

DESCRIPCIÓN

- Preparación farmacéutica y método para su fabricación
- 5 La presente invención se refiere a una preparación farmacéutica que comprende una pluralidad de ingredientes farmacéuticamente activos. La invención se refiere además a un método de fabricación de una preparación como tal.
- 10 Las preparaciones farmacéuticas sólidas se proporcionan frecuentemente con una pluralidad de ingredientes activos. De manera especial, tales preparaciones requieren de uniformidad de contenido suficiente en particular si los ingredientes activos se presentan en una dosis baja. A este respecto, se conocen diferentes documentos que tratan uniformidad de contenido de medicamentos que puede resultar una cuestión particular para
- 15 medicamentos de dosis baja.
- Am Ende M.T. et al., Pharm Devel Tech 12(4) (2007) pp. 391-404 describe estudios que se dirigen al interrogante sobre si la uniformidad de medicamento para un producto granulado de dosis baja puede modificarse mediante compactación con rodillo y proceso
- 20 de fresado. De este modo, los resultados se alcanzaron para mejorar la uniformidad de contenido de medicamentos.
- Zhang Y. et al., Int J Pharma 154 (1997) pp. 179-183 describe estudios que demuestran que el tamaño de partícula tiene un efecto en la uniformidad de contenido de una mezcla medicamento-excipiente de dosis baja y demora además los cálculos que pueden usarse
- 25 para simular los resultados respectivos.
- Orr N.A. et al., J Pharm Pharmac 30(1) (1978) pp. 741-747 trata la distribución de medicamentos de dosis baja que ocurre en lotes de comprimidos y, de este modo, la
- 30 uniformidad de medicamentos en comprimidos. En detalle, los exámenes se llevaron a cabo con respecto a la uniformidad de contenido de una forma de dosis sólida que contiene una pequeña cantidad de medicamento potente.
- Rohrs R.B. et al., J Pharm Sci 95(5) (2006) pp. 1049-1059 trata el examinar la Uniformidad de Contenido de USP al usar parámetros físicos y matemáticos definidos para ensayos
- 35 respectivos. Se describe que comprimidos de dosis baja satisfactorios no pueden fabricarse a partir de un medicamento que no cumple con determinadas especificaciones de distribución por tamaño de partícula.
- Yalkowsky S.H. et al., Pharm Res 7(9) (1990) pp. 962-966 muestra exámenes que se refieren a tamaño de partícula y uniformidad de contenido de medicamentos. Este
- 40 documento describe en detalle resultados que deberán mejorarse debido al uso de los mismos descriptores para tamaño de partícula y uniformidad.
- Lactose - by DMV-Fonterra Excipients GmbH & Co. KG, 12 páginas, describe que para
- 45 alcanzar una buena uniformidad de contenido de comprimido se requiere controlar el tamaño de partícula de medicamentos de manera tal que existan suficientes partículas en una sola dosis para alcanzar distribución adecuada. Parámetros adicionales que se describen para ser tomados en consideración de manera ventajosa consisten en estrategia
- 50 de mezclado y los excipientes que se usan.
- Se conoce además que ingredientes activos diferentes pueden interactuar uno con respecto al otro y, de este modo, por ejemplo, influir negativamente en la estabilidad de compuestos respectivos.

US 6,489,303 B2 así como también EP 1 197 215 B1 describen, por ejemplo, composiciones antihelmínticas que combinan dos o más compuestos activos. En más detalle, estos documentos describen una composición antihelmíntica que combina un compuesto de Antibiótico S541 que se puede preparar mediante fermentación de un microorganismo Streptomyces, o un derivado químico de este, y otro compuesto antihelmíntico activo, en las que la composición se estabiliza por entre alrededor del 0,15% y alrededor del 5,0% de un antioxidante en peso de la composición antihelmíntica total. Tales composiciones pueden formar particularmente soluciones.

US 7,348,027 B2 describe además un método para preparar una formulación veterinaria oral de administración propia. La formulación veterinaria incluye al menos un componente activo que no resulta conveniente con respecto a, al menos, uno de los sentidos de un animal diana para la formulación. El método incluye las etapas de combinar el componente activo y un componente de enmascaramiento, que puede ser una mezcla de ingredientes que proporcionan propiedades de enmascaramiento de sabor o aroma, comprimiendo esta primera mezcla para formar un comprimido crudo o cápsula, triturando la cápsula para formar partículas de mayor densidad con respecto al material anterior a la primera compresión, y comprimiendo la formulación una segunda vez para formar el comprimido final de administración propia de dureza aceptable.

WO 2014/095845 A1 se refiera a comprimidos para animales con aceptación mejorada y buena estabilidad de almacenamiento. Un comprimido como tal comprende al menos un ingrediente farmacéutico activo, al menos, el 28% en peso de saborizante de carne y, al menos, el 2% en peso de un agente estabilizante.

El objeto de la presente invención consiste en proporcionar una preparación farmacéutica que tiene una distribución uniforme incluso a dosis bajas y que puede mostrar, además, propiedades mejoradas especialmente con respecto a la estabilidad de más de un ingrediente activo que se proporciona en esta, en particular para ingredientes de dosis baja.

Este objeto se ha alcanzado con una preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 y un método de acuerdo con la reivindicación 10. Realizaciones preferidas se dan en las reivindicaciones dependientes y la descripción adicional. Se pueden combinar libremente y pueden formar parte de la presente invención a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

La presente invención proporciona una preparación farmacéutica que comprende una primera composición farmacéutica que tiene un material de matriz e ingredientes farmacéuticamente activos que se distribuyen en el material de matriz, en la que la primera composición farmacéutica comprende Praziquantel, Pirantel y Febantel, como ingredientes farmacéuticos activos, en la que la preparación comprende, además, una segunda composición farmacéutica que tiene un material de matriz y, al menos, una de avermectinas y milbemicinas como ingrediente farmacéuticamente activo que se distribuye en el material de matriz, en la que la preparación se proporciona en una estructura de múltiples capas de manera tal que la primera composición se proporciona en una primera capa y la segunda composición se proporciona en una segunda capa, en la que la primera capa y la segunda capa se separan mediante una capa barrera que se proporciona entre la primera capa y la segunda capa.

Una preparación como tal muestra un muy buen comportamiento con respecto a la estabilidad de los ingredientes farmacéuticamente activos que se proporcionan y puede producirse, además, de manera sencilla. Las preparaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden administrarse particularmente a animales carnívoros u omnívoros tales como gatos o perros.

5 La preparación que se describe se dirige especialmente a sistemas de administración oral que contienen medicamentos potentes de dosis baja que son susceptibles al oxígeno, temperatura y/o alta humedad y que deberían administrarse en combinación con uno o más ingredientes farmacéuticamente activos adicionales.

10 La presente invención describe, además, particularmente una preparación sólida que puede formarse y, de este modo, administrarse en la forma de un comprimido.

El término ingrediente farmacéuticamente activo se usa así a lo largo de la siguiente descripción correspondiendo a las expresiones conocidas de “medicamento”, “sustancia de medicamento” o “API”.

15 La presente invención se refiere a una preparación farmacéutica que comprende una primera composición farmacéutica que tiene un material de matriz y Praziquantel, Pirantel y Febantel como ingredientes farmacéuticos activos distribuyéndose en el material de matriz, y una segunda composición farmacéutica que tiene un material de matriz y, al menos, una de avermectinas y milbemicinas, tal como Moxidectina, como ingrediente
20 farmacéuticamente activo que se distribuye en el material de matriz.

Resulta frecuentemente el caso de que los diferentes ingredientes farmacéuticamente activos interactúan uno con respecto al otro o con componentes adicionales. Una interacción como tal puede influir negativamente en ingredientes específicos y puede
25 conducir, de este modo, a una estabilidad reducida que conduce a modo de ejemplo a una vida útil reducida. Una combinación de diferentes ingredientes farmacéuticamente activos se acompaña frecuentemente, por lo tanto, con sustancias adicionales que se presentan en una cantidad comparablemente grande en una composición farmacéutica combinada. Ejemplos de tales sustancias adicionales son dosis comparablemente altas de
30 antioxidantes que pueden impedir o reducir la degradación de ingredientes farmacéuticamente activos. Sin embargo, tales medidas dejan frecuentemente espacio para mejoras, especialmente con respecto a eficacia y una vida útil prolongada.

De acuerdo con una preparación según se describe anteriormente, este problema no se
35 resuelve, sin embargo, al usar estabilizadores adicionales y, de este modo, aditivos adicionales que se presentan en una composición común que comprende una pluralidad de ingredientes farmacéuticos activos, pero se proporciona que la preparación se proporcione en una estructura de múltiples capas de manera tal que la primera composición se proporciona en una primera capa y la segunda composición se proporciona en una
40 segunda capa, en la que la primera capa y la segunda capa se separan mediante una capa barrera que se proporciona entre la primera capa y la segunda capa.

Puede proporcionarse que la preparación consista de dichas tres capas o puede proporcionarse que la preparación comprenda más de tres capas sin abandonar el alcance
45 de la presente invención.

Una disposición de la preparación como tal resulta especialmente ventajosa en cuanto a que la provisión de una capa barrera separa espacialmente la primera composición farmacéutica que tiene un material de matriz y Praziquantel, Pirantel y Febantel como
50 ingredientes farmacéuticos activos que se distribuyen en el material de matriz, y la segunda composición farmacéutica que comprende un material de matriz y al menos una de avermectinas y milbemicinas como ingrediente farmacéutico activo que se distribuyen en el material de matriz. Por lo tanto, una interacción de diferentes compuestos que se presentan en diferentes capas, o composiciones, respectivamente, puede evitarse de
55 manera segura.

Una disposición como tal puede resultar particularmente valiosa si, según se indica anteriormente, al menos una de avermectinas y milbemicinas, tal como Moxidectina, como
5 ingrediente farmacéuticamente activo se separa a partir de una composición que tiene Praziquantel, Pirantel y Febantel como ingredientes farmacéuticos activos.

Las avermectinas constituyen una serie de medicamentos que se usan para tratar lombrices parasitarias. Las milbemicinas constituyen un grupo de macrólidos que se
10 relacionan químicamente con las avermectinas y se usan en medicina veterinaria como agentes antiparasitarios contra lombrices, garrapatas y pulgas. Dentro de estas clases de medicamentos, la Moxidectina es un miembro muy efectivo de estas clases. A continuación, a pesar de que la descripción se divulga en detalle con respecto a la Moxidectina, la persona experta en la técnica conoce inequívocamente que todas las
15 características y efectos que se describen para Moxidectina, tienen la misma o una aplicación comparable para los ejemplos adicionales de estas clases de sustancias.

La Moxidectina como ingrediente farmacéuticamente activo constituye, por ejemplo, una clase de antimicrobiano potente de amplio espectro endectocida de la lactona macrocíclica (macrólido) y se relaciona estrechamente con el grupo químico de milbemicinas. Constituye
20 un medicamento antihelmíntico que elimina lombrices parasitarias (helminths), y se usa para la prevención y control de lombrices del corazón y lombrices intestinales. Se produce mediante proceso de fermentación usando el organismo fúngico del género *Streptomyces*.

La Moxidectina constituye, de este modo, un antiparasitario veterinario altamente potente y es activo incluso a $<25 \mu\text{g/kg}$ de peso corporal y resulta, de este modo, particularmente útil como un medicamento de dosis baja. Puede caracterizarse como polvo blanco a amarillo pálido, M.W.: 639,84; m.p. 145-154 °C; prácticamente insoluble en agua y fácilmente soluble en disolventes orgánicos. La Moxidectina existe normalmente en forma
25 amorfa (Ph. Eur., 8.0/1656). Sin embargo, se informaron determinadas formas cristalinas tal como en US 9,044,453 B2.

La Moxidectina tal como ejemplos adicionales de avermectinas y milbemicinas es susceptible a oxidación y humedad y/o altas temperaturas. Por lo tanto, estabilizar la
35 sustancia de medicamento durante la vida útil resulta un desafío, que se resuelve de acuerdo con la presente preparación así como también con el método según se describe a continuación.

Se puede preferir especialmente que la Moxidectina se proporcione en la segunda
40 composición en una forma amorfa. Además, puede resultar especialmente ventajoso que la Moxidectina se presente en la segunda composición como una dispersión sólida, en particular con un polímero, tal como el material de matriz o un excipiente. Se ha descubierto de manera sorprendente que cuando la Moxidectina se presenta especialmente en una forma amorfa e incluso más como una dispersión sólida, se puede estabilizar mediante una
45 preparación según se describe anteriormente y mediante un método según se describe anteriormente de una manera muy efectiva. Lo mismo resulta verdadero para los ejemplos adicionales de avermectinas y milbemicinas.

Con respecto a los ingredientes farmacéuticamente activos, especialmente cuando se usa
50 al menos una de avermectinas y milbemicinas, tal como Moxidectina en la segunda composición farmacéuticamente activa, puede resultar preferido que la primera composición farmacéuticamente activa comprenda más de un ingrediente farmacéutico activo con el fin de obtener una composición farmacéuticamente activa que tiene un amplio espectro de uso.

55

- A este respecto, de acuerdo con la presente preparación, la primera composición farmacéutica comprende Praziquantel, Pirantel y Febantel como ingredientes farmacéuticos activos. De una manera especialmente preferida, puede proporcionarse que la primera composición farmacéutica se forme tal como según se conoce con el nombre Drontal Plus (DP, DP90) y que se describe en detalle en WO 2014/095845 A1.
- Especialmente, una combinación de al menos una de avermectinas y milbemicinas, tal como Moxidectina en conjunto con una preparación que contiene Praziquantel, Pirantel y Febantel como ingredientes farmacéuticos activos proporciona una combinación de cuatro ingredientes farmacéuticamente activos que, a su vez, proporcionan una preparación muy efectiva que se puede usar como una denominada totalmente vermífuga para perros, que resulta muy atractiva como preparación farmacéuticamente activa.
- En detalle, los activos preferidos de acuerdo con la primera composición farmacéuticamente activa comprenden o consisten, de este modo, de Febantel (CAS No. 58306-30-2), Praziquantel (CAS No. 55268-74-1), y Pirantel (CAS No. 22204-24-6). Estos endoparasitocidas se usan normalmente en perros. Praziquantel elimina etapas de desarrollo maduro o inmaduro de cestodos en el intestino después de un solo tratamiento. En unos pocos segundos en los que un cestodo se pone en contacto con Praziquantel su interacción con fosfolípidos y proteínas causa daños al tegumento del cestodo. La entrada posterior de iones de calcio causa una contracción inmediata de la estróbila entera. Además, estos cambios conducen a una reducción de toma de glucosa y a un agotamiento acelerado de reservas de energía del cestodo. El Pirantel, también conocido como Pirantel Embonato, es un antihelmíntico del grupo de tetrahidropirimidinas de compuestos, y actúa de manera similar a levamisol, al inducir un bloqueo neuromuscular despolarizante. El Pirantel, siendo un agonista colinérgico, actúa como un neurotransmisor excitador del receptor nicotínico que causa parálisis espástica del parásito. El modo de acción de Febantel se basa principalmente en interferencia con el metabolismo de carbohidratos de la lombriz parasitaria. La supresión resultante de reacciones mitocondriales (inhibición de fumarato reductasa) e interferencia con el transporte de glucosa actúan no solo en todas las etapas de desarrollo de los helmintos sino que también en los huevos que contienen la larva. Los benzimidazoles se unen a la proteína estructural tubulina, impidiendo así su polimerización a microtúbulos que proporcionan el sistema de transporte para las células de absorción. La consecuencia de bloquear esta actividad de transporte consiste en absorción y digestión de partículas de nutrientes incompletas y autólisis celular a través de activación de enzimas lisosomales.
- La combinación de estos tres ingredientes se comercializa actualmente como DRONTAL PLUS, y la combinación posee un espectro de actividad extremadamente amplio. Se usa para tratar infecciones de nematodos de perro y cestodos incluyendo: *Toxocara canis*, *Toxascaris leonina*, *Uncinaria stenocephala*, *Ancylostoma caninum*, *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, *Dipylidium caninum*, *Taenia* spp., *Multiceps multiceps*, *Mesocostoides* spp., y *Trichuris vulpis* (tricocéfalos).
- Sin embargo, especialmente en combinación con el ingrediente farmacéutico activo adicional Moxidectina, se puede alcanzar una preparación farmacéutica muy efectiva. Se ha demostrado así que, especialmente si una composición única comprende Praziquantel, Pirantel y Febantel junto a Moxidectina, la estabilidad de esta última puede reducirse. Por lo tanto, especialmente una realización como tal resulta ventajosa con respecto a la formación de la preparación como una estructura de tres capas según se describe anteriormente. Lo mismo aplica para los ejemplos adicionales de avermectinas y milbemicinas.

- Debido a los efectos positivos según se describen anteriormente, resultó muy prometedora la provisión de una preparación farmacéutica que tiene al menos los cuatro ingredientes farmacéuticamente activos según se describen anteriormente. Sin embargo, debido a
- 5 razones de estabilidad, especialmente de avermectinas y milbemicinas, tal como Moxidectina, una composición beneficiosa como tal resultó difícil de conseguir en la técnica anterior pero puede alcanzarse de manera muy efectiva y de una manera muy estable de acuerdo con la preparación según se describe anteriormente.
- 10 De acuerdo con la invención, la primera y la segunda composición contienen el ingrediente activo respectivo en una cantidad farmacéuticamente efectiva, "cantidad farmacéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad no tóxica de ingrediente activo que puede brindar el efecto conveniente. La cantidad de ingrediente activo que se usa depende del ingrediente activo, el animal que se trata y de la naturaleza, gravedad y etapa de la
- 15 enfermedad.
- Con respecto a la primera composición farmacéutica, puede proporcionarse que todos los ingredientes farmacéuticamente activos se presenten en la primera composición en una cantidad de alrededor del 5 al 50% en peso de ingrediente(s) activo. La primera
- 20 composición puede contener particularmente del 10 al 50% en peso, por ejemplo, del 15 al 40% en peso, o del 15 al 30% en peso de ingrediente(s) activo.
- La cantidad de ingrediente activo puede especificarse además según se pesa la primera composición farmacéutica, por ejemplo, al menos 5 mg, al menos, 10 mg, al menos, 20
- 25 mg, al menos, 30 mg, al menos, 40 mg, al menos, 50 mg, o al menos, 100 mg de ingrediente(s) activo. Por ejemplo, puede contener de 5 a 2000 mg, de 10 a 1500 mg, de 10 a 1000 mg, de 10 a 500 mg, de 20 a 2000 mg, de 20 a 1500 mg, de 20 a 1000 mg, de 20 a 500 mg, de 50 a 2000 mg, de 50 a 1500 mg, de 50 a 1000 mg, o de 50 a 500 mg de ingrediente(s) activo.
- 30 El Febantel se usa preferiblemente en la primera composición farmacéutica en concentraciones de del 9 al 20% en peso, preferiblemente, del 11 al 17% en peso, preferiblemente en particular del 12 al 16% en peso, con referencia a la primera composición.
- 35 El Praziquantel se usa preferiblemente en la primera composición farmacéutica en concentraciones de del 1 al 10% en peso, preferiblemente, del 2 al 8% en peso, preferiblemente en particular, del 3 al 7% en peso, con referencia a la primera composición.
- 40 El Pirantel, más particularmente su embonato, se usa preferiblemente en la primera composición farmacéutica en concentraciones de del 8 al 20% en peso, preferiblemente, del 9 al 17% en peso, preferiblemente en particular, del 11 al 15% en peso, con referencia a la primera composición.
- 45 Además, el Febantel puede presentarse en la preparación, tal como en un comprimido, en una cantidad de $\geq 1\%$ en peso a $\leq 25\%$ en peso, particularmente de $\geq 2,5\%$ en peso a $\leq 20\%$ en peso, por ejemplo de $\geq 3,8\%$ en peso a $\leq 16\%$ en peso, con referencia al peso de la preparación entera.
- 50 Además, el Praziquantel puede presentarse en la preparación, tal como en un comprimido, en una cantidad de $\geq 0,1\%$ en peso a $\leq 20\%$ en peso, particularmente de $\geq 0,2\%$ en peso a $\leq 13\%$ en peso, por ejemplo de $\geq 0,4\%$ en peso a $\leq 8\%$ en peso, con referencia al peso de la preparación entera.

- Además, el Pirantel puede presentarse en la preparación, tal como en un comprimido, en una cantidad de $\geq 0,1\%$ en peso a $\leq 25\%$ en peso, particularmente de $\geq 1,5\%$ en peso a $\leq 20\%$ en peso, por ejemplo de $\geq 2,5\%$ en peso a $\leq 16\%$ en peso, con referencia al peso de la preparación entera.
- Con respecto a la preparación entera, puede proporcionarse que todos los ingredientes farmacéuticamente activos se presenten en la primera composición en una cantidad de alrededor del 0,5 al 75% en peso de ingredientes activos con referencia a la preparación entera. Los comprimidos de la primera composición que se forman con esta pueden contener particularmente del 3,5 al 60% en peso, por ejemplo del 6 al 50% en peso, tal como del 6,5 al 40% en peso.
- La primera composición pueden contener, por ejemplo, los ingredientes farmacéuticamente activos que se mencionan anteriormente, al menos, el 28% en peso de saborizante de carne y, al menos, el 2% en peso de un agente estabilizante, en la que los componentes adicionales pueden formarse por uno o más excipientes y aditivos adicionales, si así se requiere.
- Componentes adicionales de la primera composición pueden comprender el material de matriz. Tal material de matriz puede formarse por un excipiente según se conoce de manera general per se y, por lo tanto, si un excipiente se describe a lo largo de esta descripción, el mismo puede aplicarse para un material de matriz. En detalle, los excipientes pueden comprender tales como polivinilpirrolidonas, derivados de polivinilpirrolidona, polietilenglicoles, glicéridos poliglicolizados, lauroil glicéridos, polioxil, estearoil polioxil glicéridos, hidroxialquilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato, copolímeros de injerto de polivinil caprolactama-polietilenglicol-acetato de polivinilo-polietilenglicol y/o copolímeros de metacrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de butilo y metacrilato de metilo, y además, povidona, copovidona, copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (PVAc-PVCap- PEG, que se comercializa como Soluplus®, éteres de celulosa, alquilmacroglicéridos (Gelucires®), hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato (HPMCAS), copolímero de amino metacrilato (por ejemplo, Eudragit E®) o similares.
- Preferidas resultan las polivinilpirrolidonas (povidonas, PVP) y sus derivados. Diversos tipos de PVP se disponen comercialmente. PVP de peso molecular relativamente bajo se emplean normalmente como aglutinantes para comprimidos. Resulta posible usar PVP que tiene pesos moleculares diferentes para variar la cinética de liberación dentro de un rango definido.
- Las polivinilpirrolidonas o derivados de polivinilpirrolidonas son normalmente lineales y no se entrecruzan para asegurar su solubilidad en agua. Las polivinilpirrolidonas o derivados de polivinilpirrolidonas tienen normalmente un valor K de al menos 10. El valor K de las polivinilpirrolidonas o derivados de polivinilpirrolidonas se relaciona con la viscosidad y el peso molecular y puede determinarse mediante métodos que se conocen per se. Si existen dudas, se usan los datos con respecto al valor K a partir de la Farmacopea Europea (Ph. Eur.). Se da preferencia al uso de polivinilpirrolidonas y/o derivados de polivinilpirrolidonas con un valor K de a partir de 10 a 90, preferiblemente en particular, 22 a 35.
- Un ingrediente saborizante agradable para carnívoros puede agregarse, además, a la primera composición. Un saborizante como tal puede ser un aroma de carne. Adecuados como aroma de carne resultan los polvos de hígado secos a partir de bovinos, aves de corral, ovejas o cerdos, preferiblemente de aves de corral y cerdos, y otras preparaciones aromáticas. En una realización preferida, saborizantes y aromatizantes adecuados son mezclas de proteínas, grasas y carbohidratos que se procesan de manera especial; cabe

5 mencionar en particular el Artificial Beef Flavor® de Pharma Chemie (Syracuse, Nebr., USA). Artificial Beef Flavor® es un extracto de hígado de cerdo al que se agregan proteínas adicionales. En una realización adicional preferida, resulta posible emplear, además, solo polvos de hígado.

10 Con el fin de hacer que el comprimido sea atractivo para carnívoros tales como perros, se puede incorporar una cantidad significativa de sabor (por ejemplo, los denominados gránulos de hígado de cerdo en la medida del 10 al 55% en peso, preferiblemente, del 20 al 50% en peso, y más preferiblemente, 25 al 45% en peso, basándose el porcentaje de peso en el peso total de la composición). Los gránulos de sabor pueden prepararse mediante compactación con rodillo de una mezcla de polvo de hígado de cerdo con excipientes farmacéuticamente inertes adecuados que se conocen tales como almidón de maíz y celulosa microcristalina.

15 La primera composición puede comprender, de este modo, Praziquantel, Pirantel y Febantel como ingredientes farmacéuticamente activos, uno o más excipientes, saborizantes y aditivos adicionales. Si se denomina a Pirantel, este último puede comprender la forma de sus sales, tal como pirantel embonato.

20 Como las avermectinas y milbemicinas, tal como Moxidectina pueden ser a su vez sensibles con respecto a tales saborizantes, para impedir la degradación de, por ejemplo, Moxidectina en presencia de saborizante de carne, resulta, de este modo, especialmente ventajosa la provisión de comprimido de tres capas que contiene una capa barrera, por ejemplo, capas de Moxidectina y Drontal Plus en el caso donde la primera composición y, de este modo, la capa de Drontal Plus comprenden un ingrediente saborizante según se define anteriormente.

25 Con respecto a la cantidad del ingrediente farmacéutico activo y, de este modo, de al menos una de avermectinas y milbemicinas, tal como Moxidectina en la segunda composición farmacéutica, puede proporcionarse que tal compuesto se presente generalmente de acuerdo con la necesidad conveniente. Por consiguiente, incluso si la cantidad de Moxidectina se describe, esta última es también válida para los otros ejemplos de avermectinas y milbemicinas, en particular para todas las avermectinas y milbemicinas que se presentan. Si la composición, por ejemplo, un comprimido que comprende una composición como tal, se forma para 10 kg de peso corporal del animal, particularmente un perro, puede proporcionarse que la Moxidectina se presente en la segunda composición de la preparación en una cantidad de $\leq 250 \mu\text{g}$, tal como en una cantidad de $\geq 0,005\%$ en peso a $\leq 0,5\%$ en peso, en particular en una cantidad de $\geq 0,02\%$ en peso a $\leq 0,3\%$ en peso, incluso más particularmente en una cantidad de $\geq 0,035\%$ en peso a $\leq 0,15$ con respecto a la segunda composición.

30 Tomando la preparación entera, puede proporcionarse que la concentración de, por ejemplo, Moxidectina en la preparación, tal como en un comprimido que se encuentra listo para uso, pueda encontrarse en un rango de $\geq 0,00005\%$ en peso a $\leq 0,5\%$ en peso, particularmente de $\geq 0,0001\%$ en peso a $\leq 0,3\%$ en peso, por ejemplo de $\geq 0,0002\%$ en peso a $\leq 0,15\%$ en peso, con referencia a la preparación.

35 Como se indica anteriormente, la Moxidectina o avermectinas y milbemicinas adicionales resulta un medicamento muy potente y puede presentarse en dosis comparablemente bajas. Las dosis anteriores ya resultan suficientes para proporcionar una preparación farmacéutica efectiva. Los componentes adicionales, junto con al menos una de avermectinas y milbemicinas, tal como Moxidectina, y el antioxidante de la segunda composición farmacéutica pueden comprender el material de matriz. Tal material de matriz

40

45

50

de la segunda composición farmacéutica puede ser un excipiente según se describe anteriormente con respecto a la primera composición.

- 5 De manera general, puede proporcionarse que la Moxidectina se presente como medicamento único en la segunda composición y, de este modo, como medicamento único a su vez también del grupo de avermectinas y milbemicinas. Sin embargo, se puede proporcionar de manera general más de un medicamento, tales como Moxidectina y una o más de avermectinas y milbemicinas o uno o más de otros ejemplos de avermectinas y milbemicinas distintos de Moxidectina.

Con el fin de estabilizar avermectinas y milbemicinas, tal como Moxidectina, puede resultar ventajoso que la segunda composición y, de este modo, la composición que comprende al menos una de avermectinas y milbemicinas comprenda además un antioxidante. De acuerdo con esta realización, la estabilidad de al menos una de avermectinas y milbemicinas en la composición puede aumentarse significativamente. Antioxidantes adecuados pueden elegirse de manera general según se conocen a partir de la técnica anterior. Sin embargo, se ha demostrado que la sensibilidad con respecto a la oxidación de al menos una de avermectinas y milbemicinas puede contrarrestarse especialmente de manera efectiva en caso si el antioxidante se selecciona a partir del grupo que consiste de butilhidroxitolueno (BHT), galato de propilo, y tocoferol. Puede proporcionarse además que el antioxidante se presente en la segunda composición farmacéutica en una cantidad de $\geq 0,005\%$ en peso a $\leq 1,5\%$ en peso, en particular, en una cantidad de $\geq 0,05\%$ en peso a $\leq 1,0\%$ en peso, incluso más particularmente en una cantidad de $\geq 0,062\%$ en peso a $\leq 0,7\%$ en peso. De manera general, el antioxidante puede presentarse en una cantidad de $\geq 0,5$ veces de la concentración en % en peso a ≤ 4 veces de la concentración en % en peso de la al menos una de avermectinas y milbemicinas, tal como Moxidectina.

Puede proporcionarse que la segunda composición comprenda al menos una de avermectinas y milbemicinas, por ejemplo Moxidectina, uno o más antioxidantes y uno o más excipientes. Por ejemplo, la segunda composición puede consistir de solo estos componentes.

Con respecto a la capa barrera, puede resultar ventajoso que esta capa consista de uno o más materiales inertes. A tal respecto, puede proporcionarse que la capa barrera se forme solamente a partir de uno o más materiales, que muestran ausencia de interacción o reacciones con los componentes que se presentan en la primera y segunda composición. Especialmente, el término material inerte en el sentido de la presente invención deberá referirse a que el único o más materiales de la capa barrera no influyen negativamente en la estabilidad de los ingredientes farmacéuticamente activos de las composiciones primera y segunda farmacéuticamente activas.

Por ejemplo, el único o más materiales de la capa barrera pueden seleccionarse a partir de materiales que, según se conoce, pueden usarse como materiales de matriz como se describe en detalle anteriormente. Por ejemplo, la primera composición puede comprender un material de matriz y la segunda composición puede comprender un material de matriz, en las que el material de matriz de la primera capa y de la segunda capa es el mismo, y en las que la capa barrera se forma a partir del material de matriz que se usa para la primera composición y la segunda composición. Como un ejemplo alternativo, la primera composición puede comprender un material de matriz y la segunda composición puede comprender un material de matriz, en las que el material de matriz de la primera capa y de la segunda capa es diferente, y en las que la capa barrera se forma a partir del material de matriz que se usa para la primera composición o la segunda composición o un material adicional diferente. Como un ejemplo alternativo, la primera composición puede comprender un material de matriz y la segunda composición puede comprender un material

- de matriz, en las que el material de matriz de la primera capa y de la segunda capa es el mismo o diferente, y en las que la capa barrera se forma a partir de un material de matriz que resulta diferente del material de matriz de la primera y la segunda capa.
- 5 Con el fin de conseguir un efecto de separación muy efectivo de la capa barrera, puede proporcionarse que la capa barrera tenga un espesor en el rango de $\geq 0,01$ mm a ≤ 5 mm. Un espesor como tal puede proporcionar un efecto de barrera muy efectivo evitando de manera segura efectos negativos de la estabilidad de ingredientes farmacéuticamente
- 10 efectivos y permitiendo además la formación de la preparación comparablemente poco consistente y con una pequeña cantidad de material lo que proporciona ventajas con respecto a la aplicabilidad y costes.
- 15 Las formas de dosis orales para perros, por ejemplo, que contienen medicamentos potentes de dosis baja especialmente cuando resultan sensibles a oxígeno, humedad o temperatura deben distribuirse de manera uniforme en un material de matriz para obtener buena uniformidad de mezcla de gránulos. Como un ejemplo de tales medicamentos de dosis baja, se debe denominar especialmente Moxidectina como un ejemplo de avermectinas y milbemicinas, que puede tener una dosis de menos de 40 $\mu\text{g/kg}$ de peso
- 20 corporal (bw). Como se indica anteriormente, resulta muy ventajoso usar un ingrediente farmacéuticamente activo como tal en combinación con los denominados Drontal Plus, o Moxid Plus, respectivamente, que constituyen una combinación de Praziquantel, Pirantel embonato y Febantel como ingredientes farmacéuticos activos.
- 25 De acuerdo con la técnica anterior, resulta extremadamente difícil alcanzar el objetivo, a saber, una mezcla que exhibe buena uniformidad de mezcla con las técnicas de granulación convencionales que se usan en la industria farmacéutica para tales medicamentos potentes de dosis baja. Tales requerimientos, sin embargo, pueden alcanzarse de acuerdo con la presente invención.
- 30 Adicionalmente, determinados diluyentes como celulosa microcristalina, lactosa, manitol, manitol secado por aspersión, sorbitol secado por aspersión, fosfato dicálcico, o una mezcla de excipientes que se disponen comercialmente, tal como el que se conoce con los nombres Prosolv® SMCC pueden usarse en el rango del 5 al 99,5% en peso sobre la base
- 35 del peso total de la primera y/o segunda composición y/o de la capa barrera.
- 40 Para facilitar la disolución del comprimido, superdisgregantes como crospovidona, croscarmelosa sódica, almidón glicolato sódico, carmelosa cálcica, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC), materiales coprocesados como Ludiflash (manitol coprocesado, crospovidona, PVA y povidona), ParteckODT (manitol secado por aspersión y croscarmelosa sódica), Pearlitol Flash (manitol directamente compresible y almidón), etc., o una combinación de estos pueden usarse en el rango del 5 al 20% en peso, preferiblemente, del 7,5 al 15% en peso, sobre la base del peso total de la primera y/o
- 45 segunda composición y/o de la capa barrera.
- 50 Para evitar segregación durante el proceso de formación de comprimidos, la mezcla de materiales debe fluir uniformemente en los troqueles de la prensa de comprimidos. Para facilitar esto, ciertos deslizantes como dióxido de silicio coloidal, talco pueden agregarse en el rango del 0,1 al 1,0% en peso, preferiblemente, en el rango del 0,15 al 0,75% en peso y de mayor preferencia, del 0,2 – 0,5% en peso, sobre la base del peso total de la primera y/o segunda composición y/o de la capa barrera.
- 55 Para evitar adherencia de los materiales a los punzones y troqueles de la prensa de comprimidos, pequeñas concentraciones de un lubricante como estearato de magnesio o estearil fumarato sódico pueden agregarse en el rango del 0,1 al 1,0% en peso,

- preferiblemente, en el rango del 0,15 al 0,75% en peso y de mayor preferencia, del 0,2 al 0,5% en peso sobre la base del peso total de la primera y/o segunda composición y/o de la capa barrera.
- 5 Puede resultar ventajoso además que el material de matriz de la primera composición y/o de la segunda composición y/o de la capa barrera comprenda además un surfactante. Un surfactante que tiene valor de balance hidrofílico/lipofílico (HLB) de ≥ 10 y preferiblemente uno no iónico (por ejemplo, lauril sulfato de sodio, aceites de ricino polioxilos y/o
- 10 copolímeros en bloque EO/PO) resulta particularmente útil para aumentar la disponibilidad del ingrediente farmacéuticamente activo (I) en medio acuoso.
- Preferiblemente, las composiciones de la capa barrera contienen almidón o un derivado de almidón como relleno, que actúa además en una cierta medida como un disgregante. El
- 15 almidón puede ser, por ejemplo, almidón de trigo, arroz, maíz, tapioca, centeno, avenas o papas. Los almidones modificados pueden ser almidones que se pretratan físicamente tal como almidón precocido o almidones modificados químicamente tales como almidón de hidroxietilo, almidón de hidroxipropilo, almidón de metilo, almidón de carboximetilo, acetato de almidón, acetato de almidón de hidroxipropilo, acetato de almidón de hidroxietilo,
- 20 fosfatos de almidón, sulfatos de almidón, o almidones entrecruzados químicamente o iónicamente, tales como fosfatos de dialmidón, fosfatos de almidones hidroxipropilados, diésteres dicarboxílicos de almidón o sales de derivados de almidón aniónicos. Preferiblemente, el almidón, tal como almidón de maíz por ejemplo, se presenta como relleno, específicamente en cantidades de normalmente del 5 al 30% en peso,
- 25 preferiblemente del 8 al 20% en peso, preferiblemente en particular del 10 al 15% en peso, sobre la base del peso total del comprimido.
- Las composiciones o la capa barrera pueden contener además un relleno adicional, tal como celulosa microcristalina, maltodextrina; un azúcar tal como sacarosa, glucosa o
- 30 lactosa; rellenos inorgánicos, tales como carbonato de calcio, fosfato dicálcico, o carbonato de magnesio. Se da preferencia al uso de celulosa microcristalina o más particularmente, lactosa. La lactosa es un excipiente farmacéutico que se dispone comercialmente, que se dispone en diversas formas, por ejemplo, secada por aspersión o como lactosa anhidra. De acuerdo con la invención, se da preferencia al uso de lactosa monohidrato (por ejemplo,
- 35 azúcar de leche fina de DMV International). La preparación de acuerdo con la invención puede contener del 5 al 20% en peso de lactosa, preferiblemente, del 6 al 15% en peso, preferentemente en particular, del 8 al 12% en peso, sobre la base del peso total del comprimido.
- 40 Las composiciones o la capa barrera de acuerdo con la invención contienen preferiblemente celulosa microcristalina o un excipiente comparable. La celulosa microcristalina es un excipiente farmacéutico que se dispone comercialmente (por ejemplo, Avicel® PH 101 de FMC). La preparación de acuerdo con la invención contiene del 2 al 10% en peso, preferiblemente del 5 al 10% en peso, preferiblemente en particular del 5,5
- 45 al 8% en peso, sobre la base del peso total del comprimido. En una realización alternativa, los comprimidos contienen preferiblemente del 3 al 8% en peso y preferiblemente en particular del 4 al 6% en peso, sobre la base del peso total del comprimido.
- Las composiciones o la capa barrera pueden contener preferiblemente dióxido de silicio, más particularmente, dióxido de silicio coloidal anhidro, en cantidades de del 0,01 al 0,3% en peso, más particularmente, del 0,05 al 0,2% en peso, sobre la base del peso total del comprimido.
- 50
- Además, las composiciones o la capa barrera pueden contener un aglutinante, tal como
- 55 povidona, por ejemplo. La povidona se refiere a polímeros de polivinilpirrolidona

- hidrofílicos, aquellos con un valor K de 30 o menos que se usan preferiblemente como aglutinante. La povidona se usa en concentraciones de del 0,5 al 5% en peso, preferiblemente, del 1 al 3% en peso.
- 5 Además, las composiciones o la capa barrera pueden contener lauril sulfato de sodio o un excipiente comparable. El lauril sulfato de sodio se usa en concentraciones de del 0,05 al 1% en peso, preferiblemente, del 0,1 al 0,3% en peso.
- 10 La presente invención se refiere además a un método de fabricación de una preparación farmacéutica como se describe anteriormente, en la que el método comprende las etapas de:
- 15 A) Provisión de una primera composición farmacéutica que tiene un material de matriz e ingredientes farmacéuticamente activos que se distribuyen en el material de matriz, en la que la primera composición farmacéutica comprende Praziquantel, Pirantel y Febantel como ingredientes farmacéuticos activos;
- 20 B) Provisión de una segunda composición farmacéutica que tiene un material de matriz y, al menos, una de avermectinas y milbemicinas, tal como Moxidectina, como ingrediente farmacéuticamente activo que se distribuye en el material de matriz;
- C) Provisión de una capa barrera; y
- 25 D) Formación de una estructura de múltiples capas de manera tal que la primera composición se proporciona en una primera capa y la segunda composición se proporciona en una segunda capa, en la que la primera capa y la segunda capa se separan mediante la capa barrera que se proporciona entre la primera capa y la segunda capa.
- 30 Un método como tal proporciona, de este modo, una preparación farmacéuticamente activa que muestra un comportamiento de estabilidad significativa mejorada de los ingredientes farmacéuticamente activos respectivos, en particular de al menos una de avermectinas y milbemicinas, tal como Moxidectina.
- 35 Como se indicó anteriormente con respecto a la preparación, un método como tal proporciona una disposición que resulta especialmente ventajosa en cuanto a la provisión de una capa barrera que separa espacialmente la primera composición farmacéutica que tiene un material de matriz y Praziquantel, Pirantel y Febantel como ingredientes farmacéuticos activos que se distribuyen en el material de matriz, y la segunda composición
- 40 farmacéutica que comprende un material de matriz y al menos una de avermectinas y milbemicinas, tal como Moxidectina, como ingrediente farmacéuticamente activo que se distribuye en el material de matriz. Por lo tanto, una interacción de diferentes compuestos que se presentan en diferentes capas, o composiciones, respectivamente, puede evitarse de manera segura.
- 45 Una disposición como tal puede resultar particularmente valiosa si, según se indica anteriormente, la al menos una de avermectinas y milbemicinas, como ingrediente farmacéuticamente activo se separa a partir de una composición que tiene Praziquantel, Pirantel y Febantel como ingredientes farmacéuticamente activos.
- 50 De acuerdo con el método que se describe anteriormente, de acuerdo con la etapa de proceso A), se proporciona una primera composición farmacéutica y de acuerdo con la etapa de proceso B), se proporciona una segunda composición farmacéutica.

- A este respecto, los ingredientes farmacéuticamente activos que se presentan en la primera o la segunda composición pueden elegirse de manera general de acuerdo con las necesidades específicas. Sin embargo, como se indica anteriormente, puede resultar especialmente ventajoso si la segunda composición comprende al menos una de avermectinas y milbemicinas, especialmente Moxidectina, y si la primera composición comprende Praziquantel, Pirantel y Febantel como ingredientes farmacéuticos activos y, de este modo, la mezcla denominada Drontal Plus.
- Con respecto a las concentraciones específicas así como también los aditivos, se hace referencia a la descripción de la preparación.
- Como se indica anteriormente, resulta extremadamente difícil alcanzar la meta, a saber, una mezcla que exhibe buena uniformidad de mezcla con las técnicas de granulación convencionales que se usan en la industria farmacéutica para tales medicamentos potentes de dosis baja, tal como Moxidectina, por ejemplo. Tales requerimientos, sin embargo, se cumplen de acuerdo con el presente método.
- Se demostró de manera sorprendente que el método según se describe anteriormente proporciona ventajas significativas con respecto a la técnica anterior. En particular, se pudo demostrar que el método según se describe anteriormente resulta superior si se usa al menos una de avermectinas y milbemicinas, tal como Moxidectina como un ingrediente farmacéutico activo. Esto última puede resultar verdadero especialmente si se usa al menos una de avermectinas y milbemicinas, tal como Moxidectina en una forma amorfa en combinación con DP90 como se describe en detalle anteriormente con respecto a la preparación.
- En detalle, la composición farmacéutica que se produce según se describe tiene ventajas significativas con respecto a la estabilidad, por ejemplo, con respecto a la técnica anterior en cuanto a que, por ejemplo, la Moxidectina se disuelve eventualmente en un disolvente con aditivos y se agrega esta solución a una mezcla de DP90 y se transforma la última mezcla en un comprimido.
- Si la cantidad del fluido de granulación acuoso de un aglutinante como, por ejemplo, HPMC 5 cP resulta lo suficientemente grande, se podría distribuir Moxidectina potencialmente de manera homogénea tal como en la forma de un polvo en el excipiente transportador mientras se somete a granulación en un granulador. El agua que se usa debe ser eliminada mediante secado del granulador, por ejemplo, en un secador de lecho fluidizado durante un tiempo relativamente largo, durante el cual, por ejemplo, la Moxidectina se expone a calor y oxígeno. Esto resulta perjudicial para la estabilidad del medicamento.
- Otra alternativa consiste en usar disolventes no inflamables y farmacéuticamente aceptables en los que la Moxidectina como un ejemplo de avermectinas y milbemicinas y un antioxidante como, por ejemplo, BHT, son solubles, tal como propilenglicol. Para absorber el disolvente, se debe usar una cantidad significativamente mayor de material transportador lo que conduce a aumento inaceptable del volumen y peso de la forma de dosis final. Por consiguiente, la concentración de Moxidectina en la mezcla final se reduce lo que origina potencialmente, a su vez, problemas de uniformidad de contenido para la forma de dosis final.
- Además, si una solución etanólica de Moxidectina como un ejemplo de avermectinas y milbemicinas y un antioxidante se agregan a la solución acuosa de HPMC y la suspensión que se obtiene se seca en un horno de vacío, en el que la mezcla seca se somete a fresado y se diluye con MCC o almidón parcialmente gelatinizado (almidón 1500), la mezcla muestra distribución no homogénea del ingrediente activo. A pesar de la mezcla con

deslizantes como dióxido de silicio coloidal, la mezcla no fluyó de manera uniforme en el troquel de la prensa del comprimido.

5 Cuando la suspensión que se describe anteriormente se usa como fluido de granulación y se somete a granulación con excipientes inter como MCC en un granulador, la uniformidad de mezcla de la mezcla seca resulta también insatisfactoria. Cuando el MCC se reemplaza por almidón 1500, la mezcla una vez seca no pudo someterse a fresado y procesarse adicionalmente.

10 Los problemas y desventajas anteriores se superan, sin embargo, de manera efectiva mediante el uso de un método según se describe anteriormente y especialmente si se usa una realización según se describe a continuación

15 Puede resultar especialmente ventajosa en cuanto a que la etapa B) se proporciona mediante el uso de al menos una de avermectinas y milbemicinas, tal como Moxidectina, en forma amorfa y mediante la formación de una dispersión sólida por fuera del medicamento amorfo y un material polimérico.

20 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención incluye además una composición farmacéutica que comprende un material de matriz y al menos una de avermectinas y milbemicinas, particularmente Moxidectina, que se distribuyen en el material de matriz, en la que al menos una de avermectinas y milbemicinas se proporciona en la composición como una dispersión sólida.

25 A pesar de que las características de las dispersiones sólidas de avermectinas y milbemicinas se explican en la presente principalmente en referencia a la preparación farmacéutica anteriormente mencionada, particularmente con referencia a la segunda composición farmacéutica mencionada en la preparación farmacéutica, y el método de
30 fabricación de la preparación, estas características y los beneficios acordes se pueden aplicar también a tales dispersiones sólidas de acuerdo con otro aspecto de la presente invención del párrafo mencionado anteriormente.

35 El término “dispersión sólida” puede definirse como una dispersión de un medicamento en una matriz polimérica amorfa donde el medicamento se encuentra preferiblemente en el estado dispersado molecularmente.

Los sistemas de dos componentes de dispersiones sólidas pueden formar estructuras múltiples que dependen de su composición e historial de procesamiento de muestra.
40 Cuando la carga del medicamento es más baja que la solubilidad de equilibrio del medicamento en polímero, el medicamento se dispersa molecularmente en el polímero y debería formar una solución homogénea, termodinámicamente estable. Esto constituye la estructura más conveniente de dispersión sólida. Sin embargo, para la mayoría de pares medicamento-polímero, esta situación solo corresponde a una carga de medicamento muy
45 baja y/o alta temperatura. A medida que la temperatura se reduce, la mezcla se vuelve una solución supersaturada y el medicamento tiende a precipitar. Esto puede dar como resultado una dispersión de partículas de medicamento cristalinas en una matriz polimérica, en la que la concentración de medicamento corresponde a su solubilidad de equilibrio a esa temperatura. De manera alternativa, como la cristalización de medicamento
50 es un proceso lento con una barrera de mayor energía en comparación con la separación de fase amorfa, una estructura meta-estable intermedia puede formarse en la que los agregados de medicamento amorfo se dispersan en una matriz polimérica que contiene medicamento en su solubilidad amorfa a esa temperatura.

Las dispersiones moleculares, como dispersiones sólidas, representan el último estado en la reducción de tamaño de partículas, y después de disolución de transportador, el medicamento se dispersa molecularmente en el medio de disolución. Las dispersiones sólidas aplican este principio para liberar medicamento al crear una mezcla de un medicamento poco soluble en agua y transportadores altamente solubles. Un área de superficie alta se forma, lo que da como resultado una velocidad de disolución aumentada y, por consiguiente, biodisponibilidad mejorada de ingredientes farmacéuticamente activos que resultarían de otra manera solo difícilmente biodisponibles, tal como, particularmente, Moxidectina o ejemplos adicionales de avermectinas y milbemicinas.

Se demostró de manera sorprendente que el método según se describe anteriormente especialmente usando una dispersión sólida proporciona ventajas significativas con respecto a la técnica anterior. Especialmente, podría alcanzarse una muy buena uniformidad de mezcla que puede ser preferible especialmente para ingredientes farmacéuticamente activos de dosis baja.

En caso de avermectinas y milbemicinas, tal como particularmente Moxidectina, especialmente si la sustancia de medicamento existe per se en forma amorfa, una persona de capacidad promedio en el campo nunca considerará constituir una dispersión sólida de, por ejemplo, Moxidectina. Resulta de lo más impensado debido a que las formas amorfas son inherentemente sensibles, a saber, termodinámicamente inestables, a estrés mecánico, humedad, etc., y, por lo tanto, no constituyen la elección de un científico de formulación. De hecho, este último prefiere normalmente usar cristales termodinámicamente estables de una distribución por tamaño de partículas en particular para desarrollar una forma de dosis sólida. Si así se requiere, el formulador reduciría el tamaño de partículas de la sustancia de medicamento cristalina (lo que conduce a mayor área de superficie y disolución más rápida en medio gástrico) para obtener la biodisponibilidad que se necesita.

Los autores descubrieron de manera sorprendente que la tecnología que se usa para convertir sustancias cristalinas en su forma amorfa resulta extremadamente adecuada para estabilizar la Moxidectina amorfa, a saber, para retener la naturaleza amorfa original de Moxidectina en almacenamiento durante la vida útil del sistema de administración que contiene Moxidectina. Dispersiones sólidas respectivas exhiben supersaturación de Moxidectina debido a que esta última existe en una forma amorfa en dispersiones sólidas y, por lo tanto, la probabilidad de que el medicamento se absorba en medio gastrointestinal debido a alto flujo transmembranal sin ser recrystalizado es relativamente alta. Esto resulta, de manera adicional, verdadero para ejemplos adicionales de avermectinas y milbemicinas.

Este granulado de Moxidectina o ejemplos adicionales de avermectinas y milbemicinas que se prepara de esta manera se mezcla con otros excipientes convencionales y se usa como una de las tres capas del comprimido, como se muestra en detalle a continuación.

Para resumir lo anterior, se ha demostrado de manera sorprendente que al usar el método según se describe anteriormente, se podría alcanzar una muy buena uniformidad de mezcla, especialmente de Moxidectina o ejemplos adicionales de avermectinas y milbemicinas, que puede mejorarse además cuando se usan realizaciones específicas como las que se describen a continuación. Además, un método como tal es simple y económico. Las demandas conforme a las cuales un granulado que resulta capaz de suministrarse en dosis de manera precisa en el troquel de la máquina de comprimido, conteniendo el granulado de ejemplo, Moxidectina como ingrediente farmacéuticamente activo, se cumplen bien mediante el método según se describe en la presente.

5 Dispersiones sólidas de acuerdo con la presente invención pueden realizarse a modo de ejemplo mediante disolución conjunta del medicamento y excipientes, tales como polímeros, en uno o más disolventes que se pueden mezclar. El disolvente o mezcla de disolventes se retira luego para formar la dispersión sólida. Una realización adicional puede comprender el agregado del medicamento a excipientes fundidos y luego el enfriamiento de la mezcla. Este método resulta la base de enfriamiento por aspersión (congelación por aspersión), fusión/emulsificación/endurecimiento en frío, extrusión de material fusible por calor y moldeo por inyección.

10 Con respecto a la etapa de proceso A), la primera preparación puede formarse de manera general según se describe en WO 2014/095845 A1. A este respecto, puede proporcionarse que los ingredientes farmacéuticos y el material de matriz, así como también, aditivos adicionales puedan mezclarse, someterse a granulación y por ejemplo, someterse a fresado.

15 Estas etapas pueden realizarse con todos los componentes de la primera composición. Se puede proporcionar además que componentes adicionales, tales como saborizante de carne, se agreguen después del fresado.

20 En detalle, la primera composición puede prepararse de acuerdo con un método en el que

(a) el ingrediente(s) activo, y cualquiera de los excipientes adicionales, se mezclan, se someten a granulación, y los gránulos pueden ser triturados, si así se necesita,

25 (b) el saborizante de carne y cualquiera de los excipientes adicionales se agregan a la mezcla a partir de (a) y todo se procesa, tal como, se mezcla, para formar una mezcla homogénea compresible.

30 Además, los comprimidos de acuerdo con la invención pueden prepararse de acuerdo con un método en el que

(a) el ingrediente(s) activo y cualquiera de los excipientes adicionales se mezclan, se someten a granulación, y los gránulos pueden tamizarse, si así se necesita,

35 (b) el saborizante de carne se mezcla de manera homogénea y se somete a granulación seca posiblemente con excipientes adicionales, y

40 (c) cualquiera de los excipientes adicionales se agregan a la mezcla a partir de (a) y (b) y todo se procesa, tal como, se mezcla, para formar una mezcla homogénea compresible.

45 Las etapas de preparación (a) pueden llevarse a cabo como granulación húmeda. De manera alternativa, las etapas de preparación (a) pueden llevarse a cabo como granulación seca; los componentes faltantes se procesan luego en un procedimiento de granulación húmeda por separado. Resulta posible además que todos los componentes se sometan a granulación seca con croscarmelosa sódica en una etapa. Después de esto, la mezcla se lleva a cabo con, por ejemplo, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal para obtener una mezcla compresible.

50 Con respecto a los componentes de la primera composición, se hace referencia a la preparación como se describe anteriormente.

55 Con respecto a la etapa B), de acuerdo con una realización, la etapa de proceso B) y, de este modo, particularmente la formación de una dispersión sólida que comprende al menos

una de avermectinas y milbemicinas, tal como Moxidectina, como ingrediente farmacéuticamente activo puede realizarse mediante un método que comprende las siguientes etapas:

B1) Provisión de una solución de al menos una de avermectinas y milbemicinas, en particular de Moxidectina, y un excipiente, tal como un polímero, en un disolvente;

B2) Aplicación de la solución a un transportador; y

B3) Evaporación del disolvente.

Con respecto a la solución que se realiza de acuerdo con la etapa de proceso B1), esta solución puede comprender solamente o consistir de, respectivamente, al menos una de avermectinas y milbemicinas, tal como Moxidectina, un excipiente tal como un polímero y un disolvente. Sin embargo, con el fin de mejorar la estabilidad del medicamento, puede proporcionarse que la solución que se proporciona en la etapa B1) comprenda además un antioxidante. Con respecto al antioxidante y los componentes adicionales de la primera composición, se hace referencia a la descripción anterior de la preparación.

En detalle, la Moxidectina o un ejemplo adicional de avermectinas o milbemicinas junto con un polímero hidrofílico como excipiente, tal como un excipiente según se describe anteriormente, se disuelven en uno o más disolventes orgánicos miscibles para obtener una solución clara. Ejemplos de disolventes comprenden etanol, éter dietílico, diclorormetano, acetato de etilo, acetona, o mezclas de los disolventes antes mencionados. Un antioxidante tal como butilhidroxitolueno (BHT), galato de propilo, tocoferol, o similares puede además disolverse en la solución anterior. La concentración de Moxidectina o un ejemplo anterior de avermectinas y milbemicinas puede encontrarse en el rango de $\geq 5\%$ en peso a $\leq 50\%$ en peso, preferiblemente en el rango de $\geq 10\%$ en peso a $\leq 40\%$ en peso, de mayor preferencia en el rango de $\geq 10\%$ en peso a $\leq 40\%$ en peso. Además, la concentración del excipiente puede encontrarse en el rango de $\geq 5\%$ en peso a $\leq 75\%$ en peso, preferiblemente en el rango $\geq 15\%$ en peso a $\leq 65\%$ en peso, de mayor preferencia en el rango de $\geq 25\%$ en peso a $\leq 60\%$ en peso y/o la concentración del antioxidante puede encontrarse en el rango de $\geq 5\%$ en peso a $\leq 40\%$ en peso, preferiblemente en el rango $\geq 7,5\%$ en peso a $\leq 30\%$ en peso.

De acuerdo con la etapa de proceso B2), la solución, tal como la solución de Moxidectina, que se proporciona en la etapa B1), se aplica, tal como asperjada, a un transportador, tal como un polímero. A este respecto, el transportador puede formarse por lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica o un excipiente adicional según se describe anteriormente o mezclas de estos componentes. Esta etapa puede realizarse usando un granulador de lecho fluidizado adecuado, por ejemplo.

Además, de acuerdo con la etapa de proceso B3), el disolvente de la solución que comprende Moxidectina se evapora. Esto puede realizarse usando un horno a prueba de explosiones, tal como un horno de vacío, en condiciones adecuadas. De hecho, la temperatura del horno puede ajustarse con dependencia de los disolventes que se usan, por ejemplo.

Después de la evaporación del disolvente, la primera composición puede terminarse. A este respecto, a pesar de que al menos una de avermectinas y milbemicinas, tal como Moxidectina, tiene una concentración comparablemente baja, se demostró que se proporciona en una muy buena uniformidad de contenido permitiendo una muy buena aplicabilidad.

De acuerdo con una realización adicional, la etapa de proceso B) y, de este modo, la formación de una dispersión sólida que comprende al menos una de avermectinas y milbemicinas, tal como Moxidectina como ingrediente farmacéuticamente activo puede realizarse mediante un método que comprende las siguientes etapas:

B1) Provisión de una solución de al menos una de avermectinas y milbemicinas, tal como Moxidectina, y un excipiente, tal como un polímero, en un disolvente;

B4) Evaporación del disolvente; y

B5) Fresado del producto de etapa B4).

Con respecto a la etapa de proceso B1), se puede hacer referencia a la etapa B1) según se describe anteriormente,

De acuerdo con esta realización, sin embargo, de acuerdo con la etapa de proceso B4), el disolvente se evapora directamente después de lo cual, de acuerdo con la etapa de proceso B5), el producto de la etapa de proceso B4) se somete a fresado.

En particular, de nuevo, puede proporcionarse que en la etapa de proceso B1), una solución pueda proporcionarse del ingrediente farmacéutico activo en particular en conjunto con aditivos. Como un ejemplo, puede proporcionarse que el presente método use una solución etanólica de Moxidectina, BHT y povidona. La solución así provista puede secarse mediante evaporación del disolvente (etapa B4) y luego secarse tal como en un horno de vacío y el producto puede ser sometido a fresado después (etapa B5). Cuando el material resultante se somete a fresado, puede mezclarse con excipientes inertes adicionales, tal como MCC, con el fin de obtener la segunda composición farmacéutica.

Como un ejemplo no limitante, Moxidectina o un ejemplo adicional de avermectinas o milbemicinas junto con un antioxidante, tal como BHT, y un transportador (tal como Povidona, HPMC) se disuelven en un disolvente adecuado, tal como etanol. La solución resultante de medicamento, polímero y el antioxidante en disolvente(s) orgánico se vierte en bandejas de un espesor de 0,3 a 5 cm de espesor y se seca en horno de vacío ex-rate a temperaturas < 40 °C hasta que los límites de disolvente residual se encuentran bien dentro de los límites aprobados de Ph. Eur. La torta seca se somete a fresado/cribado (por ejemplo, cribado de < 0,5 mm) y se usa para la próxima etapa, a saber, fabricación de los comprimidos. Para facilitar el proceso de secado, incluso la torta parcialmente seca puede cribarse a través de una criba gruesa (por ejemplo, 3 mm) y secarse adicionalmente hasta que se alcance el objetivo antes mencionado para el disolvente(s) residual. El material seco se somete a fresado y se mezcla con excipientes inertes adecuados para obtener una mezcla que muestra buena uniformidad de mezcla y que puede usarse para comprimir formas de dosis sólidas, tales como comprimidos, que exhiben uniformidad de contenido aceptable.

De acuerdo con una realización todavía adicional, la etapa de proceso B) y, especialmente, la provisión de al menos una de avermectinas y milbemicinas, tal como Moxidectina, comprende la formación de una dispersión sólida que comprende al menos una de avermectinas y milbemicinas, tal como Moxidectina como ingrediente farmacéuticamente activo, que puede realizarse mediante un método que comprende las siguientes etapas:

B6) Provisión de un excipiente, tal como un polímero;

B7) Provisión de al menos una de avermectinas y milbemicinas, tal como Moxidectina;

- B8) extrusión de excipiente con al menos una de avermectinas y milbemicinas, tal como Moxidectina; y
- 5 B9) Fresado del producto de etapa B8).
- Especialmente, si el excipiente tiene un punto de fusión relativamente bajo tal como, por ejemplo, Gelucires®, la sustancia de medicamento, por ejemplo, Moxidectina, puede incorporarse en el polímero que se plastifica durante extrusión. El medicamento y polímero con el antioxidante(s) se extrude por ejemplo en un extrusor de doble hélice que se equipa con una boquilla de, por ejemplo, 0,6 mm de diámetro a una temperatura que puede encontrarse a 25 °C. La fricción que se genera en el extrusor debido a los bloques amasadores que se presentan en las hélices, resulta suficiente para ablandar el polímero. La sustancia de medicamento y el antioxidante se distribuyen de manera homogénea en el polímero ablandado. La secuencia extruida se procesa además mediante proceso de fresado ligero para obtener la dispersión sólida del tamaño de partícula conveniente (por ejemplo, < 0,5 mm).
- Por lo tanto, esta realización puede resultar especialmente ventajosa si el punto de fusión o punto de ablandamiento del excipiente es lo suficiente bajo como para que una introducción del medicamento en el excipiente pueda realizarse mediante la energía que se proporciona mediante la hélice o hélices del extrusor. Con respecto a la etapa de fresado, se hace referencia a la descripción anterior.
- Con respecto a la primera composición, la segunda composición y la capa barrera, el presente método comprende además, la etapa de proceso D) Formación de una estructura de múltiples capas de manera tal que la primera composición se proporciona en una primera capa y la segunda composición se proporciona en una segunda capa, en la que la primera capa y la segunda capa se separan mediante una capa barrera que se proporciona entre la primera capa y la segunda capa. Con respecto a la estructura específica, se hace referencia a la descripción de la preparación como puede observarse anteriormente. Además, con respecto a la preparación del comprimido, generalmente pueden usarse métodos según se conoce generalmente en la técnica.
- En el sector de salud animal, a saber, en el campo de medicina veterinaria, las presentes preparaciones farmacéuticas sólidas pueden usarse para controlar parásitos animales, en particular, ectoparásitos. Los ectoparásitos son normalmente y preferiblemente artrópodos, especialmente insectos y pulgas (mordedores y lamadores), larvas de moscas parasitarias, piojos, piojos de cabello, piojos de las aves, pulgas y similares; o acáridos, tales como garrapatas, por ejemplo, garrapatas duras o garrapatas suaves, o ácaros tales como aradores de la sarna, ácaros de la cosecha, ácaros de las aves, o similares. Estos parásitos incluyen los siguientes ectoparásitos (en particular insectos, acáridos):
- Del orden de los Anoplurida, por ejemplo, *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp., *Pediculus* spp., *Phthirus* spp. y *Solenopotes* spp.; ejemplos específicos son: *Linognathus setosus*, *Linognathus vituli*, *Linognathus ovillus*, *Linognathus oviformis*, *Linognathus pedalis*, *Linognathus stenopsis*, *Haematopinus asini macrocephalus*, *Haematopinus eurytetrus*, *Haematopinus suis*, *Pediculus humanus capitis*, *Pediculus humanus corporis*, *Phylloera vastatrix*, *Phthirus pubis*, *Solenopotes capillatus*;
- Del orden de los Mallophagida y los subórdenes Amblycerina e Ischnocerina, por ejemplo, *Trimenopon* spp., *Menopon* spp., *Trinoton* spp., *Bovicola* spp., *Werneckiella* spp., *Lepikentron* spp., *Damalina* spp., *Trichodectes* spp. y *Felicola* spp.; ejemplos específicos son: *Bovicola bovis*, *Bovicola ovis*, *Bovicola limbata*, *Damalina bovis*, *Trichodectes canis*, *Felicola subrostratus*, *Bovicola caprae*, *Lepikentron ovis*, *Werneckiella equi*;

Del orden de los Diptera y los subórdenes Nematocera y Brachycera, por ejemplo, *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Culex* spp., *Simulium* spp., *Eusimulium* spp., *Phlebotomus* spp., *Lutzomyia* spp., *Culicoides* spp., *Chrysops* spp., *Odagmia* spp., *Wilhelmia* spp., *Hybomitra* spp., *Atylotus* spp., *Tabanus* spp., *Haematopota* spp., *Philipomyia* spp., *Braula* spp., *Musca* spp., *Hydrotaea* spp., *Stomoxys* spp., *Haematobia* spp., *Morellia* spp., ejemplos específicos son: *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, *Aedes taeniorhynchus*, *Anopheles gambiae*, *Anopheles maculipennis*, *Calliphora erythrocephala*, *Chrysozona pluvialis*, *Culex quinquefasciatus*, *Culex pipiens*, *Culex tarsalis*, *Fannia canicularis*, *Sarcophaga carnaria*, *Stomoxys calcitrans*, *Tipula paludosa*, *Lucilia cuprina*, *Lucilia sericata*, *Simulium reptans*, *Phlebotomus papatasi*, *Phlebotomus longipalpis*, *Odagmia ornata*, *Wilhelmia equina*, *Boopthora erythrocephala*, *Tabanus bromius*, *Tabanus spodopterus*, *Tabanus atratus*, *Tabanus sudeticus*, *Hybomitra ciurea*, *Chrysops caecutiens*, *Chrysops relictus*, *Haematopota pluvialis*, *Haematopota italica*, *Musca autumnalis*, *Musca domestica*, *Haematobia irritans irritans*, *Haematobia irritans exigua*, *Haematobia stimulans*, *Hydrotaea irritans*, *Hydrotaea albipuncta*, *Chrysomya chloropyga*, *Chrysomya bezziana*, *Oestrus ovis*, *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineatum*, *Przhevalskiana silenus*, *Dermatobia hominis*, *Melophagus ovinus*, *Lipoptena capreoli*, *Lipoptena cervi*, *Hippobosca variegata*, *Hippobosca equina*, *Gasterophilus intestinalis*, *Gasterophilus haemorroidalis*, *Gasterophilus inermis*, *Gasterophilus nasalis*, *Gasterophilus nigricornis*, *Gasterophilus pecorum*, *Braula coeca*;

Del orden de los Siphonaptera, por ejemplo, *Pulex* spp., *Ctenocephalides* spp., *Tunga* spp., *Xenopsylla* spp., *Ceratophyllus* spp.; ejemplos específicos son: *Ctenocephalides canis*, *Ctenocephalides felis*, *Pulex irritans*, *Tunga penetrans*, *Xenopsylla cheopis*;

Del orden de los Heteroptera, por ejemplo, *Cimex* spp., *Triatoma* spp., *Rhodnius* spp. y *Panstrongylus* spp.;

Del orden de los Blattaria, por ejemplo, *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*, *Blattella germanica* y *Supella* spp. (por ejemplo, *Supella longipalpa*);

De la subclase de los Acari (Acarina) y los órdenes de los Meta- y Mesostigmata, por ejemplo, *Argas* spp., *Ornithodoros* spp., *Otobius* spp., *Ixodes* spp., *Amblyomma* spp., *Rhipicephalus* (*Boophilus*) spp., *Dermacentor* spp., *Haemaphysalis* spp., *Hyalomma* spp., *Dermanyssus* spp., *Rhipicephalus* spp. (el género original de garrapatas de múltiples huéspedes), *Ornithonyssus* spp., *Pneumonyssus* spp., *Raillietia* spp., *Pneumonyssus* spp., *Sternostoma* spp., *Varroa* spp., *Acarapis* spp.; ejemplos específicos son: *Argas persicus*, *Argas reflexus*, *Ornithodoros moubata*, *Otobius megnini*, *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus*, *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *decoloratus*, *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *annulatus*, *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *calceratus*, *Hyalomma anatolicum*, *Hyalomma aegypticum*, *Hyalomma marginatum*, *Hyalomma transiens*, *Rhipicephalus evertsi*, *Ixodes ricinus*, *Ixodes hexagonus*, *Ixodes canisuga*, *Ixodes pilosus*, *Ixodes rubicundus*, *Ixodes scapularis*, *Ixodes holocyclus*, *Haemaphysalis concinna*, *Haemaphysalis punctata*, *Haemaphysalis cinnabarina*, *Haemaphysalis otophila*, *Haemaphysalis leachi*, *Haemaphysalis longicorni*, *Dermacentor marginatus*, *Dermacentor reticulatus*, *Dermacentor pictus*, *Dermacentor albipictus*, *Dermacentor andersoni*, *Dermacentor variabilis*, *Hyalomma mauritanicum*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Rhipicephalus bursa*, *Rhipicephalus appendiculatus*, *Rhipicephalus capensis*, *Rhipicephalus turanicus*, *Rhipicephalus zambeziensis*, *Amblyomma americanum*, *Amblyomma variegatum*, *Amblyomma maculatum*, *Amblyomma hebraeum*, *Amblyomma cajennense*, *Dermanyssus gallinae*, *Ornithonyssus bursa*, *Ornithonyssus sylviae*, *Varroa jacobsoni*;

- Del orden de los Actiniedida (Prostigmata) y Acaridida (Astigmata), por ejemplo, *Acarapis* spp., *Cheyletiella* spp., *Ornithocheyletiella* spp., *Myobia* spp., *Psorergates* spp., *Demodex* spp., *Trombicula* spp., *Listrophorus* spp., *Acarus* spp., *Tyrophagus* spp., *Caloglyphus* spp.,
- 5 *Hypodectes* spp., *Pterolichus* spp., *Psoroptes* spp., *Chorioptes* spp., *Otodectes* spp., *Sarcoptes* spp., *Notoedres* spp., *Knemidocoptes* spp., *Cytodites* spp., *Laminosioptes* spp.; ejemplos específicos son: *Cheyletiella yasguri*, *Cheyletiella blakei*, *Demodex canis*, *Demodex bovis*, *Demodex ovis*, *Demodex caprae*, *Demodex equi*, *Demodex caballi*, *Demodex suis*, *Neotrombicula autumnalis*, *Neotrombicula desaleri*, *Neoschongastia*
- 10 *xerothermobia*, *Trombicula akamushi*, *Otodectes cynotis*, *Notoedres cati*, *Sarcoptes canis*, *Sarcoptes bovis*, *Sarcoptes ovis*, *Sarcoptes rupicaprae* (=S. *caprae*), *Sarcoptes equi*, *Sarcoptes suis*, *Psoroptes ovis*, *Psoroptes cuniculi*, *Psoroptes equi*, *Chorioptes bovis*, *Psoergates ovis*, *Pneumonyssoides mange*, *Pneumonyssoides caninum*, *Acarapis woodi*.
- 15 Las preparaciones de acuerdo con la invención resultan adecuadas además para controlar artrópodos que atacan animales. Los animales incluyen ganado agrícola, por ejemplo, bovinos, ovejas, cabras, caballos, cerdos, burros, camellos, búfalo, conejos, pollos, pavos, patos, gansos. Los animales incluyen además animales domésticos – que se refieren también como animales de compañía – por ejemplo perros, gatos, pájaros de jaula, peces
- 20 de acuario, y a los que se conoce como animales de ensayo, por ejemplo, hámsteres, conejillos de indias, ratas y ratones.
- El control de estos ectoparásitos debería reducir casos de muerte y mejorar el rendimiento (en cuanto a carne, leche, lana, pieles, huevos, miel, etc.) y la salud del animal huésped, y
- 25 de esta manera, el uso de las preparaciones de acuerdo con la invención permite la cría de animales de manera más económicamente viable y sencilla.
- Por ejemplo, resulta conveniente impedir o interrumpir la toma de sangre a partir del huésped por los parásitos (si así se requiere). El control de los parásitos puede contribuir,
- 30 además, a impedir la transmisión de sustancias infecciosas.
- El término “control” según se usa en la presente con respecto al campo de salud animal se refiere a que los compuestos activos actúan mediante la reducción de la ocurrencia del parásito en cuestión en un animal infectado con tales parásitos a un nivel inofensivo. Más
- 35 específicamente, “control” según se usa en la presente se refiere a que el compuesto activo elimina el parásito en cuestión, retrasa su crecimiento o inhibe su proliferación.
- Ejemplos
- 40 Los siguientes ejemplos se dirigen simplemente a ilustrar y explicar de manera adicional la presente invención. Los ejemplos, por lo tanto, no deberían considerarse como limitantes del alcance de la invención o de la manera en que puede llevarse a la práctica. Por ejemplo, el porcentaje de gránulos de saborizante en un comprimido puede variarse para favorecer la aceptación de los comprimidos por parte de los perros.
- 45 Especialmente, los siguientes ejemplos se muestran con Moxidectina como un ejemplo no limitante de avermectinas y milbemicinas. Sin embargo, los mismos efectos aparecen cuando se usan los ejemplos adicionales de avermectinas y milbemicinas en particular en las mismas condiciones o comparables.
- 50 Las cantidades dadas en los ejemplos a continuación son partes en peso.
- La preparación contiene tres capas distintas, a saber: capa de Moxidectina (segunda capa), capa de placebo que se denomina como capa intermedia o barrera y capa de Drontal Plus
- 55 (primera capa que comprende Praziquantel, Febantel y Pirantel-Embonato).

I. Preparación de la segunda capa que comprende Moxidectina

5 La segunda capa se forma mediante formación de una solución de Moxidectina y la formación posterior de una dispersión sólida de esta ya sea por secado de bandeja en un granulador de lecho fluidizado. Después, la Dispersión Sólida se mezcla con un material de matriz.

10 I. (i) Preparación de una solución y formación de una dispersión sólida de esta

Las siguientes soluciones se usaron para formación de una dispersión sólida (la cantidad de disolvente puede elegirse de manera tal que todos los componentes se encuentran en solución):

15

Nro. 1

Moxidectina	1 parte
BHT	1,5 partes
Povidona K17	2 partes

Etanol se usa como disolvente.

Nro. 2

20

Moxidectina	1 parte
BHT	1,5 partes
Povidona K17	3 partes

Etanol se usa como disolvente.

Nro. 3

Moxidectina	1 parte
BHT	2 partes
Povidona K17	3 partes

Etanol se usa como disolvente.

25 Nro. 4

Moxidectina	1 parte
BHT	3 partes

Povidona K17 3 partes
Etanol se usa como disolvente.

Nro. 5

Moxidectina 1 parte
BHT 2 partes
Galato de propilo 1 parte
Povidona K17 3 partes
Etanol se usa como disolvente.

5

Nro. 6

Moxidectina 1 parte
BHT 3 partes
Povidona K25 4 partes
Etanol se usa como disolvente.

10 Nro. 7

Moxidectina 1 parte
BHT 3 partes
Galato de propilo 1 parte
Povidona K25 3 partes
Etanol se usa como disolvente.

Nro. 8

Moxidectina 1 parte
BHT 3 partes
Copovidona 3 partes
Etanol se usa como disolvente.

15 Nro. 9

		Moxidectina	1 parte
		BHT	3 partes
		Soluplus®	3 partes
		Etanol se usa como disolvente	
	Nro. 10		
		Moxidectina	1 parte
		BHT	3 partes
		HPMC 5 cP	3 partes
		Etanol y cloruro de metileno se usan como disolvente.	
5	Nro. 11		
		Moxidectina	1 parte
		BHT	3 partes
		HPC-L	3 partes
		Etanol se usa como disolvente.	
10	Nro. 12		
		Moxidectina	1 parte
		BHT	3 partes
		HPMCAS	3 partes
		Etanol & acetona se usan como disolventes.	
	Nro. 13		
		Moxidectina	1 parte
		BHT	3 partes
		Gelucire® 50/13	3 partes
15	Nro. 14		
		Moxidectina	1 parte

BHT 3 partes

Gelucire® 46/14 3 partes

5 El complejo Moxidectina-polímero en la forma de una dispersión sólida se realiza en conjunto con el antioxidante(s) usando las técnicas que se describen anteriormente. En detalle, la solución que se forma según se describe anteriormente ya sea se transfiere a bandejas y se seca en horno a prueba de explosiones vac a < 40 °C (proceso de secado de bandeja) o se asperja en transportadores de polímeros inertes (tales como lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica o mezclas de excipientes inertes, etc.) en un granulador de lecho fluidizado adecuado según se menciona anteriormente. El material sólido que se obtiene al final se tamiza (< 0,5 mm) y se analiza en cuanto a contenido de sustancia de medicamento.

15 I. (ii) Procesamiento de la dispersión sólida de acuerdo con el complejo Moxidectina-polímero seco en bandejas en la mezcla final que forma la segunda composición y se encuentra lista para compresión para formación de comprimido

20 La alícuota del polvo seco que equivale a 100 µg o 250 µg de moxidectina sobre la base del ensayo a partir de cualquiera de los ejemplos 2, 3 y 4 anteriores se mezcla con el excipiente Prosolv® SM CC excipiente y estearato de magnesio como lubricante, este último en una concentración que varía del 0,2 – 1,25% en peso, y la mezcla resultante se usa para producir la capa de Moxidectina del producto final. La proporción entre complejo moxidectina-polímero con respecto a Prosolv® SM CC es 1:400, preferiblemente 1:200 y de mayor preferencia 1:144 con respecto al peso.

25 La alícuota del polvo seco que equivale a 375 µg o 750 µg de moxidectina sobre la base del ensayo a partir de cualquiera de los ejemplos 8, 9, 10 y 11 anteriores se mezcla con el excipiente Prosolv® SM CC excipiente y estearato de magnesio como lubricante, este último en una concentración que varía del 0,2 – 1,25% en peso, y la mezcla resultante se usa para producir la capa de Moxidectina del producto final. La proporción entre complejo moxidectina-polímero con respecto a Prosolv® SM CC es 1:400, preferiblemente 1:200 y de mayor preferencia 1:144 con respecto al peso.

35 I. (iii) Procesamiento del complejo Moxidectina-polímero (dispersión sólida) que se prepara mediante un proceso de granulación de lecho fluidizado en mezcla final que se encuentra lista para compresión para formación de comprimido

40 La solución orgánica que se menciona en cualquiera de los ejemplos 1-12 se asperja en transportador de material lactosa monohidrato (proporción entre Moxidectina con respecto a lactosa monohidrato es de 1:200) y se seca hasta que los niveles de disolvente residual cumplen con los requerimientos de Ph. Eu. Una alícuota de este material seco que equivale a 100 o 250 o 375 o 750 µg de Moxidectina se mezcla con un deslizante (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal o talco) y finalmente con el lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio o fumaril estearato sódico) para obtener la mezcla lista para comprimir de la capa de Moxidectina.

45 De acuerdo con un ejemplo adicional, el material de transportador es croscarmelosa sódica en lugar de la lactosa monohidrato.

50 I. (iv) Procesamiento del complejo Moxidectina-polímero (dispersión sólida) que se prepara mediante un proceso de extrusión en mezcla final que se encuentra lista para compresión para formación de comprimido.

La composición de acuerdo con ejemplos 13 y 14 se extrude como se indica anteriormente. Se extrude por ejemplo en un extrusor de doble hélice que se equipa con una boquilla de, por ejemplo, 0,6 mm de diámetro a una temperatura que puede encontrarse a 25 °C. La fricción que se genera en el extrusor debido a los bloques amasadores que se presentan en las hélices, resulta suficiente para ablandar el polímero. La sustancia de medicamento y el antioxidante se distribuyen de manera homogénea en el polímero ablandado. La secuencia extruida se procesa además mediante proceso de fresado ligero para obtener la dispersión sólida del tamaño de partícula conveniente (por ejemplo, < 0,5 mm).

De acuerdo con un ejemplo adicional, el material de transportador es celulosa microcristalina, en lugar de la lactosa monohidrato.

De acuerdo con un ejemplo adicional, el material de transportador es una mezcla de lactosa monohidrato y celulosa microcristalina.

La proporción entre la Moxidectina con respecto al transportador puede variar de 1:50 a 1:400 o 1:800.

La concentración del deslizante en la capa de Moxidectina varía del 0,2 – 1,5%. De manera similar, la concentración del lubricante varía del 0,2 – 1,25%.

II. Preparación de la capa barrera

Una mezcla de lactosa monohidrato y celulosa cristalina (30:70) se mezcla y se somete a granulación húmeda con una solución acuosa de povidona K17 (4%) en un mezclador de alta cizalla. La mezcla húmeda se seca y se pasa a través de una criba (< 0,5 mm) para obtener el granulado seco. Esto se mezcla con el deslizante, tal como estearato de magnesio, y lubricante, tal como estearato de magnesio, según se describe en la capa de moxidectin.

Una cantidad de alícuota del granulado de placebo se usa para producir la capa intermedia, a saber, la capa entre las capas de Moxidectina y Drontal Plus. El espesor de la capa de placebo es < 5mm en el comprimido final.

III. Composición de la primera capa (capa de Drontal Plus)

La composición así como también el proceso de fabricación pueden llevarse a cabo como se describe en WO2014/095845 A1.

De este modo, en primer lugar, se puede formar una mezcla anterior en la que Praziquantel, Febantel y Pirantel-Embonato así como también almidón de maíz y lactosa monohidrato se mezclan en un granulador de mezcla. La mezcla se somete a granulación con una mezcla acuosa de povidona y lauril sulfato de sodio. Posteriormente, el producto se seca y se criba.

En segundo lugar, con el fin de formar una mezcla posterior, saborizante de carne, almidón de maíz y celulosa cristalina se mezclan en una forma seca, que se compacta y se criba. Con el fin de realizar una mezcla que tiene una buena fluidez, el saborizante de carne puede tener un contenido de humedad de acuerdo con titulación Karl-Fischer de $\geq 5,5\%$ en peso.

Con el fin de recibir la mezcla final y, de este modo, la mezcla lista para comprimir, la cantidad de la mezcla final debería destinarse a un perro con un peso de 4 o 10 o 15 o 30

5 kg. La dosis de Moxidectina es de 25 µg/kg de peso de perro. La cantidad respectiva de mezcla anterior y mezcla posterior se mezcla con croscarmelosa sódica, estearato de magnesio y dióxido de silicio libre de agua. Esta mezcla puede luego presionarse en la forma de comprimidos.

IV. Preparación de comprimido que se encuentra listo para uso

10 A continuación, se muestran ejemplos para producir unos comprimidos de tres capas que se destinan a un perro que pesa 10 kg.

IV. (i) Ejemplos de Moxidectina

15 Se proporcionan diferentes ejemplos que muestran composiciones de la segunda capa que comprende 250 µg de Moxidectina.

Ejemplo 1 de Moxidectina

Dispersión sólida conforme al ejemplo 2	1,375 mg
Prosolv® SMCC	198 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
Peso total	199,975 mg

20

Ejemplo 2 de Moxidectina

Dispersión sólida conforme al ejemplo 2	1,375 mg
Prosolv® SMCC	550 mg
Estearato de magnesio	1,2 mg
Peso total	552,575 mg

25

Ejemplo 3 de Moxidectina

Dispersión sólida conforme al ejemplo 3	1,5 mg
Prosolv® SMCC	216 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
Peso total	218,1 mg

Ejemplo 4 de Moxidectina

Dispersión sólida conforme al ejemplo 3	1,5 mg
---	--------

Prosolv® SMCC	600 mg
Estearato de magnesio	1,2 mg
Peso total	602,7 mg

Ejemplo 5 de Moxidectina

5

Dispersión sólida conforme al ejemplo 6	2,0 mg
Prosolv® SMCC	288 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
Peso total	290,6 mg

Ejemplo 6 de Moxidectina

10

Dispersión sólida conforme al ejemplo 10	1,75 mg
Prosolv® SMCC	252 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
Peso total	254,35 mg

Ejemplo 7 de Moxidectina

Dispersión sólida conforme al ejemplo 10	1,75 mg
Prosolv® SMCC	700 mg
Estearato de magnesio	1,2 mg
Peso total	702,95 mg

15 Ejemplo 8 de Moxidectina

Dispersión sólida conforme al ejemplo 11	1,75 mg
Prosolv® SMCC	700 mg
Estearato de magnesio	1,2 mg
Peso total	702,95 mg

Ejemplo 9 de Moxidectina

Dispersión sólida conforme al ejemplo 12	1,75 mg
Prosolv® SMCC	252 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
Peso total	254,35 mg

IV. (ii) Composición de la capa intermedia o barrera o de placebo

Celulosa microcristalina	360,6 mg
Fosfato dicálcico anhidro	270,6 mg
Povidona K-25	33,6 mg
Dióxido de silicio coloidal	3,4 mg
Estearato de magnesio	1,8 mg
Peso total	670,0 mg

5

IV. (iii) Ejemplos de la primera capa (capa de Drontal Plus)

A continuación, se muestra un ejemplo de la primera capa que comprende Drontal Plus.

10 Ejemplo 1 de Drontal Plus

Febantel	150,0 mg
Praziquantel	50,0 mg
Pirantel embonato	144,0 mg
Lactosa monohidrato	100,0 mg
Almidón de maíz	143,0 mg
Povidona 25	18,00 mg
Lauril sulfato de sodio	2,0 mg
Polvo de hígado secado por aspersión	355,4 mg
Celulosa microcristalina	49,0 mg
Croscarmelosa sódica	40,0 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg
Dióxido de silicio coloidal anhidro	1,0 mg

Peso total 1055,4 mg

5 Para ilustrar la presente invención (sin limitación), los comprimidos de tres capas podrían fabricarse para un perro que pesa 10 kg tomando la composición de la capa de Drontal Plus, capa de moxidectina y la capa barrera intermedia usando una prensa de comprimido adecuado que se dispone comercialmente. Si se debe preparar un comprimido para un perro más pequeño, entonces las cantidades anteriores se ajustan de manera proporcional para acomodarse al peso del perro.

10 Si el comprimido de 3 capas se dirige a un perro que pesa 35 kg, los pesos de las capas de moxidectina y de placebo se aumentan de manera proporcional. La composición de la capa de Drontal plus se proporciona a continuación:

15 Ejemplo 2 de Drontal Plus

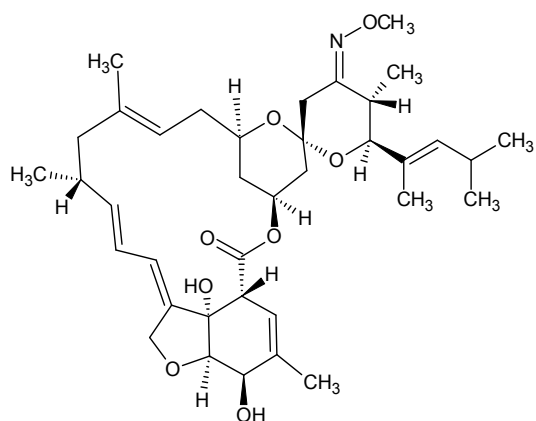
Febantel	525,0 mg
Praziquantel	175,0 mg
Pirantel embonato	504,0 mg
Lactosa monohidrato	350,0 mg
Almidón de maíz	500,5 mg
Povidona 25	63,0 mg
Lauril sulfato de sodio	7,0 mg
Polvo de hígado secado por aspersión	1243,9 mg
Celulosa microcristalina	171,5 mg
Croscarmelosa sódica	280,0 mg
Estearato de magnesio	10,5 mg
Dióxido de silicio coloidal anhidro	3,5 mg
Peso de comprimido	3833,9 mg

V. Estabilidad de moxidectina en comprimidos de tres capas

20 Según se describe anteriormente, la estabilidad química de moxidectina resulta un aspecto muy importante de la invención. Los comprimidos de 3 capas que se fabrican conforme a la invención mostraron alta estabilidad y baja degradación de productos como se muestra a continuación.

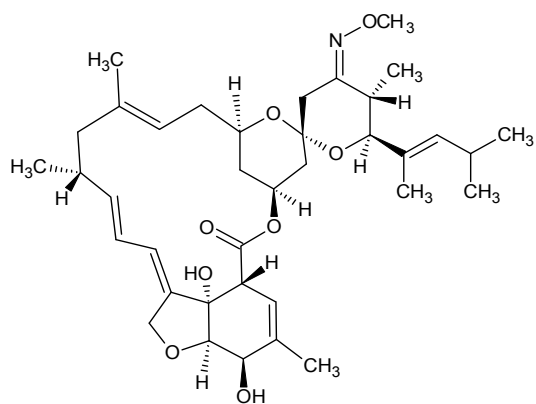
25 Tres dispersiones sólidas de Moxidectina (SD) que difieren en cuanto a su contenido de antioxidante (BHT) se prepararon conforme a la composición que se proporciona a continuación y de acuerdo con el procedimiento de secado en bandeja que se describe anteriormente. Más tarde, la dispersión sólida respectiva se mezcla con excipientes, a

- saber Prosolv® SMCC 50 y estearato de magnesio en las proporciones que se mencionan a continuación y se obtiene una mezcla granular que se encuentra lista para usarse para la capa de Moxidectina del producto de medicamento de tres capas.
- 5 Dispersiones sólidas de Moxidectina “a, b y c”:
- Dispersión sólida (a): Moxidectina (0,25 partes), Povidona K 17 (0,75 partes), BHT (0,125 partes) y Etanol (10,3 partes).
- 10 Dispersión sólida (b): Moxidectina (0,25 partes), Povidona K 17 (0,75 partes), BHT (0,25 partes) y Etanol (10,3 partes).
- Dispersión sólida (c): Moxidectina (0,25 partes), Povidona K 17 (0,75 partes), BHT (0,5 partes) y Etanol (10,3 partes).
- 15 Las dispersiones sólidas “a”, “b” y “c” que se obtienen anteriormente se mezclan con Prosolv® SMCC 50 y estearato de magnesio en las proporciones que se mencionan a continuación y se obtiene una mezcla granular que constituye la capa de moxidectina lista para usarse del producto de medicamento de tres capas.
- 20 Capa de Moxidectina de SD “a”: SD “a” (1,13 mg), Prosolv® SMCC 50 (198,27 mg), Estearato de magnesio (0,60 mg).
- 25 Capa de Moxidectina de SD “b”: SD “b” (1,25 mg), Prosolv® SMCC 50 (198,10 mg), Estearato de magnesio (0,60 mg).
- Capa de Moxidectina de SD “c”: SD “c” (1,50 mg), Prosolv® SMCC 50 (197,85 mg), Estearato de magnesio (0,60 mg).
- 30 La capa intermedia o barrera o de placebo es la misma según se describe anteriormente. La capa de Drontal Plus del ejemplo 1 se usó para una de las tres capas. Los comprimidos de tres capas que tienen diferentes capas de SD de moxidectina se prepararon. El contenido de Moxidectina en el comprimido es de 250 µg (se destina a un perro que pesa 10 kg). Los comprimidos se colocan en bolsas de aluminio, se sellan y se almacenan a 30 °C/75% de RH. Después de tres meses, la moxidectina así como también el contenido de los productos relacionados (degradantes) se evaluaron.
- 35 Con el fin de mostrar la degradación, las estructuras de Moxidectina (estructura 1) y de los degradantes se muestran a continuación (estructura 2 corresponde al Degradante denominado 23-Z-Moxidectina y estructura 3 corresponde al Degradante denominado 23-ceto F-alfa). En los comprimidos, el porcentaje que se pierde eventualmente que no se define mediante Moxidectina o los degradantes que se describen puede formarse mediante degradantes adicionales, que no se especifican.
- 40
- 45

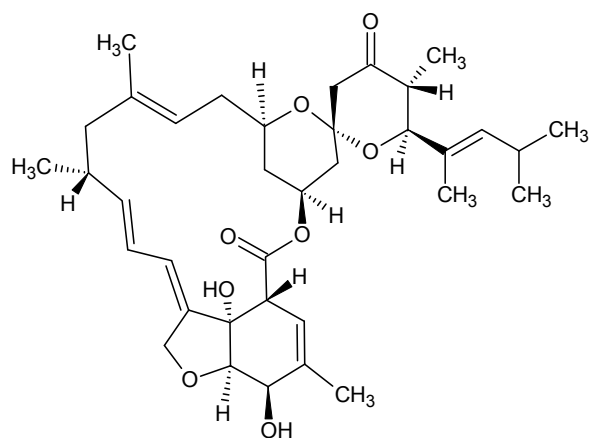


(estructura 1)

5



(estructura 2)



(estructura 3)

10

Los datos del ensayo de estabilidad (30 °C/75% de RH) se muestran a continuación:

15

Compuesto evaluado	Comprimidos de tres capas que contienen		
	<u>Capa de Moxidectina de SD "a"</u>	<u>Capa de Moxidectina de SD "b"</u>	<u>Capa de Moxidectina de SD "c"</u>
Moxidectina	≥99,4%	≥99,4%	≥99,4%
Degradante, "23-ceto F-alfa"	<0,3 %	<0,3 %	<0,3 %
Degradante, "23-Z-Moxidectina"	<0,3 %	<0,3 %	<0,3 %

Ejemplo comparativo 1

- 5 Se prepararon tres comprimidos de tres capas diferentes que contienen cantidades idénticas de todos los ingredientes en cada capa según lo anterior. La composición de todas las tres capas es la misma que lo anterior a excepción de que la capa de moxidectina lista para uso no contiene el SD de Moxidectina. Los ingredientes a saber: moxidectina, Povidona K 17, BHT, Prosolv® SMCC 50 y estearato de magnesio se mezclan en forma
- 10 seca de manera homogénea y se usan como la capa de moxidectina. Las capas de placebo y Drontal Plus son idénticas a aquellas de las formulaciones anteriores.

- El contenido de Moxidectina en el comprimido es también de 250 µg (se destina a un perro que pesa 10 kg). Los comprimidos se colocan en bolsas de aluminio, se sellan y se
- 15 almacenan a 30 °C/75% de RH. Después de tres meses, la moxidectina así como también el contenido de los productos relacionados (degradantes) se evaluaron. Los datos se proporcionan a continuación:

Compuesto evaluado	Comprimidos de tres capas (capa de moxidectina que se prepara mediante mezcla en seco) que contienen		
	<u>Capa de Moxidectina con composición idéntica a la de SD "a"</u>	<u>Capa de Moxidectina con composición idéntica a la de SD "b"</u>	<u>Capa de Moxidectina con composición idéntica a la de SD "c"</u>
Moxidectina	81%	82%	80%
Degradante, "23-ceto F-alfa"	14,4%	13,7%	15,8%
	<u>Capa de Moxidectina con composición idéntica a la de SD "a"</u>	<u>Capa de Moxidectina con composición idéntica a la de SD "b"</u>	<u>Capa de Moxidectina con composición idéntica a la de SD "c"</u>
Degradante, "23-Z-Moxidectina"	3,5 %	3,4%	3,7%

20 Ejemplo comparativo 2

5 La moxidación se oxida de manera sencilla y, por lo tanto, el antioxidante se necesita como en el caso de todos los ejemplos que se mencionan anteriormente. En este ejemplo, la capa de moxidectina se prepara mediante mezcla en seco como en el ejemplo comparativo 1. La composición exacta de capa de moxidectina se proporciona a continuación:

Moxidectina	0,25 mg
BHT	1,5 mg
Prosolv® SMCC 50	197,6 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg

10 La capa de placebo/barrera o intermedia así como también la capa de Drontal Plus son idénticas a aquellas que se mencionan anteriormente.

15 Los comprimidos se preparan, se colocan en bolsas de aluminio, se sellan y se almacenan a 30 °C/75% de RH. Después de tres meses, la moxidectina así como también el contenido de los productos relacionados (degradantes) se evaluaron. Los datos se proporcionan a continuación:

Compuesto evaluado	% encontrado
Moxidectina	80
Degradante, "23-ceto F-alfa"	15
Degradante, "23-Z-Moxidectina"	3,2

20 A pesar de que el contenido de antioxidante en el ejemplo comparativo 2 resulta 6 veces la cantidad de la sustancia de medicamento, esta última se degradó significativamente.

Esto muestra claramente la alta inventiva de la invención, a saber, moxidectina amorfa tiene que estabilizarse mediante la formación de un complejo con un polímero como povidona en presencia de un antioxidante.

25 Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, puede proporcionarse que la segunda composición comprenda, con referencia a la segunda composición, una cantidad de $\leq 20\%$ en peso, particularmente, $\leq 10\%$ en peso, preferiblemente, $\leq 5\%$ en peso, de mayor preferencia, $\leq 1\%$ en peso de degradantes de Moxidectina, tales como los degradantes que se especifican con anterioridad o degradantes adicionales.

30 La presente invención se describirá de manera adicional con referencia a la siguiente figura y ejemplos sin ánimos de limitarse a estos.

35 La FIG. 1 muestra una preparación de acuerdo con la presente invención.

En la Figura 1, una preparación 10 de acuerdo con la presente invención se muestra 1. La preparación 10 comprende una primera composición farmacéutica que tiene un material de matriz e ingredientes farmacéuticamente activos que se distribuyen en el material de matriz, en la que la primera composición farmacéutica comprende Praziquantel, Pirantel y

- Febantel como ingredientes farmacéuticos activos. La preparación 10 comprende además una segunda composición farmacéutica que tiene un material de matriz y Moxidectina como ingrediente farmacéuticamente activo que se distribuye en el material de matriz. Como
- 5 puede observarse a partir de la figura 1, la preparación 10 se proporciona en una estructura de múltiples capas de manera tal que la primera composición se proporciona en una primera capa 12 y la segunda composición se proporciona en una segunda capa 14, en la que la primera capa 12 y la segunda capa 14 se separan mediante una capa 16 barrera que se proporciona entre la primera capa 12 y la segunda capa 16.
- 10 Se muestra de manera adicional que la preparación 10 se proporciona en forma sólida y puede proporcionarse particularmente en la forma de un comprimido.