

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 026**

51 Int. Cl.:

A61P 33/00 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.09.2010 PCT/IB2010/054005**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.03.2011 WO11027333**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2010 E 10813424 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.01.2018 EP 2475430**

54 Título: **Preparaciones antihelmínticas granuladas y sistemas de administración**

30 Prioridad:

07.09.2009 NZ 57954409
07.09.2009 NZ 57954509
07.09.2009 NZ 57954609

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.05.2018

73 Titular/es:

ARGENTA MANUFACTURING LIMITED (100.0%)
2 Sterling Avenue, Manurewa
Auckland , NZ

72 Inventor/es:

CLEVERLY DOUGLAS ROBERT y
MUKHOPADHYAY DEBASHIS

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes

ES 2 667 026 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

Preparaciones antihelmínticas granuladas y sistemas de administración

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a gránulos beneficiosos adecuados como una tecnología de plataforma para proporcionar agentes antihelmínticos a los animales.

Más particularmente la presente invención se refiere a gránulos antihelmínticos.

Antecedentes

10 En la patente de Estados Unidos 6013636 Ashmont Holdings Limited informan con respecto a ingredientes activos antihelmínticos ML (lactonas macrocíclicas) que incluyen, pero no se limitan a, las avermectinas, ivermectina, doramectina, abamectina, milbemicina y moxidectina que son difíciles de formular. Describen allí soluciones inyectables, formulaciones de composiciones para *pour-on* (unción dorsal continua) y composiciones orales que requieren no sólo un aceite vegetal (tal como aceite de soja, aceite de sésamo y aceite de maíz) sino también un co-disolvente que es un alcohol de 4 o más átomos de carbono (por ejemplo, alcohol bencílico).

15 En el documento WO 98/06407 (PCT/NZ97/00096) Ashmont Holdings Limited se basan en un disolvente orgánico capaz de disolver tanto el praziquantel como al menos un antihelmíntico ML como ruta hacia una composición empaquetada en fase mixta para administración oral directa a animales de sangre caliente no humanos. La mayor parte de los ejemplos de fabricación incluyen una fase acuosa y una fase de disolvente. Un ejemplo de una forma de introducción directa en la boca del animal (*drench form*) sin agua tiene N-metil-2-pirrolidona presente como un disolvente.

20 El documento WO 98/06407 describe una solución inyectable no acuosa de abamectina y praziquantel utilizada como se fabrica (esto es sin dilución posterior).

En el documento WO 2004/009080 Ashmont Holdings Limited afirman que tienen una formulación que se puede administrar a los animales capaz de incluir de forma estable avermectinas o milbemicinas junto con levamisol.

25 Al establecer una reivindicación sobre la estabilidad ellos se refieren a formulaciones que tienen que ser "estables" para ser de uso comercial. Describen una formulación antihelmíntica comercialmente aceptable como una que es "estable" a temperatura ambiente durante un período de al menos 6 meses.

La compañía Ashmont indica la gran dificultad para formular un producto de combinación de este tipo para conseguir la estabilidad requerida.

30 Ellos se ocupan también del problema del contenido de la memoria descriptiva de la patente de Nueva Zelanda 336139 de Nufarm que señala el intento de formular un producto de combinación de avermectina/milbemicina y levamisol basado en la tecnología de emulsión.

La compañía Ashmont con el fin de alcanzar su objetivo de mantener la estabilidad de las avermectinas y/o milbemicinas en presencia de levamisol indica que ellos han encontrado que es necesario disolver los ingredientes activos en un disolvente de pirrolidona, lo más preferiblemente N-metil-pirrolidona o 2-pirrolidona.

35 Los Laboratorios Bomac en el documento WO2008/072985 (PCT/NZ2007/000360) describen una formulación veterinaria para unción dorsal continua (*pour on*) estable durante el almacenaje de un compuesto ML (opcionalmente también con otro ingrediente activo) en al menos un disolvente de acetato de glicerilo (opcionalmente con co-disolventes).

40 Se cree que la dilución en la granja hace posible que se pueda disponer de formulaciones líquidas estables de ingredientes activos ML para adaptación individualizada mediante dilución antes de la administración. En el momento de dicha dilución se pueden añadir otros componentes y con el tiempo relativamente breve entre la dilución y la administración la estabilidad deja de ser un problema. Por supuesto, la vida útil prolongada de una formulación ML/BZ (lactona macrocíclica/benzimidazol), ML/LEV (lactona macrocíclica/levamisol) y/o ML/BZ/LEV (lactona macrocíclica/benzimidazol/levamisol) se puede volver irrelevante mientras que al mismo tiempo se
45 proporciona maximización de la adaptación individualizada.

Un objetivo adicional o alternativo es proporcionar partículas finas de lactonas macrocíclicas o una lactona macrocíclica presentes en una microemulsión en una formulación final (y preferiblemente adaptada individualmente) que incluye seleccionar diluyentes de la granja (ya sea agua, diluyente acuoso, diluyente no acuoso u otros) que tiene una homogeneidad sustancial de dispersión de partículas y/o de dispersión del ingrediente activo.

50 Es también un objetivo adicional o alternativo de la invención proporcionar un bajo volumen de concentrado líquido de al menos un ingrediente activo antihelmíntico ML estable en forma adecuada para una vida útil satisfactoria

durante la fabricación/cadena de distribución/almacenaje del usuario sin pérdida sustancial de ML y/o reducción significativa de su capacidad para ser diluido.

5 Un objetivo adicional o alternativo es proporcionar un concentrado líquido de una lactona macrocíclica capaz de ser añadido a levamisol y/o a benzimidazol en agua o en una composición acuosa o en una composición no acuosa en la granja justo antes de la administración.

Es un objetivo adicional o alternativo proporcionar formulaciones de al menos un ingrediente activo ML al menos sustancialmente (y preferiblemente) libres de pirrolidona y/o libres de acetato de glicerilo.

Sumario de la invención

10 Por consiguiente, en un primer aspecto la presente invención se refiere a una composición antihelmíntica y a métodos para formar una composición antihelmíntica como se indica en las reivindicaciones.

Otro aspecto de la divulgación se refiere a un sistema de dosificación para administrar oralmente a los animales un agente antihelmíntico, comprendiendo el sistema

(a) uno o más paquetes de gránulos para adición a un líquido acuoso, comprendiendo los gránulos

- 15 (i) un benzimidazol y un agente de suspensión para el benzimidazol,
- (ii) una lactona macrocíclica y un agente humectante,
- (iii) una salicilanilida y un agente humectante,
- (iv) praziquantel y un agente humectante,
- (v) un imidazotiazol y uno o más agentes antihelmínticos seleccionados de benzimidazoles, lactonas macrocíclicas, salicilanilidas, y praziquantel, y
- 20 opcionalmente un agente de suspensión,

(b) un agente de suspensión si (i) los gránulos no comprenden un agente de suspensión, o (ii) si se requiere un agente de suspensión adicional para suspender los ingredientes activos antihelmínticos en el líquido.

Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método de preparación de una formulación de administración de un líquido estable para tratar a un animal que comprende las etapas de

- 25 (a) proporcionar uno o más paquetes de gránulos, comprendiendo los gránulos
 - (i) un benzimidazol y un agente de suspensión para el benzimidazol,
 - (ii) una lactona macrocíclica y un agente humectante,
 - (iii) una salicilanilida y un agente humectante,
 - (iv) praziquantel y un agente humectante,
 - 30 (v) un imidazotiazol y uno o más agentes antihelmínticos seleccionados de benzimidazoles, lactonas macrocíclicas, salicilanilidas, y praziquantel, yopcionalmente un agente de suspensión,
- (b) añadir los gránulos del uno o más paquetes de gránulos a un líquido acuoso,
- 35 (c) añadir un agente de suspensión si (i) los gránulos no comprenden un agente de suspensión, o (ii) si se requiere un agente de suspensión adicional para suspender los ingredientes activos antihelmínticos en el líquido.

Las siguientes realizaciones se pueden referir a cualquiera de los aspectos anteriores de la divulgación. La invención se define por las reivindicaciones.

En algunas realizaciones el imidazotiazol es levamisol HCl.

En algunas realizaciones la composición comprende levamisol y una lactona macrocíclica.

40 En algunas realizaciones la composición comprende levamisol y un benzimidazol.

En algunas realizaciones la composición comprende levamisol, un benzimidazol y una lactona macrocíclica.

En algunas realizaciones la composición comprende una fuente particulada de uno o más minerales. A menos que se indique específicamente, la referencia a minerales en esta memoria descriptiva se debe considerar que es la referencia a todos los minerales necesarios para el animal no humano a tratar, incluyendo, pero sin limitarse a selenio, cobalto, magnesio, zinc, yodo y cualquier combinación de cualquiera de dos o más de los mismos.

5 En algunas realizaciones los gránulos comprenden un agente de suspensión.

En algunas realizaciones los gránulos comprenden un tensioactivo aniónico.

En algunas realizaciones los gránulos comprenden aproximadamente 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 o 95 % p/p de ingrediente activo antihelmíntico.

10 En varias realizaciones, una composición útil de la presente memoria puede comprender aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 o 99 % p/p de uno o más ingredientes activos antihelmínticos útiles de la presente memoria y se pueden seleccionar intervalos útiles entre cualquiera de estos valores (por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20, de aproximadamente 1 a aproximadamente 30, de aproximadamente 1 a aproximadamente 40, de aproximadamente 1 a aproximadamente 50, de aproximadamente 1 a aproximadamente 60, de aproximadamente 1 a aproximadamente 70, de aproximadamente 1 a aproximadamente 80, de aproximadamente 1 a aproximadamente 90, de aproximadamente 10 a aproximadamente 20, de aproximadamente 10 a aproximadamente 30, de aproximadamente 10 a aproximadamente 40, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50, de aproximadamente 10 a aproximadamente 60, de aproximadamente 10 a aproximadamente 70, de aproximadamente 10 a aproximadamente 80, de aproximadamente 10 a aproximadamente 90, de aproximadamente 20 a aproximadamente 30, de aproximadamente 20 a aproximadamente 40, de aproximadamente 20 a aproximadamente 50, de aproximadamente 20 a aproximadamente 60, de aproximadamente 20 a aproximadamente 70, de aproximadamente 20 a aproximadamente 80, de aproximadamente 20 a aproximadamente 90, de aproximadamente 30 a aproximadamente 40, de aproximadamente 30 a aproximadamente 50, de aproximadamente 30 a aproximadamente 60, de aproximadamente 30 a aproximadamente 70, de aproximadamente 30 a aproximadamente 80, de aproximadamente 30 a aproximadamente 90, de aproximadamente 40 a aproximadamente 50, de aproximadamente 40 a aproximadamente 60, de aproximadamente 40 a aproximadamente 70, de aproximadamente 40 a aproximadamente 80, de aproximadamente 40 a aproximadamente 90, de aproximadamente 50 a aproximadamente 60, de aproximadamente 50 a aproximadamente 70, de aproximadamente 50 a aproximadamente 80, de aproximadamente 50 a aproximadamente 90, de aproximadamente 50 a aproximadamente 60, de aproximadamente 50 a aproximadamente 70, de aproximadamente 50 a aproximadamente 80, de aproximadamente 50 a aproximadamente 90, de aproximadamente 60 a aproximadamente 70, de aproximadamente 60 a aproximadamente 80, de aproximadamente 60 a aproximadamente 90, de aproximadamente 70 a aproximadamente 80, o de aproximadamente 70 a aproximadamente 90). Se debe entender que estos valores e intervalos se pueden referir a un ingrediente activo antihelmíntico o a una combinación de ingredientes activos antihelmínticos. Por ejemplo, una composición útil de la presente memoria puede comprender uno, dos, tres o más ingredientes activos antihelmínticos y estos valores e intervalos se pueden referir a cada ingrediente activo individualmente o a la combinación de ingredientes activos. La formulación de una combinación particular de dos o más ingredientes activos puede ser realizada por un experto teniendo en consideración para ello la técnica y las enseñanzas de esta memoria descriptiva.

40 En algunas realizaciones los gránulos comprenden menos de 3, 2, 1 % p/p de agua.

En algunas realizaciones los gránulos están libres o al menos sustancialmente libres de pirrolidonas.

En algunas realizaciones la composición comprende

- de aproximadamente 1 a aproximadamente 40 % p/p de benzimidazol, y
- de aproximadamente 1 a aproximadamente 70 % p/p de levamisol HCl.

45 En algunas realizaciones la composición comprende 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 o 40 % p/p de lactona macrocíclica.

En algunas realizaciones los gránulos comprenden un tixótropo en forma de partículas, un modificador reológico en forma de partículas y/o una goma.

En algunas realizaciones los gránulos contienen un agente de suspensión.

En algunas realizaciones el agente de suspensión se añade al líquido.

50 En algunas realizaciones el agente de suspensión de (a)(i) es un agente no coloidal.

En algunas realizaciones el agente no coloidal es dióxido de silicio.

En algunas realizaciones el líquido es agua.

En algunas realizaciones el líquido es un concentrado antihelmíntico.

En algunas realizaciones el líquido contiene avermectina y/o milbemicina en forma de concentrado líquido.

En algunas realizaciones la formulación de administración líquida es adecuada para administración a los animales durante hasta un mes después de la mezcla.

5 En algunas realizaciones los gránulos comprenden

- de aproximadamente 1 a aproximadamente 40 % p/p de benzimidazol, y
- de aproximadamente 1 a aproximadamente 60 % p/p de levamisol HCl.

Preferiblemente el diluyente es agua o una composición acuosa.

10 Preferiblemente la goma xantana es el o un agente tixótropeo y/o agente de suspensión para un benzimidazol (BZ) en forma de partículas en la composición de administración líquida.

Preferiblemente los gránulos de al menos un BZ y que contienen también levamisol (LEV) proporcionan la presencia de un BZ en forma de partículas en la composición de administración líquida.

En otro aspecto la invención es el uso de uno o más paquetes de gránulos para proporcionar uno o más ingredientes activos LEV, BZ y/o ML en una composición de administración líquida.

15 La presente invención incluye el uso de polvos que se pueden diluir, gránulos que se pueden diluir, y concentrado o concentrados líquidos y/o concentrados semisólidos que se pueden diluir para proporcionar una formulación antihelmíntica multiactiva capaz de administración oral, administración por pulverización y/o administración tópica.

Preferiblemente los gránulos al menos con respecto a un ingrediente activo antihelmíntico resultan de una granulación en lecho fluidizado de partículas de antihelmíntico.

20 Se describirán ahora diversos aspectos de la presente invención, pero sin excluir otros aspectos que quedarán claros a partir de los diagramas de flujo del procedimiento, diagramas de uso y otros aspectos descritos en la presente memoria.

Opcionalmente otro antihelmíntico (por ejemplo, praziquantel) puede estar presente en los gránulos, polvo o líquido del sistema.

25 Diversos ingredientes activos antihelmínticos han sido considerados para uso en los gránulos de la presente invención. Estos incluyen al menos, a modo de ejemplo,

- benzimidazoles tales como oxfendazol, albendazol, fenbendazol, mebendazol, flubendazol, oxibendazol, triclabendazol, netobimina, tiabendazol, y febantel,
- salicilanilida tal como closantal, brotiana, clioxanida, niclosamida, oxiclozanida, rafoxanida, bitionol, disofenol, hexaclorofeno, nitroxinil, diamfenetida, y niclofolán meniclofolo,
- imidazotiazoles tales como levamisol HCl, levamisol base, pirantel pamoato, butamisol, y tetramisol, y
- lactonas macrocíclicas tales como abamectina, avermectina, moxidectina, doramectina, ivermectina, emamectina, eprinomectina, selamectina, milbemicina, y cidectina.

Una preferencia son ambos, gránulos y polvo, en lugar de solamente gránulos.

35 Preferiblemente al menos un benzimidazol está presente en cada gránulo.

Preferiblemente un levamisol está presente en cada gránulo o en algunos gránulos.

Preferiblemente está presente una goma como agente de suspensión para al menos el contenido de benzimidazol de tal modo que, cuando se diluya, habrá una homogeneidad sustancial en la suspensión resultante.

40 Preferiblemente el agente o agentes antihelmínticos de cada gránulo representa al menos aproximadamente 30 % p/p (más preferiblemente al menos aproximadamente 40 % p/p) (todavía más preferiblemente al menos aproximadamente 50 % p/p) (y lo más preferiblemente de aproximadamente 40 % p/p a aproximadamente 70 % p/p) del peso de los gránulos.

Preferiblemente los gránulos tienen menos de aproximadamente 3 % p/p (más preferiblemente menos de aproximadamente 2 % p/p) de agua.

45 Preferiblemente los gránulos están libres o al menos sustancialmente libres de agua.

Preferiblemente los gránulos están libres o al menos sustancialmente libres de pirrolidonas.

Preferiblemente un líquido no acuoso está presente en los gránulos antihelmínticos en el intervalo de hasta aproximadamente un 20 % p/p de los gránulos (preferiblemente al menos aproximadamente 10 % p/p).

5 Lo más preferiblemente está presente algo de agua y está presente algo de líquido no acuoso en los gránulos antihelmínticos.

Preferiblemente está presente algún alcohol (por ejemplo, alcohol bencílico) en una cantidad inferior a la necesaria para disolver por completo cualquier ingrediente activo antihelmíntico presente.

10 Aunque se pueden preparar por cualquier técnica de granulación (por ejemplo, granulación en recipiente único, granulación por pulverización superior en lecho fluidizado, combinación de granulación de alto cizallamiento/secado en lecho fluidizado, granulación continua en lecho fluidizado, secado por pulverización, etc.), preferiblemente los gránulos, al menos con respecto a un ingrediente activo antihelmíntico, resultan de una granulación en lecho fluidizado que se basa en la pulverización de una corriente de sólidos que incluye las partículas del antihelmíntico. A la vez se puede elegir utilizar la compactación seca (granulación seca) y la extrusión húmeda seguida por secado y tamizado.

15 A modo de ejemplo solamente, un gránulo de ingrediente activo antihelmíntico doble preferido puede tener:

Cantidad	Funcionalidad	Una preferencia
10 a 40 % p/p	un benzimidazol	Oxfendazol o albendazol aproximadamente 15 a aproximadamente 25 % p/p
10 a 60 % p/p	levamisol HCl	aproximadamente 30 a aproximadamente 40 % p/p

Un levamisol adecuado es levamisol HCl.

El benzimidazol o benzimidazoles adecuados incluyen aquellos poco solubles en agua.

20 Los ejemplos incluyen oxfendazol, albendazol, fenbendazol, mebendazol, flubendazol, oxibendazol, triclabendazol, netobimina, tiabendazol, febantel, etc.

Lo más preferiblemente el BZ es oxfendazol, albendazol o fenbendazol.

Praziquantel también se puede incluir en los gránulos y en el polvo.

Preferiblemente un ingrediente activo benzimidazol es suspendible.

25 Preferiblemente las partículas de antihelmíntico suspendibles no son más grandes que las partículas del material de partida de los ingredientes activos antihelmínticos.

Preferiblemente está presente un ingrediente activo levamisol.

Opcionalmente la granulación incluye una o más pulverizaciones de una corriente de sólidos en un lecho fluidizado.

Una pulverización puede incluir un agente antiespuma líquido y/o minerales y/o vitaminas.

30 Una pulverización puede incluir un líquido en el cual el benzimidazol es más soluble que lo es en agua, pero en cantidad insuficiente para disolver completamente el material o materiales de partida de benzimidazol.

Una pulverización puede incluir una lactona macrocíclica (Milbemicina).

En otro aspecto la invención es un sistema de dosificación para administrar oralmente a los animales al menos un agente beneficioso (preferiblemente al menos un ingrediente activo antihelmíntico), y dicho sistema requiere

(a) uno o más paquetes de gránulos del agente o agentes beneficiosos de la presente invención, y

35 (b)

(i) un dispositivo para introducción directa en la boca del animal y un recipiente de mezcla, o

(ii) un dispositivo para introducción directa en la boca del animal que tiene un reservorio de mezcla,

cuando uno u otro, o ambos, (A) y/o (B) están en asociación física con instrucciones para el uso de

- (a) el uno o más paquetes
- (b) dicho recipiente de mezcla o dicho reservorio de mezcla con agua o con un vehículo acuoso tal como indican las instrucciones, y
- 5 (c) el dispositivo de introducción directa en la boca del animal para sus cantidades de dosificación fijas o una cantidad de dosificación variable o posible de calibrar,
- se administrará, en uso, una cantidad eficaz del agente o agentes beneficiosos a cada animal de destino por introducción directa en la boca.
- En otro aspecto la invención es un sistema de dosificación para administrar oralmente a los animales ingredientes activos antihelmínticos plurales, y dicho sistema comprende o incluye
- 10 (a) uno o más paquetes de gránulos de al menos un ingrediente activo antihelmíntico de la presente invención, y
- (b) al menos un recipiente con un ingrediente activo avermectina y/o milbemicina en una forma de concentrado líquido
- (c)
- (i) un dispositivo para introducción directa en la boca del animal y un recipiente de mezcla, o
- 15 (ii) un dispositivo para introducción directa en la boca del animal que tiene un reservorio de mezcla,
- cuando uno o más de (A), (B) y/o (C) está en asociación con instrucciones para el uso de
- (a) todo el contenido de uno o más paquetes,
- (b) todo el contenido de uno o más recipientes,
- 20 (c) el recipiente de mezcla o reservorio de mezcla con agua o con un vehículo acuoso tal como indican las instrucciones, y
- (d) el dispositivo de introducción directa en la boca del animal para sus cantidades de dosificación fijas o su cantidad variable o posible de calibrar,
- se administrará, en uso, una cantidad eficaz de los agentes antihelmínticos a cada animal de destino por introducción directa en la boca.
- 25 En otro aspecto la divulgación es el uso de un paquete o cantidad de gránulos antihelmínticos para administrar una dosis recomendada oralmente por animal cuando se diluye con agua u otro vehículo acuoso tal como indican las instrucciones, siendo los gránulos fácilmente asociables con el agua o el vehículo acuoso.
- En otro aspecto la divulgación es un método de tratamiento de un animal que comprende o incluye, en cualquier orden (A (i) a A (iv)):
- 30 (a) (i) proporcionar o tomar al menos un volumen de gránulos antihelmínticos [preferiblemente de homogeneidad sustancial] capaces de ser asociados (por ejemplo, por dispersión) con agua o con una composición acuosa para proporcionar una composición líquida (preferiblemente tixotrópica o pseudoplástica) que contiene uno o más ingredientes activos antihelmínticos,
- (opcionalmente (ii) proporcionar o tomar un concentrado líquido de al menos una avermectina y/o al menos una milbemicina),
- 35 (iii) proporcionar o tomar un volumen de agua y/o de una composición acuosa, y
- (iv) proporcionar o tomar un aparato capaz de administrar una composición líquida (preferiblemente tixotrópica) a dicho animal; y
- (b) asociar en cualquier orden (i) y (iii) o (i), (ii) y (iii), ya sea en el aparato de A(iv) o no; y
- 40 (c) utilizar el aparato de A(iv) para administrar la composición acuosa (preferiblemente tixotrópica o pseudoplástica) que resulta de (B) a dicho animal.
- En otro aspecto la divulgación es un método para administrar una mezcla de ingredientes activos antihelmínticos a un animal que comprende
- (1) preparar una composición para administración acuosa

- (a) a partir de una composición granular seca de al menos un ingrediente activo antihelmíntico de la presente invención, o
- (b) a partir tanto de una composición seca de al menos un ingrediente activo antihelmíntico de la presente invención como de un concentrado líquido de al menos otro ingrediente activo antihelmíntico, y

5 (2) administrar una cantidad eficaz de la composición de administración acuosa al animal.

En un aspecto la divulgación es una preparación en la granja para administración a un animal, siendo la preparación una suspensión acuosa de partículas de antihelmíntico ML derivada de un concentrado no acuoso después de su dilución acuosa, no teniendo el concentrado necesariamente presente (y preferiblemente no teniendo) el antibiótico ML en una forma particulada.

10 Preferiblemente una goma suspende las partículas, siendo derivada la goma del concentrado.

Preferiblemente la administración debe ser por cualquiera de las vías descritas en la presente memoria.

En otro aspecto la divulgación es una preparación en la granja como se ha indicado antes que incluye otros componentes añadidos en una forma sustancialmente seca.

15 En otro aspecto más la divulgación es una preparación antihelmíntica de granja preparada por dilución de un concentrado en una forma líquida o de gel de al menos un ingrediente activo antihelmíntico ML.

Preferiblemente el concentrado es como se describe en la presente memoria.

Opcionalmente la dilución es con agua, con una composición acuosa o con un líquido no acuoso.

20 En otro aspecto la divulgación es al menos un paquete de gránulos de al menos un ingrediente activo antihelmíntico para uso, dentro de la granja, en una adaptación individualizada de una formulación de administración líquida de agentes beneficiosos para los animales.

25 En otro aspecto la divulgación es una webcast, website, blog, volante, folleto, hoja de datos u otro material (sobre sustrato) que proporciona o aumenta la capacidad o virtud de los gránulos (por ejemplo, como se definen en la presente memoria) y/o del concentrado o concentrados líquidos (por ejemplo, como se definen en la solicitud o solicitudes de patentes presentadas simultáneamente con la presente) y/o de un aparato de dispensación con respecto a la administración de uno o más agentes beneficiosos (por ejemplo, para un tipo de especie animal de destino).

30 Otra elección de realización son las preparaciones líquidas o semisólidas (por ejemplo, gel) (y particularmente concentrados) para un tipo de diluyente seleccionado. En particular, aunque no únicamente, la invención se refiere a concentrados líquidos estables de al menos un ingrediente activo ML (esto es, ingrediente o ingredientes activos antihelmínticos de lactonas macrocíclicas).

Se da a conocer un producto, cuyo contenido total debe ser diluido en la granja (por ejemplo, dilución en agua o aceite) para administración a un animal. Se cree que esto puede aumentar la vida útil y la disponibilidad del ingrediente o ingredientes activos, así como permitir la adaptación individualizada en la etapa de dilución del ingrediente o ingredientes activos y de los agentes beneficiosos a ser administrados.

35 Se cree que la dilución en la granja hace posible que se pueda disponer de formulaciones líquidas o semisólidas estables de ingredientes activos ML con una vida útil de al menos aproximadamente 6 meses y para adaptación individualizada mediante dilución antes de la administración. En el momento de dicha dilución se pueden añadir otros componentes y con el tiempo relativamente breve entre la dilución y la administración la estabilidad deja de ser un problema.

40 Por supuesto, la vida útil prolongada de una formulación de ML/BZ, ML/LEV y/o de ML/BZ/LEV se puede hacer irrelevante mientras que al mismo tiempo se proporciona una maximización de la adaptación individualizada.

Se prevé proporcionar un concentrado antihelmíntico líquido o semisólido estable envasado destinado para dilución antes de la administración a los animales, siendo el concentrado una solución, emulsión, microemulsión, suspensión micronizada, suspensión nanonizada, o alguna combinación de ellas;

45 en donde al menos un antihelmíntico ML está presente en (i) un disolvente orgánico miscible en agua y/o (ii) un disolvente líquido oleoso u orgánico tipo miscible;

y en donde pueden estar presentes al menos un agente antihelmíntico no ML y/u otros componentes beneficiosos;

y en donde está presente una goma o alginato, o ambos;

y en donde pueden estar presentes agentes quelantes, estabilizantes etc.;

y en donde el contenido total de concentrado del recipiente del concentrado es para dilución antes de la administración a los animales.

Preferiblemente el concentrado es líquido.

Preferiblemente el concentrado está libre de disolvente pirrolidona y/o está libre de disolvente acetato de glicerilo.

- 5 Se dan a conocer tanto las formulaciones altas en goma como las bajas en goma, estando las bajas en goma por debajo del 5 % p/p y las altas en goma en el 5 % p/p (por ejemplo, 5-20 % p/p). La goma puede ser xantana. Se pueden usar alginatos de diferentes grados de viscosidad.

Preferiblemente la goma proporciona una mezcla tixotrópica cuando se diluye.

- 10 Otra posibilidad es una formulación líquida o en gel envasada y estable al almacenamiento (por ejemplo, un concentrado líquido o concentrado en gel) de al menos un ingrediente activo antihelmíntico ML para dilución en un diluyente, para proporcionar una composición administrable, antes de la administración (oralmente, como una unción dorsal continua (*pour on*) y/o como una pulverización o baño) a una especie de animales de destino:

en donde el o los ingredientes activos antihelmínticos ML son al menos sustancialmente estables en su entorno de líquido o gel concentrado.

- 15 El ingrediente o ingredientes activos ML pueden ser más estables en el concentrado que lo serían si ya estuvieran diluidos con el diluyente o diluyentes previstos, incluso se pueden mezclar fácilmente con dicho diluyente antes de la administración.

Preferiblemente la formulación es para un diluyente seleccionado (incluye una variedad de diluyentes) y la formulación es o incluye:

- 20 (i) al menos un ingrediente activo ML,
(ii) un disolvente orgánico o disolventes orgánicos en los que el ingrediente o ingredientes activos ML son estables, y
(iii) al menos un agente de suspensión, gracias al cual será suspendido, en el diluyente o diluyentes seleccionados, el al menos un ingrediente activo ML, como un precipitado o como una microemulsión.

- 25 La formulación es idealmente al menos casi totalmente no acuosa.

Preferiblemente donde el diluyente es, o va a ser, agua o una composición acuosa.

Preferiblemente dicho disolvente es miscible con agua.

En otras realizaciones el diluyente es, o va a ser, un vehículo orgánico tal como uno o más aceites vegetales (por ejemplo, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de maíz, etc.)

- 30 Preferiblemente dicho disolvente es aceite vegetal miscible.

Preferiblemente el ingrediente activo ML se selecciona del grupo que consiste en avermectinas y milbemicinas, por ejemplo, más preferiblemente es uno o más de abamectina, moxidectina, doramectina, ivermectina, emamectina.

Preferiblemente el concentrado está libre de disolvente pirrolidona y/o está libre de disolvente acetato de glicerilo.

- 35 También se da a conocer un concentrado líquido estable en un recipiente o paquete y destinado a la dilución acuosa para una forma de administración o dosificación de un antihelmíntico, y el concentrado comprende o incluye

al menos un ingrediente activo antihelmíntico ML,

un disolvente orgánico del ingrediente o ingredientes activos ML, y

un agente de suspensión capaz de suspender el ingrediente o ingredientes activos ML en el diluyente o diluyentes acuosos (incluso si es agua en lugar de una composición acuosa);

- 40 y opcionalmente un conservante;

y opcionalmente un agente antiespuma para reducir la espuma en las diluciones acuosas,

y opcionalmente un agente espesante.

El alcohol bencílico es un conservante preferido.

Polisorbato80™ es un agente tensioactivo/antiespuma preferido. El laurilsulfato de sodio es otra opción. También puede estar presente una cera fundida.

El dióxido de silicio de pirólisis es un agente de construcción preferido.

Preferiblemente el concentrado está libre de disolvente pirrolidona y/o está libre de disolvente acetato de glicerilo.

- 5 Otra opción es un concentrado líquido estable en un recipiente o paquete y destinado a dilución no acuosa para una forma de administración o dosificación de un antihelmíntico, y el concentrado comprende o incluye

al menos un ingrediente activo antihelmíntico ML,

un disolvente orgánico del ingrediente o ingredientes activos ML, y

un agente de suspensión capaz de suspender el ingrediente o ingredientes activos ML en los diluyentes no acuosos.

- 10 Preferiblemente el disolvente es uno o más éteres de glicol, y/o uno o más éteres cíclicos.

Un disolvente preferido es glicerol formal, propilenglicol o glicerol formal y propilenglicol. Otra opción de disolvente miscible con agua (sólo o con algún otro) es la glicerina.

Un disolvente particularmente preferido es glicerol formal.

- 15 Un agente de suspensión preferido para un diluyente no acuoso (por ejemplo, un aceite vegetal) es como se ha mencionado antes.

Preferiblemente el concentrado está libre de disolvente pirrolidona y/o está libre de disolvente acetato de glicerilo.

Otra opción más es un concentrado líquido en la forma de una solución, y la solución tiene

(a) al menos un ingrediente activo ML

(b) al menos un disolvente orgánico en el cual el ingrediente o ingredientes activos ML son estables, y

- 20 (c) al menos una goma como agente de suspensión, por el cual será suspendido o será dispersado (por ejemplo, como una emulsión) en agua o en una composición acuosa con la que es adecuado para dilución, el al menos un ingrediente activo ML, como un precipitado, y la suspensión, dispersión o emulsión acuosa es adecuada para administración a un animal oralmente, como una formulación para unción dorsal continua (*pour-on*) o como una formulación para pulverización o baño.

- 25 Las microemulsiones son preferidas como una unción dorsal continua (*pour-on*).

Opcionalmente el concentrado líquido incluye un éter glicólico o un éter cíclico como solubilizante y/o estabilizante, o al menos uno de dichos disolventes orgánicos.

Un disolvente preferido es glicerol formal, propilenglicol o glicerol formal y propilenglicol.

- 30 Preferiblemente dicho ingrediente activo ML es uno o más de una abamectina, moxidectina, doramectina, ivermectina, emamectina etc.

Preferiblemente dicho disolvente es uno o más de éter glicólico y/o éter cíclico. El disolvente es preferiblemente glicerol formal.

Preferiblemente el concentrado líquido incluye un agente antiespuma.

Preferiblemente también están presentes un conservante y un agente espesante.

- 35 Un conservante preferido es alcohol bencílico también capaz de actuar como un co-disolvente.

Un agente espesante preferido es dióxido de silicio de pirólisis.

Un agente de suspensión preferido para un diluyente no acuoso (por ejemplo, un aceite vegetal) es como se ha mencionado antes.

Preferiblemente el concentrado está libre de disolvente pirrolidona y/o está libre de disolvente acetato de glicerilo.

- 40 Se prevé, en un recipiente, un concentrado líquido que es una formulación como se ha definido previamente, y asociado con instrucciones sobre la dilución antes de la administración a un animal.

Se prevé una preparación en la granja para administración a un animal, siendo la preparación una suspensión acuosa de partículas de antihelmíntico ML derivada de un concentrado no acuoso después de su dilución acuosa, no

teniendo presente el concentrado necesariamente (y preferiblemente no teniendo) el antihelmíntico ML en forma de partículas.

Preferiblemente una goma suspende las partículas, siendo derivada la goma del concentrado.

Preferiblemente la administración va a ser por cualquiera de las vías descritas en la presente memoria.

5 Se da a conocer también una preparación en la granja como se ha dicho antes, que incluye otros componentes añadidos en una forma sustancialmente seca.

Se da a conocer también una preparación antihelmíntica en la granja preparada por dilución de un concentrado en una forma líquida o de gel de al menos un ingrediente activo antihelmíntico ML.

10 En otro aspecto la divulgación es un webcast, website, blog, volante, folleto, hoja de datos u otros materiales (sobre sustrato) que proporcionan o aumentan la capacidad o virtud de los gránulos y/o de los gránulos y polvos y/o del concentrado o concentrados líquidos y/o semisólidos y/o de un aparato de dispensación con respecto a la administración de uno o más agentes beneficiosos (por ejemplo, para un tipo de especie animal de destino).

15 Como se usa en la presente memoria "diluyente", "diluyentes seleccionados", etc. preferiblemente (pero no necesariamente) se refiere a un diluyente con el cual es miscible el contenido líquido del gránulo o gránulos concentrados.

Como se usa en la presente memoria "LEV" significa un levamisol y "BZ" significa un benzimidazol.

Como se usa en la presente memoria "semisólido" contempla formas gelificadas u otras similares, como una masa sea veritable o no, que sean capaces de ser diluidas con el tipo de diluyente seleccionado.

20 Como se usa en la presente memoria "en la granja" o el equivalente puede significar en cercana proximidad de tiempo para la utilización con los animales, por ejemplo, un veterinario puede diluir una selección de adaptación individualizada de concentrados, gránulos y/o polvos para un granjero.

La referencia a "animales" incluye preferiblemente cualquier animal adecuado, de sangre caliente o no, de granja, doméstico, de compañía u otros (rumiante o distinto y puede incluir peces).

25 La referencia a "agente o agentes beneficiosos" incluye, pero no se limita a elementos trazas y vitaminas. Puede incluir agentes anti-hinchamiento, ayudantes de la digestión, promotores de crecimiento, etc.

Como se usa en la presente memoria término "y/o" significa "y" u "o", o ambos.

Como se usa en la presente memoria "(s)" después de un nombre significa la forma plural y/o la forma singular del nombre.

30 La referencia a "animal(s)" preferiblemente incluye cualquier animal adecuado de sangre caliente, rumiante o distinto.

La referencia a "agente o agentes beneficiosos" incluye, pero no se limita a elementos trazas y vitaminas. Puede incluir agentes anti-hinchamiento, ayudantes de la digestión, promotores de crecimiento, etc.

35 El término "que comprende" como se usa en esta memoria descriptiva significa "que consiste al menos en parte en". Cuando se interpretan en esta memoria descriptiva afirmaciones que incluyen ese término, las características, prologadas por ese término en cada afirmación, necesitan estar todas presentes, pero también pueden estar presentes otras características. Términos relacionados tales como "comprender" y "comprendido" se deben interpretar de la misma manera.

40 Se pretende que la referencia a un intervalo de números descritos en la presente memoria (por ejemplo, 1 a 10) incorpore también la referencia a todos los números racionales dentro de ese intervalo (por ejemplo, 1, 1,1, 2, 3, 3,9, 4, 5, 6, 6,5, 7, 8, 9 y 10) y también cualquier intervalo de números racionales dentro de ese intervalo (por ejemplo, 2 a 8, 1,5 a 5,5 y 3,1 a 4,7).

45 En esta memoria descriptiva cuando se hace referencia a especificaciones de patentes, otros documentos externos, u otras fuentes de información, esto tiene generalmente el propósito de proporcionar un contexto para exponer las características de la invención. A menos que se indique específicamente otra cosa, la referencia a tales documentos externos no se debe considerar como una admisión de que tales documentos, o tales fuentes de información, en ninguna jurisdicción, son antecedentes de la técnica, o forman parte del conocimiento general común de la técnica.

Las formas preferidas de la presente invención se describirán ahora con referencia a los dibujos adjuntos y/o los dibujos adjuntos.

Breve descripción de los dibujos

La invención se describirá ahora a modo de ejemplo solamente y con referencia a los dibujos en los que:

5 **La Figura 1** es uno de varios diagramas de flujo capaces de producir gránulos como se ha descrito, y tal formulación es ejemplificada más adelante (la Solución de Granulación 1 NB puede incluir o no un fármaco, antihelmíntico y/o un agente o agentes beneficiosos).

La Figura 2 muestra la estabilidad de la formulación del Ejemplo 6 a lo largo del tiempo en meses (M) y las temperaturas se muestran en (C).

La Figura 3 muestra la estabilidad de un concentrado como en el Ejemplo 7 en un envase típico que es a modo de ejemplo de papel de aluminio (pero podría ser una bolsa de plástico), frasco, por ejemplo, de HOPE u otro).

10 **La Figura 4** muestra la estabilidad de un concentrado como en el Ejemplo 9.

La Figura 5 muestra la estabilidad de un concentrado como en el Ejemplo 10, y

La Figura 6 muestra la estabilidad de un concentrado del Ejemplo 11.

La Figura 7 es uno de varios diagramas de flujo capaces de producir un concentrado líquido como se ha descrito, y tal formulación es ejemplificada, a modo de ejemplo, por el Ejemplo 12 más adelante.

15 **La Figura 8** muestra la estabilidad de un concentrado como en el Ejemplo 12 en un frasco típico (a modo de ejemplo, un frasco de vidrio o de plástico (HDPE u otro)),

La Figura 9 muestra la estabilidad de un concentrado como en el Ejemplo 13 en un recipiente típico.

Descripción detallada de la invención

La invención se define por las reivindicaciones.

20 La presente invención reconoce que para muchos fines los productos de salud animal se suministran en formulaciones que tienen más del 80 % de agua u otro diluyente.

25 La presente invención reconoce la ventaja de ser derivada para muchas situaciones en las que se tienen que administrar o autoadministrar ("administrar") antihelmínticos y/o agentes beneficiosos a un animal (animales de sangre caliente o no de granja, animales de compañía, peces, etc.) para dar a conocer una plataforma que obvia la necesidad de la provisión desde la fabricación hasta el usuario final de agua innecesaria y/o de otros vehículos líquidos.

30 La presente invención reconoce además o en cambio, que para algunos agentes beneficiosos, hay ventajas puesto que los costes de transporte, almacenaje e inventario se ven afectados por tener agentes beneficiosos proporcionados en una forma capaz de ser fácilmente asociada con agua u otro diluyente (sin necesidad de un equipo de mezclado especializado) antes de la administración a un animal.

En muchos casos hay agentes individuales o combinaciones de agentes beneficiosos que se pueden mantener ventajosamente en asociación en proporciones al menos sustancialmente fijas sin la inestabilidad que se encuentra a veces en las formulaciones líquidas.

35 A modo de ejemplo, la presente invención reconoce cómo una combinación o combinaciones de ingredientes activos antihelmínticos se pueden combinar en un producto granular (ya sea en cada gránulo individual o en mezclas de diferentes gránulos) de forma ventajosa (o tanto en forma de gránulos como de polvo) con respecto a las ventajas expuestas, así como que no son significativamente perjudiciales para el uso final y/o para la estabilidad durante el almacenaje. De hecho, para algunas de tales formulaciones, preferiblemente en una forma granular simple o compleja, hay ventajas de estabilidad sobre la que tienen uno o más de los ingredientes activos en una formulación líquida simple.

40 Dichos ingredientes activos antihelmínticos únicos o combinados (granulado, granulado y polvo, y/o concentrado líquido) se pueden asociar directa o indirectamente con suplementos minerales y vitaminas ya sea en el propio gránulo y/o en formas concentradas auxiliares para ser asociadas con el ingrediente o ingredientes activos antihelmínticos cuando van aguas abajo (por ejemplo, con el granjero) en una formulación de administración o dosificación líquida.

45 Se han considerado varios ingredientes activos antihelmínticos para uso en la tecnología de plataforma de la presente divulgación, y estos incluyen a modo de ejemplo, benzimidazol o benzimidazoles en forma granulada tipificados por oxfendazol, albendazol, etc. y levamisol o levamisoles tipificados por sus variaciones incluyendo levamisol, levamisol HCl base o cualquiera de sus sales.

50 Praziquantel y las ML son otra posibilidad.

Ingredientes activos antihelmínticos típicos que se prestan para un concentrado líquido son las avermectinas y milbemicinas (por ejemplo, abamectina, ivermectina, etc.).

Los agentes beneficiosos considerados con respecto a la tecnología de plataforma y aspectos relacionados de la presente invención incluyen suplementos minerales, vitaminas, etc.

5 Las especies de destino incluyen animales de granja o no de granja, animales domésticos o de compañía (por ejemplo, ganado vacuno, ovejas, caballos, ciervos, cerdos, perros, gatos, peces etc.). La invención es preferiblemente para uso con rumiantes de destino que están en una granja donde cantidades importantes se pueden diluir para administración en serie a los animales. Esto hace posible la adaptación individualizada a la granja de agentes beneficiosos en una mezcla líquida (preferiblemente acuosa) preparada inmediatamente o algo antes de la administración.

Tales agentes beneficiosos preferiblemente incluyen adiciones de elementos trazas (por ejemplo, selenio, magnesio, cobalto, zinc, yodo, etc.) y/o vitaminas o precursores de vitaminas.

Los agentes de suspensión adecuados incluyen uno o más de

- gomas (tales como goma xantana, guar, gellan, etc.)
- 15 – dióxidos de silicio de pirólisis o coloidales (por ejemplo, AEROSIL R972®, AEROSIL 200 mallas, etc.)
- THIXCIN R (una cera de ricino no higroscópica derivada de aceite de ricino).

Un agente de suspensión muy preferido es la goma xantana particulada bien en mezcla seca para ser granulada por cualquier procedimiento o bien en la mezcla seca y/o en el fluido de granulación de un procedimiento de granulación de lecho fluidizado.

20 Dichos agentes beneficiosos pueden incluir o ser añadidos utilizando adiciones de concentrado líquido antihelmíntico.

La preparación de gránulos con ingrediente activo antihelmíntico dual y con una fuente de cobalto y selenio como agentes beneficiosos adicionales se puede realizar como en la Figura 1 que muestra un procedimiento de granulación por pulverización superior en lecho fluidizado utilizando dos pulverizaciones en serie.

25 Se alimenta al lecho fluidizado una corriente de sólidos de benzimidazol(s) ("BZ") en forma de partículas, un levamisol ("LEV"), una fuente de cobalto ("Cobalto") y goma xantana ("XG").

En primer lugar, se pulveriza una solución de granulación de Tween 80 y alcohol bencílico ("BA"). Esta puede tener o no algún ingrediente activo disuelto total o parcialmente. En segundo lugar, una solución de granulación de un tampón y una fuente de selenio (NaSe).

30 Esto lleva después a que los gránulos sean formados y secados antes de tamizarlos y empaquetarlos por ejemplo en bolsas de plástico, aluminio o similares, recipientes, etc.

Los aplicadores adecuados para administrar la composición de liberación son aquellos disponibles de N J Phillips Pty Limited, Instrument Supplies Ltd, Simcrotech Ltd and PrimaTech Ltd. Son particularmente preferidos los aplicadores incluidos en el paquete de N J Phillips Pty Limited (por ejemplo, con paquetes de 2,5 litros) y una capacidad de dosificación variable.

35 Los gránulos impregnados de líquido pueden ser opcionalmente uno de los siguientes:

- Puede ser una mezcla de un tensioactivo líquido y un conservante líquido (por ejemplo, polisorbato 80 y alcohol bencílico)
- 40 • Puede ser una mezcla de uno o más tensioactivos líquidos + disolvente (normalmente del tipo miscible en agua, pero sin limitarse a ellos, por ejemplo, glicerol formal, propilenglicol) + un conservante líquido o sólido.

Normalmente por debajo del 10 % p/p se consideran gránulos con bajo contenido en líquido y por encima del 10 % p/p se consideran gránulos con alto contenido en líquido. Los líquidos se han descrito anteriormente. Normalmente estos gránulos impregnados de líquido contienen un fármaco o fármacos orgánicos potentes solubles, por ejemplo, abamectina sin limitarse a las ML puede ser cualquier fármaco orgánico, agente químico beneficioso.

45 Los fármacos pueden estar solubilizados o parcialmente solubilizados (lo que reduce el tamaño de partícula del fármaco).

El objetivo de la impregnación de los gránulos es hacer que los gránulos funcionen como un líquido y como un sólido. La parte líquida después de ponerse en contacto con el medio de reconstitución o bien precipita el fármaco

como una suspensión fina o bien puede formar una microemulsión o incluso una emulsión grosera (esto es, termodinámicamente inestable).

La adición de componentes miscibles en agua puede bajar el punto de congelación de la formulación reconstituida si se va a usar el agua como medio reconstituyente.

5 **1. Gránulos multiactivos**

En algunas realizaciones la divulgación consiste en gránulos antihelmínticos (preferiblemente de homogeneidad sustancial a pesar de que todavía se puedan poner de manifiesto partículas anteriores en parte de los gránulos) capaces de ser asociados (por ejemplo, por dispersión) con agua o con una composición acuosa para proporcionar una composición líquida [preferiblemente tixotrópica o pseudoplástica] capaz de ser administrada (por ejemplo, administrada mecánicamente, o capaz de ser autoadministrada), a un animal o animales, siendo los gránulos compuestos de, o derivados de, al menos

- (a) de aproximadamente 1 a aproximadamente 70 % p/p de al menos un ingrediente activo antihelmíntico en forma de partículas
- (b) de aproximadamente 0 a aproximadamente 20 % p/p de al menos un agente beneficioso en forma de partículas
- (c) de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 % p/p de un tixótropo en forma de partículas, un modificador reológico en forma de partículas y/o una goma.

En otra realización la composición es, o se formula como, gránulos antihelmínticos, preferiblemente de homogeneidad sustancial a pesar de que todavía se puedan poner de manifiesto partículas anteriores en parte de los gránulos, que son capaces de ser asociados (por ejemplo, por dispersión) con agua o con una composición acuosa para proporcionar una composición líquida capaz de ser administrada (por ejemplo, administrada mecánicamente, o capaz de ser autoadministrada), a un animal o animales, siendo los gránulos compuestos de, o derivados de, al menos

- (a) de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 % p/p de al menos un ingrediente activo antihelmíntico en forma de partículas
- (b) de aproximadamente 0 a aproximadamente 20 % p/p de al menos un agente beneficioso en forma de partículas
- (c) de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 % p/p de un tixótropo en forma de partículas, un modificador reológico en forma de partículas y/o una goma. Preferiblemente la composición es tixotrópica o pseudoplástica.

En otra realización la composición es un producto granulado capaz de dilución hasta una forma de composición de administración a la cual también pueden haber sido, son o van a ser añadidos otro u otros ingredientes activos y/o un agente o agentes beneficiosos, siendo el producto

- (a) producido sustancialmente como se describe en la presente memoria o de forma análoga a la misma, o
- (b) sustancialmente como se define o ejemplifica en la presente memoria, o de forma análoga a la misma, o
- (c) que tiene un contenido combinado administrable de ingrediente o ingredientes activos antihelmínticos después de la aglomeración o granulación de las partículas de al menos 30 % p/p (y preferiblemente más alto).

En otra realización la composición es una composición acuosa para dosificación oral que presenta uno o ambos de los siguientes:

- (a) al menos uno o dos ingredientes activos antihelmínticos derivados de un paquete de gránulos de dichos ingredientes activos, y
- (b) al menos un ingrediente activo antihelmíntico derivado de un recipiente de un concentrado líquido o semisólido de dicho ingrediente activo antihelmíntico.

Los gránulos antihelmínticos preferidos incluyen los que se pueden asociar con agua o con una composición acuosa para proporcionar una composición líquida capaz de ser administrada (administrada mecánicamente, o capaz de ser autoadministrada), a un animal o animales, siendo los gránulos al menos

- (a) de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 % p/p de al menos un ingrediente activo antihelmíntico, y
- (b) de aproximadamente 0 a aproximadamente 20 % p/p de al menos un agente beneficioso, y

(c) de hasta aproximadamente 80 % p/p de otra inclusión o inclusiones.

En otra realización la composición consiste en gránulos, o una mezcla de gránulos, que tienen uno o más benzimidazoles, un levamisol, o ambos, en gránulos individuales

en donde los gránulos pueden liberar en el agua diluyente o en una composición acuosa diluyente

- 5
- (a) partículas de dicho al menos un benzimidazol, y
 - (b) suficiente agente o agentes de suspensión para mantener las partículas de benzimidazol con una homogeneidad sustancial.

En otra realización la composición consiste en gránulos antihelmínticos que se pueden asociar con agua o con una composición acuosa para proporcionar una composición líquida capaz de ser administrada (administrada mecánicamente, o capaz de ser autoadministrada), a un animal o animales, siendo los gránulos al menos

- 10
- (a) de 1 a 30 % p/p de al menos un ingrediente activo antihelmíntico,
 - (b) de 0 a 20 % p/p de al menos un agente beneficioso, y
 - (c) de hasta 80 % p/p de otra inclusión o inclusiones.

15 En otra realización los gránulos antihelmínticos tienen al menos tanto algo de contenido líquido como contenido de antihelmíntico y tienen la posibilidad de ser convertidos para administración al animal transportados en líquido con un diluyente.

20 En algunas realizaciones la divulgación es, como una fuente que se puede diluir de al menos un ingrediente activo antihelmíntico, gránulos de al menos un agente antihelmíntico (preferiblemente dos, pero opcionalmente tres o más) que tienen opcionalmente inclusiones de otros agentes beneficiosos, o que están en mezcla con una o más fuentes en polvo y/o granulado de otro agente (por ejemplo, antihelmíntico, beneficioso u otro); en donde se aplican una o más de las siguientes condiciones

- está presente un benzimidazol,
- está presente un levamisol
- está presente un antihelmíntico ML
- 25 ▪ está presente una goma u otro agente eficaz de suspensión de partículas en dilución acuosa
- se puede crear una suspensión al menos sustancialmente homogénea de al menos un agente antihelmíntico con la dilución acuosa
- se puede crear una composición diluida al menos sustancialmente homogénea por dilución no acuosa (por ejemplo, con un aceite, alcohol y/o glicol adecuado).
- 30 ▪ está presente una fuente particulada de uno o más minerales
- están presentes partículas de selenio
- el agua está ausente o está presente en los gránulos por debajo del 3 % p/p de los gránulos
- un líquido distinto del agua de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 % p/p (preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 % p/p)
- 35 ▪ una inclusión de los gránulos ha sido microencapsulada
- está presente un tensioactivo aniónico en los gránulos
- los gránulos, o los gránulos y otro material en polvo y/o granulado, se empaqueta hasta un volumen de aproximadamente 100 a aproximadamente 600 ml (más preferiblemente de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 ml).

40 En algunas realizaciones la divulgación son gránulos antihelmínticos o una mezcla de gránulos antihelmínticos para proporcionar un ingrediente activo benzimidazol o ambos un ingrediente activo benzimidazol y un ingrediente activo levamisol, teniendo los gránulos un agente de suspensión para al menos la mayor parte del contenido de benzimidazol siempre y cuando sean liberados en el agua o en un diluyente acuoso, y opcionalmente con otras inclusiones; en donde todos o algunos de los gránulos tienen un contenido de ingrediente activo antihelmíntico de

45 aproximadamente 20 a aproximadamente 80 % p/p.

En algunas realizaciones la divulgación son gránulos antihelmínticos que tienen un contenido de antihelmíntico (ya sea de uno o más ingredientes activos antihelmínticos) de al menos aproximadamente 30 % p/p y que han sido formados por un procedimiento de granulación en el cual uno o más ingredientes activos antihelmínticos han sido presentados como materiales de partida en forma de partículas;

5 en donde el procedimiento de granulación ha incluido al menos un agente de suspensión;

y en donde, en la dilución de salida antes de la administración a un animal de sangre caliente, el agente de suspensión suspenderá las partículas de al menos un gránulo que incluye el ingrediente activo antihelmíntico.

10 Sin querer limitarse a una teoría, los ingredientes activos antihelmínticos en un gránulo o una mezcla de ingredientes activos antihelmínticos en un gránulo, donde la matriz del gránulo o gránulos incluye materiales portadores (que pueden ser otro u otros agentes beneficiosos) no conduce a la inestabilidad química y/o física del ingrediente o ingredientes activos antihelmínticos, reduce la interfaz dentro del gránulo y/o gránulo a gránulo de los diferentes ingredientes activos antihelmínticos. Similarmente donde un paquete (por ejemplo, una bolsa) puede contener al menos un tipo de gránulos ya sea con o sin cualquier otro contenido en forma de partículas (por ejemplo, ingrediente activo antihelmíntico en polvo, vitaminas, minerales, etc.).

15 Para el benzimidazol y el levamisol se puede usar en la matriz un agente de suspensión tal como una goma. Asimismo, otras inclusiones que pueden conducir a la realización post dilución con un diluyente seleccionado o no seleccionado, y/o anterior a la dilución con un diluyente seleccionado o no seleccionado, y/o liberar otros agentes beneficiosos al receptor o receptores. Por ejemplo, un agente de suspensión adecuado en un diluyente que es no acuoso tal como aceite de ricino o aceite de soja u otro aceite espeso. Por ejemplo, un agente de suspensión
20 adecuado para dilución acuosa.

En algunas realizaciones los gránulos permanecen estables durante al menos un mes.

En algunas realizaciones los gránulos permanecen estables durante al menos 2, 3, 4, 5, o 6 meses.

En algunas realizaciones el gránulo comprende de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 % de imidazotiazoles.

25 En algunas realizaciones el gránulo comprende de aproximadamente 15 a aproximadamente 50 % de benzimidazol.

En algunas realizaciones el gránulo comprende de aproximadamente 10 a aproximadamente 25 % de praziquantel.

En algunas realizaciones el gránulo comprende de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 10 % de lactona macrocíclica.

30 En algunas realizaciones los benzimidazoles se seleccionan entre uno o más de oxfendazol, albendazol, fenbendazol, mebendazol, flubendazol, oxibendazol, triclabendazol, netobimina, tiabendazol, y febantel.

En algunas realizaciones la salicilanilida se selecciona entre uno o más de closantal, brotiana, clioxanida, niclosamida, oxiclozanida, rafoxanida, bitionol, disofenol, hexaclorofeno, nitroxinil, diamfenetid, y niclofolan meniclofolo.

35 En algunas realizaciones los imidazotiazoles se seleccionan entre uno o más de levamisol HCl, levamisol base, pirantel pamoato, butamisol, y tetramisol.

En algunas realizaciones las lactonas macrocíclicas se seleccionan entre uno o más de abamectina, avermectina, moxidectina, doramectina, ivermectina, emamectina, eprinomectina, selamectina, milbemicina, y cidectina.

2. Administración líquida estable

40 En algunas realizaciones la divulgación es una aglomeración de partículas de benzimidazol y levamisol sin ninguna disolución sustancial o completa de cualquier especie de partículas y en la presencia de un agente de suspensión eficaz

(a) en la dilución con agua o con una composición acuosa para suspender las partículas de benzimidazol desprendidas, o

45 (b) en la dilución con un disolvente para el benzimidazol, para suspender las partículas de levamisol desprendidas, o

(c) en la dilución con un líquido orgánico para suspender todas las partículas desprendidas en ese líquido orgánico.

Preferiblemente, si es el caso de (a), el agente de suspensión es una goma tal como goma xantana.

Si es (b) o (c), preferiblemente en la dilución está presente un alcohol, o, más preferiblemente en la dilución está presente un aceite vegetal.

5 En algunas realizaciones los paquetes de gránulos o de gránulos y polvo se vacían para dilución en un reservorio de dilución del sistema de administración hasta un volumen del reservorio del sistema de administración. Del mismo modo cualquier concentrado líquido o semisólido.

En algunas realizaciones la divulgación es una composición de administración líquida de antihelmíntico que tiene partículas de BZ derivadas de gránulos de al menos un ingrediente activo BZ o tanto de al menos un ingrediente activo BZ como de un ingrediente activo LEV suspendidas en un vehículo acuoso o en agua, siendo derivado el agente de suspensión al menos en parte de los gránulos.

10 En algunas realizaciones la composición incluye también un ingrediente activo ML hecho disponible para el resto de la composición de administración líquida a partir de un concentrado líquido del ingrediente activo ML.

En algunas realizaciones el concentrado líquido tiene el ingrediente activo ML soportado (al menos en parte) en un líquido orgánico o en líquidos orgánicos.

3. Método de fabricación de gránulos

15 En algunas realizaciones se han preparado los gránulos para dilución acuosa y/o no acuosa para fines de administración oral, por un procedimiento en donde:

1. se proporciona un agente antihelmíntico en forma de partículas o agentes antihelmínticos en forma de partículas (y opcionalmente uno o más de otros agentes beneficiosos en forma de partículas) y al menos un agente de suspensión en forma de partículas y/o un modificador reológico y/o una goma, en un lecho fluidizado, y
- 20 2. una o más composiciones líquidas que se añaden a los sólidos en el lecho fluidizado para proporcionar los gránulos resultantes.

25 **Tipo polvo:** Se mezcla el fármaco o fármacos (fármacos voluminosos) en cualquier mezclador adecuado con los otros ingredientes. En algunos casos se podría hacer la mezcla en un mezclador de alto cizallamiento o en un molino de bolas. Los polvos pueden ser compactados es decir granulados en seco si surgen problemas de flujo.

Tipo gránulo: Se granulará una mezcla seca de polvos utilizando uno o más fluidos de granulación. En algunos casos se pueden usar los polvos molidos en molino de bolas para granulación en un granulador húmedo/seco.

30 **Tipo híbrido:** Parte de la formulación puede ser granulada (en húmedo o en seco) y parte de ella puede ser mezclada en un mezclador adecuado. Esencialmente es una mezcla de los otros dos tipos indicados antes. Esto ayuda a evitar la granulación completa de un lote ahorrando en los costes del procedimiento.

Otros casos especiales: Si fuera necesario se pueden cargar microcápsulas o pelets en la plataforma de gránulos. En estas circunstancias se aplican procedimientos relevantes.

Nota: La elección del procedimiento dependerá del tipo de formulación.

Notas de presentación de la formulación

35 La formulación final en gránulos o en polvo se puede vender como paquetes de bolsas o se puede vender como cápsulas. El kit contendrá elementos tales como pistolas de pulverización / sistemas de administración de cápsulas por ejemplo pistolas de cápsulas. Los fármacos incompatibles se pueden empaquetar por separado en bolsas.

Paquete de bolsas (Producto líquido): Los gránulos/polvos etc. descritos hasta ahora se pueden dispensar en una o más bolsas. Las siguientes son algunas de las opciones, pero no exhaustivas.

40 **Tipo cápsulas:** Los gránulos/polvos se pueden llenar en cápsulas duras que pueden contener o no fármaco. Ellas pueden incluir productos químicos que mejoran el sabor.

De hecho, se pueden añadir a los gránulos y/o polvos de la invención productos químicos que mejoren el sabor.

45 Un concentrado líquido típico preferido de antihelmíntico particularmente adecuado para dilución en agua o dilución acuosa para uso en una composición administrable para introducción directa en la boca del animal o para reducir la dilución para administración como una composición para unción dorsal continua (*pour on*) puede tener o incluir:

Preferencia	Funcionalidad	Cantidad (p/p)
Abamectina	ingrediente activo antihelmíntico	1-20 % preferiblemente de 2-8 %
Glicerol formal	disolvente orgánico	4-85 % preferiblemente de 20-85 % más preferiblemente de 50-85 %
Goma xantana	agente de suspensión, modificador de reología y/o goma	0,1-20 % preferiblemente menos de 5 % preferiblemente de 5-20 %
Alcohol bencílico	agente antimicrobiano/co-disolvente	0-10 % preferiblemente de 0,1-6 %
Polisorbato 80	tensioactivo/ agente antiespuma	0-8 % preferiblemente 0,1-5 %

Las formulaciones bajas en goma tienen preferiblemente un 5 % p/p o por debajo y las formulaciones altas en goma tienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 % p/p.

- 5 La goma puede ser goma xantana. Asimismo, o en su lugar se pueden usar alginatos de diferentes grados de viscosidad.
- El levamisol base puede ser añadido por el fabricante o por el granjero antes de la adición. Antes del uso (esto es en la dilución) se puede añadir cualquier forma adecuada de levamisol (por ejemplo, levamisol base, levamisol HCl, etc.) y cualquier BZ adecuado.
- 10 La formulación puede contener una goma que se puede gelificar en agua para formulaciones que se preparan utilizando agua o puede contener espesantes que se espesan en fase oleosa tales como Aerosil 200 o Thixcin R o una combinación de ambos para formulaciones destinadas a ser reconstituidas de modo intercambiable utilizando agua o aceite.
- 15 El contenido líquido del concentrado puede ser o incluir disolventes miscibles en agua (por ejemplo, glicerol formal, propilenglicol, glicerina, etc.). El diluyente o diluyentes no acuosos pueden ser uno o más de estos o un aceite.
- Las formulaciones para introducción directa en la boca (*drench*) se dan preferiblemente a 1 ml por 4 kg de peso corporal o 1 ml por 5 kg de peso corporal para las ovejas.
- 20 Para el ganado vacuno es de 1 ml por 10 kg de peso corporal si es para introducción directa en la boca (*drench*) o 1 ml por 20 kg de peso corporal si es para unción dorsal continua (*pour on*). Por lo tanto, es necesario más cantidad de ingrediente activo en la composición para administración para unción dorsal continua (*pour on*).
- Todas estas son después de dilución con agua o con un diluyente no acuoso.
- El volumen de la dosis para unción dorsal continua (*pour-on*) es preferiblemente un máximo de 1 ml/20 kg en los productos comunes.
- 25 Por ejemplo, aproximadamente 50 a 70 ml del concentrado podrían ser necesarios para preparar un litro de Abamectina para introducción directa en la boca del animal. Una cantidad superior de 150 a 200 ml del concentrado podría ser necesaria para preparar 1 litro para unción dorsal continua (*pour on*).
- Las proporciones variarán dependiendo del fármaco usado.
- Un ejemplo como el producido por el procedimiento de la Figura 7 es el del Ejemplo 0.

En la Figura 7 hay un mezclador de alto cizallamiento utilizado para proporcionar una solución de glicerol formal ("GF"), alcohol bencílico ("BA"), Tween80™ y abamectina ("ABA"). Se añade a esta una mezcla de goma xantana ("XG"), dióxido de silicio coloidal o de pirólisis ("silice"), y el agente antiespuma ("A/foam").

5 Esta mezcla de una solución/suspensión lleva a un concentrado líquido estable en almacenaje en la forma de suspensión, pero con el ingrediente activo ML en solución.

4. Uso de los gránulos

En una realización la divulgación es un método de coadministración de ingredientes activos antihelmínticos a animales de sangre caliente no humanos que comprende

(A) preparar una composición líquida para administración que contiene

- 10 (i) un diluyente,
- (ii) un concentrado líquido o semisólido de un ingrediente activo ML, y
- 15 (iii) (a) material o materiales en polvo y/o granulados que tienen un ingrediente activo LEV, (b) material o materiales en polvo y/o granulados que tienen un ingrediente activo BZ, y/o (c) material o materiales granulados que tienen tanto un ingrediente activo LEV como un ingrediente activo BZ, incluyendo dicho líquido de administración, como consecuencia de la presencia de (ii) y/o de (iii), suficiente agente de suspensión para al menos un ingrediente activo en forma de partículas procedente de (ii) y/o de (iii) en la composición líquida de administración para asegurar una consistencia dispersa, y

(B) administrar dicha composición de administración líquida en una cantidad de dosificación para cada uno de dichos animales.

20 En una realización la divulgación es un método para tratar a un animal que comprende o incluye, en cualquier orden (A (i) a A (iv)):

25 (A) (i) proporcionar o tomar al menos un volumen de gránulos antihelmínticos [preferiblemente de homogeneidad sustancial] capaces de ser asociados (por ejemplo, por dispersión) con agua o con una composición acuosa o con un líquido no acuoso o sistema líquido para proporcionar una composición líquida (preferiblemente tixotrópica o pseudoplástica) que contiene uno o más ingredientes activos antihelmínticos,

(opcionalmente (ii) proporcionar o tomar un concentrado líquido de al menos una avermectina y/o al menos una milbemicina),

(iii) proporcionar o tomar un volumen de agua y/o de una composición acuosa, y/o de un líquido no acuoso y/o de un sistema líquido, y

30 (iv) proporcionar o tomar un aparato capaz de administrar una composición líquida (preferiblemente tixotrópica) a dicho animal; y

(B) asociar en cualquier orden (i) y (iii) o (i), (ii) y (iii), ya sea en el aparato de A(iv) o no; y

(C) utilizar el aparato de A(iv) para administrar la composición acuosa (preferiblemente tixotrópica o pseudoplástica) y/o la composición no acuosa que resulta de (B) a dicho animal.

35 En una realización la divulgación es un método para tratar oralmente a un animal que comprende o incluye, en cualquier orden (A (i) a A (iii)):

(A) (i) proporcionar o tomar al menos un volumen de gránulos que contienen al menos un agente beneficioso capaz de ser dispersado en agua o en una composición acuosa para proporcionar una dispersión líquida de al menos homogeneidad sustancial,

40 (ii) proporcionar o tomar un volumen de agua y/o de una composición acuosa, y

(iii) proporcionar o tomar un aparato capaz de administrar una composición líquida tixotrópica a dicho animal; y

(B) asociar en cualquier orden (i) y (ii), ya sea en el aparato de A(iv) o no; y

(C) utilizar el aparato de A(iii) para administrar oralmente la composición acuosa que resulta de (B) a dicho animal.

45 En una realización la divulgación es un método para administrar una mezcla de ingredientes activos antihelmínticos a un animal que comprende

(A) preparar una composición acuosa para administración

- (i) a partir de una composición granular seca de al menos un ingrediente activo antihelmíntico, o
 - (ii) a partir tanto de una composición seca de al menos un ingrediente activo antihelmíntico como de un concentrado líquido de al menos otro ingrediente activo antihelmíntico, y
- (B) administrar una cantidad eficaz de la composición acuosa de administración al animal.
- 5 En una realización la divulgación es un sistema de dosificación para administración oral a los animales con al menos un agente beneficioso (preferiblemente al menos un ingrediente activo antihelmíntico), requiriendo dicho sistema
- (a) uno o más paquetes de gránulos del agente o agentes beneficiosos, y
 - (b)
 - (ii) un dispositivo para introducción directa en la boca del animal y un recipiente de mezcla, o
- 10 (iii) un dispositivo para introducción directa en la boca del animal que tiene un reservorio de mezcla, cuando uno u otro, o ambos, (A) y/o (B) están en asociación física con instrucciones sobre el uso de el uno o más paquetes
- (A) dicho recipiente de mezcla o dicho reservorio de mezcla con agua o con un vehículo acuoso y/o con un líquido no acuoso o sistema líquido como indican las instrucciones, y
- 15 (B) el dispositivo para introducción directa en la boca del animal para sus cantidades de dosificación fijas o una cantidad de dosificación variable que se puede calibrar,
- (C) liberarán, en uso, una cantidad eficaz del agente o agentes beneficiosos a cada uno de los animales de destino por introducción directa en la boca.
- 20 En una realización la divulgación es un sistema de dosificación para administrar oralmente a los animales ingredientes activos antihelmínticos plurales, comprendiendo o incluyendo dicho sistema
- (A) uno o más paquetes de gránulos y/o gránulos y polvo de al menos un ingrediente activo antihelmíntico, y
 - (B) al menos un recipiente con un ingrediente activo avermectina y/o milbemicina en una forma de concentrado líquido y/o semisólido
 - (C)
- 25 (i) un dispositivo para introducción directa en la boca del animal y un recipiente de mezcla, o
- (ii) un dispositivo para introducción directa en la boca del animal que tiene un reservorio de mezcla,
- cuando uno o más de (A), (B) y/o (C) está en asociación física con instrucciones para uso de
- (a) todo el contenido de uno o más paquetes,
 - (b) todo el contenido de uno o más recipientes,
- 30 (c) el recipiente de mezcla o el reservorio de mezcla con agua o con un vehículo acuoso y/o con un
- (d) líquido no acuoso o un sistema líquido según instrucciones, y
- el dispositivo para introducción directa en la boca del animal para sus cantidades de dosificación fijas o su cantidad variable que se puede calibrar, administrará, en uso, una cantidad eficaz de los agentes antihelmínticos plurales a cada animal de destino por introducción directa en la boca.
- 35 Los gránulos ofrecen la posibilidad de ser mantenidos almacenados para adaptación individualizada a la granja o al veterinario según necesidades de mezclado y valoración.
- Uno o más paquetes y opcionalmente uno o más volúmenes de un concentrado líquido de ML y/u otros contenidos beneficiosos se pueden diluir en una pistola para introducción directa en la boca para administración al animal.
- 40 La presente divulgación incluye el uso de polvos que se pueden diluir, gránulos que se pueden diluir, y concentrados líquidos y/o concentrados semisólidos que se pueden diluir para proporcionar una formulación antihelmíntica multiactiva capaz de administración oral, administración por pulverización y/o administración por unción dorsal continua (*pour on*).

Preferiblemente los paquetes de gránulos o de gránulos y polvo se vacían para dilución a un reservorio de dilución del sistema de administración hasta un volumen del reservorio del sistema de administración. Del mismo modo el concentrado o concentrados líquidos o semisólidos.

- 5 En un kit los paquetes y/o recipientes como cantidades modulares para combinación o no, deben estar provistos de gránulos (ingrediente activo único, ingrediente activo dual, etc. y opcionalmente con elementos trazas y/o vitaminas) y de un concentrado líquido de al menos una ML (opcionalmente con aditivos).

Preferiblemente los paquetes de gránulos o de gránulos y polvo se vacían para dilución a un reservorio de dilución del sistema de administración hasta un volumen del reservorio del sistema de administración. Del mismo modo el concentrado o concentrados líquidos o semisólidos.

- 10 En otro aspecto la divulgación es una pistola para introducción directa en la boca del animal (o aparato similar) que dosifica una composición de administración líquida como se ha definido previamente.

El análisis o la experiencia puede permitir la adaptación individualizada en la granja de cada mezcla de dilución para administración a los animales.

Ejemplos

- 15 1. Formulaciones de polvo de un único ingrediente activo

1.1 (Ejemplo de referencia) Praziquantel

Nombre del ingrediente	% (p/p)
Praziquantel	38,7
Aerosil 200	40,82
SLS (sólido) o polisorbato 80 (líquido) u otro tensioactivo (sólido o líquido)	20,4 (SLS)

El peso de llenado es aproximadamente 50 g/L de formulación. Las cantidades de los adyuvantes se pueden optimizar más tarde. La dosis de administración es 0,2 ml/kg (ovejas).

- 20 En algunas realizaciones se añaden adicionalmente minerales.

Se pueden añadir otros adyuvantes tales como un tampón, agentes de suspensión como goma xantana, goma guar, o alginatos.

La granulación húmeda se puede realizar utilizando soluciones de electrolitos, tampones, y minerales, por lo cual los ingredientes se pulverizan sobre el agente espesante.

- 25 Las formulaciones de ingrediente activo dual (por ejemplo, que incluyen abamectina), pueden incluir también una solución humectante. El agente humectante puede ser un gránulo impregnado con alto o bajo contenido en líquido.

1.2 Triclabendazol

Nombre del ingrediente	% (p/p)
Triclabendazol	62,5
Aerosil 200	25
SLS (sólido) o polisorbato 80 (líquido) u otro tensioactivo	12,5 (SLS)

El peso de llenado es aproximadamente 160 g/L de formulación.

- 30 Se puede llevar a cabo una etapa de molienda en molino de bolas antes del sistema de lecho fluidizado para los fármacos que forman agregados.

En algunas realizaciones si se usa un tensioactivo líquido, tal como polisorbato 80, el tensioactivo permanece en los gránulos.

- 35 La granulación se puede usar para añadir fármacos potentes o agentes beneficiosos (presentes en cantidades por debajo del 5 %) o en general para incorporar materiales (ingredientes de la formulación) muy densos (esto es, más

densos que densidad aparente 1) como sales de metales donde hay un riesgo aparente de segregación ya sea en los gránulos o en el producto reconstituido. La granulación se puede usar también si se percibe un problema de flujo en general o si la formulación tiende a formar grumos durante el almacenaje (haciendo que no se pueda usar fácilmente o que pueda causar dificultades durante la reconstitución).

5 2. Formulaciones en polvo de ingrediente activo dual (bajas en tensioactivo)

2.1 (Ejemplo de referencia) Levamisol y albendazol

Nombre del ingrediente	% (p/p)
Levamisol HCl	35,4
Albendazol	22,12
Cobalto EDTA	15,93
Aerosil 200	17,7
SLS (sólido) o polisorbato 80 (líquido) u otro tensioactivo (puede ser sólido o líquido)	8,8 (SLS)

La composición se reconstituye a 117 g/L y se administra a 0,2 ml/kg.

10 En algunas realizaciones se puede añadir un mineral junto con otros adyuvantes tales como tampones o agentes de suspensión como goma xantana, goma guar, y alginatos.

2.2 Levamisol y praziquantel

Nombre del ingrediente	% (p/p)
Levamisol HCl	37,4
Praziquantel	17,75
Cobalto EDTA	16,8
Aerosil 200	18,7
SLS (sólido) o polisorbato 80 (líquido) u otro tensioactivo (sólido o líquido)	9,35 (SLS)

La composición se reconstituye a 107 g/L y se administra a 0,2 ml/kg.

2.3 Levamisol y triclabendazol

Nombre del ingrediente	% (p/p)
Levamisol HCl	29
Triclabendazol	36,23
Cobalto EDTA	13,04
Aerosil 200	14,4
SLS (sólido) o polisorbato 80 (líquido) u otro tensioactivo	7,2 (SLS)

15

La composición se reconstituye a 138 g/L.

3. Formulaciones de gránulos con ingrediente activo dual (bajas en tensioactivo)

3.1 (Ejemplo de referencia) Levamisol y albendazol

Nombre del ingrediente	% (p/p)
Levamisol HCl	43,20
Albendazol	27,42
Cobalto EDTA	19,2
Goma xantana	3,3
Polisorbato 80 (Otro tensioactivo)	1,6
Selenato de sodio	1,32
Ácido cítrico	3,3
NaOH	0,625
Abamectina	-----
Alcohol bencílico	-----
Dióxido de silicio coloidal	-----

La composición se reconstituye a 91 g/L y se administra a 0,2 ml/Kg.

- 5 Esta formulación es una formulación de ingrediente activo dual que comprende una baja cantidad de tensioactivo polisorbato 80 (por debajo del 10 % es menos), un mineral (selenato de sodio), y un mineral voluminoso (cobalto EDTA). En algunas realizaciones se puede añadir también un conservante. La estabilidad de esta formulación se muestra en la Figura 2.

En algunas realizaciones se realiza la molienda con molino de bolas antes de la carga en el sistema de lecho fluidizado, para los fármacos que forman agregados (por ejemplo, albendazol).

10 3.2 Levamisol y oxfendazol

Nombre del ingrediente	% (p/p)
Levamisol HCl	46,65
Oxfendazol	26,42
Cobalto EDTA	20,4
Goma xantana	1,2
Polisorbato 80 (Otro tensioactivo)	3
Selenato de sodio	1,4
Ácido cítrico	0,9
NaOH	0,2
Abamectina	-----
Alcohol bencílico	-----
Dióxido de silicio coloidal	-----

La composición se reconstituye a 171,5 g/L. Se aplican los mismos comentarios hechos para 3.2. Los datos de estabilidad para esta composición se muestran en la Figura 3.

4. Formulación de gránulos con ingrediente activo dual (tensioactivo alto)

4.1 (Ejemplo de referencia) Levamisol y oxfendazol

Función	Clase de excipiente (% en peso seco)	Ingrediente
Ingredientes activos	Fármacos totales (57,5 %)	Levamisol HCl (36,7 %) & oxfendazol (20,8)
Agente de suspensión	Goma (1,4 %)	Goma xantana
Modificador reológico		
Conservante antimicrobiano	Conservante (2,8 %)	Alcohol bencílico
Agente humectante	Tensioactivo (13,8 %)	Polisorbato 80
Estabilizante de pH	Tampón (1,6 %)	Ácido cítrico & NaOH
Adsorbente, Modificador de flujo, Agente espesante; Goma & Fármaco	Agente espesante (5,7 %)	SiO ₂ coloidal
Dispersante; Agente disgregante		
Suplementos minerales	Minerales (17,2 %)	Cobalto EDTA & Selenato de Na

La composición se reconstituye a 220 g/L a L) y se administra a 0,1 ml/Kg. Esta formulación presenta buena estabilidad (p. ej. como para el ejemplo de tensioactivo triple alto).

- 5 Esta formulación es una formulación de ingrediente activo dual que utiliza el tensioactivo polisorbato 80 alto (por encima del 10 % es alto), un mineral potente (selenato de sodio) y un mineral voluminoso (cobalto EDTA). Esta se puede usar como una formulación independiente dual.

En algunas realizaciones se realiza la molienda con molino de bolas antes de la carga en el sistema de lecho fluidizado, para los fármacos que forman agregados (por ejemplo, albendazol).

10 Suspendibilidad en uso

La concentración de los gránulos reconstituidos en agua era de 1,1 kg/5 L. Se eligió el oxfendazol como un compuesto marcador de la estabilidad de la suspensión del fármaco.

(Levamisol totalmente soluble)

Inicial	: 100 mg/g
2 h	: En la parte superior era 96 mg/g y en el fondo era 105,2 mg/g
4 h	: En la parte superior era 98 mg/g y en el fondo era 99 mg/g
4 días	: En la parte superior era 95,7 mg/g y en el fondo era 98 mg/g

- 15 Estos resultados demostraron que la suspensión reconstituida es físicamente estable hasta 4 días.

Estabilidad fisicoquímica en uso

Se investigó la estabilidad del fármaco reconstituido después de almacenamiento a 30 y 40 °C durante 1 mes. Se encontró que no había degradación química del benzimidazol y menos del 2 % de degradación del levamisol. Se encontró también que no había ningún cambio significativo en el pH ni en la viscosidad de la formulación de gránulos reconstituida.

- 20

Ensayo del flujo en uso

Utilizando una pistola para introducción directa en la boca del animal se encontró que el ensayo de flujo en uso era excelente.

Las formulaciones de gránulos de ingrediente activo dual y triple son tixotrópicas (pseudoplasticidad) con una viscosidad de 500-900 cP a 20 °C.

Se observó un pequeño cambio cuando la formulación se combinó con un concentrado líquido de un ingrediente activo ML.

5 5. Formulaciones de gránulos con ingrediente activo triple (tensoactivo bajo)

En los métodos de tensoactivo bajo, la abamectina en primer lugar se microniza, se precipita y después se reconstituye y se pulveriza.

5.1 Levamisol, oxfendazol

Nombre del ingrediente	% (p/p)
Levamisol HCl	45,82
Oxfendazol	25,95
Cobalto EDTA	20
Goma xantana	1,43
Polisorbato 80 (otro tensoactivo)	2,9
Emulsión antiespuma AF	0,3
Selenato de sodio	1,4
Ácido cítrico	0,9
NaOH	0,16
Abamectina **	-----
Alcohol bencílico	-----
Dióxido de silicio coloidal	-----

10 La composición se reconstituye a una concentración de 175 g/L. La estabilidad se muestra en la Figura 4.

5.2 Levamisol, albendazol

Nombre del ingrediente	% (p/p)
Levamisol HCl	42,4
Albendazol	26,51
Cobalto EDTA	18,6
Goma xantana	3,2
Polisorbato 80 (otro tensoactivo)	2,65
Emulsión antiespuma AF	0,53
Selenato de sodio	1,27
Ácido cítrico	3,2
NaOH	0,6
Abamectina **	-----
Alcohol bencílico	-----
Dióxido de silicio coloidal	-----

La composición se reconstituye a 94 g/L y se administra a 0.2 ml/Kg. La estabilidad se muestra en la Figura 5.

6. Formulaciones de gránulos con ingrediente activo triple (tensioactivo alto)

En los métodos de tensioactivo alto, la abamectina se incorpora como una dispersión fina después de dispersión en alcohol bencílico.

5 6.1 Levamisol, oxfendazol y abamectina

Nombre del ingrediente	% (p/p)
Levamisol HCl	35,42
Oxfendazol	20
Cobalto EDTA	15,5
Goma xantana	1,77
Polisorbato 80 (otro tensioactivo)	15,5
Emulsión antiespuma AF	---
Selenato de sodio	1,06
Ácido cítrico	1,32
NaOH	0,25
Abamectina (microfina)	0,93
Alcohol bencílico	2,66
Dióxido de silicio coloidal	5,53

La abamectina se disolvió en primer lugar en mezcla de glicerol formal y polisorbato 80 (glicerol formal 88 % y polisorbato 80 3,6 %). El porcentaje indica la proporción de la composición utilizada, y no se refiere a la formulación. La abamectina se precipita después en agua con agitación (Silverson).

10 Se obtiene la abamectina fina precipitada a partir de la dispersión por centrifugación (4200 rpm durante 5 min) de la dispersión después decantar la capa sobrenadante (esto es, el glicerol formal y el polisorbato 80 se separan durante la centrifugación seguida por decantación). La abamectina microfina se reconstituyó entonces cuantitativamente utilizando solución humectante preparada con agua y polisorbato 80.

15 Se prevé que la estabilidad de los fármacos lábiles será mejorada además si se realiza la granulación por separado de los ingredientes activos. Por ejemplo, los contenidos de una bolsa pueden ser una mezcla de dos gránulos para evitar el contacto íntimo de los fármacos lábiles. En algunas realizaciones los gránulos pueden ser empaquetados en dos bolsas separadas.

La composición se reconstituye a 175 g/L y se administra a 0,1 ml/Kg. La estabilidad se muestra en la Figura 6.

Estabilidad química y física - Abamectina

20 Cuando se reconstituyó con agua, se investigó la estabilidad de la abamectina en la formulación reconstituida de ingrediente activo triple después de almacenaje a 30 y 40 °C durante 1 mes. Se observó que la abamectina tenía menos del 2 % de degradación y que no había ningún cambio físico en el pH ni en la viscosidad.

Ensayo de flujo en uso - Fármacos reconstituidos

25 Utilizando una pistola para introducción directa en la boca del animal se encontró que el ensayo de flujo en uso era excelente.

Las formulaciones de gránulos de ingrediente activo dual y triple son tixotrópicas (pseudoplasticidad) con una viscosidad de 500-900 cP a 20 °C.

7. Fabricación de gránulos de ingrediente activo triple

Se prepararon gránulos de ingrediente activo triple según la siguiente tabla.

Nombre del ingrediente	Cantidad por L (g)	Cantidad % (p/p)
Levamisol HCl	80	36,4
Oxfendazol	45,3	20,6
Cobalto EDTA	35	15,9
Selenato de sodio	2,4	1,09
Abamectina	2,1	0,96
Goma xantana	3	1,36
Dióxido de silicio coloidal	12,5	5,69
Polisorbato 80	30	13,64
Alcohol bencílico	6	2,73
Ácido cítrico	3	1,36
Hidróxido de sodio	0,57	0,26
Agua (1)	76,2-114,3 (para ABA)	-
Agua (2)	25-42 ml (para minerales)	-
Agua (3)	2-3 ml (para limpiar líneas)	-
TOTAL	219,87	100 %

El procedimiento de fabricación para el gránulo triple comprende las etapas de:

1. mezclar en seco levamisol HCl, cobalto EDTA y goma xantana,
2. mezclar oxfendazol y el aerosil en una bolsa de polietileno y pasarlo a través de un tamiz de 0,8-1 mm,
- 5 3. disolver la abamectina en alcohol bencílico y añadir polisorbato 80 con agitación,
4. añadir agua a la abamectina mientras está en agitación hasta que se produce una dispersión nebulosa de color blanco que está libre de partículas (partículas que se observen visualmente),
5. cargar los polvos de las etapas 1 y 2 en el recipiente de FBP y mezclar durante cinco minutos,
6. pulverizar la dispersión de la etapa 3,
- 10 7. preparar una solución de ácido cítrico, hidróxido de sodio y selenato de sodio en agua,
8. pulverizar la solución de la etapa 7 y mantener el lecho fluidizado caliente (40-55 °C), y
9. secar los gránulos hasta que se alcance un contenido en humedad de 2-3 % (método KF).

Los gránulos producidos por este método tenían buena estabilidad y se dispersaban bien en agua.

8. Estudio de la eficacia de los gránulos con ingrediente activo triple

- 15 Se prepararon gránulos de ingrediente activo triple según la siguiente tabla.

Materia prima	Porcentaje	Lote
Levamisol Hidrocloruro	35,071 % p/p	526,06 g
Oxfendazol	19,859 % p/p	297,88 g
Abamectina 95 %	0,969 % p/p	14,54 g
Cobalto EDTA	15,343 % p/p	230,15 g

Selenato de sodio	1,052 % p/p	15,78 g
Goma xantana	1,973 % p/p	29,59 g
Dióxido de silicio coloidal 200 (CSD)	8,386 % p/p	125,79 g
Alcohol bencílico	2,630 % p/p	39,45 g
Polisorbato 80	13,152 % p/p	197,27 g
Agua destilada	(0 – 35 % p/p)	(0 - 700 g)
Ácido cítrico anhidro	1,315 % p/p	19,73 g
Hidróxido de sodio	0,250 % p/p	3,75 g
Agua destilada	(14,667 % p/p)	(220 g)
Total	100 % p/p	1,499,99 g

Se produjeron los gránulos utilizando el siguiente procedimiento:

1. se disolvió selenato de sodio en agua purificada, se añadieron ácido cítrico anhidro e hidróxido de sodio a la solución y se mezclaron bien para producir la solución de Se,
- 5 2. se disolvió la abamectina en alcohol bencílico, se añadió polisorbato 80 a la solución y se mezcló bien, y después se añadió una cantidad variable de agua (0-700 g) a la solución y se mezcló bien para producir la solución de ABA,
3. se pasaron levamisol HCl, cobalto EDTA y goma xantana a través de un tamiz de 40 mallas y se mezclaron,
4. se pasaron oxfendazol y dióxido de silicio coloidal 200 a través de un tamiz de 40 mallas y se mezclaron,
- 10 5. las mezclas de polvo de (3) y (4) se pusieron en un granulador/secador glatt,
6. las mezclas de polvo de (5) se fluidizaron y se calentaron,
7. se pulverizó la solución de ABA sobre las mezclas de polvo a una velocidad de pulverización variable (20-40 g/minuto) con una temperatura del aire de entrada variable (30-60 °C) con fluidización adecuada,
- 15 8. se pulverizó la solución de Se sobre las mezclas de polvo con una velocidad de pulverización de 15 g/minuto y una temperatura del aire de entrada de 50 °C con fluidización adecuada,
9. los gránulos formados se secaron con una temperatura del aire de entrada de 50 °C hasta que la temperatura del producto alcanzó 50 °C,
10. se enfriaron los gránulos a 25 °C,
- 20 11. los gránulos secos se pasaron a través de un tamiz de 18 mallas (850 µm), triturando los grumos demasiado grandes para pasar el tamiz,
12. se analizaron los gránulos para determinación de pérdida por desecación (LoD), diámetro medio de partícula (MPD) y densidad (aparente y compactada).

8.1 Estudio de estabilidad

25 El estudio se llevó a cabo para revisar la cantidad de solución de pulverización, la velocidad de pulverización y la temperatura del aire de entrada. El análisis estadístico de los datos respuesta incluyendo la capacidad de flujo, la dispersabilidad en agua y la velocidad de sedimentación se utilizarán para identificar el nivel óptimo de cantidad de solución de pulverización, velocidad de pulverización y temperatura del aire de entrada.

30 La cantidad de solución de pulverización (0, 350, 700 g), la velocidad de pulverización (20-40 g/min) y la temperatura del aire de entrada (30-60 °C) se variaron en un intento de entender el efecto del cambio de estas variables, individualmente y en combinación, para identificar una combinación óptima de cantidad de solución de pulverización y parámetros del proceso para producir gránulos adecuados.

8.2 Estudio de eficacia

Se realizó un estudio cruzado para determinar las concentraciones en plasma sanguíneo de abamectina, oxfendazol y levamisol después de tratamiento oral con gránulos reconstituidos que contenían estos tres antihelmínticos. La eficacia de los gránulos triples reconstituidos se comparó con Matrix Hi Mineral Oral Drench for Sheep.

- 5 Se utilizaron ocho ovejas romney hembras de edad y peso corporal similares. Los criterios para la selección fueron incluir animales que no hubieran sido tratados con una formulación antihelmíntica persistente en los 6 meses antes de la selección para el ensayo. Los antihelmínticos persistentes incluyen cápsulas de liberación lenta (por ejemplo, Bionic), formas inyectables u orales de moxidectina y closantel. Las ovejas se aclimataron al sitio del estudio durante 14 días antes del tratamiento.
- 10 Cada oveja fue asignada aleatoriamente al grupo de tratamiento y recibió un tratamiento y después el tratamiento alternativo 21 días más tarde.

Los procedimientos de estudio fueron como sigue:

- 15 • Se pesaron las ovejas, usando balanzas calibradas, el día 1 para clasificación por peso y asignación a grupos de tratamiento. Se pesaron de nuevo el día 20, con las dosis de tratamiento calculadas a partir de los pesos del día 1 o día 20 respectivamente.
- 20 • Se reconstituyeron los gránulos de ingrediente activo triple en el laboratorio el día 1 y el día 20, el día inmediatamente antes de los días de tratamiento. Se pesaron los gránulos y se añadieron con el volumen calculado de agua a un frasco schott de 2 litros y se invirtió un número de veces hasta que los gránulos se humedecieron y se dispersaron completamente. En la mañana de tratamiento el frasco schott se invirtió de nuevo suavemente 3 o 4 veces para asegurar una mezcla homogénea y se decantaron aproximadamente 100 mL de los cuales se llenó la jeringa para dosificación.
- Se administraron los tratamientos el día 0 y el día 21 a un volumen de dosis de 1 ml/5 kg. La dosificación se realizó utilizando una jeringa graduada de 12 mL. El volumen de dosis y el tiempo de administración se registró y se comprobó para cada oveja.
- 25 • Se recogieron muestras de sangre antes del tratamiento, y después del tratamiento a las 0,5, 1, 2, 6, 8, 12, 15, 24 y 36 horas. Se ensayaron las muestras para abamectina, oxfendazol y levamisol, o sus metabolitos.
- Se analizaron para abamectina, oxfendazol y/o levamisol, muestras tanto del líquido de gránulos reconstituidos de triple ingrediente activo como del control positivo Matrix Hi Mineral usado para los tratamientos.

30 Resultados

Primer día de tratamiento

Tratamiento 1

- Gránulos de combinación reconstituidos
- Valoración: abamectina, 1,06 g/L, oxfendazol 22,63 g/L, levamisol HCl 40,87 g/L

35 Tratamiento 2

- Control positivo "Matrix Hi Mineral Oral Drench for Sheep"
- Valoración: abamectina, 1,08 g/L, oxfendazol 23,7 g/L, levamisol HCl 2,187 g/L.

Segundo día de tratamiento

Tratamiento 1

- 40
- Gránulos de combinación reconstituidos
 - Valoración: abamectina, 1,04 g/L, oxfendazol 22,40 g/L, levamisol HCl 40,60 g/L

Tratamiento 2

- Control positivo "Matrix Hi Mineral Oral Drench for Sheep"
- Valoración: abamectina, 1,08 g/L, oxfendazol 23,69 g/L, levamisol HCl 42,45 g/L.

La tabla que sigue muestra los resultados de muestras de sangre con la media de los datos reunidos para las 8 ovejas por cada tratamiento (combinada para ambas fases del estudio cruzado). Los niveles plasmáticos de oxfendazol se presentan como dos metabolitos plasmáticos separados: oxfendazol y fenbendazol, y el total de estos dos expresado como "oxfendazol total". Todas las unidades de metabolitos en plasma se presentan como mg/kg

Comparación	Tratamiento	C _{max}	T _{max}
comparación de abamectina	abamectina	0,017	24 h
	Matrix Hi Mineral	0,017	24 h
comparación de levamisol	levamisol	1,445	1 h
	Matrix Hi Mineral	1,405	2 h
comparación de oxfendazol	oxfendazol	0,792	15 h
	Matrix Hi Mineral	0,845	8 h
comparación de fenbendazol	fenbendazol	0,209	12 h
	Matrix Hi Mineral	0,189	24 h
comparación de oxfendazol total	oxfendazol	0,984	12 h
	Matrix Hi Mineral	0,987	8 h

5

Esta tabla muestra que...

9. Concentrado líquido de un único ingrediente activo

Se muestra a continuación una formulación de concentrado líquido adecuado para dilución acuosa.

Función	Excipiente (% p/p)	Ingrediente
Ingrediente activo único	Fármaco (4,5 %)	Abamectina
Solubilizante & estabilizante	Disolvente (82,3 %)	Glicerol formal
Agente de suspensión	Goma (5,8 %)	Goma xantana
Modificador reológico		
Agente antimicrobiano; co-disolvente	Conservante (3,9 %)	Alcohol bencílico
Agente humectante	Tensioactivo (1,9 %)	Polisorbato 80
Agente dispersante (evita la agregación en la reconstitución)		
Agente espesante	Agente espesante (0,6 %)	SiO ₂ coloidal
Goma & dispersante de fármaco		
Agente antiaglomerante		
Evita la espuma en la reconstitución	Agente antiespuma (1 %)	Antiespuma AF

10 El SiO₂ coloidal puede estar presente en cantidades aún mayores como constructor de viscosidad.

En algunas realizaciones la formulación incluye agentes anticongelantes, quelantes, estabilizantes, o que mejoran la penetración. Si se usa un mejorador de la penetración, entonces es preferiblemente para uso como unción dorsal continua (*pour on*) después de la dilución. Preferiblemente el uso de cualquiera de tales adiciones es menor que 5 % p/p.

15 Se pueden añadir otros tensioactivos (por ejemplo, catiónicos, aniónicos o no iónicos), gomas, sistemas tampón. La elección de tensioactivo dependerá de las propiedades del fármaco y del medio usado para reconstituir el

concentrado. Se pueden añadir disolventes como propilenglicol como codisolventes o disolventes que reemplacen al glicerol formal. El propilenglicol puede comportarse también como anticongelante o ayudar en la preparación de microemulsiones (que son abamectina de aspecto claro y otros fármacos químicamente similares en agua).

- 5 Si se usa dióxido de silicio coloidal en mayores cantidades que digamos 2-3 %, no solamente actúa como un agente antiaglomerante sino también como un agente espesante/agente adsorbente (para distribución uniforme de ingredientes potentes o como un agente viscolífico para formulaciones con base orgánica).

- 10 Se prevé que se diluye con agua, con una composición acuosa o con un líquido o composición no acuosa, por ejemplo, un concentrado tipo para unción dorsal continua (*pour on*) (que puede servir para unciones dorsales continuas basadas en agua después de reconstitución). El producto final se administra a 1 ml/kg. Por ejemplo, se necesitan aproximadamente 150 o 200 ml para hacer un litro de *pour on* con un concentrado de abamectina alto en goma. Este volumen variará dependiendo del fármaco usado en adición al antihelmíntico ML.

- 15 Por ejemplo, para levamisol masa (utilizado en un concentrado para unción dorsal continua (*pour on*) debido a sus propiedades de penetración) aproximadamente 600 a aproximadamente 700 ml/L para 200 g de base). El levamisol base (200 g) necesita glicerol formal (200 g); polisorbato 80 (aproximadamente 400 g) para microemulsionar la base.

15 Ensayo de estabilidad después de la mezcla

Se investigó la estabilidad de la abamectina reconstituida después de almacenaje a 20-25 °C durante 4 días. Se observó que no había ninguna degradación de la abamectina y alguna degradación del alcohol bencílico a aldehído. La formulación reconstituida permaneció suspendida sin sedimentación

10. Concentrado líquido a base de aceite con un único ingrediente activo

- 20 (ejemplo de referencia)

Un ejemplo de formulación de concentrado líquido a base de aceite adecuado para dilución en agua o aceite:

Ingrediente	Función	p/p
Abamectina	ingrediente activo	10,3 %,
Goma xantana	agente de suspensión	
Thixcin R	coloide protector	
Aerosil 200 o R 972	modificador reológico	
Alcohol bencílico		
Agente antimicrobiano		67 %
Disolvente		
Modificador de tamaño de partícula	Si se hace reconstitución a base de agua	
Propilenglicol (opcional)	Disolvente - especialmente si se usa agua para reconstitución)	
Polisorbato 80	Agente humectante - agente dispersante que evita la agregación del fármaco	22,45 %,
Dióxido de silicio coloidal	Agente antiaglomerante - necesario si se usa goma xantana como espesante. Si se usa aerosil como espesante se puede no utilizar de nuevo como agente antiaglomerante,	0,6 %,
Agente antiespuma (opcional)	Puede ser una emulsión o un polvo que fluye libremente	

La formulación se debe diluir a 12-15 ml/L. La concentración de la abamectina se puede reducir hasta por debajo de 5 % p/p si fuera necesario aumentando la cantidad de alcohol bencílico y polisorbato en la anterior proporción.

- 25 Se pueden añadir otros tensioactivos (catiónicos, aniónicos o no iónicos), gomas, sistemas tampón.

La estabilidad se muestra en la Figura 9.

5 Aunque el concentrado líquido está preferiblemente en un recipiente tal como un frasco (de vidrio o de plástico) en algunos aspectos el concentrado puede estar en cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina duras o blandas – con o sin fármaco o agentes mejoradores del sabor). Esto es particularmente así si alguno de los agentes beneficiosos tiene mal olor. Si por ejemplo en esa forma todavía se pueden diluir antes de la administración o ser administrados tal cual.

10 Los aplicadores adecuados para la administración y de la composición de administración son los disponibles de NJ Phillips Pty Limited, Instrument Supplies Ltd, Simcrotech Ltd and PrimaTech Ltd. Son particularmente preferidos los aplicadores incluidos en el paquete de N J Phillips Pty Limited (por ejemplo, con paquetes de 2,5 litros) y una capacidad de dosificación variable.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una composición antihelmíntica en la forma de gránulos estables que comprende dos o más ingredientes activos antihelmínticos diferentes seleccionados de uno o más imidazotiazoles, uno o más benzimidazoles, una o más lactonas macrocíclicas, praziquantel, en donde la composición comprende al menos levamisol HCl y una lactona macrocíclica como ingredientes activos antihelmínticos, en donde los gránulos comprenden además un agente de suspensión o modificador reológico y en donde el agente de suspensión o modificador reológico es una goma xantana, y en donde los gránulos comprenden además un agente humectante y un dispersante y en donde los gránulos son fácilmente dispersables en agua para proporcionar una mezcla homogénea de los ingredientes activos antihelmínticos para administración a un mamífero no humano.
- 10 **2.** Una composición de la reivindicación 1, que comprende levamisol HCl, un benzimidazol y una lactona macrocíclica.
- 3.** Una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde la lactona macrocíclica se selecciona de avermectina, ivermectina y abamectina.
- 15 **4.** Una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el benzimidazol se selecciona de oxfendazol, albendazol o fenbendazol.
- 5.** Una composición de una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende una fuente particulada de uno o más minerales.
- 6.** Una composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el agente humectante es polisorbato 80.
- 20 **7.** Una composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el dispersante es dióxido de silicio coloidal.
- 8.** Una composición de una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 7, en donde los gránulos comprenden 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 o 70 % p/p de los ingredientes activos antihelmínticos.
- 25 **9.** Una composición de una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 8, en donde los gránulos comprenden menos de 3, 2, o 1 % p/p de agua.
- 10.** Una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde los gránulos están libres de pirrolidonas.
- 11.** Una composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende
 - de aproximadamente 1 a aproximadamente 40 % p/p de benzimidazol,
 - 30 ▪ un agente de suspensión, y
 - de aproximadamente 1 a aproximadamente 70 % p/p de levamisol HCl y que comprende 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 o 40 % p/p de lactona macrocíclica.
- 12.** Una composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los gránulos comprenden 0,1 a 10 % de lactona macrocíclica.
- 35 **13.** Un método para formar una composición antihelmíntica que comprende las etapas de:

proporcionar dos o más ingredientes activos antihelmínticos seleccionados de uno o más imidazotiazoles, uno o más benzimidazoles, una o más lactonas macrocíclicas, y praziquantel, en donde los dos o más ingredientes activos antihelmínticos proporcionados comprenden al menos levamisol HCl y una lactona macrocíclica,

proporcionar un agente humectante,

- 40 mezclar la lactona macrocíclica con un agente de suspensión,

combinar los ingredientes activos antihelmínticos, y

- 45 granular los ingredientes activos antihelmínticos, en donde un agente estabilizante se combina con los ingredientes activos antihelmínticos antes de la granulación y en donde el agente estabilizante es una goma xantana y en donde los gránulos comprenden un agente de suspensión o modificador reológico, en donde el agente de suspensión o modificador reológico es una goma xantana y en donde los gránulos comprenden un tensioactivo aniónico o agente humectante y en donde los gránulos comprenden un dispersante.
- 14.** Un método de una cualquiera de las reivindicaciones 13, en donde los gránulos comprenden además una fuente particulada de uno o más minerales.

15. El método de la reivindicación 13 o 14, en donde el agente humectante es polisorbato 80.
16. Un método de la reivindicación 13, 14 o 15, en donde el dispersante es dióxido de silicio coloidal.
17. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, en donde los gránulos comprenden 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 o 70 % p/p de los ingredientes activos antihelmínticos.

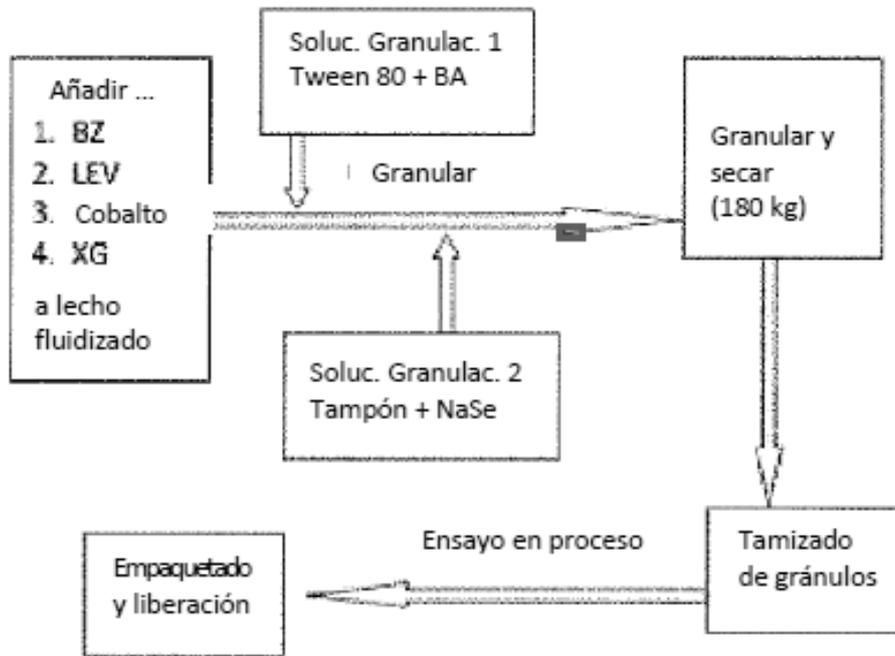


FIGURA 1

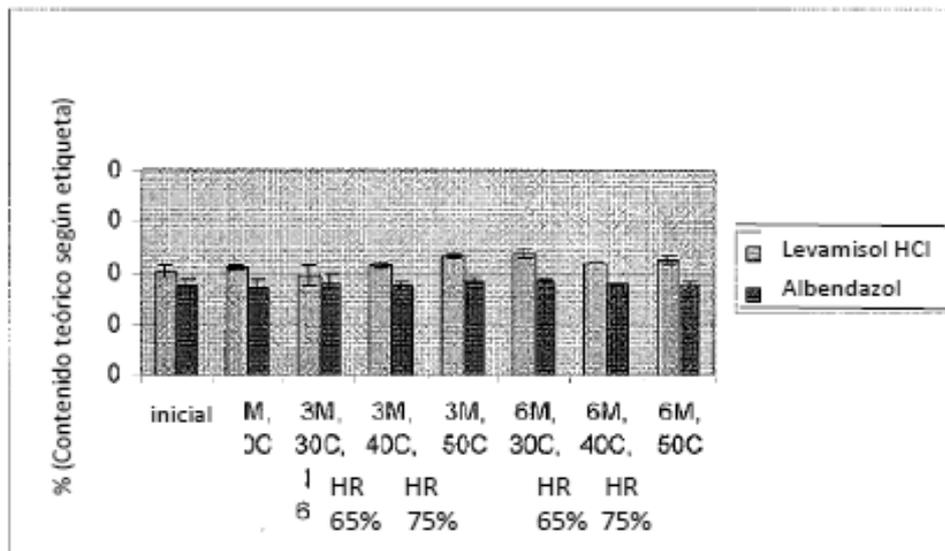


FIGURA 2

**Estabilidad QUÍMICA – Levamisol HCl & Oxfendazol
(combinación de gránulos en bolsa A1)**

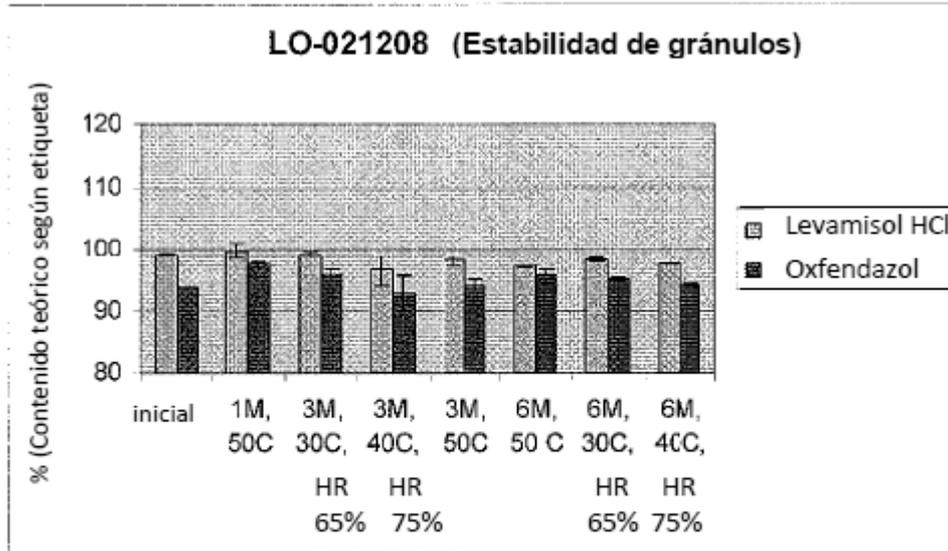


FIGURA 3

**Estabilidad química – Levamisol HCl & Albendazol
(combinación de gránulos en bolsa A1)**

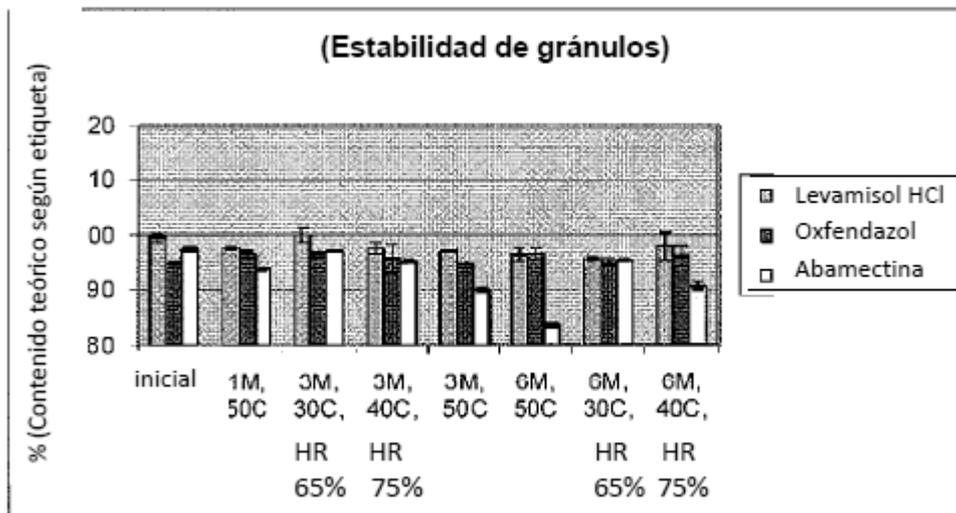


FIGURA 4

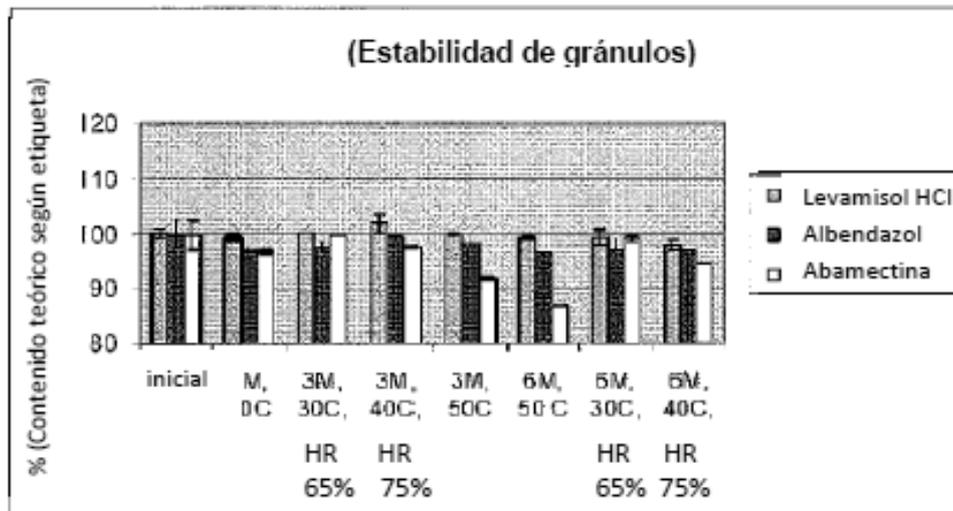


FIGURA 5

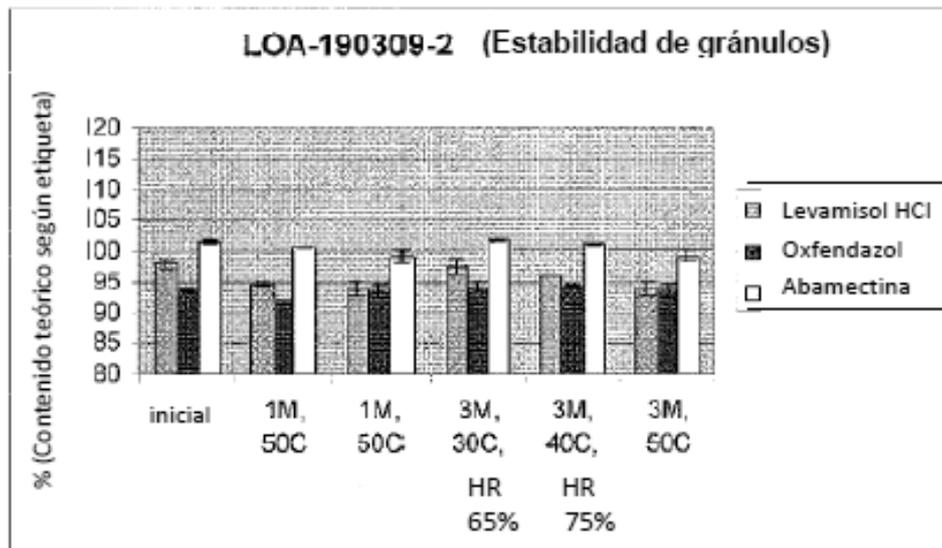


FIGURA 6

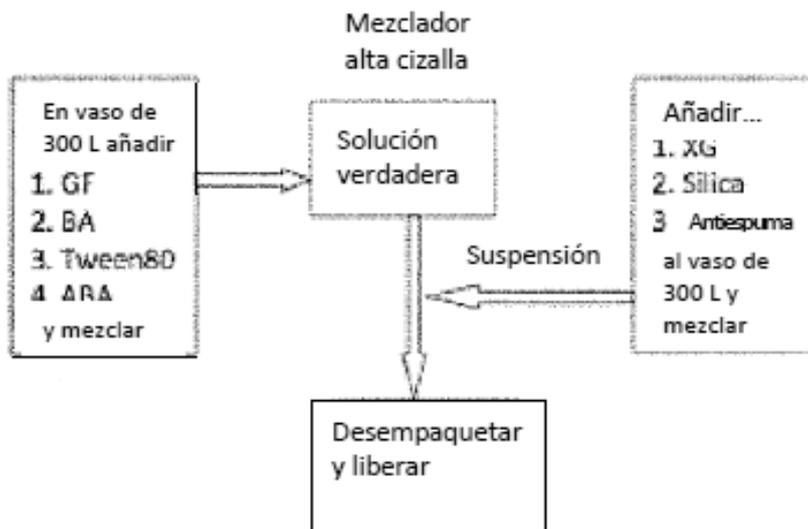


FIGURA 7

Diagrama de flujo del procedimiento – Suspensión líquida

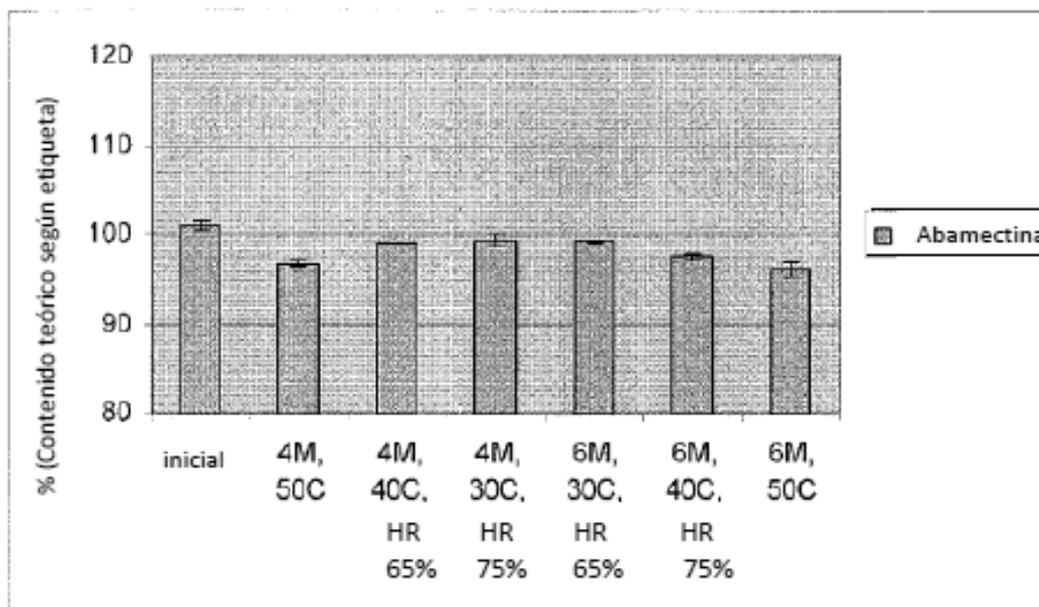


FIGURA 8

Estabilidad química – Abamectina
(concentrado en suspensión en frasco)

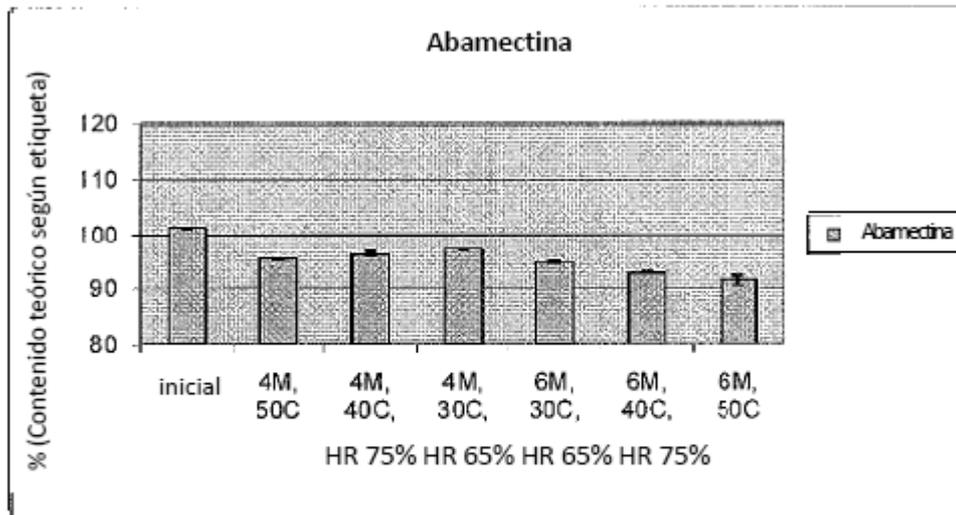


FIGURA 9