

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 571 828**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.08.2003 E 03788474 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2016 EP 1539116**

54 Título: **Formulaciones veterinarias que no contienen productos de origen animal**

30 Prioridad:

16.08.2002 US 222559

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

27.05.2016

73 Titular/es:

**MERIAL, INC. (100.0%)
3239 Satellite Boulevard, Bldg. 500
Duluth, GA 30096, US**

72 Inventor/es:

**CLEVERLY, DOUGLAS;
HAGENBUCH, MICHELLE;
CHEN, JUN;
AZAD, ABUL y
MUHITCH, JAMES**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 571 828 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

Formulaciones veterinarias que no contienen productos de origen animal

5 **[0001]** La presente invención proporciona formulaciones veterinarias orales mejoradas, tal como se define por las reivindicaciones, que no contienen productos de origen animal o sabores derivados de fuentes animales, que son apetitosas para el animal debido a sus buenas propiedades organolépticas, así como un procedimiento para mejorar la palatabilidad de formulaciones veterinarias orales, sin recurrir a la utilización de productos de origen animal o sabores derivados de productos de origen animal. Esta memoria proporciona además formulaciones veterinarias masticables veterinarios o comprimidos, que no contienen productos de origen animal o sabores derivados de fuentes animales y poseen una buena consistencia y aceptabilidad por el animal, así como un procedimiento mejorado para preparar formulaciones veterinarias masticables evitando una etapa de secado.

Descripción de la técnica relacionada

15 **[0002]** Los agentes terapéuticos se administran a animales por una variedad de rutas. Estas rutas incluyen, por ejemplo, ingestión oral, aplicación tópica o administración parental. La ruta particular seleccionada por el técnico depende de factores, tales como las propiedades fisicoquímicas del agente farmacéutico o terapéutico, la condición del huésped, y la economía.

20 **[0003]** Por ejemplo, un procedimiento de formulación de un agente terapéutico para administración oral, tópica, dérmica o subdérmica es formular el agente terapéutico como una pasta o como una formulación inyectable y se hace referencia a la solicitud de EE.UU. N° 09/504.741, presentada el 16 de febrero de 2000, actualmente en trámite, titulada **FORMULACIONES DE PASTA MEJORADAS** o a No. 09/346.905, presentada el 2 de julio de 1999, actualmente en trámite; No. 09/112.690, presentada el 9 de julio de 1999, actualmente concedida; y N° 09/15.277, presentada el 14 de septiembre de 1998, actualmente en trámite, titulada **FORMULACIONES INYECTABLES DE ACCIÓN PROLONGADA QUE CONTIENEN ACEITE DE RICINO HIDROGENADO**.

30 **[0004]** Otros procedimientos incluyen la colocación del agente terapéutico en una matriz sólida o líquida para la administración oral. Estos procedimientos incluyen formulaciones masticables de liberación de fármacos. El problema asociado con las formulaciones orales es que el agente terapéutico a menudo proporciona un sabor, aroma o sensación en la boca desagradables a la formulación, lo que causa, especialmente en la situación con los animales, que la formulación oral sea rechazada por el paciente. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 5.380.535 de Geyer et al, que proporciona formulaciones masticables de base lipídica para la liberación oral de agentes terapéuticos, tales como aspirina, ibuprofeno o eritromicina, que no son agradables al paladar para los seres humanos; la patente de Estados Unidos 5.894.029 de Brown et al, que proporciona alimentos para mascotas en polvo seco que comprenden materiales harináceos, materiales proteínáceos, tales como carnes o fuentes de proteínas vegetales, y opcionalmente medicamentos o vitaminas; o la patente de Estados Unidos 5.637.313 de Chau et al., que describe formas de dosificación masticables que comprenden una matriz soluble en agua que comprende un agente de carga de hidrolisato de almidón hidrogenado y un agente de carga insoluble en agua.

[0005] El documento WO99/17748 describe formulaciones masticables granuladas de sabor enmascarado que comprenden ibuprofeno como principio activo en ausencia de sabores derivados de animales.

45 **[0006]** Tradicionalmente, en formulaciones veterinarias, la palatabilidad se había logrado mediante la inclusión de subproductos de origen animal o sabores derivados de fuentes animales en la formulación. Por ejemplo, es habitual incluir atrayentes, tales como polvo de pollo, polvo de hígado, carne de res, jamón, pescado o productos derivados de cuero crudo en productos masticables para perro para hacer el producto masticable aceptable para el perro. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 6.086.940; patente de Estados Unidos 6.093.441; patente de Estados Unidos 6.159.516; patente de Estados Unidos 6.110.521; patente de Estados Unidos 5.827.565; patente de Estados Unidos 6.093.427, todas de Axelrod et al. Sin embargo, el uso de productos o subproductos de origen animal o sabores derivados de fuentes animales ha caído recientemente en desuso debido a la posibilidad de contaminación química o biológica, que conducen a toxicidad o enfermedades, tales como la encefalopatía espongiiforme bovina. Por lo tanto, hay una necesidad de formulaciones veterinarias orales que no contengan productos de origen animal, subproductos, o sabores derivados de fuentes animales, a la vez que todavía muestren buenas propiedades organolépticas. Aunque los productos no derivados de animales, tales como plantas de valeriana, son conocidos como atrayentes de olor en productos alimenticios o juguetes para mascotas (patente de Estados Unidos 5.785.382 de Childers-Zadah) o productos masticables para animales que contienen sabores de frutas como atrayente (véase, Patentes de Estados Unidos 6.274.182; 6.200.616 y 6.126.978 de Axelrod et al.), estas patentes no describen el uso de plantas de valeriana o sabores frutales en formulaciones orales en las que deben enmascararse los agentes farmacéuticos.

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

65 **[0007]** La presente invención que se define por las reivindicaciones proporciona formulaciones veterinarias orales mejoradas, que no contienen productos de origen animal o sabores derivados de fuentes animales, que muestran

propiedades organolépticas que el animal encuentra atractivas. Esta memoria proporciona además formulaciones veterinarias masticables mejoradas o que no contienen productos de origen animal o sabores derivados de fuentes animales y poseen una buena consistencia y aceptabilidad por el animal, así como un procedimiento mejorado para preparar formulaciones veterinarias masticables. La presente memoria proporciona además un proceso de fabricación para preparar las formulaciones veterinarias masticables de la invención que es un proceso simple, rápido y económico, que evita una etapa de secado, que es habitual cuando se emplean productos de origen animal o sabores derivados de fuentes animales.

[0008] Estas y otras realizaciones se describen o son obvias, a partir de y abarcadas por, la siguiente descripción detallada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0009] La presente memoria proporciona una formulación veterinaria masticable que no contiene productos de origen animal, que comprende:

- una cantidad eficaz de al menos un agente farmacéutico;
- al menos una carga;
- al menos un disgregante;
- al menos un producto de origen no animal que contiene sabor o un sabor derivado de una fuente no animal;
- al menos un aglutinante;
- al menos un humectante;
- al menos un disolvente de granulación; y
- opcionalmente, al menos un antioxidante, al menos un agente tampón, al menos un conservante, o al menos un colorante;

o, preferiblemente, una formulación veterinaria masticable, que no contiene productos de origen animal, que comprende:

- una cantidad eficaz de un agente farmacéutico;
- una carga seleccionada del grupo que consiste en proteína de soja, mazorca de maíz, o harina de gluten de maíz;
- un disgregante;
- un producto de origen no animal que contiene sabor o un sabor derivado de una fuente no animal que es un sabor a humo de nogal americano;
- un aglutinante;
- humectante;
- disolvente de granulación; y
- opcionalmente, un antioxidante, un agente tampón, un conservante, o un colorante.

Además, la presente memoria proporciona un procedimiento para mejorar la palatabilidad de una formulación veterinaria oral, que no contiene productos de origen animal o sabores derivados de fuentes animales que comprende añadir un sabor a humo de nogal americano, que comprende opcionalmente además carmel, a la formulación veterinaria orales.

[0010] Esta memoria proporciona además un procedimiento para preparar una formulación veterinaria masticable que no contiene productos de origen animal, que comprende la etapa de:

- (a) mezclar el agente farmacéutico, aglutinante, disgregante, y el producto de origen no animal que contiene sabor o un sabor derivado de una fuente no animal;
- (b) añadir el agua y el humectante a la mezcla de la etapa (a) y mezclar la mezcla; y
- (c) sin secar, extrudir la mezcla.

[0011] Lo más preferido son formulaciones veterinarias masticables, que no contienen productos de origen animal, que comprenden:

- una cantidad eficaz de un agente farmacéutico seleccionado del grupo que consiste en avermectinas, milbemicinas, ácido nodulisporico y sus derivados, estrógenos, progestinas, andrógenos, derivados de piridilmetilo sustituido, fenilpirazoles, inhibidores de COX-2, agentes antihelmínticos e inhibidores de la bomba de protones;
 - aproximadamente 20 a aproximadamente 60% de una carga seleccionada del grupo que consiste en proteína de soja, mazorca de maíz, o harina de gluten de maíz;
 - de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 % de un disgregante;
 - de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20% de un producto de origen no animal que contiene un sabor; o un sabor derivado de una fuente no animal
 - de aproximadamente 0,5 a 10% de un aglutinante;
 - de aproximadamente 5 a aproximadamente 20% de un humectante; y
 - de aproximadamente 5 a aproximadamente 20% de disolvente de granulación,
- basado en el peso total de la formulación. Especialmente preferidas son las formulaciones veterinarias masticables, que no contienen productos de origen animal, que comprenden:
- una cantidad eficaz de un agente farmacéutico;
 - de aproximadamente 20 a aproximadamente 60% de una carga seleccionada del grupo que consiste en proteína de soja, mazorca de maíz, o harina de gluten de maíz;
 - de aproximadamente 1 a aproximadamente 20% de un disgregante;

- de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20% del producto de origen no animal que contiene sabor o un sabor derivado de una fuente no animal que es un sabor a barbacoa de nogal americano;
 - de aproximadamente 0,5 a 10% de un aglutinante;
 - de aproximadamente 5 a aproximadamente 20% de un humectante; y
 - de aproximadamente 5 a aproximadamente 20% de disolvente de granulación, y opcionalmente
 - de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 1,0% de un antioxidante,
 - de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,0% de un conservante, y
 - de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10% de un colorante,
 basado en el peso total de formulación. Las formulaciones en las que el agente farmacéutico es fipronilo o un inhibidor de COX-2 son especialmente preferidos.

[0012] También se prefieren formulaciones veterinarias masticables que comprenden una combinación de al menos dos ingredientes farmacéuticamente activos. Especialmente preferidas son formulaciones veterinarias masticables en las que los ingredientes farmacéuticamente activos son praziquantel y eprinomectina.

[0013] Otra realización preferida es un comprimido, que no contiene productos de origen animal, que comprende:

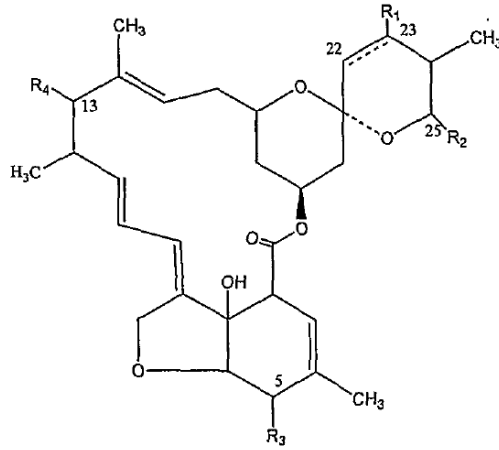
- una cantidad eficaz de al menos un agente farmacéutico
- al menos una carga;
- al menos un producto de origen no animal que contiene sabor o un sabor derivado de una fuente no animal;
- al menos un lubricante;
- al menos un adyuvante de flujo; y
- opcionalmente, al menos un antioxidante, al menos un modificador de pH, al menos un aglutinante, al menos un disgregante, al menos un tensioactivo, al menos un conservante, y al menos un colorante, y se recubre opcionalmente con al menos un recubrimiento.

[0014] Los agentes farmacéuticos o terapéuticos que se utilizan en las formulaciones descritas son aquellos que son conocidos por el médico como agentes que se pueden formular como formulaciones orales. Las clases de agentes farmacéuticos contempladas por las formulaciones de la invención incluyen insecticidas, acaricidas, parasiticidas, potenciadores del crecimiento, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos solubles en aceite (AINE), inhibidores de la bomba de protones y compuestos antibacterianos. Las clases específicas de compuestos que caen dentro de estas clases incluyen, por ejemplo, avermectinas, milbemicinas, ácido nodulispórico y sus derivados, estrógenos, progestinas, andrógenos, derivados de piridilmetilo sustituido, fenilpirazoles, inhibidores de COX-2, derivados de 2-(2-bencimidazolil)-pirimidinas, antibióticos macrólidos derivados de 2-acil-4-oxo-pirazino-isoquinolina, tales como praziquantel o 1,4,5,6-tetrahidro-2-vinil(sustituido en 2)pirimidinas y 2-[vinil(sustituido en 2)]-2-imidazolininas, tales como pirantel (véase la patente de Estados Unidos 3.502.661).

[0015] Las series de compuestos de avermectina y milbemicina son agentes antihelmínticos y antiparasitarios potentes contra una amplia gama de parásitos internos y externos. Los compuestos que pertenecen a esta serie son productos naturales o son derivados semisintéticos de los mismos. La estructura de estas dos series de compuestos está estrechamente relacionada y ambas comparten un anillo lactona macrocíclico de 16 miembros complejo; sin embargo, la milbemicina no contiene el sustituyente aglicona en la posición 13 del anillo de lactona. Las avermectinas de productos naturales se dan a conocer en la patente de Estados Unidos 4.310.519 de Albers-Schonberg, et al., y los compuestos de avermectina con 22,23-dihidro se describen en Chabala, et al., patente de Estados Unidos 4.199.569. Para una discusión general de las avermectinas, que incluyen una discusión de sus usos en humanos y animales, véase "Ivermectin and Abamectin," W.C. Campbell, ed., Springer-Verlag, Nueva York (1989). Las milbemicinas presentes en la naturaleza se describen en Aoki et al., patente de Estados Unidos 3.950.360, así como en las diversas referencias citadas en "The Merck Index" 12 ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, Nueva Jersey (1996). Los derivados semisintéticos de estas clases de compuestos son bien conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos 5.077.308, la patente de Estados Unidos 4.859.657, Patente de Estados Unidos 4.963.582, Patente de Estados Unidos 4.855.317, Patente de Estados Unidos 4.871.719, Patente de Estados Unidos 4.874.749, Patente de Estados Unidos 4.427.663, la patente de Estados Unidos 4.310.519, la patente de Estados Unidos 4.199.569, Patente de Estados Unidos 5.055.596, Patente de Estados Unidos 4.973.711, Patente de Estados Unidos 4.978.677, y la patente de Estados Unidos 4.920.148.

[0016] Las avermectinas y milbemicinas comparten el mismo anillo de lactona macrocíclica de 16 miembros común; sin embargo, las milbemicinas no poseen el sustituyente disacárido en la posición 13 del anillo de lactona.

[0017] Aunque muchos compuestos de avermectina son conocidos en la técnica, un representante



la estructura de la clase de compuestos es la siguiente:

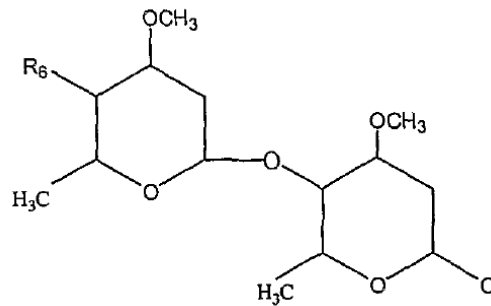
en la que la línea discontinua indica un enlace sencillo o un doble enlace en las posiciones 22,23;

R₁ es hidrógeno o hidroxilo, siempre que R₁ está presente sólo cuando la línea discontinua indica un enlace sencillo;

R₂ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alqueno de 3 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

R₃ es hidroxilo, metoxi o = NOR₅, en el que R₅ es hidrógeno o alquilo inferior; y

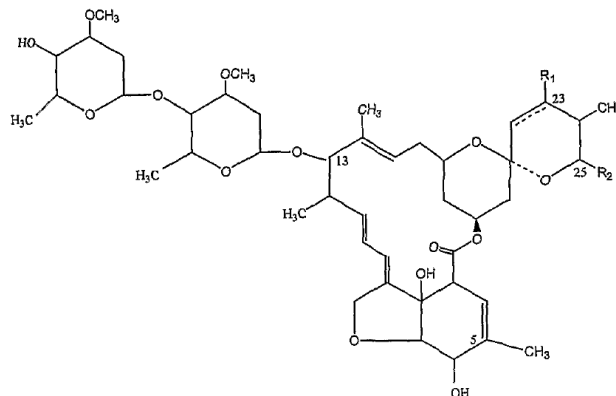
R₄ es hidrógeno, hidroxilo



en la que R₆ es hidroxilo, amino, mono- o di-alquilamino inferior o alcanoilamino inferior.

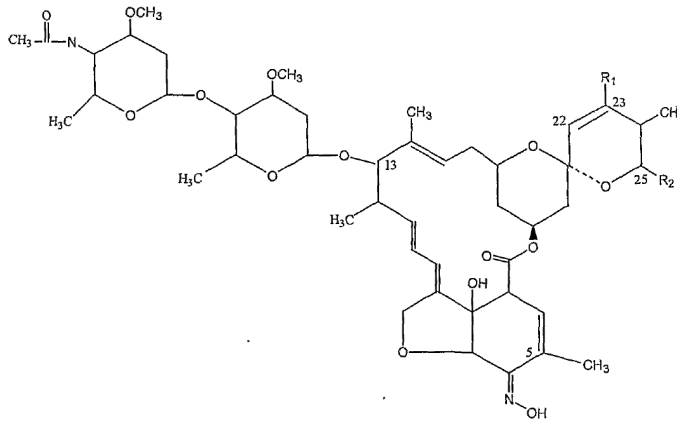
[0018] Los compuestos preferidos son avermectina B1a/B1b (abamectina), 22,23-dihidro avermectina B1a/B1b (ivermectina) y el derivado 4"-acetilamino-5-cetoximino de avermectina B1a/B1b. Tanto la abamectina como la ivermectina están aprobados como agentes antiparasitarios de amplio espectro.

[0019] Las estructuras de la abamectina y la ivermectina son las siguientes:



en las que para la abamectina la línea discontinua representa un doble enlace y R_1 no está presente y para la ivermectina el doble enlace representa un enlace sencillo y R_1 es hidrógeno; y R_2 es isopropilo o sec-butilo.

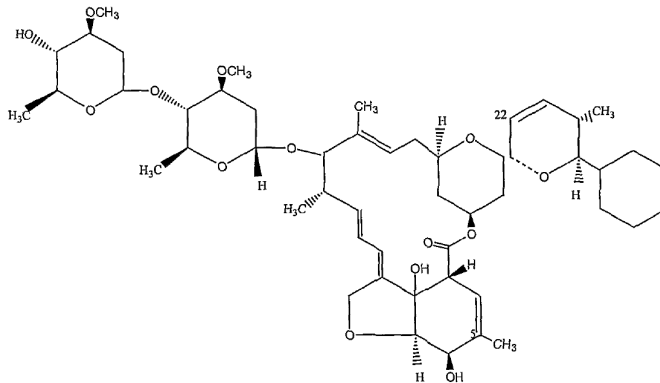
5 **[0020]** Los derivados de 4"-acetil amino-5-cetoximino de avermectina B1a/B1b tiene la siguiente fórmula estructural:



25 en la que R_2 es isopropilo o sec-butilo.

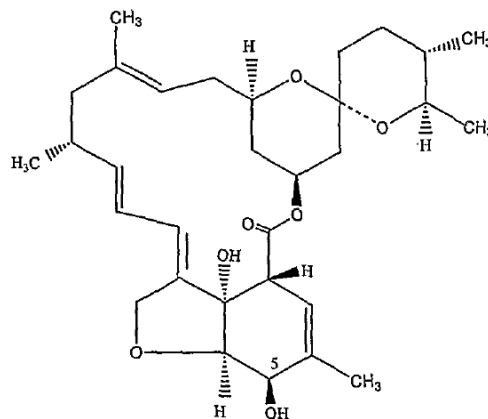
[0021] Los productos de avermectina se preparan generalmente como una mezcla de al menos 80% del compuesto en el que R_2 es sec-butilo y no más del 20% del compuesto en el que R_2 es isopropilo.

30 **[0022]** Otras avermectinas preferidas incluyen ememectina, eprinomectina y doramectina. La doramectina se da a conocer en la patente de Estados Unidos 5.089.490 y EP 214 738. Este compuesto tiene la siguiente estructura:

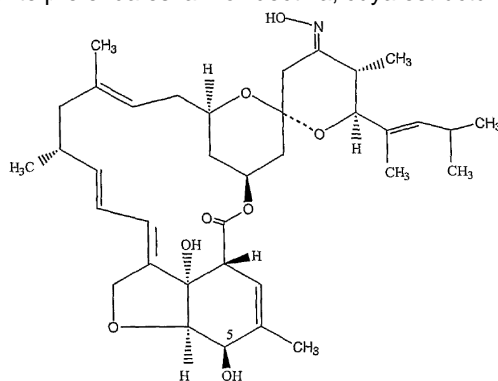


En las presentes formulaciones, la ivermectina y la eprinomectina son especialmente preferidas.

50 **[0023]** Una estructura representativa para una milbemicina es la de milbemicina α_1 :



[0024] Una milbemicina especialmente preferida es la moxidectina, cuya estructura es la siguiente:



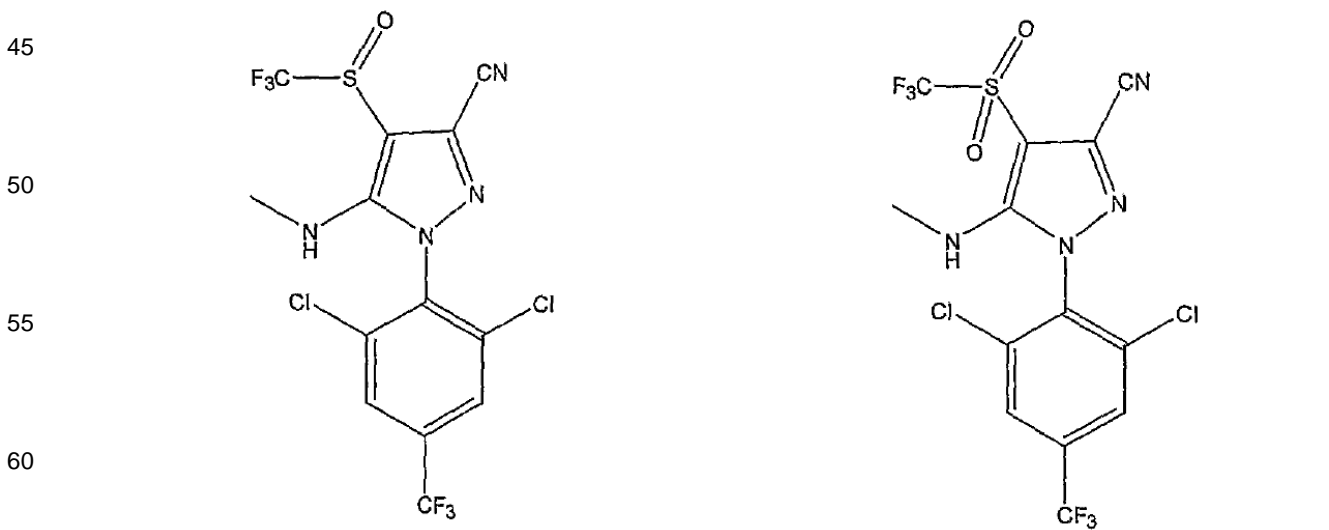
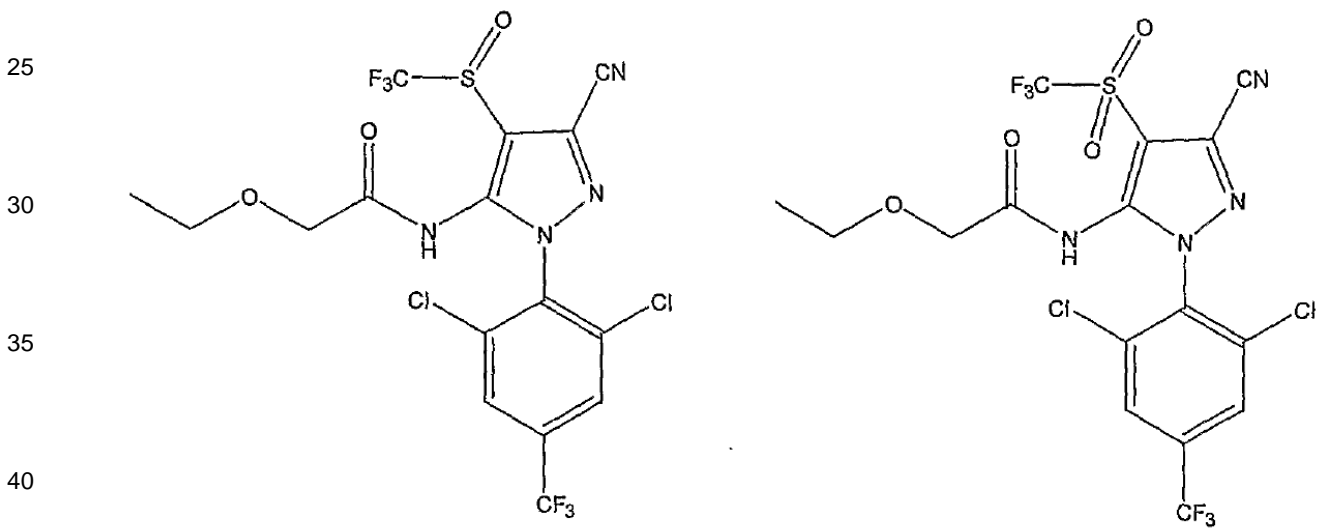
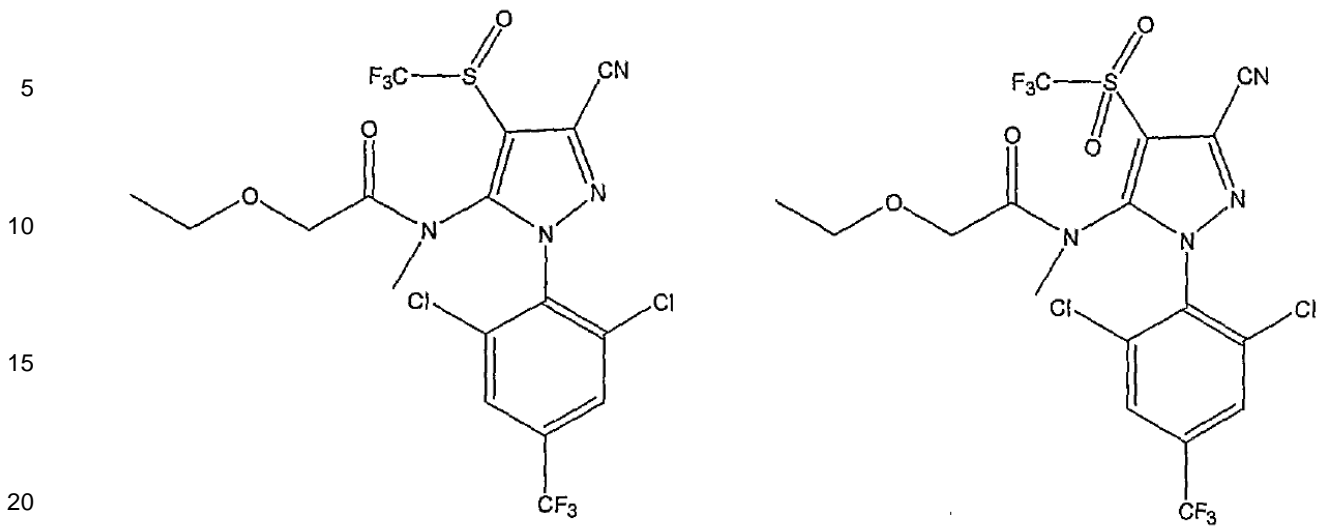
El compuesto se describe en la patente de Estados Unidos N° 5.089.490.

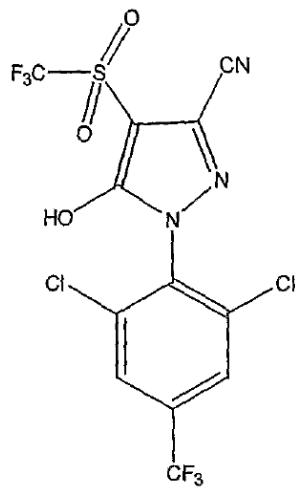
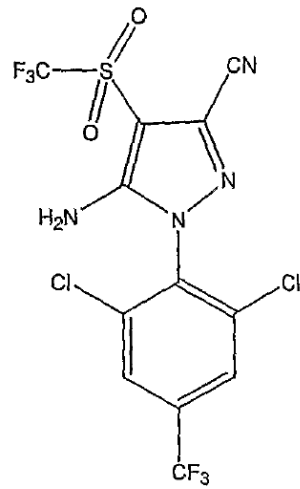
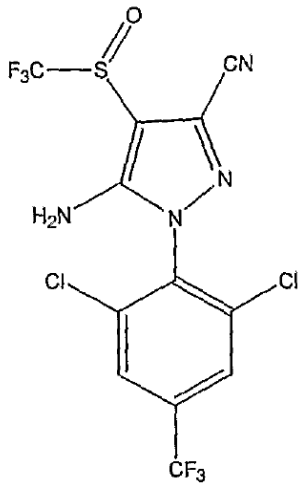
[0025] También se prefieren especialmente los derivados de la avermectina monosacárido, especialmente cuando una sustitución de oxima está presente en la posición 5 del anillo de lactona. Tales compuestos se describen, por ejemplo, en el documento EP 667.054. La selamectina es un compuesto especialmente preferido de esta clase de derivados.

[0026] El ácido nodulispórico y sus derivados son una clase de agentes acaricidas, antiparasitarios, insecticidas y antihelmínticos bien conocidos para un profesional de la técnica. Estos compuestos se utilizan para tratar o prevenir infecciones en humanos y animales. Estos compuestos se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos 5.399.582 y WO 96/29073. Adicionalmente, los compuestos se pueden administrar en combinación con otros insecticidas, parasiticidas, y acaricidas. Tales combinaciones incluyen agentes antihelmínticos, tales como los discutidos anteriormente, que incluyen ivermectina, avermectina, y emamectina, así como otros agentes, tales como tiabendazol, febantel o morantel; fenilpirazoles, tales como fipronilo; y reguladores del crecimiento de insectos, tales como lufenurón. Tales combinaciones también se contemplan en la presente memoria.

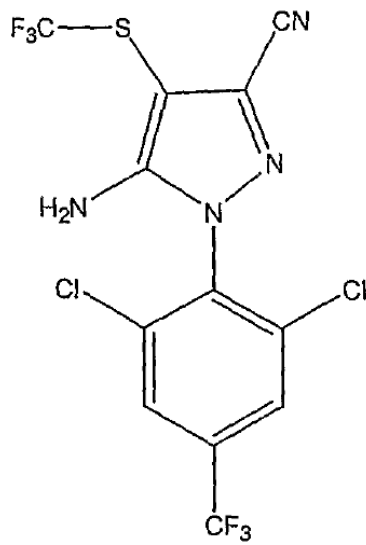
[0027] En general, se proporcionan todas las clases de insecticidas en la presente memoria. Un ejemplo de esta clase incluye derivados de piridilmetilo sustituido, tal como imidacloprid. Los agentes de esta clase se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos 4.742.060 o en el documento EP 892.060. Estaría dentro del nivel de capacidad del profesional decidir qué compuesto individual se puede usar en la formulación de la invención para tratar una infección particular de un insecto.

[0028] Los fenilpirazoles son otra clase de insecticidas que poseen una excelente actividad insecticida contra todas las plagas de insectos, incluyendo plagas de chupadores de sangre tales como garrapatas, pulgas, etc., que son parásitos en animales. Esta clase de agentes mata a los insectos actuando sobre el receptor del ácido gamma-butiúrico de los invertebrados. Tales agentes se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos N° 5.567.429, Patente de Estados Unidos No. 5.122.530, Patente de Estados Unidos 5.232.940 y EP 295.117. Un fenilpirazol especialmente preferido es fipronilo, cuyo nombre químico es 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometilpirazol. El fipronilo es bien conocido en la técnica como un agente contra pulgas y garrapatas. Estaría dentro del nivel de capacidad del profesional decidir qué compuestos individuales se pueden usar en las formulaciones de la invención. Otros fenilpirazoles preferidos incluyen los siguientes compuestos:

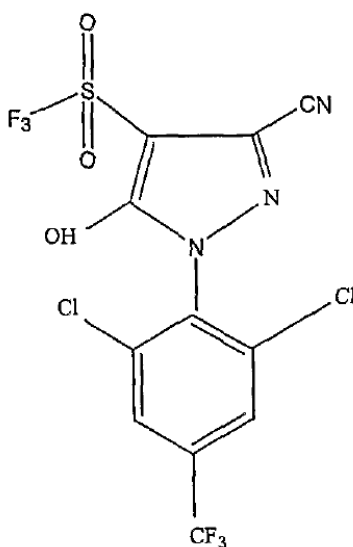




40 **[0029]** Los fenilpirazoles especialmente preferidos, además de fipronilo, incluyen fipronil tio



65 y fipronil sulfona



[0030] Los reguladores del crecimiento de insectos son otra clase de insecticidas o acaricidas, que también están previstos en las formulaciones de la invención. Los compuestos que pertenecen a este grupo son bien conocidos para el profesional y representan un amplio rango de diferentes clases químicas. Todos estos compuestos actúan interfiriendo con el desarrollo o crecimiento de las plagas de insectos. Los reguladores del crecimiento de insectos se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos 3.748.356; Patente de Estados Unidos 3.818.047; Patente de Estados Unidos 4.225.598; Patente de Estados Unidos 4.798.837; y la patente de Estados Unidos 4.751.225, así como en el documento EP 179 022 o UK 2.140.010. Los reguladores del crecimiento de insectos especialmente preferidos incluyen diflubenzurón, lufenurón, metopreno, fenoxicarb, piriproxifeno, y ciromazina. Una vez más, estaría dentro del nivel de capacidad del profesional decidir qué compuestos individuales se pueden usar en la formulación de la invención.

[0031] Los estrógenos, progestinas, y andrógenos se refiere a clases de compuestos químicos que también son bien conocidos para un profesional en esta técnica y se utilizan, por ejemplo, para regular la fertilidad en humanos y animales. De hecho, los estrógenos y las progestinas están entre los medicamentos más ampliamente prescritos y se usan, por ejemplo, solo o en combinación para la anticoncepción o la terapia de reemplazo de hormonas en mujeres post-menopáusicas. Los estrógenos y progestinas se producen de forma natural o se preparan sintéticamente. Esta clase de compuestos incluye también antagonistas de los receptores de estrógenos o progesterona. Los antiestrógenos, como el tamoxifeno y clomifeno, se usan para tratar el cáncer de mama y la infertilidad. Las antiprogestinas se usan como anticonceptivos y fármacos contra el cáncer, así como para inducir el parto o terminar un embarazo.

[0032] Los andrógenos y antiandrógenos están estructuralmente relacionados con los estrógenos y las progestinas ya que también son biosintetizados a partir del colesterol. Estos compuestos se basan en la testosterona. Los andrógenos se usan para hipogonadismo y promueven el desarrollo muscular. Los antiandrógenos se usan, por ejemplo, en el tratamiento de la hiperplasia y el carcinoma de la próstata, el acné, y la calvicie de patrón masculino, así como en la inhibición del deseo sexual en hombres que son delincuentes sexuales. Se describen los estrógenos, progestinas, y andrógenos, por ejemplo, en "Goodman & Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics", novena ed., J.G. Handman y L. Elimbird, eds., Capítulo 57 a 60, pp. 1411-1485, McGraw Hill, New York (1996) o en "Principles of Medicinal Chemistry", segunda ed., W.O. Foye, ed., Capítulo 21, pp. 495-559, Lea & Febiger, Filadelfia (1981).

[0033] Los estrógenos, progestinas y andrógenos también se usan en la cría de animales como promotores del crecimiento de animales destinados al consumo. Se sabe en la técnica que los compuestos de estas clases actúan como esteroides promotores del crecimiento en animales, tales como ganado vacuno, ovejas, cerdos, aves, ciervos, conejos, etc. Los sistemas de administración para promover el crecimiento de animales están descritos, por ejemplo, en Patente de Estados Unidos 5.401.507, Patente de Estados Unidos 5.288.469, Patente de Estados Unidos 4.758.435, Patente de Estados Unidos 4.686.092, Patente de Estados Unidos 5.072.716 y la patente de Estados Unidos 5.419.910.

[0034] Los compuestos de estrógeno, progestina y andrógeno específicos son bien conocidos para el profesional. Los compuestos especialmente preferidos que pertenecen a esta clase incluyen progesterona, benzoato de estradiol y acetato de trenbolona.

[0035] Los AINE son bien conocidos en la técnica. Las clases de compuestos que pertenecen a este grupo incluyen derivados de ácido salicílico, derivados de para-aminofenol, ácidos indol e indenoacéticos, ácidos

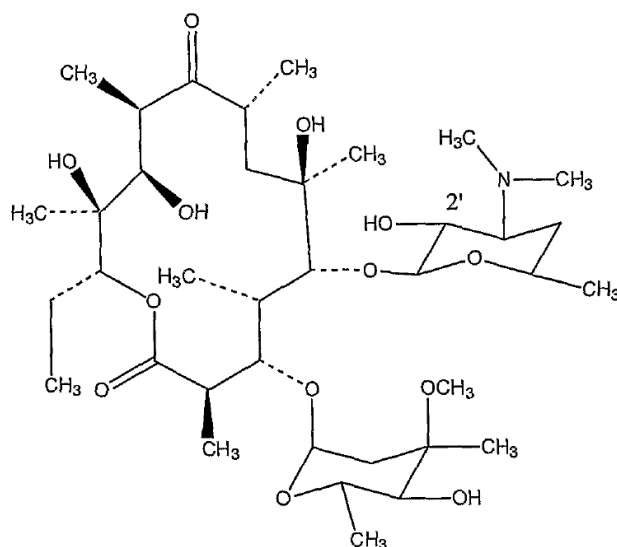
heteroariloacéticos, ácidos arilpropiónicos, ácidos antranílicos (fenamatos), ácidos enólicos, y alcanonas. Los AINE ejercen su actividad interfiriendo con la biosíntesis de prostaglandinas mediante la inhibición irreversible o reversible de la ciclooxigenasa. Los compuestos de este grupo poseen propiedades analgésicas, antipiréticas y anti-inflamatorias no esteroideas. Los compuestos que pertenecen a estas clases se describen, por ejemplo, en el capítulo 27 de Goodman y Gilman en las páginas 617 a 658 o en el capítulo 22 de Foye en las páginas 561 a 590, así como en las patentes de Estados Unidos 3.896.145; Patente de Estados Unidos 3.337.570; Patente de Estados Unidos 3.904.682; Patente de Estados Unidos 4.009.197; Patente de Estados Unidos 4.223.299; y la patente de EE.UU. 2.562.830, así como los agentes específicos enumerados en The Merck Index. Esta invención contempla los compuestos que son solubles en aceite.

[0036] Los AINE solubles en aceite también son bien conocidos por el profesional. Las clases de AINE que se prefieren son ácidos indol e indenoacéticos y ácidos heteroariloacéticos. Los compuestos especialmente preferidos incluyen indometacina, ketorolac, caprofen, flunixin, ketoprofeno, meloxicam, naproxeno, y fenilbutazona.

[0037] Los inhibidores de COX-2 son una clase especialmente preferida de AINE. Como con otros AINE, los inhibidores de la COX-2 son eficaces en el tratamiento de enfermedades mediadas por la ciclooxigenasa, tales como inflamación, analgesia y fiebre. Estos compuestos son especialmente eficaces en el tratamiento del cáncer, la artritis reumatoide y la osteoartritis. Estos compuestos tienen la ventaja de no afectar a la integridad del tracto gastrointestinal y el flujo sanguíneo renal. Ejemplos de estos compuestos incluyen derivados de (metilsulfonyl)fenil-2-5(H)-furanona. Estos derivados se describen, por ejemplo, en la solicitud del mismo inventor USSN 09/097.537, ahora concedida, que a su vez es un CIP de la solicitud USSN 08/728.512, presentada el 9 de octubre de 1996, que a su vez se basa en las solicitudes provisionales nos. 60/005.371 y 06/011.673. Los inhibidores de COX-2 especialmente preferidos incluyen 3-(ciclopropilmetoxi)-5,5-dimetil-4-(4-metilsulfonyl) fenil)-5H-furan-2-ona o 3-(ciclopropiletoxi)-5,5-dimetil-4-(4-metilsulfonyl) fenil)-5H-furan-2-ona o sales o hidratos de estos compuestos farmacéuticamente aceptables. Un inhibidor de COX-2 especialmente preferido es la forma polimórfica B de 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[4(metilsulfonyl)fenil]-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona.

[0038] Los compuestos que inhiben la secreción de ácido gástrico en el estómago o actúan como inhibidores de la bomba de protones son bien conocidos para el profesional y también están previstos en la presente invención. Estos compuestos incluyen 2-(2-bencimidazolilo-piridinas) y sus sales. Tales compuestos se describen, por ejemplo en el documento EP 005 129, la patente de Estados Unidos 4.255.431, así como en la patente de Estados Unidos 5.629.305. Estos compuestos también se conocen para tratar infecciones por Helicobacter, patente de Estados Unidos 5.093.342, y para actuar como sinérgicos cuando se combinan con un antibiótico degradable con ácido, véase, por ejemplo los Estados Unidos 5.629.305. Estas combinaciones sinérgicas se pueden formular también en las pastas de la presente invención. El omeprazol o sus sales son un compuesto especialmente preferido.

[0039] Los antibióticos macrólidos también son agentes terapéuticos preferidos. Los macrólidos como clase incluyen la eritromicina y su derivado, así como otros derivados como los azálidos. La eritromicina (PM 733,94 daltons) es el nombre común para un antibiótico macrólido producido por el crecimiento de una cepa de Streptomyces erythreus. Es una mezcla de tres eritromicinas, A, B y C que consiste en gran parte de eritromicina A que está representada por la fórmula:

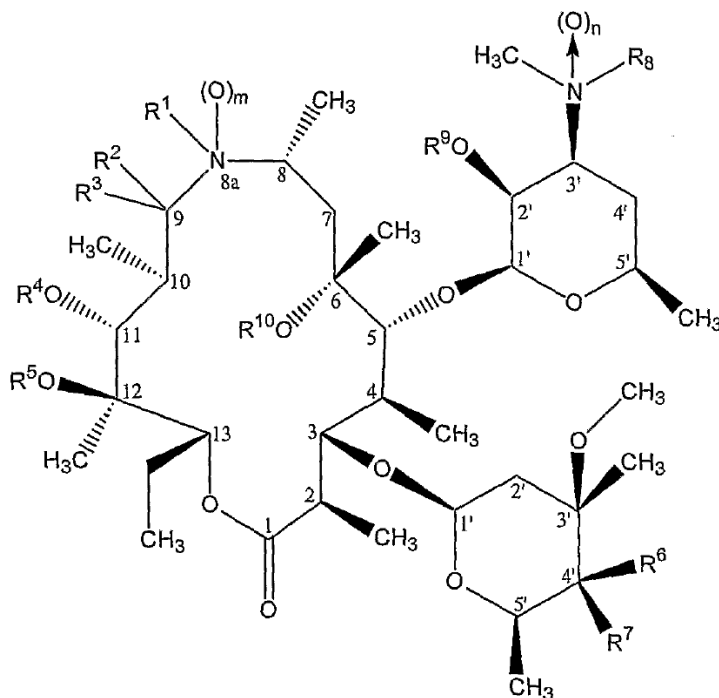


[0040] Su nombre químico es (3R*, 4S*, 5S*, 6R*, 7R*, 9R*, 11R*, 12R*, 13S*, 14R*)-4-[(2,6-dideoxi-3-C-metil-3-O-metil- α -L-ribo-hexopiranosil)-oxi]-14-etil-7,12,13-trihidroxi-3,5,7,9,11,13-hexametil-6[[3,4,6-trideoxi-3-(dimetilamino)- β -D- D-xilohexapiranosil]oxi]oxaciclodeceno-2,10-diona, (C₃₇H₆₇NO₁₃).

[0041] La eritromicina tiene una acción amplia y esencialmente bacteriostática frente a bacterias Gram-positivas muchos y algunas Gram-negativas, así como otros organismos, incluyendo micoplasmas, espiroquetas, clamidias y rickettsias. En los seres humanos, encuentra utilidad en el tratamiento de una amplia variedad de infecciones. Se encuentra una amplia aplicación en la práctica veterinaria en el tratamiento de enfermedades infecciosas tales como neumonías, mastitis, metritis, rinitis, y bronquitis en, por ejemplo, ganado, cerdos y ovejas.

[0042] Otros derivados de eritromicinas incluyen carbomicina, claritromicina, josamicina, leucomicinas, midecamicinas, micamicina, miocamicina, oleandomicina, pristinamicina, rokitamicina, rosaramicina, roxitromicina, espiramicina, tilosina, troleandomicina, y virginiamicina. Como con las eritromicinas, muchos de estos derivados existen como mezclas de componentes. Por ejemplo, la carbomicina existe como una mezcla de carbomicina A y carbomicina B. La leucomicina como una mezcla de los componentes A₁, A₂, A₃, A₉, B₁-B₄, U y V en varias proporciones. El componente A₃ también se conoce como josamicina y la leucomicina V también se conoce como miocamicina. Los principales componentes de las midecamicinas es la midecamicina A y los componentes menores son las midecamicinas A₂, A₃ y A₄. Del mismo modo, la micamicina es una mezcla de varios componentes, micamicina A y B. La micamicina A también se conoce como virginiamicina M₁. La pristinamicina se compone de las pristinamicinas I_A, I_B, e I_C, que son idénticas a las virginiamicinas B₂, B₁₃ y B₂, respectivamente, y la pristinamicina II_A y II_B, que son idénticas a la virginiamicina M₁ y 26,27-dihidrovirginiamicina M₁. La espiramicina consiste en tres componentes, espiromicina I, II, y III. La virginiamicina se compone de virginiamicina S₁ y virginiamicina M₁. Todos estos componentes se pueden usar en esta invención. Las fuentes de estos macrólidos son bien conocidos por el profesional y se describen en la literatura en referencias tales como "The Merck Index", 12^a ed., S. Budarari, ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ (1996).

[0043] Los azálidos son antibióticos macrólidos semisintéticos relacionados con la eritromicina A y presentan características de solubilidad similares. Esta clase incluye compuestos de la estructura general



y las sales y ésteres de los mismos farmacéuticamente aceptables, y los complejos metálicos de los mismos farmacéuticamente aceptables, en la que

R¹ es hidrógeno;

hidroxi;

alcoxi C₁₋₄;

formilo;

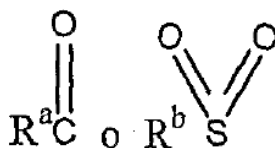
alquil C₁₋₁₀ carbonilo, alcoxi C₁₋₁₀ carbonilo, ariloxycarbonilo, aralcoxi C₁₋₁₀ carbonilo, alquil C₁₋₁₀ sulfonilo, o arilsulfonilo en el que dicho grupo alquilo C₁₋₁₀ o grupo arilo está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 grupos halo (F, Cl, Br), hidroxilo, amino, acil C₁₋₅ amino o alquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀ o alquino C₂₋₁₀ sin sustituir o sustituidos, en el que dichos sustituyentes son independientemente 1 a 3 de

(a) arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 halógeno (F, Cl, Br, I), alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃, amino, alquil C₁₋₄ amino, di(alquil C₁₋₄)amino o hidroxilo,

(b) heterociclo opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, alquil C₁₋₄ amino, di (alquil C₁₋₄)amino, alquil C₁₋₄ carbonilo o alquil C₁₋₄ carbonilamino,

- (c) halógeno (F, Cl, Br o I),
 (d) hidroxilo opcionalmente acilado por un grupo

5



10

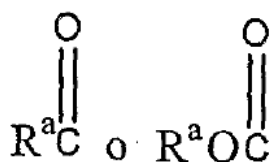
en el que
 R^a es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, aralquilo, o heteroaralquilo y
 R^b es alquilo C_{1-6} o arilo,

(e) alcoxi C_{1-10} ,

(f) ariloxi o heterocarboxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos halo, hidroxilo, amino o alquilo C_{1-4} ,

(g) amino o alquil C_{1-10} amino opcionalmente acilado por un grupo

20



25

o R^bSO_2 , en el que

R^a y R^b se definen como anteriormente,

(g) di (alquil C_{1-10}) amino,

(h) arilamino, heteroarilamino, aralquilamino o heteroarilalquilamino, el que dicho grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos halo, hidroxilo, amino o alquilo C_{1-4} ,

(i) mercapto,

(j) alquil C_{1-10} tio, alquilsulfinilo o alquilsulfonilo, ariltio, arilsulfinilo o arilsulfonilo, en el que dicho grupo arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos halo, hidroxilo, amino o alquilo C_{1-4} ,

(k) formilo,

(l) alquil C_{1-10} carbonilo,

(m) arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, aralquilcarbonilo o heteroarilalquilcarbonilo el que dicho grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos halo, hidroxilo, amino o alquilo C_{1-4} ,

(n) carboxi,

(o) alcoxi C_{1-10} carbonilo,

(p) ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo, aralcoxycarbonilo o heteroarilalcoxycarbonilo, en el que dicho grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos halo, hidroxilo, amino o alquilo C_{1-4} ,

(q) carbamoilo o sulfamoilo, en el que el átomo de N está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos alquilo C_{1-6} o por una cadena de alquilenos C_{4-6} ,

(r) ciano,

(s) isonitrilo,

(t) nitro,

(u) azido,

(v) iminometil opcionalmente sustituido sobre nitrógeno o carbono con alquilo C_{1-10} ,

(w) oxo, o

(x) tiano;

en el que dicha cadena de alquilo, si tiene más de dos carbonos de longitud, pueden estar opcionalmente interrumpida por 1 a 2 grupos oxa, tia o aza (-NR- en el que R es hidrógeno o alquilo C_{1-3}).

R^{10} es hidrógeno o

R^1 y R^{10} juntos son alquilenos $\text{C}_1\text{-C}_3$ opcionalmente sustituido con un grupo oxo;

R^1 y R^4 juntos son alquilenos $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilenos opcionalmente sustituido con un grupo oxo

R^2 y R^3 son hidrógeno, alquilo C_{1-10} , arilo

R^2 y R^3 juntos son oxo y tiano;

R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno y alquilcarbonilo;

R^4 y R^5 son juntos carbonilo;

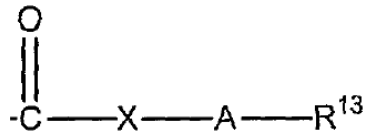
R^6 y R^7 son ambos hidrógeno o uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es hidroxilo, un derivado aciloxi tomado del grupo que consiste en formiloxi,

alquil C_{1-10} carboniloxi, arilcarboniloxi y aralquilcarboniloxi, o

-NHR¹² en el que R^{12} es hidrógeno, arilsulfonilo o heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos halo o alquilo C_{1-3} , alquilsulfonilo, o

65

5



10

en el que

X es un enlace de conexión, O o NH,

a es un enlace de conexión o alquileno C₁-C₃

15

R¹³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo, aralquilo, heteroarilo, heterociclilo, o cicloalquilo C₃-C₇, cualquiera de los grupos R¹³ distintos de hidrógeno puede estar sustituido por uno o más de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₃, ciano, isonitrilo, nitro, amino, mono- o di-(alquil C₁-C₃) amino, mercapto, alquil C₁-C₃ tio, alquil C₁-C₃ sulfinilo, alquil C₁-C₃ sulfonilo, ariltio, arilsulfinilo, sulfamoilo, arilsulfonilo, carboxi, carbamoilo, alquil C₁-C₃ carbonilo, o alcoxi C₁-C₃ carbonilo;

20

R⁶ y R⁷ son juntos oxo, hidroxiimino, alcoxiimino, aralcoxiimino o aminoimino;

R⁸ es metilo, aralcoxicarbonilo, y arilsulfonilo;

R⁹ es hidrógeno, formilo, alquil C₁-C₁₀ carbonilo, alcoxi C₁-C₁₀ carbonilo, y arilalcoxicarbonilo;

m y n son independientemente números enteros de cero o uno; y dicho complejo metálico se toma del grupo que consiste en cobre, zinc, cobalto, níquel y cadmio.

25

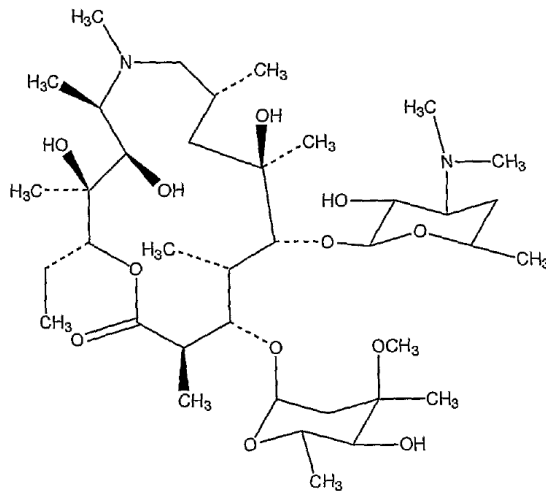
[0044] Estos compuestos se describen en el documento EP 568 699.

[0045] Los azálidos como una clase de componentes son bien conocidos en la técnica y se describen derivados adicionales, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos N° 5.869.629.; 5.629.296; 5.434.140; 5.332.807; 5.250.518; 5.215.890; y 5.210.235.

30

[0046] Particularmente preferido es la azitromicina. La estructura de la azitromicina es

35



40

45

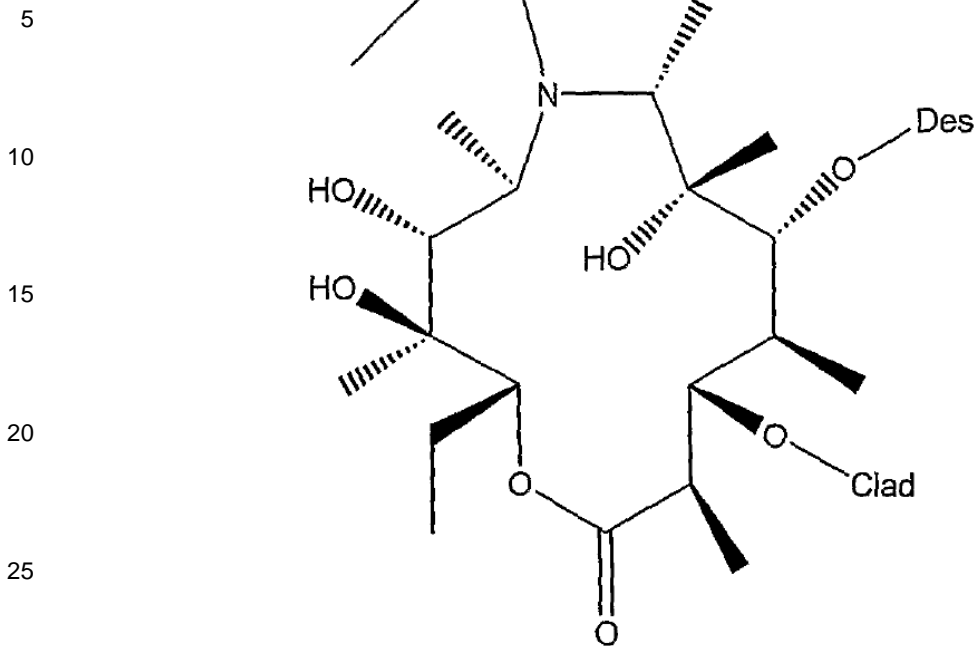
50

[0047] Los compuestos denominados en el presente documento fórmula I y fórmula II tienen las siguientes estructuras:

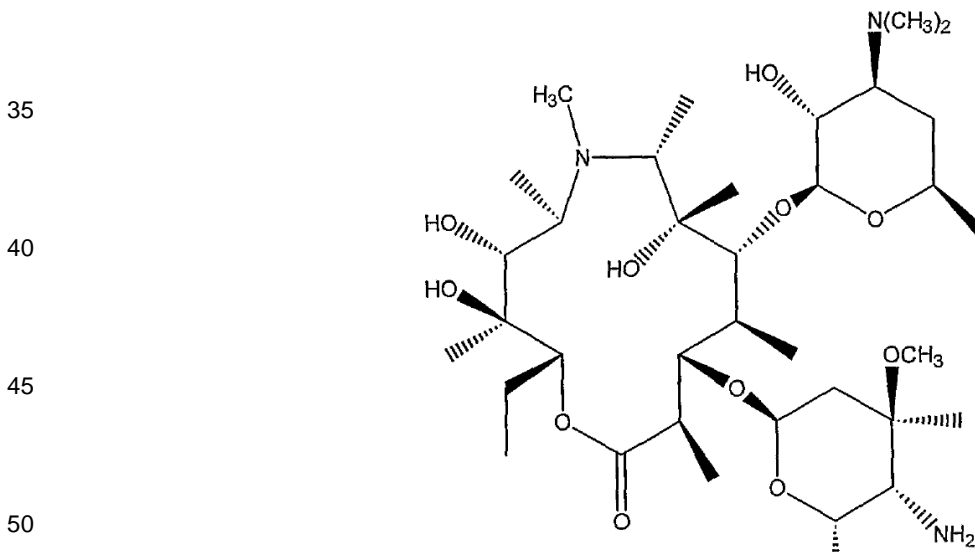
55

60

65

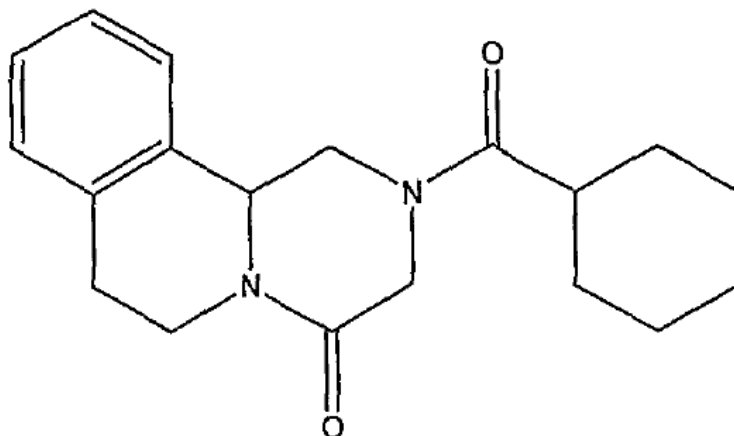


30 en la que Des es desosmina y Clad es cladinosina (fórmula I) y



(fórmula II). El compuesto de fórmula II es conocido también como 8a-azárido. Estos compuestos se describen en el documento EP 508 699. Las correspondientes sales de adición básica y ácida y derivados éster de los macrólidos, que incluyen los compuestos azáridos, también están contemplados. Estas sales se forman a partir de los ácidos o bases orgánicas o inorgánicas correspondientes. Estos derivados incluyen las sales de clorhidrato y fosfato habituales, así como los ésteres de acetato, propionato y butirato. Estos derivados pueden tener diferentes nombres. Por ejemplo, la sal de fosfato de la oleandomicina es la matromicina y el derivado triacetilo es troleandomicina. La rokitamicina es leucomicina V 4-B-butanato, 3B-propionato.

60 **[0048]** Otros agentes farmacéuticos o terapéuticos son los conocidos en la técnica para tratar la infección parasitaria causada por nematodos y trematodos. Con el fin de tratar infecciones por cestodo (y trematodo) en animales de sangre caliente, es conocido la administración de los derivados de 2-acil-4-oxo-pirazino-isoquinolina al animal (véase, por ejemplo, US 4.001.441, en el presente documento). El compuesto A de esta clase que a menudo se utiliza para tratar las infecciones por cestodos y nematodos es el praziquantel, que tiene la siguiente estructura:

5
10
15
20

[0049] A menudo es beneficioso administrar una formulación que contiene una combinación de dos o más antihelmínticos, que poseen actividad diferente, con el fin de obtener una composición con un amplio espectro de actividad. Por ejemplo, la avermectina es ineficaz contra cestodos, tales como la tenia, y por lo tanto no es eficaz contra una infestación causada por lombrices intestinales y tenias. Además, la combinación permite al usuario administrar una formulación en lugar de dos o más formulaciones diferentes para el animal. Las formulaciones que administran una combinación de dos o más antihelmínticos son conocidos en la técnica. Estas formulaciones pueden estar en forma de soluciones, suspensiones, pastas, pociones o formulaciones para verter (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 6.165.987 de Harvey, Patente de Estados Unidos 6.340.672 de Mihalik o solicitud del mismo solicitante USSN 10/177.822 titulada **Pastas veterinaria homogéneas orales antihelmínticas**, presentada el 21 de junio de 2002). Por ejemplo, la patente de Estados Unidos 4.468.390 de Kitano y la patente de Estados Unidos 5.824.653 de Beuvry et al. describen composiciones antihelmínticas para el tratamiento de infecciones por nematodos y cestodos en animales, tales como caballos, que comprenden una avermectina o una milbemicina y un compuesto de isoquinolina, tal como praziquantel, para el animal. En estas formulaciones, el compuesto de avermectina o milbemicina y el compuesto de isoquinolina. Del mismo modo, la Patente de Estados Unidos 6.207.179 de Mihalik describe formulaciones de pasta antihelmínticos, en los que la avermectina o la milbemicina se disuelven en un líquido no acuoso y pirantel o morantel, compuestos que están en la misma clase que el praziquantel, pero se dice que son mucho menos eficaces que el praziquantel, se ponen en suspensión en el líquido. Estas patentes anteriores no describen una formulación en la que tanto el praziquantel y la avermectina o milbemicina estén en una formulación masticable. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos 6.165.987 describe formulaciones antihelmínticas que contienen praziquantel y al menos una avermectina o milbemicina disueltos en un compuesto de éster o de tipo éster, tales como glicerol formal, alcohol bencílico y N-metil-2-pirrolidona, que pueden ser líquidos, pastas o pociones. No se hace mención de una formulación masticable o una que contengan productos no de origen animal y sea agradable para el animal.

[0050] El término "agente farmacéutico" o "agente terapéutico" incluye también las sales de ácido o base veterinaria o farmacéuticamente aceptables, en su caso, de estos compuestos. El término "ácido" contempla todos los ácidos inorgánicos u orgánicos veterinaria o farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos incluyen ácidos minerales, tales como hidrácidos, tales como ácidos bromhídrico y clorhídrico, ácidos sulfúricos, ácidos fosfóricos y ácidos nítricos. Los ácidos orgánicos incluyen todos los ácidos carboxílicos alifáticos, alicíclicos y aromáticos veterinaria o farmacéuticamente aceptables, ácidos dicarboxílicos tricarboxílicos ácidos y ácidos grasos. Los ácidos preferidos son ácidos carboxílicos alifáticos C₁-C₂₀ de cadena lineal o ramificada, saturados o insaturados, que están opcionalmente sustituidos por halógeno o por grupos hidroxilo, o ácidos carboxílicos aromáticos C₆-C₁₂. Ejemplos de tales ácidos son ácido carbónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido acético, ácido propiónico, ácido isopropiónico, ácido valérico, alfa-hidroxiácidos, tales como ácido glicólico y ácido láctico, ácido cloroacético, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, y ácido salicílico. Ejemplos de ácidos dicarboxílicos incluyen ácido oxálico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico y ácido maleico. Un ejemplo de un ácido tricarboxílico es el ácido cítrico. Los ácidos grasos incluyen todos los ácidos carboxílicos aromáticos o alifáticos, saturados o insaturados, veterinaria o farmacéuticamente aceptables que tienen de 4 a 24 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ácido butírico, ácido isobutírico, ácido sec-butírico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linoléico, y ácido fenilestéarico. Otros ácidos incluyen ácido glucónico, ácido glicohéptónico, y ácido lactobiónico.

[0051] El término "base" contempla todas las bases inorgánicas u orgánicas veterinaria o farmacéuticamente aceptables. Tales bases incluyen, por ejemplo, las sales de metales alcalinos y alcalino-térreos, tales como las sales

de litio, sodio, potasio, magnesio o calcio. Las bases orgánicas incluyen las sales de hidrocarbilo amina y aminas heterocíclicas habituales, que incluyen, por ejemplo, las sales de morfina y piperidina.

5 **[0052]** Los derivados éster y amida de estos compuestos, en su caso, también se contemplan. Los compuestos específicos que pertenecen a estas clases de agentes terapéuticos son bien conocidos por el profesional de esta técnica.

10 **[0053]** También se contemplan otros agentes farmacéuticos, tales como vitaminas, suplementos minerales, que se conocen en la técnica veterinaria.

15 **[0054]** Una característica importante de la presente invención es el sabor que no contiene productos de origen animal o no se deriva de una fuente animal. Los sabores derivados de la hierba gatera, la planta valeriana o fruta no se contemplan en la presente invención. Los sabores incluyen los que se conocen de los alimentos para mascotas que son artificiales e incluyen, por ejemplo:

DRY GARLIC-ADE OS	Formulado para proporcionar un aroma de ajo picante
LIQUID GARLIC-ADE OS	Igual que dry garlic-ade en una forma líquida miscible en aceite
DRY GARLIC-ADE OS	Formulado para proporcionar un aroma de ajo picante
LIQUID GARLIC-ADE CONCENTRATE OM	Igual que dry garlic-ade en una forma líquida miscible en aceite concentrada
DRY ONION-ADE	Formulado para proporcionar un aroma y un sabor de cebollas cocinadas
DRY GARLIC ONION-ADE	Una mezcla seca de Garlic-Ade y Onion-Ade
DRY CHEESE-ADE	Un fuerte sabor y aroma a queso cheddar
LIQUID CHEESE-ADE ON	Una versión líquida miscible en aceite de Dry Cheese-Ade
DRY CHICKEN-ADE	Formulado para proporcionar el aroma de pollo al horno.
LIQUID CHICKEN-ADE OS	Una versión líquida soluble en aceite de Dry Chicken-Ade
LIQUID CHICKEN-ADE OS CONCENTRATE FFA	Una forma concentrada de Liquid Chicken-Ade OS
DRY LIVER-ADE	Formulado para proporcionar el aroma y sabor de hígado cocinado
LIQUID LIVER-ADE CONCENTRATE	Una versión líquida concentrada de Dry Liver-Ade
DRY PET-ADE BEEF STEW	Una mezcla de muchos de los componentes de sabor que proporciona el estofado de ternera.
LIQUID PET-ADE BEEF STEW OS	Una versión líquida soluble en aceite de Dry Pet-Ade Beef Stew
PET-ADE BEEF STEW CONCENTRATE	Una versión líquida concentrada de Dry Pet-Ade Beef Stew
DRY BEEF-ADE	Un sabor seco formulado para proporcionar el atractivo de hornear un asado
DRY FISH MEAL FLAVOUR CONCENTRATE	Un sabor seco formulado para proporcionar el olor de harina de pescado
LIQUID FISH MEAL FLAVOR CONCENTRATE	Una versión líquida de Dry Fish Meal Flavor
DRY KANIN-KRAVE	Un sabor picante de la médula ósea.
DRY BACON-ADE	Un sabor seco que proporciona el aroma de freír bacon

20 Las fuentes de estos sabores son conocidas para el profesional en esta técnica. Por ejemplo, Kermine Petfood Nutrisurance es un sabor vegetal para alimento de mascotas comercializado por Kermine Industries, Inc., Des Moines, IW. Una discusión de los sabores ahumados comerciales se proporciona en Guillen et al. En J. Agr. And Food Chemistry, volumen 4.

25 **[0055]** Se prefieren la línea GRILLIN' de sabores de parrilla y mezclas comercializadas por Red Arrow Products Company, LLC, Manitowoc, WI para la alimentación humana y de animales doméstico del GRILLIN. Estos incluyen GRILLIN' TIPO CB-200, GRILLIN' TIPO SD, GRILLIN' TIPO WS-50, GRILLIN' TIPO CN, GRILLIN' TIPO CB, GRILLIN' TIPO GS y GRILLIN' TIPO NBF.

30 **[0056]** Se prefieren especialmente los sabores ahumados de nogal americano producido por la combinación de levadura de torula y una solución acuosa de humo de nogal americano, comercializado por Red Arrow Products Co. as CHARTOR HICKORY o un sabor ahumado de nogal americano producido mediante la combinación de maltodextrina con una solución acuosa de humo de nogal americano, comercializado por Red Arrow Products Co. como CHARDEX HICKORY. Otros sabores contemplados por la invención incluyen aquellos que imparten un sabor de humo seco natural. Estos incluyen CHARZYME (un sabor de humo producido mediante la combinación de harina de malta de cebada con un sabor de humo acuoso), CHARMAIZE (un sabor de humo producido por la combinación

de flor amarilla y un sabor de humo acuoso) y CHARSALT (una mezcla de sal dendrítica, sabor de humo acuoso, y dióxido de silicio hidratado). Todos estos sabores pueden obtenerse de Red Arrow Products Co.

5 **[0057]** La determinación de las cantidades de sabor de un producto en particular se determina fácilmente por un profesional de esta técnica. Los intervalos típicos son de hasta aproximadamente 10%. También se prefieren aquellos sabores que proporcionan un sabor salado. Estos sabores son bien conocidos para un profesional de esta técnica.

10 **[0058]** También se puede añadir absorbentes a las formulaciones de la invención. Tales compuestos son bien conocidos en la técnica para el profesional, así como su uso en pastas. Estos compuestos previenen o alivian eficazmente la separación de fases del producto durante el almacenamiento. Los absorbentes preferidos incluyen carbonato de magnesio, carbonato de calcio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio, almidón, celulosa y sus derivados, o mezclas de absorbentes, con carbonato de magnesio siendo especialmente preferido. La inclusión de estos compuestos es opcional con cantidades de 0% a aproximadamente 30%, 0 a aproximadamente 15% o aproximadamente 1% a aproximadamente 15% o aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, en base al peso total de la formulación, siendo especialmente preferido.

15 **[0059]** Además, las formulaciones descritas pueden contener otros ingredientes inertes, tales como antioxidantes, conservantes, estabilizantes o agentes tensioactivos. Estos compuestos son bien conocidos en la técnica de la formulación. Un antioxidante tal como alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ácido fumárico, ácido málico, ascorbato de sodio, metabisulfito de sodio, n-propil galato, BHA (hidroxianisol butilado), BHT (hidroxitolueno butilado), monotioglicerol y similares, puede añadirse a la presente formulación. Los antioxidantes se añaden generalmente a la formulación en cantidades de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2,0%, basado en el peso total de la formulación, siendo especialmente preferido de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0%.
20 Conservantes, tales como los parabenos (metilparabeno y/o propilparabeno), se utilizan de manera adecuada en la formulación en cantidades que varían de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2,0%, siendo especialmente preferido de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,0%. Otros conservantes incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, alcohol bencilico, bronopol, butilparabeno, cetrimida, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cresol, etilparabeno, imidurea, metilparabeno, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio, ácido sórbico, timerosal, propil parabeno, cloruro de miristil gama-picolinio, metilparabeno, propilparabeno y compuestos de amonio cuaternario y similares.

25 **[0060]** También se pueden añadir agentes tensioactivos en cantidades de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1%, basado en el peso total para ayudar a solubilizar el fármaco activo, para evitar la cristalización, y para evitar la separación de fases. Algunos ejemplos de los agentes tensioactivos son: monooleato de glicerilo, ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno, ésteres de sorbitán, alcohol polivinílico, Pluronic, polisorbato 80, lauril sulfato de sodio, poloxámeros (Lutrol F87), etc. De nuevo, estos compuestos, así como sus cantidades son bien conocidos en la técnica.

30 **[0061]** Se pueden añadir colorantes a las formulaciones de la invención. Los colorantes contemplados por la presente invención son los comúnmente conocidos en la técnica. Colorantes específicos incluyen, por ejemplo, tintes, una laca de aluminio, caramelo (que también puede funcionar como un sabor), colorante sobre la base de óxido de hierro o una mezcla de cualquiera de los anteriores. Especialmente preferidos son los tintes orgánicos y dióxido de titanio. Los intervalos preferidos incluyen de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 25%.

35 **[0062]** Las formulaciones masticables previstas en la invención también puede incluir lubricantes, tales como polietilenglicoles (PEG o CARBOWAX), aceite de maíz, aceite mineral, aceites vegetales hidrogenados (STEROTEX O LUBRITAB), aceite de cacahuete y/o aceite de ricino. La inclusión y la identidad de un lubricante se determinan fácilmente por un profesional de esta técnica y están presentes en cantidades, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20%, basado en el peso total de la composición.

40 **[0063]** También se contemplan compuestos que estabilizan el pH de la formulación (modificadores del pH). Una vez más, tales compuestos son bien conocidos para un profesional de la técnica, así como el uso de estos compuestos. Los sistemas tampón incluyen, por ejemplo, los sistemas seleccionados del grupo que consiste en ácido acético/acetato, ácido málico/malato, ácido cítrico/citrato, ácido tartárico/tartrato, ácido láctico/lactato, ácido fosfórico/fosfato, glicina/glicimato, tris, ácido glutámico/glutamato y carbonato de sodio. Los intervalos preferidos para pH incluyen de aproximadamente 4 a aproximadamente 6,5.

45 **[0064]** Otros compuestos contemplados por las formulaciones de la invención incluyen formadores de complejos, tales como ciclodextrinas, PVP, PEG, lactato de etilo y niacinamida. Las cantidades de tales compuestos a ser incluidos en la formulación de la invención son bien conocidos para un profesional de la técnica. También se contemplan agentes terapéuticos para estar en forma de emulsiones, liposomas o micelas

50 **[0065]** La formulación de la invención se puede administrar a animales de sangre caliente, tales como vacas, ovejas, cerdos, gatos, perros, caballos, llamas, ciervos, conejos, mofetas, mapaches, camellos y similares, o aves. Las

5 formulaciones contempladas por la invención también se pueden utilizar con los seres humanos. La cantidad de agente farmacéutico depende del agente terapéutico individual, el animal que está siendo tratado, el estado de enfermedad, y de la gravedad del estado de enfermedad. La determinación de estos factores se encuentra dentro del nivel de capacidad del profesional. Generalmente, esta preparación normalmente contiene de aproximadamente 0,0005 a aproximadamente 50% de agente terapéutico por peso total de la composición. Las formulaciones preferidas son las que contienen aproximadamente de 0,01 a 10% de agente terapéutico y las formulaciones especialmente preferidas son las que contienen aproximadamente de 2,5 a aproximadamente 5% de agente terapéutico. Otras cantidades preferidas incluyen de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,01 a de aproximadamente 50% o aproximadamente 10% o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3%. Para las avermectinas y las milbemicinas, las formulaciones generalmente se prepararán para administrar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,85 mg/kg y más preferiblemente de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 0,7 mg/kg del principio activo. En un volumen de dosis preferido de aproximadamente 1 ml para tratar 50 kg de peso corporal del animal la formulación contiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg del agente activo por ml de solución o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10%, preferiblemente de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 5% p/v. Sin embargo, dependiendo de la actividad del compuesto y del animal que se está tratando, se pueden usar dosis tan bajas como aproximadamente 0,3% del principio activo. Para el ácido nodulispórico y sus derivados, se prefiere una formulación que contiene de aproximadamente 0,0005 a aproximadamente 5% del compuesto activo.

20 **[0066]** Para la formulación veterinaria masticable que comprende una avermectina o una milbemicina y un agente antiparasitario para los nematodos o trematodos, tales como praziquantel o pirantel, las cantidades preferidas de praziquantel incluyen, por ejemplo, de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 7,5 mg/kg de peso corporal del animal, siendo especialmente preferido un intervalo de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 2 mg/kg o 2,5 mg/kg de peso corporal. Una cantidad muy especialmente preferida es aproximadamente 1,0 mg/kg de peso corporal del animal. Los intervalos preferidos para los compuestos de macrólidos antihelmínticos incluyen, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal del animal, siendo especialmente preferidos los intervalos de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg y de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 mg/kg.

30 **[0067]** Esta descripción proporciona además comprimidos que no contienen productos de origen animal, que comprenden, además de un producto de origen no animal que contiene sabor o sabor derivado de una fuente no animal, al menos un agente farmacéutico, sabor, material de carga, lubricante, y ayudante del flujo. Opcionalmente, los comprimidos descritos pueden contener además al menos uno de los siguientes ingredientes: colorantes, aglutinantes, antioxidantes, disgregantes, o conservantes. Por otra parte, en una realización alternativa, esta memoria proporciona comprimidos que se recubren. Los comprimidos se preparan de acuerdo con procedimientos convencionales en la técnica, tales como procedimientos de granulación húmeda y seca.

40 **[0068]** Muchos de los ingredientes del comprimido incluyen los previstos en las formulaciones masticables. Con respecto a las cargas (o diluyentes), los comprimidos descritos contemplan todos los materiales de carga que son conocidos en la técnica de los comprimidos. Ejemplos no limitativos de cargas incluyen lactosa anhidra, lactosa hidratada, lactosa secada por rociado, maltosa cristalina y maltodextrinas.

45 **[0069]** Los auxiliares de flujo o deslizantes también son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, dióxido de silicio (CARBOSIL) o gel de sílice (SYLOID), talco, almidón, estearato de calcio, estearato de magnesio, y silicato de aluminio y magnesio (NEUSILIN). Las cantidades de adyuvantes de flujo se determinan fácilmente por un profesional en la técnica e incluyen para usar de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25%, basado en el peso de la composición total. Los ejemplos no limitantes de lubricantes para comprimidos incluyen estearato de magnesio y calcio y ácido esteárico. Una vez más, los diversos lubricantes son bien conocidos para un profesional de esta técnica, así como las cantidades de estos compuestos. Los intervalos incluyen de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20%.

55 **[0070]** Los comprimidos previstos por la presente memoria se pueden recubrir usando técnicas convencionales en el sector. Los recubrimientos incluyen recubrimientos de azúcar, tales como recubrimientos de sellado, sub-recubrimientos y recubrimientos de jarabe, así como los recubrimientos de película, tales como recubrimientos mediante vertido y recubrimientos por pulverización. Como es bien conocido para un profesional de esta técnica, los recubrimientos contienen componentes adicionales, tales como disolventes, plastificantes, colorantes, extensores de opacidad y formadores de película.

60 **[0071]** La presente memoria también proporciona un proceso para preparar las formulaciones veterinarias masticables de la invención que es más fácil y más económico que cuando se utilizan los subproductos animales o sabores derivados de productos de origen animal porque se elimina una etapa de secado. El proceso de fabricación comprende las siguientes etapas:

- a) mezclar el agente farmacéutico, aglutinante, disgregante y producto de origen no animal que contiene sabor o sabor derivado de una fuente no animal;
- 65 b) añadir agua y humectante a la mezcla obtenida en la etapa (a) y mezclar la mezcla; y
- c) sin secar, extruir la mezcla.

[0072] Las formulaciones orales de la invención pueden usarse para tratar un conjunto de estados patológicos mediante la administración al huésped con necesidad de las mismas de una cantidad eficaz de la formulación oral que contiene el agente farmacéutico. La determinación de un protocolo de tratamiento de una indicación específica se encontraría dentro de la capacidad de un profesional en la técnica farmacéutica o veterinaria. Los estados patológicos que pueden ser tratados por las formulaciones de la invención incluyen, por ejemplo, tratamiento de la inflamación, tratamiento de la osteoartritis y dolor de la artritis reumatoide o la fiebre, el tratamiento o prevención de infestaciones parasitarias o por insectos, el tratamiento o la prevención de infecciones bacterianas; o la inhibición de las secreciones ácidas en exceso en el estómago para el tratamiento de úlceras de estómago. Los huéspedes incluyen todos los animales, por ejemplo perros, gatos, vacas, ovejas, caballos y cerdos. Como se mencionó anteriormente, la formulación oral proporcionada en la presente invención también podría ser utilizada para tratar estados patológicos en huéspedes humanos.

EJEMPLOS

[0073] Una mejor comprensión de la presente invención y de sus muchas ventajas se obtendrá de los siguientes ejemplos, proporcionados a modo de ilustración.

Ejemplo 1: Estudios de palatabilidad

[0074] Esta prueba determinó cuál de los cuatro sabores alternativos que contenían producto de origen no animal para un inhibidor de COX-2 sería más fácilmente aceptado por los perros en una situación de uso diario en casa. Los cuatro sabores de origen no animal alternativos fueron seleccionados de un campo de dieciséis sabores en una prueba cualitativa con perros de los empleados. El control fue un comprimido que contenía hígado de cerdo real.

[0075] Las formulaciones, que estaban en forma de comprimidos, se prepararon de la siguiente manera:
Control: Formulación que contiene hígado de cerdo real al 6%:

INGREDIENTE	FABRICANTE	% p/p
Granulación de mezcla madre		92,9
Sabor de hígado natural	American Laboratories	6,0
Estearato de magnesio		1,1
Lactosa	Foremost	0,0
Total		100,0

Invención: formulación que contiene CHARDEX al 4%

INGREDIENTE	FABRICANTE	% p/p
Granulación de mezcla madre		92,9
CHARDEX	Red Arrow	4,0
Estearato de magnesio		1,1
Lactosa	Foremost	2,0
Total		100,0

Invención: formulación que contiene CHARDEX al 2%

INGREDIENTE	FABRICANTE	% p/p
Granulación de mezcla madre		92,9
Sabor CHARDEX	Red Arrow	2,0
Estearato de magnesio		1,1
Lactosa	Foremost	4,0
Total		100,0

Invención: formulación que contiene CHARTOR al 4%

INGREDIENTE	FABRICANTE	% p/p
Granulación de mezcla madre		92,9
Sabor CHARTOR	Red Arrow	4,0
Estearato de magnesio		1,1
Lactosa	Foremost	2,0
Total		100,0

Invención: formulación que contiene CHARDEX al 2% y Carmel al 2%

ES 2 571 828 T3

INGREDIENTE	FABRICANTE	% p/p
Granulación de mezcla madre		92,9
CHARDEX	Red Arrow	2,0
Carmel	Foot & Jenks	4,0
Estearato de magnesio		1,4
Total		100,0

La granulación de la mezcla madre contenía los siguientes ingredientes:

INGREDIENTE	FABRICANTE	% p/p
Open Flavor (añadido posteriormente)	FMC	6,0
Avicel PH 102	FMC	15,0
AcDiSol	FMC	2,8
Estearato de magnesio (añadido posteriormente)		1,1
Cab O Sil	Cabot	0,6
Klucel EXF	Hercules	3,0
Óxido de hierro amarillo	Colorcon	0,13
Óxido de hierro rojo	Colorcon	0,27
Lactosa Fast Flo	Foremost	71,1
Total		100,00

5 [0076] Los resultados de los ensayos se resumen a continuación:

(N = total de perros que probaron el sabor)	Hígado de cerdo (98)	Chardex 4% (85)	Chardex 2% (94)	Chartor 4% (83)	Chardex 2% + Carmel 4% (79)
Promedio de días 1-5 Comprimido aceptado (neto)	% <u>94</u>	% <u>74</u>	% <u>74</u>	% <u>85</u>	% <u>79</u>
Comprimido simple aceptado 1er intento 5	80	26	32	60	38
Comprimido simple aceptado > 1 intento 4	10	10	14	13	18
Comprimido aceptado con comida/tratamiento 1er intento 3	3	23	13	9	11
Comprimido aceptado con comida/tratamiento > 1 intento 2	1	12	13	2	8
Comprimido simple aceptado 1er intento (subneto)	83	49	45	68	49
Comprimido simple aceptado > 1 intento (subneto)					
Aceptado simple (subneto)	11	22	27	15	26
Aceptado con comida/tratamiento (subneto)	90	36	46	73	57
No aceptaron este comprimido	4	35	26	11	19
Promedio	<u>6</u>	<u>26</u>	<u>26</u>	<u>15</u>	<u>21</u>
	<u>4,6</u>	<u>2,9</u>	<u>3,1</u>	<u>4,0</u>	<u>3,4</u>

[0077] Los cuatro sabores de prueba sintéticos fueron aceptados por los perros, aunque no tan fácilmente como las formulaciones con sabor a hígado de cerdo real.

- 10 - En concreto, el 94% de los perros aceptaron los comprimidos de hígado de cerdo en general, con un 80% de aceptándolos de forma simple en el primer intento (tasa de rechazo fue del 6%).
- Para los sabores artificiales, del 74% al 85% de los perros aceptaron los comprimidos en general, con un intervalo de 25% a 60% de éstos aceptando los comprimidos de forma simple en el primer intento (es decir, las tasas de rechazo fueron del 15% al 26%).
- 15 - Las puntuaciones de hígado de cerdo de "Aceptado - 94%", "Aceptado de forma simple, 1^{er} intento - 80%", "Aceptado de forma simple - 90%," y "Aceptado 1^{er} intento - 83%" son significativamente más altas que las

puntuaciones de los otros comprimidos a 95% + nivel de confianza.

- CHARTOR fue aceptado por el 85% de los perros en comparación con el 74-79% de las opciones de CHARDEX. CHARTOR fue también más fácilmente aceptado, con un 60% el comprimido de forma simple en el primer intento en comparación con del 26 al 38% para las opciones de CHARDEX.

5 - La puntuación "Aceptada" en general significativamente más alta que las opciones de CHARDEX 2% y 4% al 90% + nivel de la confianza.

- No hubo diferencias estadísticamente significativas entre CHARTOR y CHARDEX + Carmel.

- No hubo diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones entre las opciones de CHARDEX 2%, 4% y +Caramel.

10 **[0078]** Aunque los dueños de perros consideraron las formulaciones con sabor sintético más difícil de administrar, la puntuación de "fácil" para formulaciones con sabor a CHARTOR era muy aceptable.

15 TABLA II: Facilidad de administración

(N = total de perros que probaron el sabor)	Hígado de cerdo 6% (98)	CHARDEX 4% (84)	CHARDEX 2% (94)	CHARTOR 4% (82)	CHARDEX 2% ± Carmel 4% (79)
Promedio de días 1-5	%	%	%	%	%
Facilidad (neto)	<u>91</u>	<u>58</u>	<u>61</u>	<u>82</u>	<u>68</u>
Muy fácil	80	34	40	69	46
Algo fácil	11	24	21	13	22
Algo difícil	3	19	18	9	12
Muy difícil	6	20	20	9	18
Difícil (neto)	<u>9</u>	<u>40</u>	<u>37</u>	<u>18</u>	<u>30</u>
Promedio	<u>3,7</u>	<u>2,7</u>	<u>2,8</u>	<u>3,4</u>	<u>2,9</u>

Ejemplo 2: Estudio para determinar la aceptabilidad de formulaciones masticables sin carne de vacuno de lugar en perros:

20 **[0079]**

Tabla III: Descripciones de animales y secuencias

Animal ID	Sexo	Edad (meses)	Secuencia	Formulación día 0	Formulación día 2	Formulación día 4
1	H	68,2	1	1	2	3
2	M	46,1	2	1	3	2
3	H	39,5	3	2	1	3
4	H	17,9	4	2	3	1
5	M	33,9	5	3	1	2
6	M	18,9	6	3	2	1

M = macho, H = hembra

25 **[0080]** Todos los perros eran beagles y se adquirieron originalmente de Harlan Sprague Dawley, Madison, WI, Merial Limited, Athens, GA, o el Centro de Investigación de Sinclair, Columbia, MO.

Formulación 1:

Partículas finas de proteína de soja	45%
Explotab	22%
Sabor CHARDEX	3%
Povidona K = 90	4%
Agua	20%
Propilenglicol	6%

30

Formulación 2:

Partículas finas de proteína de soja	47%
Explotab	22%
Sabor CHARDEX	1%

Povidona K = 90	4%
Agua	20%
Propilenglicol	6%

Formulación 3:

Partículas finas de proteína de soja	47%
Explotab	22%
Sabor chocolate	1%
Povidona K = 90	4%
Agua	20%
Propilenglicol	6%

5 Todos los masticables se ofrecieron una vez en los días 0, 2 ó 4.

Tabla IV: Puntuaciones de aceptabilidad

	FORMULACIÓN 1	FORMULACIÓN 2
1	2*	1
2	1	1
3	1	1
4	2*	1
5	1	1
6	1	2*

Todos los masticables se ofrecieron una vez en los días 0, 2 ó 4.

Sistema de puntuación de la aceptabilidad:

1 = se ingiere fácilmente

2 = se ingiere con los alimentos o persuasión

3 = se negó

*Una puntuación de aceptabilidad de 2 fue registrada como tal porque el perro jugó con el masticable antes de comerlo. No tuvo que administrarse masticable con la comida

10 Ejemplo 2

[0081] Una formulación masticable sin carne de vacuno que comprende los siguientes componentes:

Formulación masticable 1 de Eprinomectina-praziquantel

15

[0082]

	Ingredientes	Fuente	%
1.	Polietilenglicol 400	JTBaker	20
2.	Tenox 2	Eastman	0,02
3.	Lutrol F87	BASF	0,5
4.	Eprinomectina*	Merck	0,0114
5.	Praziquantel**	Merck	4,25
6.	Partículas finas de proteína de soja***	ADM	37,719
7.	Art. Sabor de carne de vacuno PC	PC	15
8.	Crosopovidona	ISP	5
9.	Povidona K-90	ISP	2
10.	Ácido cítrico	NA	1
11.	Sorbato de potasio	Spectrum	0,5
12.	Agua porificada	Merial	10
13.	Aceite de maíz	Sigma	4
TOTAL			100

* Cantidad de eprinomectina sobre la base de CoA: 100%/(% Ensayo) 97,4% x 0,0114 x 2 g = 0,023 g

** Cantidad de Praziquantel sobre la base de CoA: 100%/(% Ensayo) 99% x 4,25 x 2 g = 8,856 g

*** Cantidad de ajuste de partículas de proteína de soja de acuerdo a la cantidad de eprinomectina y praziquantel: 75,351 g

[0083] Esta fórmula se preparó de la siguiente manera:

1. Mezclar los componentes 1 y 2.
2. Disolver con agitación los componentes 3, 4 y 5 en la etapa 1 en secuencia. Si es necesario, calentar para disolver.
- 5 3. Mezclar los elementos 6-9 en un mezclador planetario durante 10 minutos.
4. Etapa de granulado 3 con solución de la etapa 2.
5. Disolver ácido cítrico en 50% de agua y añadir a la etapa 3.
6. Disolver sorbato de potasio en el resto del agua y añadir a la etapa 3.
7. Mezclar según sea necesario.
- 10 8. Añadir el aceite de maíz y mezclar.
9. Fabricar los productos extruidos
10. Los productos extruidos a 50°C durante 2 horas.

Ejemplo 3

15 **[0084]** Formulación masticable que contiene un producto de origen no animal que comprende los siguientes componentes:

Masticable de Eprinomectina-praziquantel

20 **[0085]**

Formulación 1

#	Ingredientes	Fuente	%
1.	Polietilenglicol 400	JT Baker	20
2.	Tenox 2	Eastman	0,02
3.	Lauril sulfato sódico	Fisher	0,5
4.	Eprinomectina*	Merck	0,0114
5.	Praziquantel**	E Merck	4,25
6.	Emdex	Penwest	10
7.	Almidón pregelatinizado	Colorcon	10
8.	Almidón de maíz***	NA	21,719
9.	Art. Sabor de carne de vacuno PC	Pharma C	15
10.	Crospovidona	ISP	5
11.	Ácido cítrico	Sigma	1
	Ingredientes	Fuente	%
12.	sorbato de potasio	Spectrum	0,5
13.	Agua purificada	Merial	8
14.	Aceite de maíz	Sigma	4
TOTAL			100
* Cantidad de eprinomectina sobre la base de CoA: 100%/(% Ensayo) 97,4% x 0,0114 x 2 g = 0,023 g			
** Cantidad de Praziquantel sobre la base de CoA: 100%/(% Ensayo) 99% x 4,25 x 2 g = 8,856 g			
*** Cantidad de ajuste de almidón de maíz de acuerdo a la cantidad de eprinomectina y praziquantel: 43,351 g			

25 **[0086]** La fórmula anterior se preparó se la siguiente manera:

1. Mezclar los elementos 1 y 2.
2. Disolver con agitación los elementos 3, 4 y 5 en la etapa 1 en secuencia. Calentar si es necesario.
- 30 3. Mezclar los elementos 6 a 10 en un mezclador planetario durante 10 minutos.
4. Etapa de granulado 3 con solución de la etapa 2.
5. Mezclar durante 10 minutos o según sea necesario
6. Disolver ácido cítrico en 8 g de agua. Continuar la granulación de la etapa 5.
7. Disolver sorbato de potasio en 8 g de agua. Añadir a la etapa 5 y continuar la granulación.
- 35 8. Añadir el aceite de maíz. Mezclar durante 5 minutos.
9. Fabricar los productos extruidos
10. Secar los productos extruidos a 50°C durante 2 horas.

Ejemplo 4

40 **[0087]** Se preparan formulaciones de comprimido que contienen un producto de origen no animal que comprende los siguientes componentes utilizando una técnica convencional de fabricación de comprimidos.

Comprimido de COX-2

INGREDIENTE	COMPOSICIÓN CENTESIMAL (p/p%)
3-(ciclopropilmetoxi)-5,5-dimetil-4-(4-metilsulfonil) fenil)-5H-furan-2-ona o 3-(ciclopropiletoxi)5,5-dimetil-4-(4-metilsulfonil)fenil)-5H-furan-2-ona	24,0
Celulosa microcristalina	15,0
Chartor Hickory	3,0
Caramel	1,0
Óxido de hierro amarillo	0,3
Óxido de hierro rojo	0,1
Hidroxiopropil celulosa	3,0
Croscarmelosa sódica	2,8
Dióxido de silicio coloidal	0,5
Estearato de magnesio	1,0
Lactosa monohidratada	49,3

REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n veterinaria masticable adecuada para utilizar en el tratamiento de perros, cuya formulaci3n veterinaria masticable no contiene productos de origen animal, y que comprende:
- 5 - una cantidad eficaz de al menos un agente farmac3utico;
 - al menos una carga;
 - al menos un disgregante;
 - al menos un producto de origen no animal que contiene sabor o un sabor derivado de una fuente no animal;
 - al menos un aglutinante;
- 10 - al menos un humectante;
 - al menos un disolvente de granulaci3n; y
 - opcionalmente, al menos un antioxidante, al menos un modificador de pH, al menos un agente tensioactivo, al menos un conservante, al menos un lubricante o al menos un colorante; y
 en la que
- 15 - la carga se selecciona del grupo que consiste en prote3na de soja, mazorca de ma3z y harina de gluten de ma3z;
 - el disgregante se selecciona del grupo que consiste en glicolato de almid3n s3dico, crospovidona, croscarmelosa s3dica, almid3n, celulosa microcristalina, 3cido alg3nico, veegum, bentonita y almid3n pregelatinizado;
 - el aglutinante se selecciona del grupo que consiste en polivinil pirrolidona, povidona, almid3n, almid3n pregelatinizado, metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, carboximetil celulosa s3dica, etilcelulosa, alginato s3dico, tragacanto y goma ar3bica;
- 20 - el humectante se selecciona del grupo que consiste en propilenglicol, glicerina y polietilenglicol 400;
 - el disolvente de granulaci3n es agua o una soluci3n acuosa de sorbitol; y
 en la que el agente farmac3utico es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un agente antiparasitario, 3cido nodulisp3rico, estr3genos, progestinas, andr3genos, imidacloprid, fenilpirazoles e inhibidores de la bomba de protones.
- 25
2. Formulaci3n veterinaria masticable, seg3n la reivindicaci3n 1, que comprende adem3s un antioxidante y el antioxidante es un alfa tocoferol, 3cido asc3rbico, palmitato de ascorbilo, ascorbato de sodio, metabisulfito de sodio, n-propil galato, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, monotioglicerol o una mezcla de cualquiera de los anteriores.
- 30
3. Formulaci3n veterinaria masticable, seg3n la reivindicaci3n 2, que comprende adem3s un colorante y el colorante es un tinte, una laca de aluminio, caramelo, colorante sobre una base de 3xido de hierro o una mezcla de cualquiera de los anteriores.
- 35
4. Formulaci3n veterinaria masticable, seg3n la reivindicaci3n 3, que comprende adem3s un conservante y el conservante es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, 3cido benzoico, alcohol benc3lico, bronopol, butilparabeno, cetrimida, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cresol, etilparabeno, imidurea, metilparabeno, propilparabeno, fenol, fenoxietanol, alcohol fenilet3lico, acetato fenilmerc3rico, borato fenilmerc3rico, nitrato fenilmerc3rico, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio, 3cido s3rbico, timerosal, cloruro de miristil gama-picolinio, compuestos de amonio cuaternario y una mezcla de cualquiera de los anteriores.
- 40
5. Formulaci3n veterinaria masticable, seg3n la reivindicaci3n 4, en la que el agente farmac3utico se selecciona del grupo que consiste en avermectinas, milbemicinas, 3cido, 3cido nodulisp3rico, estr3genos, progestinas, andr3genos, imidacloprid, fenilpirazoles, praziquantel, 1,4,5,6-tetrahidro-2-vinil(sustituido en 2)pirimidina, pirantel e inhibidores de la bomba de protones.
- 45
6. Formulaci3n veterinaria masticable, seg3n la reivindicaci3n 5, que comprende adem3s un agente tensioactivo seleccionado del grupo que consiste en monooleato de glicerilo, polioxietileno, 3steres de sorbit3n, alcohol polivin3lico, lauril sulfato de sodio y polox3meros.
- 50
7. Formulaci3n veterinaria masticable, seg3n la reivindicaci3n 5, que comprende adem3s un lubricante y el lubricante se selecciona del grupo que consiste en aceite de ma3z, polietilenglicol, aceite mineral, aceite vegetal hidrogenado, aceite de cacahuete o aceite de ricino.
- 55