

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 784 557**

51 Int. Cl.:

A61K 8/73 (2006.01)
A61K 8/85 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/34 (2007.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61P 33/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.07.2011 PCT/EP2011/061419**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.01.2012 WO12004308**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2011 E 11729328 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2020 EP 2590620**

54 Título: **Formulaciones acuosas estables que comprenden unos principios activos poco solubles en agua**

30 Prioridad:

06.07.2010 EP 10168532

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.09.2020

73 Titular/es:

KRKA, D.D., NOVO MESTO (100.0%)
Smarjeska cesta 6
8501 Novo mesto, SI

72 Inventor/es:

LESKOVAR, DENISE;
VRECER, FRANC;
KRAMAR, ANDREJKA;
KOLENC, IVANKA;
GOBEC, IVAN y
PRINC, HELENA

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

Observaciones:

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

ES 2 784 557 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulaciones acuosas estables que comprenden unos principios activos poco solubles en agua

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a formulaciones para administrar fármacos poco solubles en agua en animales en el agua para consumo. En particular, la presente invención se refiere a una formulación estable que está libre de líquidos inmiscibles en agua y libre de tensioactivos que son los enfoques más comunes en las formulaciones de la técnica anterior para la administración mediante el agua para consumo.

Antecedentes de la invención

El documento EP 1 214 052 A da a conocer suspoemulsiones que comprenden una mezcla de principio activo y líquido inmiscible en agua, preferentemente aceite de girasol, y un agente estabilizante perteneciente al grupo de emulsionantes, tensioactivos, espesantes, antioxidantes y agente antimicrobiano.

El documento EP 0 727 996 A da a conocer suspensiones acuosas de fenbendazol, agente activo en superficie no iónico y conservante.

El documento WO 2007/144362 A da a conocer formulaciones para la administración de agua para consumo que comprenden un tensioactivo de tipo Tween y un principio activo que presenta un tamaño medio de partícula inferior a 450 nm.

El documento WO 2010/045700 A da a conocer formulaciones que comprenden 0,5% a 15% de agente activo de tipo bencimidazol, 0,2% a 10% de alcanoglicoles o polialcanoglicol, 0,5% a 15% de tensioactivo seleccionado de entre monooleato de polietilén-sorbitán no iónico, 0,01% a 5% de emulsionante seleccionado de entre lactosa, sacarosa, manitol, goma xantana, 0,01% a 5% de estabilizante del grupo de los antimicrobianos.

El documento WO 2010/011289 A proporciona una formulación que comprende un aceite, tensioactivo, cotensioactivo y disolvente prótico dipolar.

Se dan a conocer formulaciones adicionales de principios activos con espesantes en las patentes US nº 5.455.037, US nº 6.294.186, los documentos WO 2004/050021, WO 2005/018530, US 2007/048338, WO 2007/038949, WO 2007/026261, US 2007/166372, WO 2007/102946, US 2002/146443, WO 2010/063988, WO 02/41847 y WO 2008/012495.

En particular, la patente US nº 5.455.037 da a conocer el tratamiento de infecciones microbianas dérmicas en animales con una composición de crema tópica que comprende aproximadamente 3% a 4% de eritromicina en una emulsión.

La patente US nº 6.294.186 da a conocer composiciones antimicrobianas que se afirma que proporcionan una eficacia inmediata potenciada, así como una eficacia antivírica y antibacteriana residual. Las composiciones antimicrobianas dadas a conocer comprenden: a) una cantidad segura y eficaz de un análogo de ácido benzoico, b) una cantidad segura y eficaz de una sal metálica, y c) un portador dermatológicamente aceptable para el ácido y sal en el que dicha composición presenta un pH de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 7.

El documento WO 2004/050021 da a conocer métodos y materiales útiles para aplicar agentes farmacológicos en el oído. Los métodos implican la administración de una composición que contiene por lo menos un agente viscógeno y por lo menos un agente farmacológico en la superficie epidérmica de la membrana timpánica mediante el canal del oído. La composición se administra en la membrana timpánica en una forma fluida y, tras la administración en la membrana timpánica, deviene suficientemente viscoso para que el agente farmacológico se localice contra la membrana timpánica.

El documento WO 2005/018530 se refiere a un cosmético sin alcohol o portador de espuma farmacéutico que comprende agua, un disolvente hidrófobo, un agente activo en superficie y un agente gelificante. El portador de espuma comprende además agentes activos y excipientes con propiedades terapéuticas que presentan una penetración potenciada en la piel.

El documento US 2007/048338 da a conocer composiciones y métodos para anestesiarse contemporáneamente y tratar o pretratar antisépticamente superficies anatómicas para procedimientos quirúrgicos o de tratamiento invasivos. En particular, se describen composiciones y métodos para la utilización en el tratamiento de superficies oculares para inyecciones intravítreas y otros procedimientos oftálmicos. Se describen composiciones que comprenden agentes antisépticos y agentes anestésicos en una base de formulación de gel o semigel acuoso para proporcionar métodos potenciados de tratamiento de superficies anatómicas, tales como el ojo, antes de procedimientos quirúrgicos u otros procedimientos invasivos.

El documento WO 2007/038949 da a conocer composiciones que contienen: (i) un agente farmacéuticamente activo seleccionado de entre un grupo que consiste en una arilcicloalquilamina o un derivado, análogo o sal farmacéuticamente activa de la misma, y (ii) un polímero biocompatible o una combinación de polímeros biocompatibles. Estas composiciones o medicamentos que contienen dichas composiciones pueden utilizarse para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades del oído interno, por ejemplo, tinnitus.

El documento WO 2007/026261 da a conocer formulaciones y unidades de dosis que contienen losartán y/o sus sales (por ejemplo, losartán potasio) que resultan útiles para el tratamiento terapéutico (incluyendo el tratamiento profiláctico) de mamíferos, incluyendo seres humanos, y un procedimiento de preparación de los mismos. El procedimiento generalmente incluye: (i) mezclar y combinar losartán potasio y una primera parte de por lo menos uno de almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina y estearato de magnesio en la mezcla de la etapa (i); (ii) compactar la mezcla obtenida en la etapa (i) para formar un aglomerado; (iii) romper el aglomerado con el fin de obtener un granulado; (iv) añadir lactosa monohidrato y una segunda parte de por lo menos uno de almidón coprecipitado y la utilización de dicho nuevo coprecipitado en el tratamiento y/o profilaxis de la hipertensión, etc. (v) comprimir la mezcla de granulado formando comprimidos. El procedimiento puede incluir además recubrir los comprimidos preparados con un material de recubrimiento adecuado.

El documento US 2007/166372 da a conocer un coprecipitado de valsartán amorfo con un portador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, polivinilpirrolidona (PVP), polivinilpirrolidona reticulada, copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo (PVP-VA64), un procedimiento para la preparación de dicho nuevo coprecipitado y la utilización de dicho nuevo coprecipitado en el tratamiento y/o profilaxis de la hipertensión, etc. Se da a conocer una disolución de sólido de valsartán amorfo con un portador farmacéuticamente aceptable, preferentemente con polietilenglicol, PEG, de 4000 a 20.000 de peso mol. medio, un procedimiento para la preparación del mismo y la utilización. Dicho coprecipitado de valsartán amorfo y dicha nueva disolución de sólido de valsartán se afirma que son estables y adecuados para formas de administración farmacéutica.

El documento WO 2007/102946 da a conocer formulaciones cristalinas de péptidos terapéuticos, junto con métodos para la preparación y utilización de las mismas.

El documento US 2002/146443 da a conocer emulsiones Pickering, que son sistemas finamente dispersados de tipo agua-en-aceite o de aceite-en-agua, que comprenden (1) una fase aceite, (2) una fase agua, (3) por lo menos un tipo de partículas microfinas que a) presentan un tamaño medio de partícula inferior a 200 nm, que b) muestran propiedades tanto hidrófilas como lipófilas, es decir, que presentan carácter anfífilo y que son dispersables tanto en agua como en aceite y que c) han sido opcionalmente recubiertas sobre la superficie, (4) por lo menos un formador de película, y (5) a lo sumo 0,5% en peso de uno o más emulsionantes.

El documento WO 2010/063988 da a conocer composiciones germicidas tópicas que comprenden aproximadamente 50% a 90% en peso de un constituyente alcohol que comprende uno o más alcoholes monohídricos C1-C4, un constituyente emulsionante silicona, que preferentemente comprende dimeticona PEG/PPG en un portador de silicona líquido y/o que comprende un ciclopentasiloxano PEG/PPG; opcionalmente, un constituyente de silicona lineal volátil; opcionalmente, una fuente de iones; opcionalmente, aunque preferentemente, un constituyente espesante a base de uno o más derivados de celulosa; opcionalmente, uno o más constituyentes para mejorar las características estéticas u otras características técnicas de la invención, opcionalmente agua; caracterizado porque son fluidas y, tras almacenarse a temperaturas elevadas y/o durante periodos de tiempo prolongados, se mantienen en forma de una composición de una sola fase y no se dividen o separan en dos o más fases, y además, las composiciones se afirma que proporcionan un beneficio germicida tópico al aplicarse en la piel o partes del cuerpo.

El documento WO 02/41847 da a conocer un agente cosmético o dermatológico en forma de una espuma permanente cremosa o una crema espumosa estable, que se proporciona en forma de un producto de espuma preparado previamente en un envase apropiado y que puede ser extraído de dicho envase. Resulta preferido un grado de espumación de por lo menos 10% y una densidad máxima de la masa total de 0.9 g/ml. El gas incorporado o la estructura de burbujas que se ha producido se afirma que se mantiene establemente en la masa incluso al almacenarla durante por lo menos una semana a temperatura ambiente.

El documento n° WO 2008/012495 da a conocer una composición farmacéutica que comprende donepezilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y la demencia senil. La presente exposición se refiere además a un procedimiento de fabricación para la preparación de comprimidos de donepezilo que contienen y retienen la forma polimórfica I del hidrocloreto de donepezilo. La presente memoria da a conocer además la utilización de los excipientes que garantizan una fluidez adecuada de la mezcla seca, así como la uniformidad del contenido y velocidad de liberación del fármaco requeridos en el producto final.

Objeto de la invención

A pesar de las enseñanzas anteriormente proporcionadas, todavía existe una demanda de composiciones veterinarias que comprenden principios activos insolubles en agua en una forma dispersada acuosa, que muestren una estabilidad incrementada.

La presente invención se llevó a cabo para satisfacer dicha demanda. De esta manera, la presente invención proporciona composiciones veterinarias particularmente estables que comprenden principios activos con solubilidad limitada en agua en una forma dispersada acuosa. En particular, dichas composiciones muestran el beneficio siguiente: la elección de ingredientes permite una preparación económica y una formulación que resulta menos peligrosa para la salud. Son ventajas adicionales, la estabilidad química y física de la formulación; la estabilidad de la preparación secundaria después de la dilución de la formulación con agua, en términos de sedimentación y segregación.

Sumario de la invención

El objeto anteriormente indicado se consigue en la presente invención mediante la formulación siguiente: La formulación para la administración en agua para consumo de animales que comprende un principio activo poco soluble en agua, una combinación de espesante y agua, en el que la combinación espesante comprende por lo menos un espesante seleccionado de entre los grupos siguientes A, B, C y D: (A) derivados de celulosa, seleccionados de entre metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, preferentemente carboximetilcelulosa sódica; (B) espesantes polisacáridos no celulósicos, tales como gomas xantana, goma arábiga; (C) polímeros de ácido poliacrílico entrecruzado, y (D) silicatos hidratados hidrocoloidales, en los que la formulación se encuentra en forma concentrada de manera que el contenido de principio activo es de 1% a 90% en peso, en el que no existe contenido de aceite ni tensioactivo en la formulación y en el que el principio activo muestra un tamaño de partícula medio comprendido en el intervalo de 0.01 micras a 10 micras, preferentemente de 0.1 micras a 5 micras.

Las formas de realización preferidas de la formulación según la presente invención se especifican en las reivindicaciones 2 a 6 adjuntas.

La presente invención proporciona además métodos para la preparación de las formulaciones de la invención. Dichos métodos se caracterizan por las características siguientes: procedimiento de fabricación de la formulación según la presente invención, que comprende la etapa de formar una mezcla de combinación de espesante y agua, seguido de la combinación de dicha mezcla con el principio activo.

Las variantes preferidas de los métodos de la presente invención se especifican en las reivindicaciones 7 a 9 adjuntas.

Los aspectos adicionales de la presente invención se refieren a la utilización de la formulación de la invención en la cría de animales, preferentemente animales de granja, tales como cerdos, aves (por ejemplo, pollos, gallinas, reproductoras y pollitas), vacas, pavos y peces. Entre dichos usos se incluyen aspectos médicos y no médicos. Por ejemplo, en un aspecto médico, la presente invención se refiere a las formulaciones de la presente invención para la utilización en el tratamiento o la prevención de infecciones microbianas o parasitarias (por ejemplo, helmintosis), hipovitaminosis y otras condiciones. Entre los aspectos no médicos de la presente invención se incluyen la utilización de las formulaciones de la presente invención para incrementar la tasa de crecimiento de los animales.

Breve descripción de la figura

La figura 1 muestra una representación gráfica de los resultados de un ensayo de estabilidad comparativo que utiliza la técnica de la pipeta Andreasen.

Descripción detallada de la invención

(a) Definiciones

A menos que se especifique lo contrario, el término “comprendiendo” se utiliza en el contexto de la presente solicitud para indicar que pueden encontrarse opcionalmente presentes elementos adicionales además de los elementos de la lista introducidos por “comprendiendo”. Sin embargo, se encuentra contemplado como una forma de realización específica de la presente invención que el término “comprendiendo” comprende la posibilidad de que no se encuentren presentes elementos adicionales, es decir, para el propósito de la presente forma de realización, “comprendiendo” se entiende que presenta el significado de “consistiendo en”.

La descripción detallada a continuación da a conocer variantes específicas y/o preferentes de las características individuales de la invención. La presente invención contempla además como formas de realización particularmente preferentes, aquellas formas de realización que se generan mediante la combinación de dos o más de las variantes

específicas y/o preferidas indicadas para dos o más de las características de la presente invención.

A menos que se indique expresamente lo contrario, todas las indicaciones de cantidades relativas en la presente solicitud se realizan en peso/peso. Las indicaciones de cantidades relativas de un componente caracterizadas por un término genérico, se pretende que se refieran a la cantidad total de todas las variantes o elementos específicos cubiertos por dicho término genérico. En el caso de que un componente determinado definido por un término genérico se especifique que se encuentra presente en una cantidad relativa determinada, y en el caso de que dicho componente se caracterice adicionalmente como una variante o elemento específico cubierto por el término genérico, se refiere a que ninguna otra variante o elemento cubierto por el término genérico se encuentran adicionalmente presentes, tales como la cantidad relativa total de componentes cubiertos por el término genérico excede la cantidad relativa especificada, más preferentemente ninguna otra variante o elemento cubierto por el término genérico se encuentra presente en absoluto.

En el contexto de la presente invención, la expresión "tamaño de partícula medio" se refiere al diámetro medio en volumen de las partículas. El diámetro medio en volumen se determina mediante dispersión de luz láser utilizando un aparato Malvern-Mastersizer MS 2000 provisto de una unidad de dispersión Hydro G. Se utiliza agua purificada como el medio de dilución.

A menos que se indique expresamente lo contrario, se utilizan todos los términos técnicos para que presenten el significado generalmente aceptado tal como se refleja en libros de referencia estándares, tales como Römp Lexikon Chemie, Thieme Verlag, CD-ROM Version of 2006.

(b) Principio activo

Las formulaciones de la presente invención son para la administración en el agua para consumo de animales, preferentemente animales de granja. Dichas formulaciones comprenden por lo menos un principio activo que muestra una baja solubilidad en agua. Dicho ingrediente o principios activos se seleccionan preferentemente de entre antihelmínticos, tales como bencimidazolas (flubendazol, fenbendazol, tiabendazol, cambendazol, parbendazol, mebendazol, oxendazol, oxbendazol, albendazol, ricobendazol y luxabendazol), Ivermectina y antimicrobianos, tales como florfenicol, vitaminas, tales como vitaminas insolubles en agua. Los principios activos adicionales para la utilización en la presente invención se describen en el documento WO 2010/01128 A como bencimidazolas y fármacos antihelmínticos alternativos. El principio activo asimismo puede encontrarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables; puede encontrarse en forma amorfa o cualquier forma polimórfica, incluyendo solvatos o hidratos. Preferentemente, el principio activo se selecciona de entre el grupo que consiste en flubendazol, fenbendazol y florfenicol.

El alcance de la presente invención comprende la utilización de todos los principios activos que resultan adecuados para la administración oral en animales, que muestran solubilidad en agua, que es tan baja que la cantidad típica de agua para consumo para las especies animales de interés no resulta suficiente para permitir la didisolución completa de la cantidad total requerida de principio activo. Típicamente, la solubilidad en agua del principio activo es inferior a 10 mg/ml a 25°C. La solubilidad de los fármacos puede determinarse según una definición mostrada en la tabla 1. La formulación según la presente invención resulta particularmente adecuada para fármacos que son ligeramente solubles, muy ligeramente solubles o insolubles en agua (denominados conjuntamente como "poco solubles").

Tabla 1

Definición	Partes de disolvente requeridas por cada parte de soluto
Muy soluble	< 1
Fácilmente soluble	1- 10
Soluble	10- 30
Poco soluble	30- 100
Ligeramente soluble	100- 1000
Muy ligeramente soluble	1000- 10,000
Insoluble	> 10,000

La formulación de la presente invención comprende por lo menos un principio activo en una cantidad de 1% a 90% en peso, preferentemente de 3% a 30% en peso, más preferentemente de 5% a 15%, respecto al peso total de la formulación de la presente invención.

El tamaño de partícula medio del principio activo es inferior a 10 micras, preferentemente inferior a 5 micras y más preferentemente inferior a 3.5 micras y todavía más preferentemente de aproximadamente 2 micras. Es superior a 0.01 micras, preferentemente superior a 0.1 micras.

En el caso de que tenga lugar aglomeración en la formulación de la presente invención, el tamaño de partícula medio del principio activo aglomerado es típicamente inferior a 25 micras, preferentemente inferior a 20 micras y más preferentemente inferior a 15 micras y todavía más preferentemente de aproximadamente 12 micras.

- 5 Los tamaños de partícula deseados pueden obtenerse mediante procedimientos de molienda estándares, tales como molinos de bolas, molinos de chorro, molinos coloidales de rotor-estator y similares se describen con mayor detalle en el documento WO 2007/144362 A.

(c) Combinación de espesante

- 10 Otro elemento esencial de la presente invención es la presencia de una combinación de espesante. Dicha combinación de espesante se caracteriza por la presencia de por lo menos un espesante seleccionado de entre los grupos A, B, C o D. Preferentemente, dicha combinación de espesante se caracteriza por la presencia de por lo menos dos espesantes diferentes, en el que, entre los últimos dos espesantes, por lo menos dos se seleccionan de entre los grupos A, B, C o D, respectivamente. Más preferentemente, dicha combinación de espesante se caracteriza por la presencia de por lo menos tres espesantes diferentes, en el que, de entre los por lo menos tres espesantes, por lo menos uno se selecciona de entre los grupos A, B, C o D, respectivamente. Según otra forma de realización específica, dos, tres o más espesantes se seleccionan de los grupos A, B y C, únicamente. Es decir, según la presente forma de realización, no se encuentra presente ningún espesante del grupo D en la formulación.

- 20 Los espesantes del grupo A son derivados de celulosa, seleccionados de entre metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, preferentemente carboximetilcelulosa sódica.

- 25 Los espesantes del grupo B son espesantes polisacáridos no celulósicos, tales como goma xantana, goma arábiga, goma acacia, agar, alginatos, carragenano (λ , ι y κ), goma gelana, goma tragacanto, karaya, inulina, glucomanano de konjac, pectina, pululano, goma de semillas, almidón, quitina y quitosano, y similares, preferentemente son goma xantana y carragenano.

- 30 Los espesantes de grupo C son polímeros de ácido poliacrílico entrecruzado, tales como carbómeros. Los espesantes de grupo C disponibles comercialmente típicos son de la familia Carbopol® de la Lubrizol Corporation y la serie Acrysol® de la Dow Chemical Corporation.

- 35 Los espesantes de grupo D son silicatos hidratados hidrocoloidales, tales como bentonita de potasio (K), sodio (Na), calcio (Ca) y aluminio (Al), montmorillonita, hectorita, saponita, beidelita y/o sauconita y silicatos amorfos sintéticos, preferentemente bentonita de aluminio.

- 40 Puede encontrarse más información sobre los espesantes de los grupos A y B en los libros de texto "Food Stabilizers, Thickeners and Gelling Agents", de A. Imeson (ed.), Wiley-Blackwell, 2010 y "Biopolymers from Renewable Sources", de D.L. Kaplan (ed.), Springer, 1998. Se encuentra información sobre los espesantes de los tres grupos, A, B y C, en "Handbook of Industrial Water Soluble Polymers", de P.A. Williams (ed.), Blackwell, 2007. En particular, la sección 2 de dicha referencia describe polímeros que pueden utilizarse como espesantes de los grupos A y B. De manera similar, la sección 3 de dicha referencia describe espesantes polímeros acrílicos que resultan adecuados para la utilización como espesantes de grupo C. Los espesantes de grupo D se describen en la sección 3.1 de "Additives for Coatings", J. Bielemann (ed.), Wiley-VCH, 2000/2001. Esta última referencia contiene además información adicional sobre espesantes adecuados de grupo A en su sección 3.2.1.

- 50 Resulta posible utilizar más de un espesante de uno de los grupos A, B, C y D, anteriormente indicados. Por ejemplo, la utilización de dos espesantes de grupo A en ausencia de otros espesantes resulta posible según la invención. De manera similar, la utilización de dos espesantes de grupo B en ausencia de otros espesantes, o la utilización de dos espesantes de grupo C en ausencia de otros espesantes, o la utilización de dos espesantes de grupo D en ausencia de otros espesantes asimismo resulta posible según la presente invención. De manera similar, resulta posible utilizar espesantes adicionales de otros tipos. Sin embargo, lo anterior no resulta necesario según la presente invención. Los efectos de la presente invención pueden conseguirse utilizando la combinación de espesante que comprende por lo menos un espesante seleccionado de entre los grupos A, B, C y D.

- 55 La cantidad total de los espesantes puede variar entre 0.1% y 10% en peso, preferentemente entre 0.2% y 7% en peso, más preferentemente entre 0.4% y 5% en peso, respecto al peso total de la formulación.

- 60 Dentro de los límites anteriores de la cantidad total de espesantes, la formulación de la presente invención comprende:

- 0% a 10% en peso de espesante de grupo A, preferentemente de 1% a 5% en peso de espesante de grupo A
 0% a 5% en peso de espesante de grupo B, preferentemente 0.05% a 1% en peso de espesante de grupo B
 65 0% a 5% en peso de espesante de grupo C, preferentemente 0.05% a 2% en peso de espesante de grupo C,
 0% a 10% en peso de espesante de grupo D, preferentemente 0.05% a 5% en peso de espesante de grupo D,

cada uno respecto a la cantidad relativa respecto al peso total de la formulación de la presente invención.

(d) Disolvente

5 La formulación de la presente invención preferentemente contiene uno o más disolventes diferentes de agua. Por lo menos uno de dichos disolventes se selecciona preferentemente de entre el grupo que consiste en N-metilpirrolidona, pirrolidona, polietilenglicol, propilenglicol, glicerol formal, dimetil éter de isosorbida, etanol, dimetilsulfóxido, alcohol tetrahidrofurfurílico y glicerol. Son disolventes preferidos, el propilenglicol y el glicerol.

10 Dicho disolvente o disolventes se encuentran presentes en la formulación de la invención en una cantidad relativa de 0% a 50% en peso respecto a la cantidad total de la formulación, preferentemente 5% a 30% en peso, más preferentemente de 10% a 20% en peso.

(e) Ingredientes opcionales adicionales

15 La formulación de la presente invención puede comprender ingredientes adicionales. Preferentemente, la formulación comprende uno o más ingredientes seleccionados de entre agentes acidificantes, agentes quelantes y conservantes.

20 (e-1) Agentes acidificantes

Se seleccionan posibles agentes acidificantes de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Entre los ácidos inorgánicos se incluyen, por ejemplo, clorhídrico, sulfónico, fosfónico, etc. Los ácidos orgánicos pueden seleccionarse de cualquiera de ácido carboxílico orgánico, preferentemente un ácido carboxílico orgánico alifático que presenta 3 a 20 átomos de carbono, por ejemplo tartárico, málico, succínico, glutárico, glutámico, maleico, mandélico, cítrico, alginico, asparagínico, ascorbínico, estearico, tosílico, besílico, salicílico, láctico, benzoico, acético y similares. El agente acidificante preferido es el ácido cítrico, en particular en la forma de hidrato de ácido cítrico.

30 La cantidad relativa del agente acidificante es preferentemente suficiente para que el pH de la formulación se encuentre comprendido en el intervalo de 3 a 7, preferentemente de 4 a 5.

(e-2) Agentes quelantes

35 La formulación de la presente invención preferentemente contiene uno o más agentes quelantes farmacéuticamente aceptables, tales como EDTA y ciclodextrinas. Más preferentemente, el agente quelante es EDTA, especialmente en su forma disódica.

40 La cantidad relativa del agente quelante es preferentemente de 0.001% a 0.3% en peso respecto a la cantidad total de la formulación.

(e-3) Conservantes

45 Preferentemente, la formulación de la invención contiene además por lo menos un conservante. Dicho conservante se selecciona preferentemente de entre el grupo que consiste en parabenos (p-hidroxibenzoatos), tales como metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno y butilparabeno; benzoatos de metal alcalino y/o sorbatos. Resultan más preferidos metilparabeno y benzoato sódico, sorbato potásico. Resulta particularmente preferida la utilización de una combinación de metilparabeno con benzoato sódico o sorbato potásico.

50 El conservante o los conservantes se encuentran preferentemente presentes en una cantidad relativa de 0.01% a 1% en peso, más preferentemente de 0.2% a 0.7% en peso, respecto a la cantidad total de la formulación.

(e-4) Ausencia de aceite

55 Según la invención, la formulación no contiene aceite o sustancia lipídica, específicamente aceites vegetales. Es conocido que los lípidos, tales como aceites, son susceptibles a la oxidación. Por lo tanto, en las preparaciones que contienen aceites, deben añadirse antioxidantes, tales como BHA y BHT, para conseguir la estabilidad deseada de las preparaciones. Se informa de que BHA y BHT pueden estar implicados en muchos riesgos de salud, incluyendo cáncer y carcinogénesis, y debido a estas cuestiones de seguridad, debería evitarse la utilización de dichos antioxidantes. Debido a la ausencia de aceite, resulta posible obtener formulaciones estables en las que puede omitirse la utilización de conservantes antioxidantes. Lo anterior, a su vez, hace que la formulación de la presente invención resulte más económica y un menor peligro para la salud. Por lo tanto, en una forma de realización particularmente preferida de la presente invención, la formulación no contiene ni un aceite o sustancia lipídica, ni un conservante antioxidante, tal como BHT o BHA.

65

(e-5) Ausencia de tensioactivos

Es conocido que los tensioactivos pueden ser agudamente irritantes o perjudiciales para la mucosa intestinal y pueden provocar diarrea y retraso del crecimiento; por lo tanto, la utilización de tensioactivos en altas cantidades debería evitarse. Otra desventaja de los tensioactivos es su influencia sobre la permeabilidad del fármaco, que puede resultar en una toxicidad más elevada del fármaco. En la presente invención, la formulación emite la utilización de tensioactivos; de esta manera, se evitan todas las desventajas anteriormente indicadas.

(f) Agua

La formulación de la presente invención comprende además agua. En principio, puede utilizarse cualquier calidad de agua adecuada para la alimentación de animales. Por motivos de coste, preferentemente se utiliza agua corriente normal.

La formulación de la invención contiene 1% a 90% en peso, preferentemente 40% a 80% en peso, respecto a la cantidad total de la formulación.

(g) Formas de realización de formulación preferidas

La presente invención se refiere además a las formas de realización de formulación preferidas siguientes:

Forma de realización de formulación nº 1: formulaciones en las que el principio activo se selecciona de entre flubendazol, fenbendazol y florfenicol y la combinación de espesante consiste en dos espesantes, uno de los cuales se selecciona de cualquiera de los grupos A, B, C y D y el otro espesante se selecciona de los grupos A, B, C y D diferente del que se ha seleccionado el primer espesante.

Forma de realización de formulación nº 2: formulaciones en las que el principio activo se selecciona de entre flubendazol, fenbendazol y florfenicol y preferentemente flubendazol y la combinación de espesante consiste en tres espesantes, uno de los cuales se selecciona de cualquiera de los grupos A, B, C y D; el segundo espesante se selecciona de entre los grupos A, B, C y D diferente del grupo del que se ha seleccionado el primer espesante, y el tercer espesante se selecciona de entre los grupos A, B, C y D diferente de los dos grupos de los que se han seleccionado los primer y segundo espesantes.

Forma de realización de formulación nº 3: formulaciones en las que la combinación de espesante incluye dos, tres o más espesantes seleccionados de entre carboximetilcelulosa sódica, goma xantana, carragenano, carbómero y bentonita de aluminio.

Forma de realización de formulación nº 3a: formulaciones en las que la combinación de espesante incluye dos o tres espesantes seleccionados de entre carboximetilcelulosa sódica, goma xantana y carbómero.

Forma de realización de formulación nº 4a: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 1, en las que los espesantes se seleccionan únicamente de entre los espesantes presentados con respecto a la forma de realización de formulación nº 3 o nº 3a.

Forma de realización de formulación nº 4b: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 2, en las que los espesantes se seleccionan únicamente de los espesantes presentados con respecto a la forma de realización de formulación nº 3 o nº 3a.

Forma de realización de formulación nº 5a: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 1, que contienen un disolvente seleccionado de entre propilenglicol, glicerol y mezclas de los mismos.

Forma de realización de formulación nº 5b: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 2, que contienen un disolvente seleccionado de entre propilenglicol, glicerol y mezclas de los mismos.

Forma de realización de formulación nº 5c: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 3 o nº 3a, que contienen un disolvente seleccionado de entre propilenglicol, glicerol y mezclas de los mismos.

Forma de realización de formulación nº 5d: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 4a, que contienen un disolvente seleccionado de entre propilenglicol, glicerol y mezclas de los mismos.

Forma de realización de formulación nº 5e: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 4b, que contienen un disolvente seleccionado de entre propilenglicol, glicerol y mezclas de los mismos.

Forma de realización de formulación nº 5f: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 1, que contienen 5% a 30% en peso, preferentemente 10% a 20% en peso, de un disolvente seleccionado de entre N-metilpirrolidona, pirrolidona, polietilenglicol, propilenglicol, glicerol formal, dimetil-éter de isosorbida,

dimetilsulfóxido, alcohol tetrahidrofurfurílico y glicerol.

5 Forma de realización de formulación nº 5g: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 2, que contienen 5% a 30% en peso, preferentemente 10% a 20% en peso, de un disolvente seleccionado de entre N-metilpirrolidona, pirrolidona, polietilenglicol, propilenglicol, glicerol formal, dimetil-éter de isosorbida, dimetilsulfóxido, alcohol tetrahidrofurfurílico y glicerol.

10 Forma de realización de formulación nº 5h: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 3 o nº 3a que contienen 5% a 30% en peso, preferentemente 10% a 20% en peso, de un disolvente seleccionado de entre N-metilpirrolidona, pirrolidona, polietilenglicol, propilenglicol, glicerol formal, dimetil-éter de isosorbida, etanol, dimetilsulfóxido, alcohol tetrahidrofurfurílico y glicerol.

15 Forma de realización de formulación nº 5i: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 4a, que contienen 5% a 30% en peso, preferentemente 10% a 20% en peso, de un disolvente seleccionado de entre N-metilpirrolidona, pirrolidona, polietilenglicol, propilenglicol, glicerol formal, dimetil-éter de isosorbida, etanol, dimetilsulfóxido, alcohol tetrahidrofurfurílico y glicerol.

20 Forma de realización de formulación nº 5j: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 4b, que contienen 5% a 30% en peso, preferentemente 10% a 20% en peso, de un disolvente seleccionado de entre N-metilpirrolidona, pirrolidona, polietilenglicol, propilenglicol, glicerol formal, dimetil-éter de isosorbida, etanol, dimetilsulfóxido, alcohol tetrahidrofurfurílico y glicerol.

25 Forma de realización de formulación nº 6a: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 1, que no contienen ni aceite ni conservante antioxidante.

Forma de realización de formulación nº 6b: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 2, que no contienen ni aceite ni conservante antioxidante.

30 Forma de realización de formulación nº 6c: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 3 o nº 3a, que no contienen ni aceite ni conservante antioxidante.

Forma de realización de formulación nº 6d: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 4a, que no contienen ni aceite ni conservante antioxidante.

35 Forma de realización de formulación nº 6e: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 4b, que no contienen ni aceite ni conservante antioxidante.

40 Forma de realización de formulación nº 6f: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 5a, que no contienen ni aceite ni conservante antioxidante.

Forma de realización de formulación nº 6g: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 5b, que no contienen ni aceite ni conservante antioxidante.

45 Forma de realización de formulación nº 6h: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 5c, que no contienen ni aceite ni conservante antioxidante.

Forma de realización de formulación nº 6i: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 5d, que no contienen ni aceite ni conservante antioxidante.

50 Forma de realización de formulación nº 6j: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 5e, que no contienen ni aceite ni conservante antioxidante.

55 Forma de realización de formulación nº 6k: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 5f, que no contienen ni aceite ni conservante antioxidante.

Forma de realización de formulación nº 6l: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 5g, que no contienen ni aceite ni conservante antioxidante.

60 Forma de realización de formulación nº 6m: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 5h que no contienen ni aceite ni conservante antioxidante.

Forma de realización de formulación nº 6n: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 5i, que no contienen ni aceite ni conservante antioxidante.

65 Forma de realización de formulación nº 6o: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 5j, que no contienen ni aceite ni conservante antioxidante.

Forma de realización de formulación nº 7a: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 1, que no contienen tensioactivo.

5 Forma de realización de formulación nº 7b: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 2, que no contienen tensioactivo.

Forma de realización de formulación nº 7c: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 3 o nº 3a, que no contienen tensioactivo.

10 Forma de realización de formulación nº 7d: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 4a, que no contienen tensioactivo.

15 Forma de realización de formulación nº 7e: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 4b, que no contienen tensioactivo.

Forma de realización de formulación nº 7f: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 5a, que no contienen tensioactivo.

20 Forma de realización de formulación nº 7g: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 5b, que no contienen tensioactivo.

Forma de realización de formulación nº 7h formulaciones según la forma de realización de formulación nº 5c, que no contienen tensioactivo.

25 Forma de realización de formulación nº 7i: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 5d, que no contienen tensioactivo.

30 Forma de realización de formulación nº 7j: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 5e, que no contienen tensioactivo.

Forma de realización de formulación nº 7k: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 6a, que no contienen tensioactivo.

35 Forma de realización de formulación nº 71: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 6b, que no contienen tensioactivo.

Forma de realización de formulación nº 7m: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 6c, que no contienen tensioactivo.

40 Forma de realización de formulación nº 7n formulaciones según la forma de realización de formulación nº 6d, que no contienen tensioactivo.

45 Forma de realización de formulación nº 7o: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 6e, que no contienen tensioactivo.

Forma de realización de formulación nº 7p: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 6f, que no contienen tensioactivo.

50 Forma de realización de formulación nº 7q: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 6g, que no contienen tensioactivo.

Forma de realización de formulación nº 7r: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 6h, que no contienen tensioactivo.

55 Forma de realización de formulación nº 7s: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 6i, que no contienen tensioactivo.

60 Forma de realización de formulación nº 7t: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 6j, que no contienen tensioactivo.

Forma de realización de formulación nº 7u: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 6k, que no contienen tensioactivo.

65 Forma de realización de formulación nº 7v: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 61, que no contienen tensioactivo.

Forma de realización de formulación nº 7w: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 6m, que no contienen tensioactivo.

5 Forma de realización de formulación nº 7x: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 6n, que no contienen tensioactivo.

Forma de realización de formulación nº 7y: formulaciones según la forma de realización de formulación nº 6o que no contienen tensioactivo.

10 Forma de realización de formulación nº 8: Formulaciones en las que se encuentra presente un espesante de grupo A (dentro de los límites anteriormente indicados de cantidad total de espesantes) en una cantidad de entre 1% y 5% en peso. Dicha forma de realización de formulación característica nº 8 (en lo sucesivo denominada "FE8") se aplica a todas las formulaciones dadas a conocer en la presente memoria y especialmente las formulaciones de las formas de realización de formulación 1 a 7y (en adelante, "FE1" a "FE7y"). Lo anterior da lugar a las combinaciones siguientes de formas de realización de formulación: FE1+FE8, FE2+FE8, FE3+FE8, FE3a+FE8, FE4a+FE8, FE4b+FE8, FE5a+FE8, FE5b+FE8, FE5c+FE8, FE5e+FE8, FE5f+FE8, FE5g+FE8, FE5h+FE8, FE5i+FE8, FE5j+FE8, FE6a+FE8, FE6b+FE8, FE6c+FE8, FE6d+FE8, FE6e+FE8, FE6f+FE8, FE6g+FE8, FE6h+FE8, FE6i+FE8, FE6j+FE8, FE6k+FE8, FE6l+FE8, FE6m+FE8, FE6n+FE8, FE6o+FE8, FE7a+FE8, FE7b+FE8, FE7c+FE8, FE7d+FE8, FE7e+FE8, FE7f+FE8, FE7g+FE8, FE7h+FE8, FE7i+FE8, FE7j+FE8, FE7k+FE8, FE7l+FE8, FE7m+FE8, FE7n+FE8, FE7o+FE8, FE7p+FE8, FE7q+FE8, FE7r+FE8, FE7s+FE8, FE7t+FE8, FE7u+FE8, FE7v+FE8, FE7w+FE8, FE7x+FE8 y FE7y+FE8.

25 Evidentemente, la totalidad de las formas de realización de formulación específicas anteriores 1 a 8 pueden modificarse mediante la sustitución de los agentes activos indicados en FE1 y FE2 (es decir, flubendazol, fenbendazol y florfenicol) por los demás agentes activos indicados anteriormente, es decir, antihelmínticos, tales como bencimidazoles (tiabendazol, cambendazol, parbendazol, mebendazol, oxendazol, oxbendazol, albendazol, ricobendazol y luxabendazol), ivermectina, antimicrobianos y vitaminas, tales como vitaminas insolubles en agua.

30 (h) Método para la fabricación de la formulación

La formulación de la invención puede prepararse mediante un procedimiento, en el que se forma una mezcla de combinación de espesante y agua, y en el que dicha mezcla se combina posteriormente con el principio activo.

35 En una variante preferida de dicho procedimiento, el principio activo se mezcla con el disolvente antes de su combinación con la mezcla que contiene la combinación de espesante y agua. Dicha etapa puede llevarse a cabo a temperaturas de 20°C a 65°C, preferentemente de 30°C a 60°C.

40 Según otro aspecto preferido de la invención, el procedimiento incluye una etapa de adición de por lo menos un conservante a la mezcla de combinación de espesante y agua, antes de la combinación con principio activo (estando el principio activo opcionalmente en forma de una mezcla con disolvente).

45 Según un aspecto todavía adicional de la invención, los espesantes individuales de los grupos A, B, C y D se incorporan por separado en un enfoque escalonado, en el que el orden relativo de incorporación no se encuentra limitado.

50 Resulta preferido que cada mezcla se homogenice antes de la posterior etapa de adición o mezcla. La homogenización puede llevarse a cabo mediante medios adecuados, tales como un rotor-estator o un homogeneizador de alta presión. La homogeneización se lleva a cabo preferentemente hasta alcanzar un nivel de homogeneidad adecuado. Se describen métodos adecuados de homogeneización en la patente nº EP 0 727 996 B.

Según aspectos preferidos adicionales de la invención, el procedimiento incluye las etapas siguientes:

55 se añade conservante, preferentemente benzoato sódico, a agua. La mezcla resultante se somete a agitación hasta obtener una disolución transparente. A la disolución obtenida se le añade espesante de un primer grupo, por ejemplo el grupo B, y preferentemente goma xantana; la mezcla se somete a agitación y se homogeneiza. A continuación, se añade espesante de un segundo grupo, por ejemplo el grupo A, y preferentemente carboximetilcelulosa sódica, la mezcla se somete a agitación y se homogeneiza. Finalmente, se añade espesante de un tercer grupo, por ejemplo el grupo C, y preferentemente carbómero, y la mezcla se somete a agitación y se homogeneiza hasta obtener una mezcla. A la mezcla obtenida, se le añade agente quelante, preferentemente EDTA disódico, agente acidificante, preferentemente monohidrato de ácido cítrico, y conservante adicional, preferentemente parahidroxibenzoato de metilo; la mezcla se somete a agitación y se calienta, preferentemente a 80-90°C. A continuación, se enfría la mezcla, preferentemente a 30-60°C, más preferentemente a 50-60°C. El principio activo, preferentemente flubendazol, se dispersa en disolvente, preferentemente propilenglicol, se homogeniza y se añade a la mezcla enfriada. La mezcla resultante se somete a agitación, se homogeniza y se enfría hasta la temperatura ambiente.

(i) Usos de la formulación de la invención

La formulación de la presente invención está diseñada para permitir la administración conveniente del principio activo insoluble en agua en animales.

La formulación de la invención se proporciona típicamente en una forma concentrada (con un contenido de principio activo de 1% a 90% en peso, preferentemente de 3% a 30% en peso, más preferentemente de 5% a 15% en peso). Dicha forma concentrada se diluye normalmente con agua para consumo antes de la utilización. El contenido de principio activo de la formulación diluida resultante es de 0.0005% a 1% en peso. Las cantidades relativas anteriormente indicadas de los demás componentes de la formulación de la invención (excepto el agua, evidentemente) se reducen correspondientemente (los valores limitativos inferiores se reducen en un factor de 2000; los valores limitativos superiores se reducen en un factor de 90).

Entre las especies de animales en las que puede administrarse la formulación se incluyen cerdos, todas las categorías de pollos y otras aves, vacas y peces.

La administración puede llevarse a cabo con fines médicos (terapéuticos o profilácticos). Los fines no médicos (por ejemplo, comerciales) asimismo son concebibles.

Entre los usos médicos se incluyen la administración de agentes activos antiparasitarios en aves, cerdos, vacas o peces para el tratamiento o la profilaxis de infecciones parasitarias. Entre otros usos médicos se incluyen la administración de agentes antimicrobianos en cerdos, vacas o peces para el tratamiento o la profilaxis de infecciones microbianas. Entre los usos médicos adicionales se incluyen la administración de vitaminas poco solubles en agua en aves, cerdos, vacas o peces para el tratamiento o la profilaxis de hipovitaminosis.

La dosis, la frecuencia de administración y la duración precisas podrán ser determinadas por el experto en la materia basándose en las circunstancias y objetivos específicos del tratamiento. Por ejemplo, la administración de principios activos antiparasitarios en aves mediante la formulación de la presente invención puede llevarse a cabo preferentemente para periodos de tratamiento de 2 a 24 horas en uno a seis días consecutivos.

Entre los usos no médicos según la presente invención se incluyen la administración de la formulación de la presente invención que contiene vitaminas poco solubles en agua en aves, cerdos, vacas o peces para la ganancia de peso de los animales. Dichos usos no médicos resultan adecuados especialmente para la administración en animales que están sanos, es decir, animales que no requieren del tratamiento terapéutico o profiláctico.

(j) Ejemplos

(j-1) Ejemplo inventivo

1. Composición de dispersión peroral de flubendazol

	Ingredientes	Cantidades por cada
		1 g (un envase, 100 g)
Principio activo		
	Flubendazol	100 mg
Excipientes		
	Blanose 9M 31 X FPh	20.0 mg
	Goma xantana (Keltrol F)	1.0 mg
	Hidrato de ácido cítrico	5 mg
	Carbopol 971 NF	2 mg
	EDTA disódico	0.1 mg
	Parahidroxibenzoato de metilo	4 mg
	Propilenglicol	150 mg
	Agua purificada	712.9 mg
	Benzoato sódico	5.0 mg

2. Procedimiento tecnológico:

F1: a agua purificada se le añade benzoato sódico, la mezcla se somete a agitación hasta obtener una disolución transparente. A la disolución obtenida se le añade goma xantana, la mezcla se somete a agitación y se homogeneiza. A continuación, se añade Blanose 9M 31 X Fph, la mezcla se somete a agitación y se homogeneiza. Finalmente, se añade Carbopol 971 NF y la mezcla se somete a agitación y se homogeneiza para obtener la fase F1.

F2: a F1 se añade EDTA disódico, monohidrato de ácido cítrico y parahidroxibenzoato de metilo; la mezcla se somete a agitación y se calienta a 85°C; después, la mezcla se enfría a 55°C.

- 5 F3: se dispersa flubendazol en propilenglicol, se homogeneiza y se añade a F2. La mezcla obtenida se somete a agitación, se homogeniza y se enfría hasta la temperatura ambiente.

(j-1a) Ejemplo inventivo

10 1. Composición de dispersión peroral de flubendazol

	Ingredientes	Cantidades por cada
		1 g (un envase, 100 g)
Principio activo		
	Flubendazol	100 mg
Excipientes		
	Blanose 9M 31 X FPh	25.0 mg
	Goma xantana (Keltrol F)	1.0 mg
	Hidrato de ácido cítrico	5 mg
	Carbopol 971 NF	2 mg
	Parahidroxibenzoato de metilo	4 mg
	Propilenglicol	150 mg
	Agua purificada	708.0 mg
	Benzoato sódico	5.0 mg

2. Procedimiento tecnológico:

- 15 F1: A agua purificada se le añade benzoato sódico, la mezcla se somete a agitación hasta obtener una disolución transparente. A la disolución obtenida se le añade goma xantana, la mezcla se somete a agitación y se homogeneiza. A continuación, se añade Blanose 9M 31 X Fph, la mezcla se somete a agitación y se homogeneiza. Finalmente, se añade Carbopol 971 NF y la mezcla se somete a agitación y se homogeneiza para obtener la fase F1.

- 20 F2: A F1 se añade monohidrato de ácido cítrico y parahidroxibenzoato de metilo; la mezcla se somete a agitación y se calienta a 85°C; después, la mezcla se enfría a 55°C.

- 25 F3: se dispersa flubendazol en propilenglicol, se homogeneiza y se añade a F2. La mezcla obtenida se somete a agitación, se homogeniza y se enfría hasta la temperatura ambiente.

(j-1b) Ejemplo inventivo

30 1. Composición de dispersión peroral de flubendazol

	Ingredientes	Cantidades por cada
		1 g (un envase, 100 g)
Principio activo		
	Flubendazol	100 mg
Excipientes		
	Blanose 9M 31 X FPh	20.0 mg
	Goma xantana (Keltrol F)	1.0 mg
	Hidrato de ácido cítrico	5 mg
	Carbopol 971 NF	2.5 mg
	EDTA disódico	0.1 mg
	Parahidroxibenzoato de metilo	4 mg
	Glicerol	150 mg
	Agua purificada	712.9 mg
	Benzoato sódico	5.0 mg

2. Procedimiento tecnológico:

- 35 F1: a agua purificada se le añade benzoato sódico, la mezcla se somete a agitación hasta obtener una disolución transparente. A la disolución obtenida se le añade goma xantana, la mezcla se somete a agitación y se homogeneiza. A continuación, se añade Blanose 9M 31 X Fph, la mezcla se somete a agitación y se homogeneiza. Finalmente, se añade Carbopol 971 NF y la mezcla se somete a agitación y se homogeneiza

para obtener la fase F1.

F2: a EDTA disódico F1, se le añade monohidrato de ácido cítrico y parahidroxibenzoato de metilo, la mezcla se somete a agitación y se calienta a 85°C; después, la mezcla se enfría a 55°C.

F3: se dispersa flubendazol en glicerol, se homogeneiza y se añade a F2. La mezcla obtenida se somete a agitación, se homogeniza y se enfría hasta la temperatura ambiente.

(j-1c) Ejemplo inventivo

1. Composición de dispersión peroral de flubendazol

	Ingredientes	Cantidades por cada
		1 g (un envase, 100 g)
Principio activo		
	Flubendazol	100 mg
Excipientes		
	Blanose 9M 31 X FPh	20.0 mg
	Goma xantana (Keltrol F)	1.0 mg
	Hidrato de ácido cítrico	5 mg
	Carbopol 971 NF	2 mg
	EDTA disódico	0.1 mg
	Parahidroxibenzoato de metilo	2 mg
	Propilenglicol	150 mg
	Agua purificada	712.9 mg
	Benzoato sódico	5.0 mg

2. Procedimiento tecnológico:

F1: a agua purificada se le añade benzoato sódico, la mezcla se somete a agitación hasta obtener una disolución transparente. Se mezclan goma xantana y Blanose 9M 31 X Fph, la mezcla se añade a la disolución obtenida, la mezcla se somete a agitación y se homogeneiza. Finalmente, se añade Carbopol 971 NF y la mezcla se somete a agitación y se homogeneiza para obtener la fase F1.

F2: a F1 se le añade EDTA disódico, hidrato de ácido cítrico y parahidroxibenzoato de metilo; la mezcla se somete a agitación y se calienta a 85°C; después, la mezcla se enfría a 55°C.

F3: se dispersa flubendazol (tamaño medio de partícula: 3 micras) en propilenglicol, se homogeneiza y se añade a F2. La mezcla obtenida se somete a agitación, se homogeniza y se enfría hasta la temperatura ambiente. El tamaño medio de partícula del flubendazol en la composición obtenida es de 9 micras.

(j-1d) Ejemplo inventivo

1. Composición de dispersión peroral de flubendazol

	Ingredientes	Cantidades por cada
		1 g (un envase, 100 g)
Principio activo		
	Flubendazol	100 mg
Excipientes		
	Blanose 9M 31 X FPh	20,0 mg
	Goma xantana (Keltrol F)	1,0 mg
	Hidrato de ácido cítrico	5 mg
	Carbopol 971 NF	2 mg
	EDTA disódico	0,1 mg
	Parahidroxibenzoato de metilo	2 mg
	Propilenglicol	150 mg
	Agua purificada	712,9 mg
	Benzoato sódico	5,0 mg

2. Procedimiento tecnológico:

F1: a agua purificada se le añade benzoato sódico, la mezcla se somete a agitación hasta obtener una disolución transparente. Se añaden EDTA disódico y hidrato de ácido cítrico a la disolución y la mezcla se

somete a agitación. A la disolución obtenida se le añade goma xantana, la mezcla se somete a agitación y se homogeneiza. A continuación, se añade Blanose 9M 31 X Fph, la mezcla se somete a agitación y se homogeneiza. Finalmente, se añade Carbopol 971 NF y la mezcla se somete a agitación y se homogeneiza para obtener la fase F1.

F2: a F1 se le añade monohidrato de ácido cítrico y parahidroxibenzoato de metilo; la mezcla se somete a agitación y se calienta a 85°C; después, la mezcla se enfría a 55°C.

F3: se dispersa flubendazol en propilenglicol, se homogeneiza y se añade a F2. La mezcla obtenida se agita, se homogeneiza y se enfría hasta la temperatura ambiente.

(j-2) Ejemplo comparativo

Una formulación de flubendazol preparada según las enseñanzas en el documento nº EP 1 214 052 A (Ejemplo 1), disponible comercialmente como Solubenol 100 mg/g Emulsión oral.

	Ingredientes	Cantidades por cada
		1 g (un envase, 100 g)
Principio activo		
	Flubendazol	100 mg
Excipientes		
	Aceite de girasol	300 mg
	Goma arábica	150 mg
	Citrato de monoglicérido	20 mg
	Goma xantana	2.5 mg
	Monohidrato de ácido cítrico	5 mg
	EDTA disódico	0.1 mg
	Propilenglicol	50 mg
	Parahidroxibenzoato de propilo	4 mg
	Parahidroxibenzoato de metilo	4 mg
	Butilhidroxitolueno	0.2 mg
	Hidróxido sódico	10 mg
	Aqua purificada	355 mg

(j-3) Evaluación

La posterior evaluación de la formulación obtenida reveló que la formulación según la presente invención muestra una mayor estabilidad que la formulación del ejemplo comparativo bajo las condiciones de ensayo siguientes:

1. Estabilidad física bajo las condiciones de almacenamiento: 40°C en recipiente cerrado

Formulación	Tiempo de ensayo	
	1 mes	2 meses
Ejemplo comparativo	Sistema separado en dos fases	Sistema separado en dos fases
Ejemplo 1	Sistema homogéneo	Sistema homogéneo

2. Análisis de sedimentación mediante la técnica de la pipeta Andreasen

La determinación de la sedimentación mediante la técnica de la pipeta Andreasen es un método de sedimentación gravitacional de líquidos. La técnica se describe en las normas industriales alemanas DIN 66111 y 66115 para la determinación de la distribución del tamaño de partículas de una dispersión.

La dispersión se vierte en la probeta y se sumerge la pipeta en la suspensión hasta la profundidad predeterminada. Las muestras se extraen con la pipeta en diferentes tiempos y se analizan. La tasa de sedimentación o porcentaje de dispersión sedimentada en un tiempo dado se calculan a partir de los resultados.

Preparación de la muestra para el análisis:

Se prepararon dispersiones para el análisis de sedimentación mediante la dispersión de 10 g de producto sometido a ensayo (composición según el ejemplo (j-1) y Solubenol composición disponible comercialmente) en 1000 ml de agua dura (según las directrices de EMA "GUIDELINE ON QUALITY ASPECTS OF PHARMACEUTICAL VETERINARY MEDICINES FOR ADMINISTRATION VIA DRINKING WATER"; EMEA/CVMP/540/03 Rev 1). A continuación, la dispersión resultante se agitó durante 45 minutos. A continuación se llevó a cabo el análisis gravitacional de la sedimentación según Andreasen. Se extrajeron muestras de 10 ml cada 30 minutos durante 4 horas. Antes del análisis de HPLC, las muestras se resuspendieron y disolvieron (1 parte en 9 partes de

dimetilformamida). A continuación, se llevó a cabo un ensayo para determinar el contenido de flubendazol en las muestras disueltas. Las muestras se analizaron mediante HPLC dotado de un detector de UV/vis.

5 Los resultados ilustrados en la gráfica de la figura 1 muestran que la sedimentación de la composición según la presente invención no tiene lugar después de 4 horas. La formulación del Solubenol disponible comercialmente es menos estable en términos de sedimentación, ya que, tras 4 horas, sólo permanece 60% del principio activo suspendido en la composición.

10 (k) Efectos de la invención y aplicabilidad industrial

La formulación de la presente invención resulta económica, particularmente estable en el almacenamiento y la dilución con agua y no muestra sedimentación. Resulta particularmente adecuada para la administración en animales mediante su agua para consumo en relación a la cría de dichos animales.

REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n para la administraci3n a agua potable de animales que comprende un principio activo poco soluble en agua, una combinaci3n de espesante y agua, en la que la combinaci3n de espesante comprende por lo menos un espesante seleccionado de entre los grupos A, B, C y D siguientes:
 - (A) derivados de celulosa, seleccionados de entre metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa s3dica, carboximetilcelulosa c3lcica, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, preferentemente carboximetilcelulosa s3dica,
 - (B) espesantes polisac3ridos no celul3sicos tales como gomas xantana, goma ar3biga,
 - (C) pol3meros de 3cido poliacr3lico reticulados, y
 - (D) silicatos hidratados hidrocoloidales,en la que la formulaci3n se encuentra en forma concentrada de manera que el contenido de principio activo es de 1 a 90% en peso, en la que no se encuentra contenido ni aceite ni tensioactivo en la formulaci3n y en la que el principio activo presenta un tama1o de part3cula medio comprendido en el intervalo de 0.01 micras a 10 micras, preferentemente de 0.1 micras a 5 micras.
2. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 1, en la que la combinaci3n de espesante comprende por lo menos dos espesantes y en la que dichos por lo menos dos espesantes se seleccionan de entre por lo menos dos de los grupos A, B, C y D.
3. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 2, en la que la combinaci3n de espesante comprende por lo menos tres espesantes y en la que dichos por lo menos tres espesantes se seleccionan de entre por lo menos tres de los grupos A, B, C y D.
4. Formulaci3n seg3n cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 3, que comprende adem3s un disolvente seleccionado de entre el grupo que consiste en N-metilpirrolidona, pirrolidona, polietilenglicol, propilenglicol, glicerol formal, dimetil 3ter de isosorbida, etanol, dimetilsulf3xido, alcohol tetrahidrofurfur3lico y glicerol.
5. Formulaci3n obtenible diluyendo la formulaci3n seg3n cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 y 4 con agua de manera que el contenido de principio activo es de 0.0005 a 0.1% en peso.
6. Formulaci3n seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1, 2, 3, 4 y 5,
 - a. en la que el grupo de espesante A se define para consistir en metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa s3dica, carboximetilcelulosa c3lcica, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, siendo preferida la carboximetilcelulosa s3dica, y/o
 - b. en la que el grupo de espesante B se define para consistir en goma xantana, goma ar3biga, goma acacia, agar, alginatos, carragenano (λ , ι y κ), goma gelana, goma tragacanto, karaya, inulina, glucomanano de konjac, pectina, pululano, goma de semillas, almid3n, quitina y quitosano, siendo preferidos la goma xantana y el carragenano, y/o
 - c. en la que el grupo de espesante C se define para consistir en carb3meros, y/o
 - d. en la que el grupo de espesante D se define para consistir en bentonita, montmorillonita, hectorita, saponita, beidelita y/o sauconita de potasio (K), sodio (Na), calcio (Ca) y aluminio (Al) y silicatos amorfos sint3ticos, siendo preferida la bentonita de aluminio.
7. Procedimiento de fabricaci3n de la formulaci3n seg3n cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende la etapa de formar una mezcla de combinaci3n de espesante y agua, seguida por la combinaci3n de esta mezcla con el principio activo.
8. Procedimiento seg3n la reivindicaci3n 7, en el que el principio activo se mezcla con disolvente antes de su combinaci3n con la mezcla que contiene la combinaci3n de espesante y agua.
9. Procedimiento seg3n la reivindicaci3n 7 u 8, en el que el procedimiento incluye una etapa de a1adir por lo menos un conservante a la mezcla de combinaci3n de espesante y agua, antes de la combinaci3n con el principio activo.
10. Formulaci3n seg3n cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la utilizaci3n en medicina.

11. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la utilización en el tratamiento o la profilaxis de infecciones parasitarias, infecciones microbianas o hipovitaminosis.

5 12. Utilización de la formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la cría de animales de granja con la condición de que los tratamientos médicos terapéuticos y profilácticos resulten excluidos.

