición farmacéutica veterinaria oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su utilización en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino en animales domésticos.

9. Composición farmacéutica veterinaria oral según una cualquiera de las
20 reivindicaciones 1 a 7 para su utilización en el tratamiento de la diarrea, en particular de la diaria de origen parasitario o bacteriano en animales domésticos.

10. Composición farmacéutica veterinaria oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su utilización según la reivindicación 9, caracterizada porque
25 la diarrea de origen parasitario es giardosis.

11. Composición farmacéutica veterinaria oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su utilización según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, y caracterizada porque el animal es joven.

30

12. Composición farmacéutica veterinaria oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su utilización según la reivindicación 11, caracterizada porque el animal joven es un perro o un gato.

13. Composición farmacéutica veterinaria oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, caracterizada porque se administra en una dosis que representa un aporte de metronidazol comprendido entre 10 y 50 mg/kg de peso corporal en dos tomas diarias.

5

14. Composición farmacéutica veterinaria oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, caracterizada porque dicha composición se administra durante entre 3 y 10 días consecutivos.

10

15. Composición farmacéutica veterinaria oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su utilización según la reivindicación 14, caracterizada porque la composición se administra durante 5 días consecutivos.