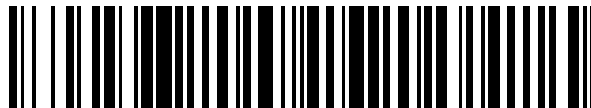


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 152**

51 Int. Cl.:

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.09.2009 PCT/US2009/059111**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.04.2010 WO10039892**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2009 E 09818474 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016 EP 2349265**

54 Título: **Tratamiento sistémico de parásitos chupadores de sangre y consumidores de sangre mediante la administración oral de un agente parasiticida**

30 Prioridad:

03.10.2008 US 102774 P

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

31.10.2016

73 Titular/es:

**BAYER B.V. (100.0%)
Energieweg 1
3641 RT Mijdrecht, NL**

72 Inventor/es:

**JOHNSON, ROLAND, H.;
HEPLER, DOUGLAS, I.;
PALMA, KATHLEEN, G. y
CAMPBELL, WILLIAM, R.**

74 Agente/Representante:

LLAGOSTERA SOTO, María Del Carmen

ES 2 588 152 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

Tratamiento sistémico de parásitos chupadores de sangre y consumidores de sangre mediante la administración oral de un agente parasiticida.

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La invención se refiere a la administración oral de agentes parasiticidas. Más particularmente, la invención se refiere a la administración de un agente parasiticida, es decir imidacloprid, a mamíferos para el tratamiento de parásitos chupadores de sangre y consumidores de sangre externos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 Con la excepción de lufenurón, un regulador del crecimiento de insectos, el mercado para el control de ectoparásitos en los mamíferos ha sido dominado durante mucho tiempo por composiciones para administración tópica. Estas últimas incluyen los dos productos tópicos de mayor venta para el control de pulgas y garrapatas, ADVANTAGE® (imidacloprid) con eficacia contra las pulgas (pero no contra las garrapatas), que se vende para su uso en perros y gatos, y FRONTLINE (fipronil) con eficacia contra las pulgas, las garrapatas y la sarna, también se venden para su uso en perros y gatos. Tanto el imidacloprid como el fipronil son tóxicos en dosis orales relativamente bajas. También es sabido que Fipronil causa emesis cuando se administra por vía oral para controlar las pulgas, mientras que la eficacia oral de imidacloprid contra los parásitos objetivo no se ha informado. De hecho, incluso cuando se administra por vía tópica, se informa que imidacloprid sólo tiene poco o ningún efecto sobre las garrapatas. En lugar de ello, se requiere un mezclado más activo con imidacloprid, como por ejemplo la permetrina que se utiliza en el producto ADVANTIX®, que tiene cierta eficacia contra las garrapatas.

- Aunque estos productos tienen una eficacia contra al menos las pulgas cuando se aplican por vía tópica, la vía de administración plantea preocupaciones con respecto a efectos potencialmente tóxicos de los compuestos activos en los seres humanos. Para ambos productos, se recomienda generalmente que los humanos no tengan contacto con el sitio de administración durante varias horas después de la aplicación. El cumplimiento de este consejo en cuanto al tratamiento de los animales domésticos puede ser difícil, especialmente para los niños. Además, los soportes utilizados para dichos productos tópicos contienen a menudo ceras, aceites u otros agentes de extensión, y por lo tanto permanecen en la piel del animal tratado durante un período de tiempo suficiente para que presenten un riesgo de contaminación ambiental o de tinción. Además, determinados productos que contienen estos ingredientes activos incluyen otros agentes que son tóxicos para otras especies. Por ejemplo, la permetrina es adecuada para su uso en los perros, pero es potencialmente letal para los gatos, por lo que el uso tópico de tales productos resulta problemático en ambientes de especies múltiples.

- Por tanto, es deseable proporcionar un compuesto administrable oralmente para el control de parásitos específicos. Es especialmente deseable proporcionar un compuesto de este tipo en una forma de dosificación fácilmente consumible. EP 1634584 A1, CN 1386420 A, US 2005/158367 A1, US 2006/057178 A1, JP 2003081719 A y DE 4419814 A1 describen composiciones que comprenden imidacloprid para su utilización en el control de infestación de parásitos.

RESUMEN DE LA INVENCION

- 40 La invención se basa en parte en el descubrimiento sorprendente que el imidacloprid, cuando se administra por vía oral en dosis sub-tóxicas relativamente bajas, mata sistémicamente parásitos chupadores de sangre y consumidores de sangre (parásitos "objetivo") de mamíferos de forma rápida y exhaustiva, y puede hacerlo en ausencia de otros agentes parasiticidas.

- Por consiguiente, la invención proporciona composiciones parasiticidas farmacéuticamente aceptables de imidacloprid para su utilización de acuerdo con la reivindicación 1. Las composiciones parasiticidas para su utilización de acuerdo con la invención se pueden formular en cualquier forma oral adecuada; por ejemplo, una golosina masticable.

En una realización de la invención, los parásitos objetivo son las pulgas adultas, garrapatas adultas o ninfas de garrapatas. En una realización adicional de la invención, los parásitos son larvas o huevos de pulga o de arrapata.

- 50 En una realización adicional de la invención, los parásitos objetivo son las pulgas, y se proporciona el imidacloprid en un solo nivel de dosificación de 10 mg / kg o menos, y en que dosis tan bajas como aproximadamente 0,25 mg / kg resultan suficientes para eliminar una infestación del animal tratado dentro de las 1-24 horas posteriores a la dosificación. Opcionalmente, la dosificación se puede repetir en la misma dosis o en una dosis superior (hasta 10 mg / kg) para controlar o prevenir la reinfestación.

En una realización adicional de la invención, los parásitos objetivo son garrapatas, ninfas de garrapatas o huevos de garrapatas, y se proporciona el imidacloprid en un solo nivel de dosificación de 30 mg / kg o menos, en que dosis tan bajas como de aproximadamente 3,0 mg / kg resultan suficientes para eliminar una infestación de los animales tratados dentro de las 1-72 horas posteriores a la dosificación.

5

Opcionalmente, la dosificación se puede repetir en la misma dosis o en una dosis superior (hasta 30 mg / kg) para controlar o prevenir la reinfestación.

La composición de imidacloprid se administra oralmente tan a menudo como sea necesario para controlar los parásitos. Se puede esperar razonablemente que al menos aproximadamente el 60% de todas las garrapatas adultas y ninfas de garrapatas resultarán muertas dentro de las 1-24 horas posteriores a la administración de una dosis única de acuerdo con la invención, y que aproximadamente el 100% de todas las pulgas adultas resultarán muertas dentro de las 1-24 horas siguientes a la administración de una sola dosis de acuerdo con la invención.

10

En una realización adicional de la invención, los parásitos objetivo son helmintos que chupan o que consumen sangre.

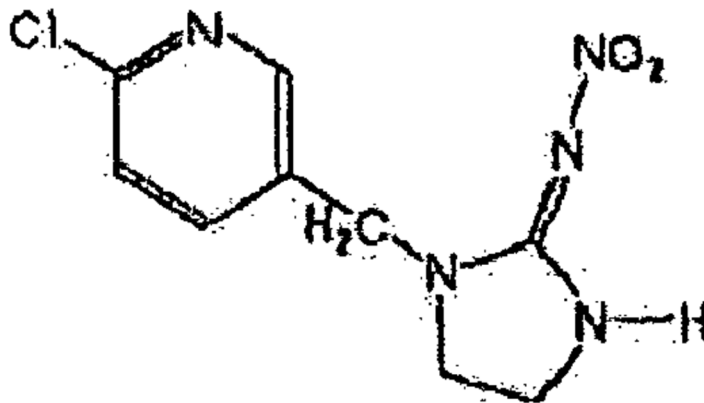
15

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

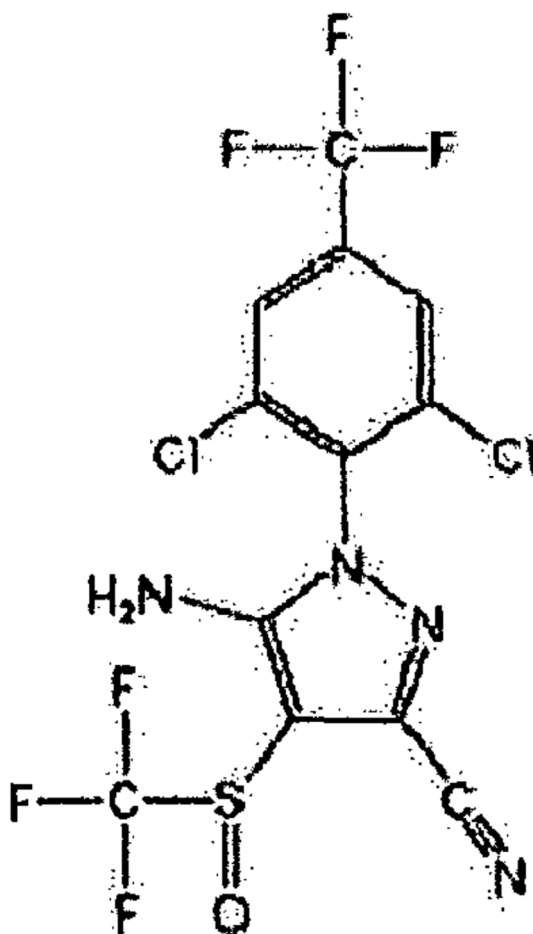
A. Ingredientes Activos de las Composiciones Parasiticidas Farmacéuticamente Aceptables de la Invención.

Por "composición parasiticida farmacéuticamente aceptable" y "composición parasiticida" se quiere decir que el agente parasiticida activo presente se formula para la administración oral de una manera tal que hace que el producto de la composición resulte aceptable para la administración a mamíferos de sangre caliente (seres humanos o animales). El agente activo parasiticida es un neonicotinoide activo del sistema nervioso central, es decir, imidacloprid. El imidacloprid tiene la fórmula química siguiente:

20



Imidacloprid: E o Z isómero (preferiblemente E) de 1-[(6-cMoro-3-piridinil)metil]-iV-nitro-2-imidazolidinimina.



Además, no es necesario incluir otros agentes activos en las composiciones farmacéuticamente aceptables de imidacloprid para lograr el nivel deseado de eficacia.

5 B. Ectoparásitos Objetivo

Los compuestos activos en las formulaciones de la invención son adecuados para el control de parásitos chupadores de sangre y consumidores de sangre que se pueden encontrar en los seres humanos y mamíferos, incluyendo animales domésticos, ganado productivo, animales de zoológico, animales de laboratorio, animales de experimentación y animales domésticos, a la vez que tiene una toxicidad favorable para los mamíferos en las dosificaciones proporcionadas por la invención. Los animales de granja y animales productivos de cría incluyen mamíferos tales como, por ejemplo, vacas, caballos, ovejas, cerdos, cabras, camellos, búfalos de agua, burros, conejos, gamos, renos, animales de piel tales como, por ejemplo, el visón, la chinchilla y el mapache, y aves como, por ejemplo, pollos, gansos, pavos y patos. Los animales de laboratorio y de experimentos incluyen ratones, ratas, cobayas, hámsters dorados, perros y gatos. Los animales de compañía incluyen perros y gatos.

La composición farmacéutica es un activo parasiticida contra todos los estadios de desarrollo de parásitos chupadores de sangre y consumidores de sangre, incluyendo larvas, ninfas y huevos. Los parásitos objetivo son aquellos que muerden al huésped o de otra manera acceden a su sangre durante la infestación, e incluyen el orden Siphonaptera (pulgas) que se extiende, por ejemplo, a los géneros Ctenocephalides, Echidnophaga, Pulex y Ceratophyllus; el orden Ixodida (garrapatas) incluyendo todos los subórdenes, con énfasis en la familia Ixodidae se extiende, por ejemplo, a los géneros Ixodes, Dermacentor, Rhipicephalus, Amblyomma, Haemaphysalis y Boophilus, así como la familia Argasidae que se extiende, por ejemplo, a los géneros Argasinae, Ornithodorinae, Otobinae, Antricolinae y Nothoaspiniae; el orden Anoplura (piojos chupadores de sangre) que se extiende, por ejemplo, a los géneros Haematopinus, Linognathus, Solenopotes, Pediculus y Pthirus; el orden Mallophaga (piojos consumidores) que se extiende, por ejemplo, a los géneros Trimenopon, Menopon, Eomenacanthus, Menacanthus, Trichodectes, Felicola, Damalinae y Bovicola; el orden Diptera que se extiende, por ejemplo, a las especies consumidoras, tales como las del género Ceratopogonidae; el orden Astigmata que se extiende, por ejemplo, al género Sarcoptes (en

presencia de sangre); y el orden Strongiloidae que se extiende a aquellas especies que pican y / o chupan la sangre, tales como los anquilostomas, tenias y gusanos del corazón.

C. Formas de Dosificación para las Composiciones Parasiticidas de la Invención.

1. Intervalos de Dosificación.

5

El control de parasitocida de acuerdo con la invención puede efectuarse de manera profiláctica, así como terapéuticamente. Para estos fines, la erradicación de una infestación de pulgas se puede lograr con una sola dosis de imidacloprid en el intervalo de 0,01 a 10 mg / kg, preferiblemente de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,5 mg / kg, opcionalmente 1, 3, 6 o 10 mg / kg, incluyendo todas las dosificaciones entre los intervalos indicados. Tal como se muestra en los Ejemplos, una sola dosis de la composición parasitocida que proporciona 0,25 mg / kg de imidacloprid fue 100% eficaz contra una infestación de pulgas en animales tratados dentro de un período tan corto como una hora después de la administración de la dosis.

10

15

Para controlar contra la reinfestación sin redosificar al animal, resulta más eficaz una mayor dosificación inicial con un neonicotinoide, con el nivel máximo de 10 mg / kg para imidacloprid, que tiene el mayor efecto en la primera semana después de la dosis, tal como se ilustra en la Tabla 3 del Ejemplo II. Sin embargo, la dosificación repetida a niveles más bajos será igualmente eficaz, sin riesgo de toxicidad. Por lo tanto, las composiciones parasitocidas de la invención para su uso contra las pulgas pueden proporcionarse en envases individuales o en dosis múltiples, en que cada dosis es la misma o diferente para alcanzar los resultados del tratamiento que mejor se adapten a un caso particular.

20

Además, la erradicación de una infestación de garrapatas y / o ninfas de garrapatas se puede lograr con una dosis única en el intervalo de 0,01 a 30 mg / kg por día. En resultados aparentemente anómalos, tal como se ilustra en el Ejemplo II, Tablas 4 y 5, la dosificación a aproximadamente el nivel de 3 mg / kg fue significativamente más efectiva contra una infestación de garrapatas que la dosificación en el nivel de 10 mg / kg, y más efectiva que la dosificación en el nivel de 15 mg / kg. A medida que la dosificación se acercó al nivel máximo sub-tóxico de 30 mg / kg, la eficacia aumentó a aproximadamente el mismo nivel alcanzado en el nivel de 3 mg / kg. Por lo tanto, una dosis única de la composición parasitocida que proporciona 3 mg / kg de imidacloprid fue efectiva por lo menos en un 60% contra una infestación de garrapatas en animales tratados dentro de un período tan breve como 24 a 48 horas después de la administración de la dosis.

25

30

Se puede esperar que, tal como se observa con respecto a las pulgas, dosis más altas puedan sostener vidas medias más prolongadas y por lo tanto un grado de eficacia contra la reinfestación durante períodos de tiempo más largos que dosis más bajas. Como tal, se pueden proporcionar dosificaciones en el nivel de 15, 22 o 30 mg / kg (y todos los puntos intermedios de ese rango) para evitar la necesidad de re-dosificación, o se pueden proporcionar dosis múltiples a niveles de dosificación inferiores (por ejemplo, 3 mg / kg), sin riesgo de toxicidad. Por lo tanto, las composiciones parasitocidas de la invención para su uso contra las garrapatas pueden proporcionarse en envases de dosis única o múltiple, en que cada dosis puede ser la misma o distinta para conseguir los resultados del tratamiento que mejor se adapten a un caso particular.

35

40

A continuación de la administración oral de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, el agente activo pasa a través de las barreras de la mucosa del tracto GI y se absorbe en el torrente sanguíneo en el que se puede detectar en el plasma de los sujetos. El nivel de agente activo en el torrente sanguíneo tal como se mide en el plasma depende de la dosis. El agente activo facilita la absorción del fármaco (agente activo) que se administra con el mismo (ya sea en la misma forma de dosificación, o simultáneamente con el mismo), o secuencialmente (en cualquier orden, siempre que tanto el agente activo como el fármaco se administren dentro de un periodo de tiempo que los proporciona a ambos en el mismo lugar, por ejemplo, el estómago, al mismo tiempo). Mediante la medición de las concentraciones plasmáticas y con estudios de respuesta a la dosis, la dosis diaria del imidacloprid de la invención puede ser modificada para una administración menos frecuente.

45

2. Formatos de Dosificación.

50

Las composiciones parasitocidas de la invención pueden proporcionarse en cualquier forma farmacéutica terapéuticamente aceptable. Por ejemplo, las composiciones se pueden formular para la administración oral en forma de polvos, cristales, gránulos y partículas pequeñas (que incluyen partículas de tamaño del orden de micrómetros, tales como microesferas y microcápsulas) de fármacos, partículas (que incluyen partículas de tamaño del orden de milímetros), perlas, microperlas, gránulos, píldoras, microtabletas, tabletas moldeadas o triturados de tabletas, tabletas o triturados de tabletas, y en cápsulas, ya sean duras o blandas y contienen la composición como un polvo, partícula, gota, solución o suspensión moldeados. Las composiciones parasitocidas también se pueden formular para la administración oral como una solución o suspensión en un líquido acuoso, como un líquido incorporado en una cápsula de gel o como cualquier otra formulación conveniente para administración, o para administración rectal, como un supositorio, enema u otro formato conveniente. La composición parasitocida también se puede proporcionar como un sistema de liberación controlada (véase, por ejemplo, Langer, 1990, Science 249: 1527-1533).

55

60

Por lo que respecta a las formas de dosificación orales de la presente invención que son sólidas, los agentes activos pueden proporcionarse simplemente en cápsulas de gelatina, con o sin excipientes farmacéuticos opcionales. Los excipientes farmacéuticos adecuados son conocidos por las personas con una experiencia ordinaria en la técnica e incluyen, además de los mencionados con respecto a la forma de dosificación de tratamiento masticable, los siguientes: agentes acidificantes (ácido acético, ácido acético glacial, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido clorhídrico diluido, ácido málico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido fosfórico diluido, ácido sulfúrico, ácido tartárico); propelentes de aerosoles (butano, diclorodifluorometano, diclorotetrafluoroetano, isobutano, propano, tricloromonofluorometano); desplazamientos de aire (dióxido de carbono, nitrógeno); desnaturizantes de alcohol (benzoato de denatonio, metil isobutil cetona, sacarosa octacetato); agentes alcalinizantes (solución de amoniaco fuerte, carbonato de amonio, dietanolamina, diisopropanolamina, hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trolamina); agentes aglomerantes, tales como por ejemplo agentes de deslizamiento antiaglutinante; agentes antiespumantes (dimeticona, simeticona); conservantes antimicrobianos (cloruro de benzalconio, solución de cloruro de benzalconio, cloruro de benceltonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, butilparabeno, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, clorocresol, cresol, ácido deshidroacético, etilparabeno, metilparabeno, metilparabeno de sodio, fenol, alcohol feniletilo, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, benzoato de potasio, sorbato de potasio, propilparabeno, propilparabeno de sodio, benzoato de sodio, deshidroacetato de sodio, propionato de sodio, ácido sórbico, timerosal, timol); antioxidantes (ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monoglicérol, galato de propilo, formaldehído sulfoxilato de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, dióxido de azufre, tocoferol, excipiente de tocoferoles); agentes tampón (ácido acético, carbonato de amonio, fosfato de amonio, ácido bórico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido fosfórico, citrato de potasio, metafosfato de potasio, fosfato de potasio monobásico, acetato de sodio, citrato de sodio, solución de lactato de sodio, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico); lubricantes de la cápsula (véase lubricante de tableta y cápsula); agentes quelantes (edetato disódico, ácido etilendiaminotetraacético y sus sales, ácido edético); agentes de recubrimiento (sodio carboximetil-celulosa, acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, etilcelulosa, gelatina, esmalte farmacéutico, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero de ácido metacrílico, metilcelulosa, polietilenglicol, acetato ftalato de polivinilo, goma laca, sacarosa, titanio dióxido, cera de carnauba, cera microcristalina, zeína); colorantes (caramelo, rojo, amarillo, negro o mezclas, óxido férrico); agentes complejantes (ácido etilendiaminotetraacético y sales (EDTA), ácido edético, ácido gentísico ethanolmaide, sulfato de oxiquinolína); desecantes (cloruro de calcio, sulfato de calcio, dióxido de silicio); agentes emulsionantes y / o solubilizantes (acacia, colesterol, dietanolamina (adyuvantes), monoestearato de glicerilo, alcoholes de lanolina, lecitina, mono- y di-glicéridos, monoetanolamina (adjunto), ácido oleico (adjunto), alcohol oleílico (estabilizador), poloxámero, polioxietileno 50 estearato, polioxil 35 aceite de ricino, polioxil 40 aceite de ricino hidrogenado, polioxil 10 oleil éter, polioxil 20 éter cetoestearílico, polioxil 40 estearato, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, diacetato de propilenglicol, monoestearato de propilenglicol, sodio sulfato de laurilo, estearato de sodio, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmítato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, ácido esteárico, trolamina, cera emulsionante); auxiliares de filtración (celulosa en polvo, tierra silícea purificada); sabores y perfumes (anetol, benzaldehído, etil vainillina, mentol, salicilato de metilo, glutamato monosódico, aceite de flor de naranja, menta, aceite de menta, alcohol de menta, aceite de rosa, agua de rosas más fuerte, timol, tintura de bálsamo tolu, vainilla, tintura de vainilla, vainillina); agentes de deslizamiento y / o agentes antiaglomerantes (silicato de calcio, silicato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, talco); humectantes (glicerina, hexilenglicol, propilenglicol, sorbitol); plastificantes (aceite de ricino, monoglicéridos diacetilados, ftalato de dietilo, glicerina, monoglicéridos mono- y di-acetilados, polietilenglicol, propilenglicol, triacetina, citrato de trietilo); polímeros (por ejemplo, acetato de celulosa, alquilo celulosa, hidroxialquilcelulosas, polímeros acrílicos y copolímeros); disolventes (acetona, alcohol, alcohol diluido, hidrato de amileno, benzoato de bencilo, alcohol butílico, tetracloruro de carbono, cloroformo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, acetato de etilo, glicerina, hexilenglicol, alcohol isopropílico, alcohol metílico, cloruro de metileno, metil isobutil cetona, aceite mineral, aceite de cacahuete, polietilenglicol, carbonato de propileno, propilenglicol, aceite de sésamo, agua para inyección, agua estéril para inyección, agua estéril para irrigación, agua purificada); sorbentes (celulosa, carbón vegetal y tierra silícea purificada en polvo); absorbentes de dióxido de carbono (cal de hidróxido de bario, y cal de sosa); agentes de refuerzo (aceite de ricino hidrogenado, alcohol cetoestearílico, alcohol cetílico, cera de ésteres de cetilo, grasa dura, parafina, excipiente polietileno, alcohol estearílico, cera emulsionante, cera blanca, cera amarilla); agentes de suspensión y / o que incrementan la viscosidad (acacia, agar, ácido algínico, monoestearato de aluminio, bentonita, bentonita purificada, bentonita magma, carbómero 934P, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa sódica, 12 carboximetilcelulosa de sodio, carragenano, microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, dextrina, gelatina, goma guar, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, silicato de aluminio y magnesio, metilcelulosa, pectina, óxido de polietileno, alcohol polivinílico, povidona, alginato de propilenglicol, dióxido de silicio, dióxido de silicio coloidal, alginato de sodio, goma de tragacanto, goma de xantano); agentes edulcorantes (aspartamo, dextratos, dextrosa, dextrosa excipiente, fructosa, manitol, sacarina, sacarina de calcio, sacarina de sodio, sorbitol, solución de sorbitol, sacarosa, azúcar compresible, azúcar de confitería, jarabe); aglutinantes de comprimidos (acacia, ácido algínico, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, dextrina, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, goma guar, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, óxido de

polietileno, povidona, almidón pregelatinizado, jarabe); diluyentes de tabletas y / o cápsulas (carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, dextrina, excipiente de dextrosa, fructosa, caolín, lactosa, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, azúcar compresible, azúcar de confitería); disgregantes de comprimidos (ácido algínico, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, corspovidone, polacrilina de potasio, glicolato de almidón sódico, almidón, almidón pregelatinizado); lubricantes de tableta y / o de cápsula (estearato de calcio, behenato de glicerilo, estearato de magnesio, aceite mineral ligero, polietilenglicol, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, ácido esteárico purificado, talco, aceite vegetal hidrogenado, estearato de zinc); agentes de tonicidad (dextrosa, glicerina, manitol, cloruro de potasio, cloruro de sodio); vehículos aromatizantes, incluyendo fluidos aromatizados y / o azucarados (elixir aromático, elixir compuesto benzaldehído, elixir iso-alcohólica, agua de menta, solución de sorbitol, jarabe, jarabe de bálsamo de Tolú); vehículos de aceite, (aceite de almendras, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, aceite mineral ligero, alcohol mirístico, octildodecanol, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite pérsico, aceite de semillas, aceite de soja, escualeno); vehículos portadores (esferas de azúcar); agentes que aumentan la viscosidad (véase el agente de suspensión); agentes repelentes de agua (ciclometicona, dimeticona, simeticona); y agentes humectantes y / o solubilizantes (cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, docusato sódico, nonoxinol 9, nonoxinol 10, octoxinol 9, poloxámeros, polioxil aceite de ricino 35, polioxil 40, aceite de ricino hidrogenado, polioxil 50 estearato, polioxil 10 oleil éter, polioxil 20, éter cetoestearílico, polioxil 40 estearato, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, lauril sulfato de sodio, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, tiloxapol). Esta lista no pretende ser exclusiva, sino que meramente quiere ser representativa de las clases de excipientes y de los excipientes particulares que se pueden utilizar en cualquier forma de dosificación oral de la presente invención.

Las composiciones parasiticidas de la invención también pueden ser formuladas para tener un recubrimiento entérico junto con otro vehículo farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, una tableta puede estar formada por compresión de la composición, sin excipientes, en una tableta de dureza y friabilidad farmacéuticamente aceptables), opcionalmente con un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio) y un recubrimiento entérico.

Los polímeros que son útiles para la preparación de recubrimientos entéricos incluyen, pero no se limitan a, goma laca, almidón y acetato de amilosa ftalatos, copolímeros de ácido estireno-maleico, succinato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa (CAP), ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (grados HP-50 y HP-55), etilcelulosa, grasas, estearato de butilo, y copolímeros de ácido metacrílico-éster de ácido metacrílico con grupos ionizables de ácido ("EUDRAGIT.TM."), tales como por ejemplo "EUDRAGIT.TM. L 30D" , "EUDRAGIT.TM. RL 30D", "EUDRAGIT.TM. RS 30D", "EUDRAGIT.TM. L 100-55", y "EUDRAGIT.TM. L 30D-55".

La desintegración del recubrimiento entérico ocurre por hidrólisis por medio de enzimas intestinales o por emulsificación y dispersión por sales biliares, dependiendo del tipo de revestimiento utilizado. Por ejemplo, las esterasas hidrolizan estearato esterbutil a butanol y ácido esteárico y, mientras el butanol se disuelve, el ácido esteárico se desprende del medicamento. Adicionalmente, las sales biliares emulsionan y dispersan etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, grasas y derivados grasos. Otros tipos de recubrimientos se eliminan en función del tiempo de contacto con la humedad, por ejemplo recubrimientos preparados a partir de cera carnauba pulverizada, ácido esteárico, y fibras vegetales de agar y corteza de olmo se rupturan después de que las fibras vegetales absorban humedad y se hinchen. El tiempo requerido para la desintegración depende del espesor del recubrimiento y la relación de fibras vegetales por cera.

La aplicación del recubrimiento entérico a la composición parasiticida puede llevarse a cabo por cualquier método conocido en la técnica para la aplicación de recubrimientos entéricos. Por ejemplo, pero no a modo de limitación, los polímeros entéricos pueden aplicarse utilizando soluciones basadas en disolvente orgánico que contienen de un 5 a un 10% de concentración en peso de polímero para aplicaciones por pulverización y hasta un 30% de concentración en peso de polímero para recubrimientos de la cubeta. Disolventes que son de uso común incluyen, pero no se limitan a, acetona, mezclas de acetona / acetato de etilo, mezclas de cloruro de metileno / metanol y mezclas terciarias que contienen estos disolventes. Algunos polímeros entéricos, como por ejemplo copolímeros de éster de ácido metacrílico a ácido metacrílico pueden aplicarse utilizando agua como dispersante. La volatilidad del sistema disolvente debe adaptarse para evitar la adherencia, debido a la pegajosidad y para prevenir la alta porosidad del recubrimiento debida a un secado con aerosol o precipitación prematuros del polímero mientras se evapora el disolvente.

Por otra parte, se pueden añadir plastificantes al recubrimiento entérico para prevenir el agrietamiento de la película de revestimiento. Los plastificantes adecuados incluyen los ésteres ftalato de peso molecular bajo, tales como ftalato de dietilo, monoglicéridos acetilados, citrato de trietilo, citrato de polietil glicoltributil y triacetina. Generalmente, se añaden plastificantes en una concentración del 10% en peso de peso de polímero de recubrimiento entérico. Otros aditivos tales como emulsionantes, por ejemplo detergentes y simeticona, y polvos, por ejemplo talco, pueden añadirse al recubrimiento para mejorar la resistencia y la

suavidad del recubrimiento. Además, pueden añadirse pigmentos al recubrimiento para añadir color a la formulación farmacéutica.

En general, las composiciones parasiticidas de la invención también se pueden preparar en forma granulada o en polvo (por ejemplo, para su uso en un régimen de alimentación a través de la dosificación) utilizando cualquier método conocido en la técnica, como por ejemplo, pero sin limitarse a, cristalización, secado por pulverización o cualquier método de trituración, incluyendo granulación en húmedo o seco. Los agentes de granulación que son útiles para preparar los gránulos de composición de parasiticidas, incluyen pero no se limitan a, derivados de celulosa (incluyendo carboximetilcelulosa, metilcelulosa y etilcelulosa), gelatina, glucosa, polivinilpirrolidona (PVP), pasta de almidón, sorbitol, sacarosa, dextrosa, melaza, lactosa, goma de acacia, alginato de sodio, extracto de musgo de Irlanda, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isapol, arabogalactan Veegum y alerce, polietilenglicol, y ceras. Los agentes de granulación se pueden añadir en concentraciones que van de un 1 a un 30% de la masa de las partículas o gránulos.

Los gránulos o las partículas de polvo de la composición del parasiticida también se pueden suspender en una solución para la administración oral como por ejemplo un líquido. La suspensión se puede preparar a partir de soluciones acuosas a las que se añaden espesantes y coloides protectores para aumentar la viscosidad de la solución con el fin de evitar la rápida sedimentación de las partículas de polvo o gránulos recubiertos. Cualquier material que aumente la resistencia de la capa de hidratación formada alrededor de las partículas suspensión a través de interacciones moleculares y que sea farmacéuticamente compatible con la composición parasiticida se puede utilizar como un espesante, como por ejemplo, pero no limitado a, gelatina, gomas naturales (por ejemplo, tragacanto, xantano, guar, goma arábica, panwar, ghatti, etc.), y derivados de celulosa (por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa, e hidroxipropilmetilcelulosa, etc.). Opcionalmente, puede añadirse un agente tensioactivo como por ejemplo Tween para mejorar la acción del agente espesante.

Las composiciones parasiticidas de la invención también pueden formularse o administrarse con una sustancia no parasiticida que inactiva o inhibe la acción de las enzimas del estómago, como por ejemplo la pepsina. Alternativamente, la composición farmacéutica que contiene la composición parasiticida se administra ya sea concurrente con, o después de, la administración de una composición farmacéutica activa para inactivar o inhibir la acción de las enzimas del estómago. Por ejemplo, pero no a modo de limitación, se pueden utilizar inhibidores de la proteasa, como por ejemplo aprotin, para inactivar las enzimas del estómago. En otra realización, la composición parasiticida se formula o se administra con un compuesto o compuestos que inhiben la secreción de ácido del estómago. Los compuestos que son útiles para inhiconsumir la secreción de ácido del estómago incluyen, pero no se limitan a, ranitidina, nizatidina, famotidina, cimetidina, y misoprostol.

Un formato de administración especialmente útil para los animales es la golosina blanda masticable comestible (ligeramente friable bajo presión) para el consumo. Preferiblemente, se utiliza un proceso de fabricación para producir golosinas blandas comestibles para la administración de las composiciones parasiticidas de la invención en que la mezcla de activos en la mezcla masticable se consigue sin generación de calor a un nivel que haría que el activo se degradase total o parcialmente. El método se realiza preferiblemente de modo que la mezcla de masticable y la forma de golosina no estén expuestos a temperaturas de o por encima de las que normalmente se generan por medio de la compresión y / o esfuerzo de desgarro ejercidos en la extrusión, que pueden medirse por medios conocidos por parte de las personas con conocimientos normales en las técnicas de fabricación (véase, por ejemplo, Vermeulen et al, Chemical Engineering Science (1971) 26: 1445-1455; Chung et al, Polymer Engineering and Science (1977) 17: 9-20; Mount et al, Polymer Engineering and Science (1982) 22(12): 729-737; Lindt, JT, Actas de la Conferencia, ANTEC '84, Society of Plastics Engineers (1984) 73-76; Rauwendaal, C, Actas de la Conferencia, ANTEC '93, Society of Plastics Engineers (1993) 2232-2237; Miller y otros, Actas de la Conferencia, ANTEC '74, Society of Plastics Engineers (1974) 243- 246; Derezinski, S.J., Actas de la Conferencia, ANTEC '88, Society of Plastics Engineers (1988) 105-108; Derezinski, S.J., Diario de Procesamiento de Materiales y Manufactura Ciencia (1997) 6(1): 71-77; Derezinski, S.J., Actas de la Conferencia, ANTEC '96, Society of Plastics Engineers (1996) 417-421).

En un aspecto del proceso de fabricación de la golosina blanda preferente, la mezcla de masticable y las golosinas formadas no se exponen a temperaturas de más de alrededor de 10° por encima de la temperatura ambiente (20°C), pueden estar expuestas a temperaturas tan bajas como 0° hasta aproximadamente 10° por debajo de la temperatura ambiente, y lo más preferible es que se mantengan a temperatura ambiente durante las fases de mezcla y formación. Como tales, los ingredientes activos en la mezcla de masticable y las golosinas formadas no están expuestos a calores por encima o por debajo de las temperaturas indicadas durante la realización de las fases de mezcla y formación, ya sea por mezcla con ingredientes a temperaturas fuera de los intervalos indicados, mediante la aplicación de calor generado por una fuente de calor o de compresión, o por otros medios. Por lo tanto, la estabilidad de los principios activos se conserva durante la mezcla y formación de las golosinas blandas comestibles, y se proporciona una textura bien mezclada y blanda.

En general, los medicamentos y golosinas blandos comestibles masticables incluyen como ingredientes inactivos materiales importantes tales como agentes aglutinantes, vitaminas, y colores para mejorar la capacidad de fabricación, la textura y la apariencia del producto. Las personas con una experiencia ordinaria en la técnica estarán familiarizadas con dichos ingredientes inactivos que no necesitan incluir agua para su utilización en la invención. Ningún ingrediente no comestible se encuentra presente en las golosinas blandas.

Ningún ingrediente inactivo del masticable blando comestible debe ser de una calidad inferior a la calidad alimentaria y pueden ser de mayor calidad (por ejemplo, calidad USP o NF). En este contexto, "calidad alimentaria" se refiere a material que no contiene ni imparte sustancias químicas o agentes peligrosos para la salud. Por lo tanto, un saborizante de calidad alimentaria, si es de origen animal, será uno que ha sido preparado para reducir sustancialmente o eliminar la presencia de agentes infecciosos o contaminantes en el mismo; por ejemplo, mediante procesos tales como la pasteurización, presurización o irradiación.

El último proceso, en particular, puede eliminar de forma efectiva los agentes infecciosos tales como *E. coli* O157:H7, *Salmonella* y *Campylobacter* a partir de una amplia variedad de sustancias derivadas de alimentos y animales, tales como productos de carne cruda, verduras, cereales y frutas. Preferiblemente, sin embargo, las golosinas blandas comestibles de la invención no contendrán ningún componente de origen animal, y más preferiblemente no contendrán ningún aroma de origen animal. Todos los ingredientes deben ser farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, de calidad alimentaria, USP o NF, según el caso).

Los aromas están presentes preferiblemente en las golosinas y son al menos de calidad alimentaria, y lo más preferiblemente no incluyen aromas de origen animal siempre que sean aceptados por las especies tratadas. Los aromas de origen no animal preferidos son las proteínas vegetales, como por ejemplo la proteína de soja, a la cual se han añadido comestibles aromas alimentarios artificiales (como por ejemplo, sabor de tocino derivado de la soja). Dependiendo de la especie animal objetivo, otros aromas que no utilizan animales podrían incluir el aceite de anís, el algarrobo, el maní, sabores de frutas, edulcorantes como la miel, el azúcar, el jarabe y la fructosa de arce, hierbas como el perejil, hojas de apio, menta, menta verde, ajo, o combinaciones de los mismos.

Un aroma particularmente preferido para uso en la invención es Provesta™ 356, fabricado por Ohly, Inc. Es un, polvo soluble en agua y ligeramente tostado que se basa en las propiedades de los extractos de levadura y sabores de reacción para proporcionar un agradable sabor de tocino curado ahumado. Provesta 356 no contiene ingredientes derivados de animales.

Para la administración a caballos y otros animales de pastoreo, así como pequeños animales como conejos, hámsters, jerbos y conejillos de indias, los granos y semillas son unos agentes aromatizantes adicionales especialmente atractivos. Los granos pueden estar presentes en cualquier forma coherente con la producción de el masticable incluyendo harina, salvado, cereales, fibra, grano entero y formas de comidas, incluyendo comidas de gluten, y pueden ser laminados, engarzados, triturados, deshidratados o molidos. Los minerales también pueden ser añadidos como aromatizantes, como por ejemplo sal y otras especias. Preferiblemente, el grano utilizado es deshidratado, molido o presentado en forma de copos. Algunas verduras como por ejemplo zanahorias deshidratadas y algunas semillas como por ejemplo semillas de cártamo o semillas de milo son especialmente atractivas para los animales pequeños y pueden ser incluidas.

Además, los agentes que mejoran la capacidad de fabricación y la textura de un masticable blando comestible pueden incluir agentes suavizantes (que pueden ser un agente anti-adherente), un agente antiapelmazante o lubricante, un humectante o agente de humectación. Los ejemplos ilustrativos de lubricantes o agentes antiaglutinantes que se pueden utilizar en la invención incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicoles sólidos. Si se funden, los agentes se devuelven a la temperatura ambiente +/- 10 ° antes de la mezcla con un activo, lauril sulfato de sodio, o mezclas de los mismos. El estearato de magnesio se prefiere particularmente para la lubricación y como un componente para ayudar en la disposición de las golosinas blandas comestibles después del moldeo.

Otros aditivos y excipientes se describen adicionalmente en este documento. Por ejemplo, la glicerina es un humectante preferido útil en el mantenimiento de la suavidad del masticable blando comestible durante la vida útil del producto. La glicerina es un líquido transparente, incoloro, inodoro, viscoso, higroscópico.

Un agente antiadherente, preferiblemente polietilenglicol y lo más preferiblemente PEG 3350 (Dow Chemical), se incluye preferentemente en la mezcla de masticable blando comestible antes de moldear en un volumen de aproximadamente 1,0% a 3,0% de concentración en peso. Después del moldeo, las golosinas blandas comestibles con el agente anti-adherencia añadido serán configuradas, por lo general durante un periodo de 8 a 24 horas para PEG 3350. PEG 3350 se solidifica rápidamente, suaviza la mezcla masticable, y evita que las unidades masticables blandas comestibles se peguen entre sí después del moldeo.

Los agentes suavizantes utilizados son los que limitan la densidad y la dureza del producto masticable blando comestible. Dichos agentes pueden incluir polisacáridos y fibra. Un polisacárido puede estar incluido

ES 2 588 152 T3

en la forma de una comida compleja como por ejemplo una fruta, un almidón vegetal como por ejemplo almidón de patata o tapioca. El polisacárido también puede proporcionarse por separado, por ejemplo, en forma de sulfato de condroitina o glucosamina HCl.

5 También se puede proporcionar fibra como relleno o como un agente de carga y para proporcionar o mantener la porosidad en el masticable blando comestible. Las fibras utilizadas para este fin pueden ser derivadas de frutas, granos, legumbres, verduras o semillas, o proporcionarse en formas tales como fibra de madera, fibra de papel o fibra de celulosa como por ejemplo la fibra de celulosa en polvo. Un agente de carga de este tipo particularmente preferente para su utilización en la invención es salvado, como por ejemplo el salvado de avena.

10 Los Aglutinantes utilizados en golosinas blandas comestibles pueden ser una sustancia pegajosa, pero preferiblemente darán al producto una textura en una forma similar a alimentos. Un aglutinante particularmente preferido es el Starch 1500, un almidón pregelatinizado fabricado por Colorcon Corporation. El almidón pregelatinizado es un almidón que ha sido químicamente y / o mecánicamente modificado para romper todos o parte de los gránulos de almidón y de esta manera hacer que el almidón pueda fluir.

15 Contiene un 5% de amilasa libre, un 15% de amilopectina libre y 80% de almidón no modificado. La fuente es a partir del maíz.

El azúcar en polvo (sacarosa) sirve bien como edulcorante, así como aglutinante. La sacarosa se obtiene a partir de caña de azúcar o de remolacha. Puede añadirse sal y / u otras especias según resulte apropiado, en que la sal resulta especialmente preferida para mejorar el sabor.

20 Se puede incluir un conservante como por ejemplo sorbato de potasio, benzoato de sodio o propionato de calcio con el fin de retardar el crecimiento de microorganismos y hongos. Tenox 4 es una combinación de antioxidantes BHA y BHT, fabricados por Eastman Chemicals. Es un sistema de conservación preferente y conveniente.

25 Las vitaminas pueden ser proporcionadas de acuerdo con los requerimientos nutricionales de los animales objetivo, y pueden proporcionarse como un elemento de aceites utilizados. Las vitaminas también se encuentran presentes en diversos aceites que pueden añadirse como agentes suavizantes; por ejemplo, aceite de canola, aceite de maíz, aceite de soja y aceite vegetal.

30 Para la formación de una suspensión activa, así como un potenciador del sabor y agente de ablandamiento, se utilizan aceites. Los aceites vegetales (como por ejemplo aceites de maíz, cártamo, semilla de algodón, semilla de soja y oliva) son especialmente preferidos, siendo el aceite de soja el más preferido.

35 Los excipientes que se pueden utilizar incluyen almidones, celulosa, o derivados o mezclas de los mismos, en cantidades que van, por ejemplo, de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 60 por ciento de concentración en peso, preferiblemente de aproximadamente un 2 a aproximadamente un 50 por ciento, más preferiblemente de aproximadamente un 15 a un 50 por ciento. Por ejemplo, el excipiente puede consistir en glicolato de almidón sódico, almidón de maíz pregelatinizado (Starch 1500), crospovidona (Polyplasdone XL™, International Specialty Products), y croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol™, FMC Corp.), y derivados de los mismos .

40 Los excipientes pueden ser utilizados para crear una trituración de un activo. Por ejemplo, para crear una trituración al 10%, se combinan 100 gramos del activo con 900 gramos de un excipiente, como por ejemplo un excipiente preferido, Starch 1500. Idealmente, se realiza una dilución geométrica del activo, mediante la cual se disuelve primero en un disolvente alcohólico adecuado; por ejemplo, alcohol etílico. El activo disuelto se combina a continuación con el excipiente, y se deja evaporar el alcohol. Este paso permite que una pequeña cantidad de activo se mezcle exhaustiva y uniformemente por todo el almidón. La mezcla seca se tamiza a través de una malla, se fluidiza, y a continuación preferentemente se recubre.

45 Si se va a proporcionar un recubrimiento (para ayudar a proteger la estabilidad del activo y enmascarar su sabor), se prefieren los revestimientos de calidad alimentaria, como por ejemplo un recubrimiento de película acuosa de Colorcon Corporation vendido como OPADRY™. OPADRY es un producto a base de metilcelulosa con un plastificante y un pigmento. Dado que el recubrimiento es de base acuosa, no se requieren precauciones especiales de manipulación durante la fabricación del masticable blando comestible. Sin embargo, después de la administración, el recubrimiento de película acuosa comenzará a erosionarse y / o a disolverse en cuestión de minutos cuando se exponga a agua u otros líquidos en el estómago. Por lo tanto, la desintegración y la disolución del masticable blando comestible no debe retrasarse una vez que ha sido administrado al sujeto.

55 La fórmula descrita para el producto de ejemplo puede ser fácilmente modificada para la administración de sustancias activas a otras especies. Por ejemplo, golosinas blandas comestibles para equinos pueden estar basadas en la misma fórmula básica, sustituyendo la melaza en polvo, el salvado de avena y la manzana para el tocino. Los aromas especialmente atractivos para los gatos incluyen compuestos a base de soja artificial con un sabor similar al pescado. Los receptores humanos pueden preferir aromas más dulces, como por ejemplo azúcares o melazas.

3. Procesos para la Fabricación de un Vehículo de Dosificación Masticable.

Preferiblemente, se añade una mezcla masticable formulada tal como se describe anteriormente, incluyendo ingredientes activos e inactivos, a un recipiente de mezclado de un mezclador capaz de mezclar el material y lanzarlo contra el lateral de los recipientes de mezcla. Esta acción permite que los ingredientes sean bien y consistentemente mezclados sin aplicación de calor ni adición de agua de calidad farmacéutica a la mezcla.

Los mezcladores adecuados incluyen mezcladores horizontales, que comprenden generalmente una cámara de mezcla, un eje de mezcla alargado y horizontal que gira, y una pluralidad de herramientas de mezcla que dependen generalmente de forma perpendicular del eje horizontal para girar alrededor del interior de la cámara (véase, por ejemplo, Patente No. US 5,735,603, la descripción de la cual se incorpora en el presente documento por esta referencia). Las herramientas de mezcla están configuradas y dimensionadas tal como se requiere para el proceso de mezcla para seguir la forma de las paredes de la cámara mientras giran para la mezcla adecuada de todos los materiales presentes. Algunas de esas cámaras de mezcla tienen forma cilíndrica, mientras que otras son en forma de artesa, como por ejemplo mezcladores, que son conocidos comúnmente en la técnica como mezcladores de doble brazo o mezcladores de cinta.

En general, un mezclador horizontal tendrá un eje de mezcla horizontal que se extiende fuera de la cámara en ambos extremos. En un mezclador motorizado, en un extremo del eje, referido como el extremo de accionamiento, el eje está acoplado de manera operativa a un motor de accionamiento para hacer girar el eje. En el extremo de accionamiento, el eje está acoplado habitualmente a través de una estructura de soporte situada entre el motor de accionamiento y la cámara. La estructura de soporte proporciona el soporte del extremo del eje de accionamiento y también asegura una rotación suave. A menudo se proporciona además una estructura de sellado separada a lo largo de la longitud del eje para sellarlo contra la fuga de material dentro y fuera de la cámara de mezcla.

Un mezclador particularmente preferente para su utilización en la invención utilizada es un mezclador de cinta de tipo arado con hojas de agitación opcionales, que se vende bajo la marca comercial FXM Series™ de Littleford Day Corporation. Se puede utilizar una batidora con una capacidad de 200 kg para la producción a escala comercial, y es capaz de producir tan poco como 50 kg de mezcla masticable para el trabajo a escala de investigación. No se aplica ningún calor durante la mezcla, y el producto mezclado producido tiene un peso, una distribución de ingredientes y una textura constantes de uno a otro lote.

Preferiblemente, en primer lugar se mezclan los ingredientes secos de la mezcla masticable, a continuación, una suspensión de aceite del activo se mezcla en la misma, seguido de un mezclado con los ingredientes líquidos (por ejemplo, agentes humectantes y suavizantes) para formar una mezcla bien mezclada. Una vez mezclada, la mezcla masticable se descarga sin compresión de un puerto a través del mezclador en un recipiente adecuado para su proceso en unidades de dosificación individuales con una máquina de formación.

Se puede utilizar una variedad de equipos de formación en la invención, pero los particularmente preferidos para su uso son las máquinas de moldeo desarrollados para su uso en la producción de productos alimenticios moldeados, como por ejemplo hamburguesas pre-formadas y nuggets de pollo. Por ejemplo, las máquinas de moldeo descritas en las patentes de EE.UU. n° 3,486,186; 3,887,964; 3,952,478; 4,054,967; 4,097,961; 4,182,003; 4,334,339; 4,338,702; 4,343,068; 4,356,595; 4,372,008; 4,535,505; 4,597,135; 4,608,731; 4,622,717; 4,697,308; 4,768,941; 4,780,931; 4,818,446; 4,821,376; 4,872,241; 4,975,039; 4,996,743; 5,021,025; 5,022,888; 5,655,436; y 5,980,228 (cuyas descripciones se incorporan en el presente documento) son representativas de equipos de formación que pueden ser utilizados en la invención.

El equipamiento de formación preferente para su utilización en la invención son máquinas de moldeo que no aplican calor por compresión a la mezcla de masticable, como por ejemplo la máquina de moldeo Formax F6™ fabricada por Formax Corporation. La máquina F6 tiene una capacidad de 60 carreras por minuto. Se puede utilizar un troquel de formación cuadrado de 6" por 6" para formar aproximadamente 16 unidades de masticable blando comestible en fragmentos por carrera, en que cada unidad pesa 4 gramos y es de aproximadamente 5/8" por 5/8" de tamaño. También se pueden utilizar troqueles para la producción de otras formas (por ejemplo, golosinas en forma de hueso).

En una máquina de este tipo, una válvula giratoria se abre para hacer que la mezcla de masticable fluya a través de ranuras de relleno hacia un primer conjunto de cavidades de molde. Se hace avanzar una placa de molde, forzando a la mezcla masticable hacia un segundo conjunto de cavidades, y a continuación, la placa de molde se retrae por lo que el ciclo puede comenzar de nuevo. El mecanismo de moldeo es hidráulico y funciona mediante una ligera presión sobre la placa de moldeo, sin aplicación de calor.

Un mecanismo de troquel está provisto de copas que se alinean con las cavidades para expulsar la mezcla moldeada desde todas las cavidades de placas de molde simultáneamente. Para el moldeo de golosinas blandas comestibles de la invención, una máquina de este tipo podría alcanzar una producción por hora de

aproximadamente 57.600 unidades, asumiendo la utilización de una mezcladora que produce 50.000 unidades por sub lote. Cada lote de golosinas puede envasarse a granel o, preferiblemente, a continuación cada masticable puede ser empaquetado individualmente para su almacenamiento.

EJEMPLO I

5 Animales de Prueba y Protocolos

SISTEMA DE PRUEBA

Especies de Pulgas: *Ctenocephalides felis*

Número: ~100 adultos no alimentados por perro por infestación con una proporción de sexos de ~ 50/50

10 Fuente de Pulgas: colonia de pulgas Stillmeadow, Inc., Sugarland, Texas

Especies de Garrapatas: *Rhipicephalus sanguineus*

Número: ~ 50 adultos no alimentados por perro por infestación (~ 25 machos y ~ 25 hembras)

Fuente de Garrapatas: Ecto Services, Inc., Henderson, Carolina del Norte

ANIMALES HUÉSPEDES

15 Especie / Cepa / Fuente: Perro / beagles / Colonia de perros Stillmeadow, Inc.

Justificación de la Especie: El perro es un animal objetivo

Edad de los Animales: Adultos

Pesos Corporales (pre-pruebas): 7,2 a 17,6 kg

Identificación: Tatuajes y tarjetas de jaula

20 CRÍA DE ANIMALES

Tipo de Jaula: barras de aluminio de 3'-4 'x 4'

Alojamiento: Individual

Controles Ambientales Establecidos para ser Mantenidos:

- Intervalo de temperatura de $20^{\circ} \pm 3^{\circ}\text{C}$

25 - Intervalo de humedad de 30-70%

- Ciclo de luz / oscuridad de 12 horas

- 10-12 cambios de aire por hora

Alimentación: Dieta de Alta Densidad Canina PMI 5L18

30 Tipo de Agua: Abastecimiento de agua municipal, ad libitum, analizada por la Comisión de Calidad Ambiental de Texas (TCEQ) de la División de Servicios Agua

Sistema de Agua: Cuenco de agua

PROTOCOLOS

35 Los pesos corporales se registraron durante el período pre-prueba. Se seleccionaron seis perros para el estudio, se pesaron y se asignaron aleatoriamente a dos grupos de tres y fueron infestados con 100 pulgas o 50 garrapatas. Para el estudio de pulgas cuyos resultados se muestran en la Tabla 3, se llevó a cabo la repetición de las infestaciones por 100 pulgas los días 2 y 5, sin dosificación adicional. Para todos los estudios, los perros del Grupo I sirvieron como controles no tratados. Todos los animales excepto los del grupo II del estudio cuyos resultados se exponen en la Tabla 1 se dosificaron por vía oral con el artículo de prueba en cápsulas de gelatina. Los animales del Grupo II, Tabla 1 recibieron 5 mg de imidacloprid activo en un vehículo de suministro de medicamento masticable.

40 Para la recolección de sangre, se recogió la sangre extraída en tubos superiores Vacutainer® lavanda. Los tubos se centrifugaron y el plasma se extrajo y se congeló a aproximadamente -20°C pendiente de un posible envío futuro al patrocinador para el análisis de los niveles del artículo de prueba en el plasma. Se

se realizaron recuentos en peine y cubeta tal como se indica en las tablas, después de la dosificación. El número de pulgas y garrapatas vivas retiradas durante los recuentos con peine se registró de la misma manera se realizaron estaban, cuando se indica en las tablas, los recuentos de garrapatas muertas.

EJEMPLO II

5 Eficacia de Imidacloprid Oral Contra Infestaciones de Pulgas y Garrapatas

10 En general, imidacloprid dosificado oralmente fue eficaz en un 100% contra infestaciones de *C. felis* pre-existentes cuando se dosificó en una proporción tan baja como 0,25 mg / kg. Por lo tanto, el aumento de la dosis no aumentó la eficacia contra una infestación inicial. Sin embargo, el aumento de los niveles de dosificación iniciales mejoró sustancialmente la resistencia a la reinfestación, sobre todo a los 5 días después de la administración de la dosis.

15 Para su utilización contra garrapatas *R. sanguineus*, el aumento de la dosis más allá de un nivel de umbral de la prueba (3 mg / kg) tuvo el efecto contrario a la intuición de no mejorar la eficacia (a los los niveles de 22 y 30 mg / kg) o incluso de reducirla (a los niveles 10 y 15 mg / kg), aunque la eficacia podría mejorar ligeramente durante los días posteriores a la dosis inicial. Por lo tanto, dosis relativamente bajas de imidacloprid oral (por ejemplo, 3 mg / kg) son suficientes para controlar sustancialmente las infestaciones de garrapatas, mientras que dosis altas (pero todavía sub-tóxicas) pueden ser utilizadas opcionalmente cuando el riesgo de reinfestación es significativo.

ES 2 588 152 T3

Tabla 1. Recuentos y Resultados de Pulgas (Dosis tan Baja como 0,25 mg / kg)

			Peine	
Animal	1 hora	3 horas	Recuento	Promedio
Número	Recuentos en cubeta	Recuentos en cubeta	Día 1	Eficacia
Grupo I – No tratado				
4113-M	1	0	19	
4115-M	0	0	65	
4144-F	0	0	70	
Promedio	0.0	0.0	56.3	N. D.
S.D.	0.0	0.0	14.4	
Grupo II – Imidacloprid Oral 0,25 mg/kg				
3652-M	0	2	0	
3949-M	0	9	0	
Promedio	0.0	5.5	0.0	100.0
S.D.	0.0	17.1	0.0	
Grupo II – Imidacloprid masticable (5,0 mg a animales de 4-20 lbs)				
4114-M	0	14	0	
4141-F	0	25	0	
4142-F	1	18		
Promedio	0.3	19.0	0.0	100.0
S.D.	0.6	5.6	0.0	

ES 2 588 152 T3

Tabla 2. Recuentos y Resultados de Pulgas (Dosis a 0,5 y 1,0 mg / kg).

Animal	4 horas	Nº vivas	6 horas	Nº vivas	Promedio
Número	Recuentos en cubeta	Pulgas eliminadas	Recuentos en cubeta	Pulgas eliminadas	Eficacia
Grupo I – No tratado					
4163-M	0	56	0	52	
4164-M	2	50	0	35	
4174-F	0	51	0	49	
Promedio	0.0	52.3	0.0	45.3	N. D.
S.D.	0.0	0.0	0.0	9.1	
Grupo II – Imidacloprid Oral 0,5 mg/kg					
4162-M	5	31	39	0	
4166-M	45	2	33	0	
4173-F	15	35	47	0	
Promedio	0.0	22.7	39.7	0.0	100.0
S.D.	0.0	18.0	7.0	0.0	
Grupo II – Imidacloprid Oral 1,0 mg/kg					
4161-M	44	4	35	0	
4171-F	41	12	44	0	
4177-F	40	11	53	0	
Promedio	41.7	9.0	44.0	0.0	100.0
S.D.	2.1	4.4	9.0	0.0	

ES 2 588 152 T3

Tabla 3. Recuentos y Resultados de Pulgas (Dosis a 3, 6 y 10 mg / kg)

	Promedio	Promedio	Peine	Peine	Peine
Animal	1 hora	3 horas	Recuento	Recuento	Recuento
Número	Recuentos en cubeta	Recuentos en cubeta	Día 1	Día 2 (reinfestadas)	Día 5 (reinfestadas)
Grupo I – No tratado					
3767-M	1	0	70	19	19
4086-M	0	0	65	65	65
3886-F	0	0	40	70	70
Promedio	0.0	0.0	58.3	56.3	56.3
			N. D.	N. D.	N. D.
Grupo II – Imidacloprid Oral 3,0 mg/kg					
2859-M	2	7	0	15	32
3880-M	1	9	0	40	80
3045-F	1	11	0	12	42
Promedio	1.3	9.0	0.0	22.3	25.3
Eficacia	–	–	100.0	68.1	42.1
Grupo III – Imidacloprid Oral 6,0 mg/kg					
3184-M	5	13	0	0	7
3895-F	6	22	0	0	17
3896-F	12	27	0	0	31
Promedio	7.6	19.6	0.0	0.0	12.1
Eficacia	–	–	100.0	100.0	79.3

Grupo IV – Imidacloprid Oral 10 mg/kg					
3171-F	10	14	0	0	0
3175-F	16	25	0	0	5
3897-F	8	18	0	0	1
Promedio	11.3	19.0	0.0	0.0	2.0
Eficacia	-	-	100.0	100.0	97.7

Tabla 4. Recuentos y Resultados de Garrapatas (Dosis a 3 y 10 mg / kg)

Número	Garrapatas		Promedio Eficacia	Vivas		Muertas		Eficacia
	Eliminadas	Fijadas		Fijadas	Muertas	Libres	Muertas	
	Día 2	Muertas Día 2		Día 6	Fijadas Día 6	Día 6	Libres Día 6	
Grupo I – No tratado								
2923	21	0		9	1	0	0	
3176	25	0		33	0	0	0	
3180	17	1		17	0	0	0	
Promedio	21	0		20	0	0.0	0.0	
S.D.	4	1	NA	12	1	0.0	0.0	N. D.
Grupo II – Imidacloprid Oral 3 mg/kg								
2922	17	1		6	2	1	0	
2942	8	1		4	2	0	0	
3196	28	0		13	0	0	0	
Promedio	18	1		8	0	0	0.0	
S.D.	10	1	15.9	5	1	1	0.0	61.0
Grupo III – Imidacloprid Oral 10 mg/kg								
2849	16	2		14	1	1	0	
3943	22	0		8	0	0	0	
3194	23	6		28	0	0	0	
Promedio	20	3		17	0	0	0	
S.D.	4	3	3.2	10	1	1	0	15.3

ES 2 588 152 T3

Tabla 5. Recuento y Resultados de Garrapatas en el Día 1 (Dosis a 15, 22 y 30 mg / kg).

Grupo I – No tratado			
Animal	Garrapatas vivas	Garrapatas muertas	Promedio de Eficacia
3172	26	0	
3582	30	0	
3583	32	0	
Promedio	29	0	
S.D.	3	0	N. D.
Grupo II – Imidacloprid Oral a 15 mg/kg			
3170	33	0	
3201	2	3	
3581	10	1	
Promedio	15	1	
S.D.	16	2	48.9
Grupo II – Imidacloprid Oral a 22 mg/kg			
3356	3	2	
3357	12	1	
3529	13	0	
Promedio	9	1	
S.D.	6	2	68.2
Grupo II – Imidacloprid Oral a 30 mg/kg			
3197	10	7	
3200	12	0	
3210	11	0	
Promedio	11	2	
S.D.	1	4	62.5

ES 2 588 152 T3

Tabla 6. Cuenta y Resultados de Garrapatas en los Días 2 y 3 (Dosis a 30 mg / kg).

Grupo I – No tratado				
Animal	Recuento Mano Día	Recuento Peine Día 3	Recuento Peine Día 3	Promedio de Eficacia
3353-M	No realizado	27	0	
3172-M	No realizado	28	0	
3582-F	No realizado	18	0	
Promedio	--	24	0	
S.D.	–	6	0	N. D.
Grupo II – Imidacloprid Oral a 30 mg/kg				
3197-M	8	6	0	
3200-M	13	5	2	
3201-F	7	4	0	
Promedio	9	5	1	
S.D.	3	1	1	79.5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéuticamente aceptable de una cantidad subtóxica efectiva como parasiticida de imidacloprid de 0,01 mg / kg de peso corporal a 30 mg / kg de peso corporal para su utilización en un método para eliminar parásitos que chupan o consumen sangre en mamíferos, en que imidacloprid es el único agente parasiticida presente en la composición farmacéutica, y en que los parásitos son ectoparásitos y en que el método comprende administrar oralmente dicha composición a dichos mamíferos.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en que la composición proporciona imidacloprid en un solo nivel de dosis de 0,25 mg / kg a 10 mg / kg.
- 10 3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en que la composición proporciona imidacloprid en un solo nivel de dosis de 0,25 mg / kg.
4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en que la composición se formula como una golosina blanda masticable.
5. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende además el envasado y una etiqueta para la misma, en que la etiqueta dirige la utilización de la composición como tratamiento para las pulgas.
- 15 6. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en que la cantidad efectiva como parasiticida mata las pulgas adultas.
7. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en que el imidacloprid se proporciona en un solo nivel de dosis de 3 mg / kg.
- 20 8. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además el envasado y una etiqueta para la misma, en que la etiqueta dirige la utilización de la composición como tratamiento para las garrapatas.
9. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en que la cantidad efectiva como parasiticida es suficiente para matar garrapatas adultas o ninfas degarrapatas.
- 25 10. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en que la cantidad efectiva como parasiticida mata helmintos que chupan o consumen sangre.
11. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en que la cantidad efectiva como parasiticida es suficiente para matar sarna que chupa o consume sangre.
12. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en que la cantidad efectiva como parasiticida es suficiente para prevenir la reinfestación de un mamífero con pulgas.
- 30 13. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cantidad efectiva como parasiticida es suficiente para prevenir la reinfestación de un mamífero con garrapatas.