

Procedimiento para la preparación de cuerpos moldeados para la administración a animales

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de cuerpos moldeados para la administración a animales, los cuerpos moldeados obtenidos de los mismos así como la administración de los cuerpos moldeados a animales. Los cuerpos moldeados se utilizan especialmente para la administración de sustancias farmacéuticamente activas.

El estado de la técnica

La aceptación de un fármaco por la mascota está determinada principalmente por su olor y sabor (Thombre, A.G., 2004, Advanced Drug Delivery Reviews 56 (10), 1399-1413). Por ejemplo, el uso de sustancias aromatizantes conduce a un aumento de aceptación mayor de 90 % en caso de los fármacos amargos (Ahmed, I. y Kasraian, K. 2002, Advanced Drug Delivery Reviews 54 (6), 871-882). Los gatos prefieren el sabor del pescado, mientras que los perros prefieren el sabor de carne vacuna, de cerdo y de cordero (Haupt, K.A. y Smith, S.L. 1981, Canadian Veterinary Journal 22(4), 77-85). Que los medicamentos veterinarios sean rechazados a pesar de la alta proporción de sustancias aromatizantes y saborizantes (Rose et al. 2008, US7348027) o en parte por los productos animales secundarios (Cleverly et al. 2004, W02004016252), se debe a la diferenciación evidente con la alimentación. Por regla general, las formas de dosificación oral son más duras que el alimento para animales convencional o difieren en su forma de ella.

La palatabilidad de una forma de dosificación de mascar se determina en gran medida por la sensación generada en la boca (Thombre, A.G., 2004, Advanced Drug Delivery Reviews 56 (10), 1399-1413). Para generar una sensación agradable en la boca, las texturas de los fármacos se adaptan a las preferencias del paciente. En el caso de los perros, se prefieren claramente (Rose et al. 2008, US7348027) las estructuras flexibles o cremosas a las duras o quebradizas, como por ejemplo a las descritas en el documento DE69937780 (Damon et al. 2008).

La preparación de gelatina se describe en: Anonymous: „Sülze / Sauerfleisch [gelatina / carne de cerdo agria] (receta con foto) de hawk69 | Chefkoch.de“, 20 de abril 2004 (2004-04-20), XP055313684, encontrado en internet: URL: <http://www.chefkoch.de/rezepte/190821081252760/Suelze-Sauerfleisch.html>.

Anonymous: „Dogranch Erftstadt Rezepte Hundesülze“ [recetas de gelatina para perros de Dogranch Erftstadt], 25 de marzo 2009 (2009-03-25), XP055313791, encontrado en internet: URL: <http://dogranch.homepage.t-online.de/Rezept%20Suelze.htm> describe alimento para perros en forma de gelatina. En estos documentos no se dan a conocer cuerpos moldeados para la administración de sustancias farmacéuticamente activas preparadas por extrusión. Hasta el momento se han desarrollado piezas masticables sobre la base de extruidos de almidón aromatizados. Las piezas masticables deben ser agregadas al alimento animal, sin que el animal después los pueda seleccionar (Isele 2008, AU2008201605 B2; Kalbe 2008, EP1296655 B1). La palatabilidad es muy buena por la alta proporción de sustancias aromáticas, pero no se puede proveer durante todo el período de almacenamiento. Dado que las piezas masticables con el tiempo se endurecen, la sensación generada en la boca con el tiempo se percibe como grumosa (Keetels, C.J.A.M. et al. 1996, Food Hydrocolloids 10 (3), 343-353).

Otro inconveniente de las piezas masticables que contienen almidón es la falta de posibilidad de incorporar ingredientes activos termolábiles. Lo mismo aplica para piezas masticables que se producen a partir de una mezcla de azúcar calentada a alta presión (Han, Y.D. y Park, J.B. 2002, US6444218; Han, Y.D. y Park, J.B. 2002, US6440450).

Por la retrogradación de productos que contienen almidón se libera agua previamente agregada haciendo que la estructura física (Farhat et al. 2001, Starch/Dureza 53 (9), 431-436) y por lo tanto la elasticidad (Vandeputte et al. 2003. Journal of Cereal Science, 38 (19), 61-68) de los extruidos se modifique fuertemente. Para evitar estos problemas, se desarrollaron recetas muy complicadas que además de almidón contienen un aceite vegetal, azúcar y otros aditivos (Huron, S. 2004, W02004/014143 A1; Paulsen et al. 2011, US7955632 B2). El aceite que mejoraría la sensación en la boca, sin embargo, causa problemas en el procesamiento de las piezas masticables. Se describe una adherencia en las herramientas de formación de comprimidos o en las máquinas de moldeo (Carrillo, B. y Freehauf, K. 2013, W02013068371 A1). Además, durante el almacenamiento se separa el aceite del resto de la formulación de manera que también estas piezas masticables se endurecen y su sensación en la boca termina siendo calcárea.

En un intento por hacer piezas masticables con consistencia y atractivo constante, en otras invenciones se renunció al uso del almidón (Gao et al. 2010, US20100291245; Hamann, H.J. y Kanikanti, V.-R. 2012, W02012049156 A1). Por su gran dureza la textura de estas piezas masticables no puede ser armonizada con las preferencias de los perros. La textura es frágil y la sensación en la boca es grumosa. La invención de Gao además requiere de un proceso de varias horas de secado hasta que las piezas masticables alcanzan la humedad deseada.

Objeto de la invención

El objeto de la invención era proporcionar un procedimiento para la preparación de cuerpos moldeados para la administración a animales, especialmente a perros, los cuerpos moldeados obtenidos de los mismos especialmente para la administración de sustancias farmacéuticamente activas. En particular, el objeto de la presente invención fue desarrollar un fármaco masticable (en adelante ocasionalmente llamadas piezas masticables o piezas masticables blandas) que se destaque de los fármacos conocidos, especialmente en los siguientes puntos:

- 1) lograr una buena palatabilidad de manera que el fármaco masticable tenga un sabor agradable y una textura aceptada por los perros, garantizada por la característica de que
 - a. no se quiebra la pieza masticable a determinada carga de fuerza
 - b. se da suficiente elasticidad y deformabilidad a determinada carga de fuerza,
 - c. el perro mastica la pieza masticable con la frecuencia parecida a la que mastica una salchicha (en promedio al menos 3 veces).
- 2) El fármaco masticable produce una sensación agradable en la boca al masticar: al masticar no debe generar una sensación calcárea ni grumosa.
- 3) La masticación del fármaco es opcional: la liberación de piezas sin masticar no debe retrasarse con respecto a la liberación de los comprimidos de referencia.

- 4) El tiempo de desintegración del fármaco masticable según Ph. Eur. 8.0 debe ser inferior a 30 minutos.
- 5) El tiempo de almacenamiento no debe afectar notablemente las propiedades del fármaco, tales como
- que el tiempo de desintegración deberá ser menor a 30 minutos,
 - que no se deterioren las propiedades de liberación,
 - que las piezas moldeadas de la presente invención no se endurezcan sino que queden elásticas y “al dente”.
- 10
- 6) Al proceso de fabricación aplican los siguientes requisitos:
- la robustez,
 - la posibilidad de un proceso continuo,
 - que no haya adherencia a las partes del proceso,
 - 15 d. que no haya necesidad de un endurecimiento posterior,
 - e. Operatividad a temperaturas inferiores a 50 °C, en lo posible a temperatura ambiente.
- 7) La preparación preferentemente no deberá contener almidón ni sacarosa.
- 20 El cumplimiento de estos requisitos extensos y exigentes a las propiedades del procedimiento y de los correspondientes cuerpos moldeados para la administración de sustancias farmacéuticamente activas a animales, se puede lograr de una manera sorprendente simplemente combinando una composición de sustancias desarrollada para este propósito y un método de producción igualmente desarrollado para esto.

25

Descripción de la invención

El objeto de la invención por tanto es un procedimiento para la preparación de cuerpos moldeados para la administración a animales, que comprende los siguientes pasos:

- a) proporcionar una mezcla de polvo de ingredientes sólidos de los cuerpos moldeados,
- 30 b) mezcla de la mezcla de polvo obtenida en el paso a) con al menos un primer líquido F_v con un volumen F_1 , obteniéndose una mezcla pre-hinchada,
- c) mezcla de la mezcla pre-hinchada obtenida en el paso b) con al menos un segundo líquido F_k con un volumen F_2 , donde $F_2 > F_1$, obteniéndose una mezcla hinchada,
- d) moldeo de la mezcla hinchada obtenida en el paso c) para formar los cuerpos
- 35 moldeados.

En la presente invención se entiende por cuerpo moldeado un objeto obtenido mediante un procedimiento de conformación, preferentemente cortando un cordón obtenido por extrusión. Los cuerpos moldeados tienen preferentemente una superficie lisa que no tiene grietas visibles a simple vista o irregularidades tangibles con la mano, y un volumen de hasta 10 ml.

5 Los cuerpos moldeados producidos mediante el procedimiento de la presente invención se utilizan para la administración a animales, pudiendo utilizarse en la cría de animales y en la reproducción de animales en granja, en animales de ganado, animales de zoológico, animales de laboratorio, animales de experimentación y animales domésticos, en particular en los mamíferos.

10 Dentro de los animales de granja y los animales de ganado se cuentan los mamíferos tales como por ejemplo ganado vacuno, caballos, ovejas, cerdos, cabras, camellos, búfalos de agua, burros, conejos, gamos, renos, animales de piel fina tales como por ejemplo visones, chinchillas, mapaches, aves tales como por ejemplo pollos gansos, pavos, patos, palomas y avestruces. Los ejemplos de animales de granja preferidos son vacas, ovejas, cerdos y pollos.

15 Los animales de laboratorio y experimentales incluyen perros, gatos, conejos y roedores tales como ratones, ratas, cobayos y hámster.

Los animales domésticos incluyen perros, gatos, caballos, conejos, roedores tales como hámster, cobayos, ratones. Además reptiles, anfibios y aves para el hogar y para zoológicos. Se prefiere en particular la administración a los gatos y a los perros.

20 Dado que los cuerpos moldeados según la invención se administran a los animales por vía oral y como parte de la administración por regla general son masticados, en relación con los cuerpos moldeados según la invención se utiliza también el término “pieza masticable” o “piezas masticables”.

25 El suministro de la mezcla de polvo incluye la mezcla de los ingredientes sólidos, es decir los elementos sólidos en polvo más adelante definidos de los cuerpos moldeados, en por ejemplo un mezclador, un amasador o en una extrusora, preferentemente en una extrusora.

30 La mezcla de polvo no tiene porqué contener la cantidad total de los ingredientes sólidos de los cuerpos moldeados ya que una parte de los ingredientes también se pueden ir incorporando en forma de solución mediante el líquido de pre-hinchado e hinchado F_v y F_k que se describen a continuación.

La dosificación de la mezcla de polvo obtenida para el propósito de la mezcla con el líquido F_v se puede realizar por ejemplo usando un dosificador de polvo, por ejemplo un dosificador de polvo gravimétrico.

35 La dosificación del volumen F_1 del líquido F_v puede realizarse utilizando una bomba adecuada. Mediante la mezcla del líquido definido más adelante como F_v y la mezcla de polvo, se obtiene una mezcla pre-hinchada donde la etapa de pre-hinchado se lleva a cabo preferentemente en un mezclador, un amasador o en una extrusora, más preferentemente en una extrusora.

40 Mediante la mezcla de la mezcla pre-hinchada con un volumen F_2 del segundo líquido F_k definido más adelante, se obtiene una mezcla hinchada. La dosificación del volumen F_2 , que siempre es mayor al volumen del primer líquido F_1 , también puede realizarse utilizando una bomba adecuada. La etapa de hinchado se lleva a cabo preferentemente en un mezclador, un amasador o en una extrusora, más preferentemente aún en una extrusora.

Los cuerpos moldeados que son objeto de la invención se obtienen por moldeado de la mezcla hinchada obtenida como se describe. Esta etapa de conformación se lleva a cabo cortando un cordón, especialmente preferible cortando un cordón obtenido por extrusión.

- 5 En una realización preferida del método, la relación en volumen del volumen del líquido F2 con respecto al volumen del primer líquido F1 $> 1,1$ y está en el intervalo de 1,2 a 5, preferentemente en el intervalo de 1,5 a 3, cuando el procedimiento se lleva a cabo en la extrusora.

Si el procedimiento se lleva a cabo en un amasador, la relación F2 a F1 está preferentemente en el intervalo de 2 a 100, más preferentemente en el intervalo de 20 a 80, más preferentemente aún en el intervalo de 30 a 50.

- 10 En una forma de realización preferida del procedimiento, la relación en peso de la cantidad del primer líquido F_v con respecto a la cantidad de los ingredientes sólidos de la mezcla de polvo cuando el procedimiento se lleva a cabo en una extrusora, está en el intervalo de 0,01 a 1, preferentemente en el intervalo de 0,1 a 0,8, más preferentemente aún en el intervalo de 0,3 a 0,7.

- 15 En una forma de realización preferida del procedimiento, la relación en peso de la cantidad del primer líquido F_v con respecto a la cantidad de los ingredientes sólidos de la mezcla de polvo cuando el procedimiento se lleva a cabo en un amasador, está en el intervalo de 0,005 a 0,1, preferentemente en el intervalo de 0,01 a 0,05, más preferentemente aún en el intervalo de 0,02 a 0,03.

- 20 En una forma de realización preferida del procedimiento, la relación en peso de la cantidad del segundo líquido F_k con respecto a la cantidad de los ingredientes sólidos de la mezcla de polvo durante la realización del procedimiento, está en el intervalo de 0,1 a 2, preferentemente en el intervalo de 0,2 a 1,5, y más preferentemente aún en el intervalo de 0,6 a 1,3.

- 25 En formas de realización preferidas del procedimiento, los líquidos F_v y F_k consisten de manera independiente uno de otro en agua, glicerina o mezclas de agua y glicerina. Mediante el uso de un agente gelificante que se definirá más adelante, junto con los fluidos elegidos F_v y F_k , la consistencia de los nuevos cuerpos moldeados se pueden ajustar como se desee. Con glicerina se eligió un componente líquido hidrófilo, con baja presión de vapor para la combinación con el agente gelificante, del que el agente gelificante se puede unir físicamente múltiples veces su propio peso. Mediante la unión al agente gelificante, la glicerina actúa como plastificante para la preparación y es al mismo tiempo también parte del sistema conferidor de consistencia. Además, la glicerina puede ser utilizada en forma ilimitada en la alimentación animal de acuerdo con la European Food Safety Authority (EFSA) y maneja como „GRAS“ (= „generally recognized as safe“, Handbook of Pharmaceutical Excipients, Eds. Wade, Weller, 2^{da} edición (1994),
35 American Pharmaceutical Association, Washington, pág. 204).

En formas de realización preferidas del procedimiento según la invención, los cuerpos moldeados obtenidos de acuerdo al paso d) contienen 5 a 40 % en peso de glicerina, más preferiblemente 10 a 35 % en peso de glicerina.

- 40 En otra forma de realización preferida del procedimiento según la invención, los cuerpos moldeados obtenidos de acuerdo a la invención contienen 5 a 20 % en peso de agua, como por ejemplo 10 – 20 % en peso de agua. Si los cuerpos moldeados tienen que contener poca agua, el contenido de agua será preferentemente 5 - 10 % en peso de agua.

- 5 Por otra parte, el primer líquido F_v y el segundo líquido F_k del procedimiento reivindicado pueden contener uno o más ingredientes en forma independiente uno de otro, en el que los ingredientes pueden ser sustancias farmacéuticamente activas así como otros ingredientes tales como agentes gelificantes o excipientes, que después de ser diluidos en el líquido F_v o F_k pueden ser añadidos como componentes disueltos a la mezcla formadora de cuerpos moldeados.
- 10 En una forma de realización preferida del procedimiento, el primer líquido F_v del procedimiento contiene uno o más ingredientes en el que los ingredientes pueden ser sustancias farmacéuticamente activas así como otros ingredientes tales como agentes gelificantes o excipientes que en forma de una solución en el líquido F_v pueden ser añadidos a la mezcla formadora de cuerpos moldeados.
- En una realización más preferida del procedimiento de la invención, el o los ingredientes añadidos al líquido son humectantes tales como glicerina, propilenglicol y ácido hialurónico.
- 15 En una realización particularmente preferida del procedimiento según la invención, el humectante contenido en el primer líquido F_v del procedimiento es ácido hialurónico que tiene muy especialmente preferente un peso molecular promedio de 8.000 a 15.000. Mediante la adición de una pequeña cantidad de este formador de hidrogel adicional al comienzo del proceso de amasado, el tiempo de hinchamiento y por lo tanto todo el tiempo del proceso se puede reducir de manera significativa.
- 20 En una forma de realización preferida del procedimiento según la invención, los cuerpos moldeados según la invención obtenidos de acuerdo al paso d) contienen 0,001 a 5 % en peso de ácido hialurónico, especialmente preferible 0,01 a 3 % en peso de ácido hialurónico, y muy especialmente preferible 0,01 a 1,0 % en peso de ácido hialurónico.
- 25 En una forma de realización preferida del procedimiento, el período de hinchamiento preliminar, es decir el período de tiempo entre la adición del líquido pre-hinchado F_v en paso b) y el líquido de hinchamiento F_k en paso c) es de hasta 300 s. El tiempo total de proceso requerido se acorta con el aumento de la duración del período de hinchamiento preliminar hasta alcanzar un punto óptimo. Luego de exceder este período de hinchamiento preliminar óptimo, la duración del tiempo del proceso aumenta nuevamente.
- 30 En una forma de realización preferida del procedimiento según la invención, en la que el procedimiento se lleva a cabo en un amasador, el tiempo del proceso entre la adición del líquido pre-hinchado F_v y el paso de formado d), es decir, la suma del período de hinchamiento preliminar y el período de hinchamiento, comprende preferentemente 30 a 120 minutos, especialmente preferente 40 a 90 minutos.
- 35 En una forma de realización preferida del procedimiento según la invención, en la que el procedimiento se lleva a cabo en una extrusora, el tiempo del proceso entre la adición del líquido pre-hinchado F_v y el paso de formado d), es decir, la suma del período de hinchamiento preliminar y el período de hinchamiento, comprende preferentemente 1 a 6 minutos, especialmente preferente 2 a 5 minutos.
- 40 Además de la formulación, el tiempo total depende de la temperatura, del período de hinchamiento preliminar, del tipo de dispositivos de mezcla, de la consistencia deseada así como del valor pH ajustado de la mezcla utilizada.
- En una forma de realización preferida del procedimiento según la invención, la temperatura de mezclado no sobrepasa los 50 °C, más preferentemente no sobrepasa los 40 °C, y especialmente

preferente la temperatura de mezclado se encuentra entre 20 y 30 °C. De este modo se posibilita el procesamiento de compuestos sensibles al calor como ingredientes activos en los cuerpos moldeados obtenidos en el procedimiento descrito.

5 En una forma de realización preferida del procedimiento según la invención, en la que el procedimiento se lleva a cabo en una extrusora, la temperatura de mezclado óptima se encuentra en el rango de 20 a 50 °C, preferentemente 30 a 50 °C.

10 Como dispositivos para llevar a cabo el procedimiento según la invención son particularmente adecuados el mezclador, el amasador y la extrusora, por lo que el procedimiento se realiza preferiblemente en uno de estos dispositivos. Especialmente preferente es la realización del procedimiento según la invención en una extrusora.

15 Por extrusora, en el sentido de la invención, debe entenderse un dispositivo que se usa para la extrusión, es decir, para presionar hacia afuera bajo presión y en forma continua masas sólidas a espesas a través de un orificio de conformado también denominado hilera, matriz o boquilla. Los cuerpos resultantes con la sección transversal de la hilera en teoría de cualquier longitud, se designan respectivamente como extruidos.

20 La mezcla de los componentes en polvo sólidos tiene lugar luego de la carga de la extrusora con los componentes sólidos por una abertura de alimentación, por ejemplo, por una tolva. Otros componentes de la mezcla de extrusión pueden ser introducidos en la extrusora por otras aberturas de alimentación espacialmente desplazadas. La homogeneización y plastificación durante la operación de transporte por el tornillo escalonado con frecuencia en la extrusora se pueden llevar a cabo bajo calentamiento o enfriamiento antes de que el material se inyecta finalmente a través de la boquilla de moldeo en el cabezal de extrusión de la extrusora.

Una característica distintiva de una extrusora es la relación L/D de longitud L a diámetro D del tornillo de la extrusora.

25 En una forma de realización preferida del procedimiento la relación L/D se encuentra en el rango de 35 - 45.

El término de la extrusora de acuerdo con la invención comprende extrusoras simple y multi-tornillo, extrusoras de rodillos planetarios y extrusora en cascada, sin estar limitada a estos tipos de extrusoras.

30 En una forma de realización preferida los pasos a) a c) del procedimiento según la invención se llevan a cabo en forma continua en una extrusora.

En una forma de realización preferida el conformado en paso d) comprende el corte de un cordón.

35 En una forma de realización preferida del procedimiento según la invención, esta no comprende un paso de post-curado o curado del cuerpo moldeado a continuación del conformado en paso d). Los cuerpos moldeados obtenidos en el paso d) tienen la consistencia deseada para la aplicación y el contenido de humedad apropiado y por lo tanto se pueden envasar inmediatamente después del paso d) y/o almacenar protegidos de la humedad.

40 En una forma de realización preferida del procedimiento según la invención, los ingredientes del cuerpo moldeado se seleccionan del grupo que consiste en (a) en una o más sustancias farmacéuticamente activas, (b) uno o más agentes aromatizantes, (c) uno o más agentes gelificantes, (d) uno o más ingredientes de relleno, (e) uno o más líquidos seleccionados del

grupo de líquidos F_v y F_k así como (f) opcionalmente uno o más excipientes como por ejemplo, excipientes de formulación, deslizantes, lubricantes, agentes disgregantes, sustancias disgregantes, agentes humectantes y conservantes.

5 Los ingredientes farmacéuticamente activos contenidos en los cuerpos moldeados descritos en el procedimiento según la invención, comprenden fundamentalmente todos los principios activos que se administran a los animales por lo general por vía oral.

10 Los principios activos comprenden por ejemplo agentes antimicrobianos, tales como antivirales, antibióticos y aquellos que actúan contra protozoos, tales como coccidios; además por ejemplo fármacos anti-inflamatorios y psicotrópicos, así como inhibidores de la bomba de protones, etc., y con especial preferencia contra aquellos parásitos (ectoparásitos y/o endoparásitos), tales como acaricidas, insecticidas, agentes antihelmínticos.

15 En una forma de realización preferida del procedimiento según la invención, la sustancia farmacéuticamente activa o las sustancias farmacéuticamente activas a) pueden ser sustancias antimicrobianas o antibióticos, preferiblemente contra enfermedades bacterianas, así como anti-parasitario.

En una realización igualmente preferida del procedimiento según la invención, la sustancia farmacéuticamente activa o las sustancias farmacéuticamente activas a) pueden ser sustancias activas contra coccidios.

20 En una realización especialmente preferida del procedimiento según la invención, los antiparasitarios son ectoparasitocidas, particularmente artropodicidas, a saber, insecticidas y acaricidas, así como son endoparasitocidas, en particular antihelmíntico.

En una forma de realización muy particularmente preferida del procedimiento según la invención, los antiparasitario son insecticidas, acaricidas y antihelmínticos.

25 Como sustancias activas se mencionan por ejemplo las siguientes clases conocidas: acaricidas como macrociclos abamectina, doramectina, eprinomectina, ivermectina, milbemectina, nicomicina, selamectina, tetranactina y thuringiensina; acaricidas de difenilo de transición como azobenceno, benzoximato, benzoato de bencilo, bromopropilato, clorbensidas, clorfenetol, clorfenson, clorfensulfuro, clorobencilato, cloropropilato, dicofol, difenilsulfona, dofenapina, fenfona, fentripanil, fluorbensida, proclonol, tetradifon y tetrasul; acaricidas de carbamato tales como benomilo, carbanolato, carbaril, carbofuran, fenotiocarb, metiocarb, metolcarb, promacyl y propoxur; acaricidas de oximcarbamatatos tales como aldicarb, butocarboxim, oxamil, tiocarboxima y tiofanox; acaricidas dinitrofenol tales como binapacril, dinex, dinobuton, dinocap, Dinocap-4, Dinocap-6, dinoceton, dinopenton, dinosulfon, dinoterbon y DNOC; acaricidas de formamida tales como amitraz, clordimeform, clormebuform, formetanato y formparanato; reguladores del crecimiento de ácaros, tales como clofentezina, dofenapina, fluazurón, flubenzimina, flucicloxurón, flufenoxurón y hexitiazox; acaricidas organoclorados tales como bromocicleno, camfeclor, dienocloro y endosulfán; acaricidas de pirazol tales como acetoprol, fipronil y análogos y derivados de los mismos, tebufenpirad, pirripirol y vaniliprol; acaricidas piretroides tales como acaricidas piretroides éster tales como acrinatrina, bifentrina, cihalotrina, cipermetrina, alfa-cipermetrina, fenpropatrina, fenvalerato, flucitrinato, flumetrina, fluvalinato, tau-fluvalinato y permetrina; acaricidas piretroides éter tales como halfenprox; acaricidas de quinoxalina tales quinometionato y tioquinox; acaricidas de sulfito éster tales como propargita; acaricidas de ácido tetrónico tales como espiroclorfenol; y acaricidas que no pertenecen a ninguna clase particular tales como acequinocilo, amidoformet, trióxido de

30

35

40

arsénico, clormetiurón, closantel, crotamitón, diafentiurón, diclofluanida, disulfiram, fenazaflor, fenazaquina, fenpiroximato, fluacripirim, fluenetil, mesulfeno, mnafe, nifluridida, piridabeno, pirimidifena, sulfiram, sulfluramida, azufre y triaratenó.

- 5 Los insecticidas pueden pertenecer a diferentes clases químicas, tales como hidrocarburos clorados, organofosfatos, carbamatos, piretroides, formamidas, boratos, fenilpirazoles y lactonas macrocíclicas. Son insecticidas conocidos, entre otros, imidacloprid, fentión, fipronil, aletrina, resmetrina, fenvalerate, permetrina, malatión y derivados de los mismos. En una realización, se prefiere la clase de insecticidas neonicotinoides, por ejemplo acetamiprid, cotianidina, dinotefurano, imidacloprid (ver arriba), nitenpiram, tiacloprid y tiametoxam.
- 10 Los ingredientes activos reguladores del crecimiento (insect growth regulators, IGRs) utilizados frecuentemente son por ejemplo fenilúreas de benzoilo tales como diflubenzurón, lufenurón, noviflumurón, hexaflumurón, triflumurón y teflubenzurón o sustancias como fenoxicarb, piriproxifeno, metopreno, kinopreno, hidropreno, ciromazina, buprofezina, pimetrozina y derivados de los mismos.
- 15 Los antihelmínticos pueden ser endoparasiticidas o endectocidas y comprender los siguientes grupos bien conocidos: lactonas macrocíclicas, benzimidazoles, probenzimidazoles, imidazotiazoles, tetrahidropirimidinas, organofosfatos, piperazinas, salicilanilidas y depsipéptidos cíclicos (ver abajo).
- 20 Los antihelmínticos preferidos incluyen lactonas macrocíclicas de amplio espectro, tales como avermectinas, milbemicinas y derivados de los mismos, tales como, por ejemplo, ivermectina, doramectina, moxidectina, selamectina, emamectina, eprinomectina, milbemectina, abamectina, milbemicina oxima, nemadectina y derivados de los mismos. Además, las clases de los benzimidazoles, carbamatos de benzimidazol y probenzimidazoles incluyen compuestos activos tales como tiabendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, oxibendazol, albendazol,
- 25 luxabendazole, netobimina, parbendazol, flubendazol, ciclobendazol, febantel, tiofanato y derivados de los mismos. Los imidazotiazoles incluyen compuestos activos tales como tetramisol, levamisol y sus derivados. Las tetrahidropirimidinas incluyen compuestos activos tales como morantel, pirantel y sus derivados. Los organofosfatos incluyen compuestos activos tales como diclorvos, haloxon, triclorfón y sus derivados. Las salicilanilidas incluyen compuestos
- 30 activos, tales como closantel, tribromsalan, dibromsalan, oxiclozanida, clioxanida, rafoxanida, brotianida, bromoxanida y derivados de los mismos. Los depsipéptidos cíclicos incluyen compuestos que tienen 6 a 30 átomos en el anillo y están compuestos por aminoácidos y ácidos hidroxicarboxílicos como unidades estructurales del anillo.
- 35 Compuestos con actividad antimicrobiana son por ejemplo diferentes penicilinas, tetraciclinas, sulfonamidas, cefalosporinas, cefamicina, aminoglucósidos, trimetoprima, dimetridazol, eritromicina, frameticina, fruazolidona, diversos pleuromutilinas tales tiamulin, valnemulina, varios macrólidos, estreptomina, clodol, salinomina, monensina, halofuginona, narasina, robenidina, quinolonas, etc. Ejemplos concretos de fluoroquinolonas incluyen benofloxacina, binfloxacina, cinofloxacina, ciprofloxacina, danofloxacina, difloxacina, enoxacina, enrofloxacina,
- 40 fleroxacina, ibafloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, marbofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, orbifloxacina, perfloxacina, temafloxacina, tosufloxacina, sarafloxacina y esparfloxacina. Otro ejemplo de una fluoroquinolona eficaz antibacteriana que puede ser usada en animales, puede ser pradofloxacina. Los ejemplos específicos de otras quinolonas incluyen ácido pipemídico y ácido nalidíxico.

Aparte de las sustancias farmacéuticas mencionadas anteriormente, también se consideran como componente por ejemplo vitaminas o minerales.

Como sustancias activas se consideran preferentemente por ejemplo depsipéptidos seleccionado del grupo que consiste en PF 1022A y emodepsida.

- 5 Las fluoroquinolonas antimicrobianas preferidas son especialmente enrofloxacino o pradofloxacino.

- De acuerdo con una realización particularmente preferida, los cuerpos moldeados según la invención contienen un ingrediente activo seleccionado de entre febantel, pirantel (por lo general en forma de una sal, de los cuales se prefiere el embonato), y praziquantel, o una
10 combinación de estos dos ingredientes activos. Aún más preferiblemente se utilizan en los cuerpos moldeados según la invención febantel, embonato de pirantel y praziquantel como combinación triple.

- Los compuestos activos – en tanto sea aplicable – pueden también utilizarse en forma de sus sales con ácidos farmacéuticamente aceptables o bases o también en forma de solvatos, en
15 particular hidratos, de los compuestos activos o sus sales.

También se pueden utilizar los profármaco de los compuestos activos.

En una forma de realización preferida del procedimiento según la invención, las sustancias activas sólidas utilizadas como ingredientes a) tienen un tamaño medio de partícula D(50) de 100 nm a 10 nm, preferentemente 100 nm a 5 nm.

- 20 A los efectos de esta invención, se entiende por D(50) una distribución de tamaño de partícula basado en volumen en la que el 50% de todas las partículas tiene una dimensión (diámetro) menor o igual a este valor. Los tamaños de partículas aquí mencionadas se determinan por medio del método de difracción de rayos láser con el dispositivo Mastersizer 2000 (unidad de dispersión hidro 2000G) de la empresa Malvern y el modo de evaluación de difracción de
25 Fraunhofer, ya que no se conocen los índices de refracción de las partículas del ingrediente activo. Una cantidad adecuada de la muestra se dispersa previamente bajo agitación con 2-3 ml de un medio de dispersión (parafina de baja viscosidad). Después se añade la dispersión a la unidad de dispersión del dispositivo y se mide. El software de evaluación arroja el tamaño de partícula opcionalmente como valores D(50), valores D(10), valores D(90), etc.

- 30 De acuerdo con la invención, los cuerpos moldeados contienen al menos un ingrediente activo en una cantidad farmacéuticamente eficaz, en donde una "cantidad farmacéuticamente eficaz" significa una cantidad no tóxica de ingrediente activo que puede causar el efecto deseado. La cantidad de ingrediente activo usado dependerá de la droga, del animal tratado y el tipo, la gravedad y la etapa de la enfermedad.

- 35 Los cuerpos moldeados obtenidos de acuerdo con el procedimiento de esta invención, contienen uno o más aromatizantes, preferiblemente el sabor a carne. El "sabor a carne" denomina un aditivo, de origen sintético o animal o una mezcla de ambos y que le da un aroma y/o sabor similar a la carne a los cuerpos moldeados obtenidos de acuerdo al procedimiento descrito en esta invención. Es particularmente preferido el uso de aroma a carne de origen
40 puramente animal. Estos aromas se preparan a partir de por ejemplo carne vacuna, aves, pescado, piel de animales o hígado de animales. Aún más preferidos son los llamados polvos de hígado seco, por ejemplo de ganado vacuno, ovejas, aves o cerdo, y más preferiblemente de aves o cerdo.

Como ya se ha mencionado, los cuerpos moldeados preparados de acuerdo al procedimiento según esta invención, contienen uno o más agentes gelificantes. Este agente gelificante se caracteriza entre otras cosas por su capacidad para unir glicerina físicamente. Esta propiedad es de importancia fundamental para lograr la consistencia deseada del cuerpo moldeado. La capacidad de un agente gelificante de unir glicerina físicamente, se describe por el valor de la capacidad de unión de la glicerina (en lo sucesivo GBV [*sigla por su nombre en alemán*]). Este valor se determina experimentalmente como sigue:

100,00 mg de un agente gelificante se pesaron en recipientes de tapa de resortes y allí se suspendieron por agitación en 10,00 g de glicerina (85%). Luego de 24 horas, se transfiere de a 1,000 g de la mezcla a un tamiz molecular de poliéter sulfona (Vivaspin 4 MOCW 5 kDa, Satorius Stedim Biotech GmbH [SRL], Gotinga, Alemania). Los tamices moleculares a continuación se centrifugan en Multifuge 100 (Heraeus, Hanau, Alemania) a 4500 • g. El peso por encima del tamiz molecular se precisa después de un tiempo determinado, aproximadamente 3 h, y se calcula la capacidad de unión de acuerdo con la siguiente ecuación:

15

$$GBV = \frac{m_a - m_b}{m_b}$$

con m_a = residuo en el tamiz molecular, m_b = masa original del agente gelificante en 1 g de suspensión.

20 En una forma de realización preferida del procedimiento según la invención, el agente gelificante seleccionado c) tiene un GBV de más de 40 después de 3 horas, en una forma de realización preferida adicional, tiene un GBV de más de 60 después de 3 horas.

En una forma de realización preferida del procedimiento, el agente gelificante o los agentes gelificantes c) se seleccionan del grupo de compuestos que consiste en derivados de celulosa, ácidos poliacrílicos, pectinas, alginatos, agar-agar, carragenina, xantano, poloxámeros (por ejemplo, bajo el nombre comercial "Pluronic" (copolímeros de bloque polioxipropileno-polioxietileno)) y macrogules de alto peso molecular.

25 En una forma de realización preferida del procedimiento para la preparación de cuerpos moldeados, no se usa gelatina.

30 En una realización particularmente preferida del procedimiento, el o los derivados de celulosa que se utilizan como agente gelificante c) se seleccionan del grupo que consiste en carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa y etilcelulosa.

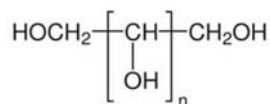
En una forma de realización muy particularmente preferida, el derivado de celulosa utilizado como agente gelificante c) es carboximetilcelulosa reticulada (croscarmelosa).

35 En una forma de realización preferida del procedimiento, los cuerpos moldeados obtenidos de acuerdo al procedimiento descrito contienen uno o más derivados de celulosa y ácido hialurónico.

En una forma de realización preferida del procedimiento de la presente invención, los ingredientes de relleno d) se seleccionan del grupo que consiste en alcoholes de azúcar sólidos y sales inorgánicas de calcio, magnesio, sodio y potasio.

40

En una realización particularmente preferida del procedimiento, el alcohol de azúcar usado como ingrediente de relleno d) se selecciona del grupo que consiste de compuestos de la fórmula:



5

donde $n \geq 3$.

En una forma de realización muy particularmente preferida del procedimiento el alcohol de azúcar usado como ingrediente de relleno d) es manitol, xilitol o sorbitol.

- 10 En una realización preferida adicional del procedimiento, al menos uno de los ingredientes de relleno utilizados se selecciona del grupo que consiste en: lactosa, celulosa, almidón, sacarosa, y sales inorgánicas poco solubles. Como poco solubles han de entenderse aquí sales, cuya solubilidad a 20 °C es menor a 1 g en 100 g de agua. Se prefiere particularmente el calcio dihidrato de fosfato de hidrógeno.

- 15 En una forma de realización preferida del procedimiento, los cuerpos moldeados obtenidos contienen menos de 5 % en peso de almidón o productos derivados del almidón.

También se prefiere una forma de realización del procedimiento, en la que los cuerpos moldeados obtenidos contienen menos de 5 % en peso de sacarosa.

- 20 Además, los cuerpos moldeados producidos por de acuerdo con una realización preferida del procedimiento, pueden contener uno o más excipientes. Los excipientes son conservantes, antioxidantes y colorantes.

- Los excipientes adecuados y las cantidades necesarias son en principio conocidos para el experto. Como conservantes se pueden mencionar por ejemplo ácido sórbico, parabenos, propionato de sodio y benzoato de sodio. Los antioxidantes adecuados son a modo de ejemplo
- 25 butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT), galato de propilo, tocoferol, metabisulfito de sodio o ascorbato de sodio. Como colorantes se consideran los colorantes y pigmentos orgánicos e inorgánicos adecuados para fines farmacéuticos, tales como por ejemplo óxido de hierro. Otros excipientes adecuados son lubricantes y deslizantes tales como por ejemplo
- 30 estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, bentonita, o estearil fumarato de sodio, desintegrantes (disgregantes), tales como almidón, polivinilpirrolidona reticulada, croscarmelosa de sodio (sal de sodio de carboximetilcelulosa reticulada), aglutinantes de glicolato sódico de almidón ("Explotab®") tales como por ejemplo, almidón, éteres de celulosa de bajo peso molecular, tales como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, alginatos de sodio o polivinilpirrolidona lineal, y aglutinantes secos
- 35 tales como celulosa microcristalina y alcoholes de azúcar. Una selección a modo de ejemplo de aceites que pueden ser usados como excipientes, comprende aceites minerales, Miglyoles tales como Miglyol 812 y Miglyol 814 (triglicéridos de cadena media y propilenglicol éster) y aceites vegetales tales como aceite de girasol, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de colza, aceite de maíz. También se pueden utilizar agentes solubilizantes como
- 40 excipientes, a modo de ejemplo glicéridos Oleoyl-macrogol-6 o monolinoleato de glicerilo.

- Los cuerpos moldeados que se obtienen por el procedimiento descrito anteriormente, contienen en una forma de realización preferida a) una o más sustancias farmacéuticamente activas, b) uno o más agentes aromatizantes, c) uno o más agentes gelificantes, d) uno o más ingredientes de relleno, e) uno o más líquidos seleccionados de entre el grupo de los líquidos F_v y F_k , y opcionalmente uno o más auxiliares tales como agentes de deslizamiento, lubricantes, disgregantes, agentes humectantes y conservantes.
- En una forma de realización preferida el contenido de las sustancias farmacéuticamente activas a) es de entre 0,1 y 30 % en peso, el contenido de los agentes aromatizantes b) es de entre 1 y 25 % en peso, el contenido de los agentes gelificantes c) es de entre 1 y 20 % en peso, el contenido de los ingredientes de relleno d) es de entre 5 y 60 % en peso, preferentemente 10 a 40 % en peso, el contenido de los líquidos e) F_v y/o F_k es de entre 10 y 60 % en peso, preferentemente entre 15 y 40 % en peso, y el contenido de uno o más excipientes f) es de entre 0 y 30 % en peso, en donde los porcentajes suman el 100 % en peso.
- Si los cuerpos moldeados contienen compuestos que se pueden atribuir a dos o más grupos a) a f) el contenido máximo de tal compuesto se da por la suma de los respectivos rangos de peso de las categorías individuales.
- Los cuerpos moldeados producidos de acuerdo al procedimiento descrito poseen propiedades preferidas como ser una superficie lisa que no tiene grietas visibles a simple vista o irregularidades tangibles con la mano, un volumen de hasta 10 ml, un tiempo de desintegración según Ph. Eur. 8.0 inferior a 30 minutos, una liberación según Ph. Eur. 8.0 luego de 40 minutos de más de 50%, humedad (pérdida por secado a 110° hasta un peso constante) de 3-30 %, y una dureza determinada por medio del análisis del perfil de textura (TPA) según Bourne y Szczesniak (Bourne, M.C. y Szczesniak, A.S. 2003, „Sensory evaluation | Texture“, Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition (Second Edition), B. Caballero, Oxford, Academic Press, 5167-5174) de entre 2 y 15 N, más preferiblemente de entre 2 y 7 N.
- En una forma de realización preferida los cuerpos moldeados obtenidos se utilizan para la administración a animales, en términos de una aplicación veterinaria, con especial preferencia a perros y gatos.
- En el campo de la salud animal, es decir, el campo de la medicina veterinaria los cuerpos moldeados según la invención pueden ser usados contra parásitos de animales, en particular ectoparásitos o endoparásitos.
- El término endoparásitos incluye en especial helmintos y protozoos tales como coccidios. Los ectoparásitos son típica y preferiblemente artrópodos, en particular insectos y ácaridos.
- En el campo de la medicina veterinaria los cuerpos moldeados según la invención son adecuados para el control de los parásitos que se producen en la reproducción de animales de granja y en la cría de animales en animales de ganado, en animales de cría, en animales de zoológico, en animales de laboratorio, animales de experimentación y animales domésticos.
- Mediante el uso de las sustancias activas según la invención para controlar parásitos de animales se pretende reducir o evitar enfermedades, casos de muerte y reducciones de rendimiento (en el caso de carne, leche, lana, pieles, huevos, miel y similares, de modo de hacer posible una cría de animales más económica y simple y de lograr un mejor bienestar animal.
- Con relación al campo de salud animal, el término "control" o "controlar" significa que las sustancias activas son eficaces para reducir la incidencia del parásito particular en un animal

infectado en niveles inocuos con tales parásitos. Más específicamente, "controlar" en el presente contexto significa que las sustancias activas son eficaces para matar el parásito respectivo, inhibir su crecimiento o inhibir su proliferación.

5 I. Producción por lotes de piezas masticables blandas

Ejemplo 1:

La preparación de pedazos masticables se realiza en una amasadora de medición (modelo W 50 EHT Brabender® GmbH & Co. KG, Duisburgo, Alemania). La cámara de amasado es de 55 volumen cm³ menos el volumen ocupado por las de palas utilizadas. Para las formulaciones utilizadas, esto corresponde a un peso total de 70-85 g. Para un amasado eficaz se utilizan láminas de rodillo (W50, también Brabender®). Durante 10 minutos se mezclan 35 g de los componentes en polvo en la amasadora de medición a 100 rpm a temperatura ambiente. En este caso, la mezcla de polvo muestra la siguiente composición, en la que los ingredientes del fármaco son complementarios únicamente al 100 % en peso y se trata del fármaco Praziquantel:

15 *Tabla 1: composición de la mezcla de polvo, en % en peso*

	Proporción [%]
Polvo de hígado de cerdo	24,3
Fosfato dicálcico	9,72
Croscarmelosa sódica	17,36
20 Manitol	48,61
Fármaco	cantidad suficiente

La mezcla de polvo permanece en la amasadora. El proceso de amasado posterior se lleva a cabo a una velocidad de rotación de 50 rpm. La cámara de amasado se temple a 20 °C mediante un termostato de circulación Julabo F12 (Julabo Labortechnik GmbH, Seelbach, Alemania).

25 Al comienzo del amasado se añade 1 ml del primer líquido que sirve para el pre-hinchado Fv (agua con ácido hialurónico, 1 mg HA/1 ml agua) utilizando una jeringa de 1 ml (BD Plastipak™, Becton Dickinson S.A., Madrid, España). Luego de 30 segundos se inyecta el segundo líquido Fk conferidor de consistencia en forma de 40 g de una solución de glicerina acuosa al 85 % utilizando una jeringa desechable de 100 ml (Omnifix® 100 ml, Braun, Melsungen, Alemania) en
30 la cámara de amasado. Con el aumento de la hinchazón de la masa las palas deben aplicar una fuerza superior para llevar a cabo el proceso de amasado. La fuerza se registra en forma de par de torsión. Al llegar a un par de torsión 4 Nm la masa está lo suficientemente hinchada para ser retirada y formada. Luego de 55 minutos de tiempo de proceso se obtiene una consistencia adecuada para la etapa de moldeo. La masa terminada se estira con una máquina de pizza (L30,
35 Karl-Heinz Haussler GmbH, 15 Heiligkreuztal, Alemania) a una lámina de 0,8 cm de espesor y se corta con un bisturí en piezas de 1 cm • 1 cm.

Ejemplo 2:

El procedimiento se lleva a cabo como en el Ejemplo 1, pero el líquido de pre-hinchado no contiene ácido hialurónico (Fv = 1 ml agua) y la temperatura de pre-hinchado es de 30 °C. La

consistencia apropiada para la etapa de conformación, en la que se registra un par de torsión de 4 Nm, se alcanza luego de 26 minutos de tiempo de proceso.

Ejemplo 3:

5 El procedimiento se lleva a cabo como en el Ejemplo 2, pero el tiempo de pre-hinchado es de 180 segundos y no de 30 segundos. La consistencia apropiada para la etapa de conformación, en la que se registra un par de torsión de 4 Nm, se alcanza luego de $2\frac{1}{3}$ minutos de tiempo de proceso.

Ejemplo comparativo 1:

10 El procedimiento se lleva a cabo como se describe en el Ejemplo 1, sin embargo se prescindió de la adición del primer líquido Fv y se añadió al comienzo del tiempo de proceso el segundo líquido Fk. La consistencia apropiada para la etapa de conformación, en la que se registra un par de torsión de 4 Nm, se alcanza luego de 159 minutos de tiempo de proceso.

Ejemplo comparativo 2:

15 El procedimiento se lleva a cabo como en el Ejemplo 2, sin embargo se prescindió de la adición del primer líquido Fv y se añadió al comienzo del tiempo de proceso el segundo líquido Fk. La consistencia apropiada para la etapa de conformación, en la que se registra un par de torsión de 4 Nm, se alcanza luego de 29 minutos de tiempo de proceso.

Ejemplo comparativo 3:

20 El procedimiento se lleva a cabo como en el Ejemplo 2, pero el tiempo de pre-hinchado es de 300 segundos en vez de 30 segundos. La consistencia apropiada para la etapa de conformación, en la que se registra un par de torsión de 4 Nm, se alcanza luego de 11 minutos de tiempo de proceso.

II. Producción continua de piezas masticables delicadas

25 Ejemplo 4:

30 La producción continua de los cuerpos moldeados se lleva a cabo en una extrusora de doble tornillo (extrusora de tornillo gemelo Pharmalab 16, Thermo Fischer Scientific, Karlsruhe, Alemania). La hinchazón dentro de la extrusora está garantizada por una doble dosificación líquida. 1 kg de los componentes de polvo mencionados en el Ejemplo 1 en la Tabla 1 en esta misma composición se mezclan en un mezclador de laboratorio LM20 (Bohle, Eningerloh, Alemania) durante 15 minutos a 25 rpm y antes de comenzar la extrusión se vierten en un dosificador de polvo gravimétrico (K-CL-24-KT 20, K-Tron, Niederlenz, Suiza). El dosificador de polvo se calibra antes de cada proceso. El polvo se añade a una velocidad de 10 g/min en el primer cilindro de la extrusora. El hinchamiento preliminar se lleva a cabo entre el cilindro 2 y el cilindro 6. En los cilindros 6-10 se lleva a cabo la hinchazón de la mezcla (ver Fig. 2). La temperatura de la mezcla durante el proceso de extrusión es de 25 ° C.

Etapa 1 (pre-hinchado): Una bomba peristáltica (Ismatec IPC 8 / ISM 931, IDEX Health & Science GmbH, Wertheim, Alemania) dosifica 5 ml • min⁻¹ del primer líquido Fv que sirve al pre-hinchado (HA 1 mg/5 ml agua) a la mezcla de polvo en el segundo cilindro.

Etapas 2 (hinchado): $10 \text{ g} \cdot \text{min}^{-1}$ de glicerina al 100 % se agregan dosificando a través de una bomba de engranaje anular micro (MZP 7205, HNP-Mikrosysteme, Schwerin, Alemania) al sexto cilindro de la extrusora (ver Fig. 2).

- Para la extrusión se utiliza una configuración de tornillo con cinco zonas de amasado diferentes para garantizar un período de permanencia suficientemente largo y un mezclado suficiente. Los tornillos tienen un diámetro de 16 mm y una longitud de 41 D (41 veces el diámetro del tornillo). A una velocidad de rotación de 100 rpm, el período de permanencia promedio es de 4 minutos. El tornillo se compone de los siguientes elementos: 1/4 D espaciador - 4 D elementos de transporte (Helix 3/2 L/D) - 7 D elementos de transporte (Helix 1L/D) - 1 3/4 x D KB 1 - 2 x D GFA (Helix 1L/D) - 2 1/2 x D KB2 - 10 x D GFA (Helix 1L/D) - 4 1/2 x D KB3 - 2 x D elementos de transporte (Helix 1L/D) - 1 x D Distributive Flow (1L/D) - 2 x D KB4 rev - 1 x D elementos de transporte (Helix 1L/D) - 1 x D KB 5 - 4 x D elementos de transporte (Helix 1L/D). Los bloques de amasado están compuestos de discos de amasado individuales, cada uno 1/4 o 1/8 D de ancho. Por una disposición determinada de los dos tipos diferentes (0° disco de amasado (S) y disco de amasado 90° (F)), se pueden producir los ángulos de 30°, 60°, 90°, 120° y 180°. En la Tabla 2 se muestran los ángulos que se generaron por los correspondientes discos (S o F).

Tabla 2: Composición de los bloques de amasado KB1 — KB5

- Bloque de amasado 1 S(0°)-F(30°)-F(60°)-S(90°)-F(90°)-S(90°)-S(60°)
- Bloque de amasado 2 S(0°)-F(30°)-S(30°)-S(60°)-S(60°)-S(60°)-S(60°)-S(60°)-F(90°)-S(90°)
- Bloque de amasado 3 S(0°)-F(30°)-S(30°)-S(60°)-F(90°)-S(90°)
- Bloque de amasado 4 S(0°)-F(-30°)-F(-60°)-F(-60°)-F(-60°)-S(-90°)
- Bloque de amasado 5 S(0°)-F(-30°)-S(30°)-1/8F(30°)-1/8S(30°)

- La masa hinchada se extruye a través de una boquilla oval, y se corta en piezas de la dosis deseada (altura: 5 mm, ancho: 10 mm, longitud: 17 mm).

La determinación del contenido de una pieza masticable de 1 g se realiza por el cálculo basado en la cantidad de ingredientes de polvo contenido. Una pieza masticable se compone de los siguientes sólidos:

Tabla 3: Cantidad de ingredientes por pieza masticable (1,0 g) obtenida por extrusión

- | | |
|--------------------------|--------|
| | mg |
| Praziquantel | 52,16 |
| Polvo de hígado de cerdo | 126,81 |
| Fosfato dicálcico | 50,70 |
| Croscarmelosa sódica | 90,56 |
| Manitol | 253,57 |

Los componentes líquidos de una pieza masticable se componen de la siguiente manera, determinado sobre la base de la cantidad de ingredientes sólidos y la dosificación de los líquidos de hinchazón:

Tabla 4: Contenido líquido por pieza masticable (1,0 g) obtenida por extrusión

	mg
Agua	142,07
Ácido hialurónico	0,0284
5 Glicerina 100 %	284,13

La textura de la pieza masticable se determina por medio del análisis del perfil de textura (TPA) según Bourne y Szczesniak (Bourne, M.C. y Szczesniak, A.S. 2003, „Sensory evaluation | Texture“, Encyclopedia of 20 Food Sciences and Nutrition (Second Edition), B. Caballero, Oxford, Academic Press, 5167-5174).

Una representación del perfil de dureza calculado por este sistema de las piezas masticables obtenidas por extrusión, de un embutido para perros así como de otras tabletas masticables blandas disponibles comercialmente, se encuentra en la Fig. 3. La Fig. 4 muestra la dureza calculada de las piezas masticables obtenidas por extrusión en comparación con varios alimentos para animales y tabletas masticables blandas („Soft Chews“). Durante el almacenamiento de las piezas masticables obtenidas por extrusión en un envase de vidrio cerrado durante más de un mes, no muestra post-curado alguno (Fig. 5).

El tiempo de desintegración se determina de acuerdo con Ph. Eur. 8.0. En este caso, el tiempo de desintegración de las piezas masticables delicadas obtenidas por extrusión de acuerdo a la descripción en el Ejemplo 4, es inferior a 30 minutos. El tiempo de desintegración no cambia en condiciones de almacenamiento cerrado (vidrio) a temperatura ambiente dentro un (Fig. 6).

La liberación de las piezas masticables obtenidas por extrusión de acuerdo a la descripción en el Ejemplo 4 se prueba de acuerdo con Ph. Eur. 8.0 y se compara con los valores correspondientes del producto de comparación „Milbemax® para perros“ (Fig. 7). En estos análisis de liberación en 900 ml de agua a 37 °C mediante un agitador de paletas se utilizó una sonda UV, en los que se realizó la medición a una longitud de onda detectada de 210 nm. Cabe señalar que el método de liberación no contempla la masticación. Tal operación determinaría un mayor incremento en la concentración de fármaco en la primera parte de la liberación.

Con un factor de similitud de $f_2 = 65,67$ (European Medicine Agency 2011, EMA/CVMP/016/00-Rev.2) la liberación muestra un perfil similar al del producto aprobado „Milbemax® para perros“.

Los siguientes productos se utilizaron como referencias:

Plerion®: Intervet, Viena, Austria

Milbemax® para perros: Novartis Tiergesundheit GmbH, Múnich, Alemania

Embutido para perros: DOGWURST, Vitalkraft, Bremen, Alemania; período de referencia: agosto 2014

Frolic® Mini: Mars GmbH, Verden, Alemania; período de referencia: julio 2013

Ejemplo 5 a 8

De acuerdo con el procedimiento de acuerdo a la invención, se pueden producir en un proceso continuo piezas masticables adicionales con otras composiciones en analogía con el Ejemplo 4.

No obstante lo dispuesto en el Ejemplo 4, en todos los Ejemplos 5 a 8 se utiliza agua como líquido Fv que sirve para el pre-hinchado, en lugar de una solución acuosa de ácido hialurónico (HA 1 mg/5 ml agua).

Las composiciones de las piezas masticables se muestran en las tablas 5 y 6.

5 *Tabla 5: Cantidad de ingredientes en las piezas masticables (1,0 g c/u) de los ejemplos 5 y 6*

Ejemplo 5

	Componente	mg por cada pieza masticable
	Imidacloprid	100
	Polvo de hígado de cerdo	125
10	Fosfato dicálcico	40
	Croscarmelosa sódica	83
	Manitol	225
	Agua	142
	Glicerina 100%	285

15

Ejemplo 6

	Componente	mg por cada pieza masticable
	Moxidectin	5
	Polvo de hígado de cerdo	130
20	Fosfato dicálcico	68
	Croscarmelosa sódica	120
	Manitol	250
	Agua	142
	Glicerina 100%	285

25

Tabla 6: Cantidad de ingredientes en las piezas masticables (1,0 g c/u) de los ejemplos 7 y 8

Ejemplo 7

	Componente	mg por cada pieza masticable
	Enrofloxacin	50
30	Polvo de hígado de cerdo	125
	Fosfato dicálcico	50
	Croscarmelosa sódica	90

Manitol	258
Agua	142
Glicerina 100%	285

5 Ejemplo 8

	Componente	mg por cada pieza masticable
	(2-cloro-N-(1-cyancyclo-propilo)-5-[2'-metilo-5'-(pentafluor-etilo) -4'-(trifluor-metilo)-2'H-1,3'-bipirazol-4-ilo]benzamida)*	100
	Polvo de hígado de cerdo	100
10	Fosfato dicálcico	40
	Croscarmelosa sódica	83
	Manitol	250
	Agua	142
	Glicerina 100%	285
15	* Ejemplo Ic-2 en el documento WO2014/122083	

Realizaciones preferidas de la invención

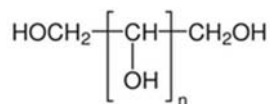
A continuación, se resumen las realizaciones preferidas de la invención.

1. Un procedimiento para la producción de cuerpos moldeados para la administración a animales, que comprende los siguientes pasos:
 - a) Proporcionar una mezcla de polvo de ingredientes sólidos del cuerpo moldeado,
 - b) Mezclar la mezcla de polvo obtenida en el paso a) con al menos un primer líquido F_v con un volumen F_1 , obteniéndose una mezcla pre-hinchada,
 - c) Mezclar la mezcla pre-hinchada obtenida en el paso b) con al menos un segundo líquido F_k con un volumen F_2 , donde $F_2 > F_1$, obteniéndose una mezcla hinchada,
 - d) Moldeo de la mezcla hinchada obtenida en el paso c) para formar los cuerpos moldeados.
2. Un procedimiento según la forma de realización 1, en el que la relación en volumen es de F_2 a $F_1 > 1,1$, preferiblemente en el intervalo de 1,2 a 5, más preferiblemente en el intervalo de 1,5 a 3.
3. Un procedimiento según la forma de realización 1 o 2, en el que la relación en peso de la cantidad del primer líquido F_v con respecto a la cantidad de los ingredientes sólidos en la mezcla de polvo se encuentra en el intervalo de 0,01 a 1, preferiblemente de 0,1 a 0,8, más preferiblemente de 0,3 a 0,7.

4. Un procedimiento según las formas de realización antes mencionadas 1 a 3, en el que la relación en peso de la cantidad del segundo líquido F_k con respecto a la cantidad de los ingredientes sólidos en la mezcla de polvo se encuentra en el intervalo de 0,1 a 2, preferiblemente de 0,2 a 1,5, más preferiblemente de 0,6 a 1,3.
- 5 5. Un procedimiento según las formas de realización antes mencionadas 1 a 4, en el que el primer líquido F_v se selecciona del grupo que consiste de agua y mezclas de agua y glicerina.
6. Un procedimiento según las formas de realización antes mencionadas 1 a 5, en el que el segundo líquido F_k se selecciona del grupo que consiste de agua y mezclas de agua y glicerina.
7. Un procedimiento según las formas de realización antes mencionadas 1 a 6, en el que
10 los líquidos F_v y/o F_k contienen uno o más ingredientes.
8. Un procedimiento según las formas de realización antes mencionadas 1 a 6, en el que el líquido F_v contienen uno o más ingredientes.
9. Un procedimiento según las formas de realización antes mencionadas 7 u 8, en el que los ingredientes añadidos a los líquidos son agentes humectantes.
- 15 10. Un procedimiento según la forma de realización 9, en el que el agente humectante es ácido hialurónico, que tiene preferiblemente un peso molecular promedio de 8000 a 15000.
11. Un procedimiento según las formas de realización antes mencionadas 1 a 10, en el que el período entre la adición del líquido de pre-hinchado F_v en paso b) y el líquido de hinchado F_k en paso c) (hinchamiento preliminar) es de hasta 300 segundos.
- 20 12. Un procedimiento según las formas de realización antes mencionadas 1 a 11, en el que el tiempo total entre la adición del líquido de pre-hinchado F_v y el paso de moldeo d) es de hasta 80 minutos.
13. Un procedimiento según las formas de realización antes mencionadas 1 a 12, en el que la temperatura de las mezclas no supere 50 ° C, preferiblemente la temperatura de las mezclas
25 no supere 40 ° C, y más preferiblemente la temperatura de las mezclas es de entre 20 y 30 ° C.
14. Un procedimiento según las formas de realización antes mencionadas 1 a 13, en el que el procedimiento se lleva a cabo en un aparato seleccionado de entre el grupo que consiste en mezcladoras, amasadoras y extrusoras.
15. Un procedimiento según las formas de realización antes mencionadas 1 a 14, en el que
30 los pasos b) - d) del procedimiento se llevan a cabo en forma continua en una extrusora.
16. Un procedimiento según las formas de realización antes mencionadas 1 a 15, en el que el conformado en el paso d) comprende el corte de un cordón.
17. Un procedimiento según las formas de realización antes mencionadas 1 a 16, en el que el procedimiento no incluye la etapa de post-curado o curado luego del conformado de los
35 cuerpos moldeados obtenidos en el paso d) y éstos se pueden envasar y/o almacenar protegidos de la humedad inmediatamente después del paso d).
18. Un procedimiento según las formas de realización antes mencionadas 1 a 17, en el que los ingredientes se seleccionan del grupo que consiste en:
- a) una o más sustancias farmacéuticamente activas,

- b) uno o más agentes aromatizantes,
 - c) uno o más agentes gelificantes,
 - d) uno o más ingredientes de relleno,
 - e) uno o más líquidos seleccionados del grupo de líquidos F_v y F_k
- 5 f) opcionalmente uno o más excipientes como por ejemplo, excipientes de formulación, deslizantes, lubricantes, agentes disgregantes, sustancias disgregantes, agentes humectantes y conservantes.
- 10 19. Un procedimiento según las formas de realización antes mencionadas 1 a 18, en el que los ingredientes comprenden una o más sustancias farmacéuticamente activas a) que se seleccionan del grupo que consiste en productos farmacéuticos veterinarios administrables por vía oral, tales como antiparasitarios, acaricidas, insecticidas, sustancias antimicrobianas, agentes antivirales, antibióticos, fármacos anti-inflamatorios, sustancias psicotrópicas, inhibidores de la bomba de protones así como antihelmínticos, preferiblemente praziquantel.
- 15 20. Un procedimiento según una cualquiera de las formas de realización antes mencionadas 18 o 19, en el que el agente aromatizante b) se selecciona del grupo que consiste en aromas de carne, de aves y de pescado de origen animal o sintético, especialmente de polvo de carne seca, de aves y de pescado, especialmente polvo de hígado de cerdo.
- 20 21. Un procedimiento según las formas de realización antes mencionadas 18 a 20, en el que el agente gelificante c) se selecciona del grupo de compuestos que presentan la capacidad de unir glicerina (GBV) de más de 40 después de 3 horas.
22. Un procedimiento según las formas de realización antes mencionadas 18 a 20, en el que el agente gelificante c) se selecciona del grupo de compuestos que presentan la capacidad de unir glicerina (GBV) de más de 60 después de 3 horas.
- 25 23. Un procedimiento según las formas de realización antes mencionadas 18 a 22, en el que el agente gelificante c) se selecciona del grupo de compuestos que consta en derivados de celulosa, ácidos poliacrílicos, pectinas, alginatos, agar-agar, carragenina y xantano.
- 30 24. Un procedimiento según la forma de realización antes mencionada 23, en el que los derivados de celulosa que se utilizan como agente gelificante c) se seleccionan del grupo que consiste en carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa y etilcelulosa.
25. Un procedimiento según una cualquiera de las formas de realización antes mencionadas 23 y 24, en el que el derivado de celulosa utilizado como agente gelificante c) es carboximetilcelulosa reticulada (croscarmelosa).
- 35 26. Un procedimiento según una cualquiera de las formas de realización antes mencionadas 23 a 25, en el que el cuerpo moldeado contiene uno o más derivados de celulosa y ácido hialurónico.
27. Un procedimiento según una cualquiera de las formas de realización antes mencionadas 18 a 26, en el que los ingredientes de relleno d) se seleccionan del grupo que consiste en alcoholes de azúcar sólidos y sales inorgánicas de calcio, magnesio, sodio y potasio.

28. Un procedimiento según la forma de realización 27, en el que el alcohol de azúcar usado como ingrediente de relleno d) se selecciona del grupo que consiste de compuestos de la fórmula:



5

donde $n \geq 3$.

29. Un procedimiento según la forma de realización 27, en el que el alcohol de azúcar usado como ingrediente de relleno d) es manitol, xilitol o sorbitol.

10 30. Un procedimiento según una cualquiera de las formas de realización antes mencionadas 18 a 27, en el que al menos uno de los ingredientes de relleno d) se selecciona del grupo que consiste en: lactosa, celulosa, almidón, sacarosa, y sales inorgánicas poco solubles (solubilidad a 20 °C es menor a 1 g en 100 g de agua), preferiblemente calcio dihidrato de fosfato de hidrógeno.

15 31. Un procedimiento según una cualquiera de las formas de realización antes mencionadas 1 a 30, en el que los cuerpos moldeados contienen menos de 5 % en peso de almidón o productos derivados del almidón.

32. Un procedimiento según una cualquiera de las formas de realización antes mencionadas 1 a 31, en el que los cuerpos moldeados contienen menos de 5 % en peso de sacarosa.

20 33. Cuerpos moldeados, que se pueden obtener por una de las formas de realización antes mencionadas 1 a 32, que contienen:

a) una o más sustancias farmacéuticamente activas,

b) uno o más agentes aromatizantes,

c) uno o más agentes gelificantes,

25 d) uno o más ingredientes de relleno,

e) uno o más líquidos seleccionados del grupo de líquidos F_v y F_k ,

f) opcionalmente uno o más excipientes como por ejemplo, excipientes de formulación tales como deslizantes, lubricantes, agentes disgregantes, sustancias disgregantes, agentes humectantes y conservantes.

30 34. Cuerpos moldeados, que se pueden obtener por una de las formas de realización antes mencionadas 1 a 32, que contienen:

0,1 a 30 % en peso de las sustancias farmacéuticamente activas a),

1 a 25 % en peso de los agentes aromatizantes b),

1 a 20 % en peso de los agentes gelificantes c),

35 5 a 60 % en peso de los ingredientes de relleno d),

10 a 60 % en peso de los líquidos e),

0 a 30 % en peso de uno o más excipientes,

en donde los porcentajes suman el 100 % en peso.

5 35. Cuerpos moldeados según la forma de realización 33 o 34, caracterizados porque muestran al menos uno de los siguientes parámetros:

- una superficie lisa,
- un volumen de hasta 10 ml,
- un tiempo de desintegración según Ph. Eur. 8.0 inferior a 30 minutos,
- una liberación según Ph. Eur. 8.0 luego de 40 minutos de más de 50%,
- 10 - una humedad (pérdida por secado a 110° hasta un peso constante) de 3-30 %
- una dureza determinada por medio del análisis del perfil de textura (TPA) según Bourne y Szczesniak entre 2 y 15 N (preferiblemente entre 2 y 7 N).

36. El uso de los cuerpos moldeados de acuerdo con las realizaciones antes mencionadas de 33 a 35 para la administración a animales, preferiblemente perros y gatos.

15 37. El uso de los cuerpos moldeados de acuerdo con las realizaciones antes mencionadas de 33 a 35 para la administración a animales, preferiblemente perros y gatos, para el tratamiento de las infestaciones de parásitos.

Descripción de las figuras

Fig. 1: Tiempo de proceso de la producción por lotes de las piezas masticables según la invención, con y sin pre-hinchado adicional

Fig. 2: Dibujo esquemático de la dosificación y de la configuración del tornillo en la extrusora

- 5 Fig. 3: Perfiles de textura de varios "Soft Chews", embutido de carne convencional y de una pieza masticable según la invención

Fig. 4: Comparación de la dureza de diferentes alimentos para animales y piezas masticables, media $\pm$ s, n = 6.

Fig. 5: Dureza de diferentes piezas masticables durante el almacenamiento

- 10 Fig. 6: Tiempo de desintegración de las piezas masticables según la invención almacenadas, n = 3, media $\pm$ s

Fig. 7: Liberación de una pieza masticable blanca y del producto de comparación Milbemax® para perros, media $\pm$ S, n = 3.