

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 806 256**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.10.2011 PCT/EP2011/067699**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.04.2012 WO12049156**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2011 E 11771074 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2020 EP 2627314**

54 Título: **Productos masticables blandos no basados en almidón**

30 Prioridad:

12.10.2010 US 392150 P

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

17.02.2021

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**VENKATA-RANGARAO, KANIKANTI y
HAMANN, HANS-JÜRGEN**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 806 256 T3

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

DESCRIPCIÓN

Productos masticables blandos no basados en almidón

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere, en general, a productos masticables blandos, especialmente adecuados para administrar ingredientes activos a animales y a procedimientos para la preparación de los mismos.

Antecedentes de la invención

10 Son conocidos generalmente en la técnica productos masticables blandos basados en almidón. Extrudidos basados en almidón que contienen sustancias de fármacos, aromas específicos y agentes solidificadores se describen en la Patente Europea N.º 1296655 BI (Kalbe y cols.). Kalbe y cols. también describen procedimientos para preparar los extrudidos basados en almidón a una temperatura de menos de 150 °C. Los ejemplos de esta patente describen productos masticables blandos que contienen bien 55 % de harina de trigo o bien 45 % de almidón de maíz como el componente principal de la matriz. La temperatura de extrusión mencionada en los ejemplos es 120 °C, que es muy alta para propósitos prácticos especialmente donde el ingrediente activo es termolábil.

15 Los comprimidos masticables blandos dúctiles que contienen almidón parcialmente pregelatinizado como el material de matriz principal se divulgan en la Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2006/0222684 (Isele). Isele menciona que almidón parcialmente pre-gelatinizado es necesario para obtener la ductilidad deseada del producto final. De acuerdo con ello, los ejemplos 1-3 de Isele describen productos masticables que contienen almidón pregelatinizado al 41 %, al 31,9 % y al 36,7 %, respectivamente. Los productos masticables se preparan por un procedimiento de extrusión que requiere que el equipo se pre-enfríe por debajo de la temperatura ambiente (es decir, < 10 °C). La mezcla a extrudirse se enfría también continuamente durante el procedimiento de extrusión con la ayuda de enfriadores externos de tal forma que la temperatura del producto no exceda los 40 °C. Los productos masticables se cargan en cajas y se curan durante aproximadamente 24 horas a temperatura ambiente y a una humedad relativa de menos del 60 %. Cada formulación contiene 1,5 % de cloruro de sodio para mejorar sabor agradable y para unir humedad.

25 Se describen gomas de mascar para equinos y caninos en la Publicación de Patente Internacional WO 2004/014143 (Huron). Los productos masticables contienen esencialmente aromatizante, almidón, azúcar y un componente de aceite. El contenido en humedad es menor de un 15 %. Las gomas de mascar blandas equinas mencionadas en el ejemplo 1B no contienen sabor a carne. El tiempo de disgregación se comunicó como 14,45 min. Sin embargo, las gomas de mascar caninas basadas en carne mencionadas en el ejemplo 2 muestran un tiempo de disgregación de más de 60 minutos. Para ambos ejemplos, se usó 10 polietilenglicol fundido (70 °C) para preparar una mezcla de granulación húmeda.

35 La Patente de Gran Bretaña N.º 2300103B (Gilberston) describe galletas agradables para perros que contienen almidón gelatinizado parcialmente y creatina preparados por un procedimiento de extrusión a temperaturas de hasta 130 °C. Este procedimiento es inadecuado para fármacos termolábiles. El documento WO2004016252 (A1) describe una formulación veterinaria masticable, que no contiene productos animales, que comprende una cantidad eficaz de al menos un agente farmacéutico, al menos un disgregante, al menos un producto que no es de origen animal que contiene un aromatizante o un aromatizante derivado de una fuente no animal, al menos un aglutinante, al menos un humectante, al menos disolvente de granulación y, opcionalmente, al menos un antioxidante, al menos un agente tamponante, al menos un conservante, o al menos un colorante. El documento describe adicionalmente un procedimiento de producción de formulaciones veterinarias masticables, así como un procedimiento para potenciar la patentabilidad de las formulaciones veterinarias orales para un animal añadiendo un aromatizante de humo de nogal americano y un comprimido, que no contiene productos animales.

45 El documento WO2005062782 (A2) describe una formulación veterinaria masticable, que no contiene productos animales, que comprende una cantidad eficaz de un agente farmacéuticamente activo que comprende cualquiera de a) al menos un ácido nodulis-poramídico o un derivado de ácido nodulispórico, o b) una combinación que comprende i) al menos un derivado de avermectina o milbemicina y ii) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en prazicuantel y pirantel, al menos un aglutinante, al menos un disgregante, al menos un producto que no es de origen animal que contiene un aromatizante o un aromatizante derivado de una fuente no animal, al menos un aglutinante, al menos un humectante, al menos un disolvente de granulación y, opcionalmente, al menos un antioxidante, al menos un agente tamponante, al menos un conservante, o al menos un colorante.

50 El documento WO2008030469 (A2) describe formulaciones para combatir infecciones bacterianas en animales que proporcionan formulaciones orales o inyectables de acción prolongada, mejoradas, para administración sistémica de antibióticos, que están diseñadas para conseguir una alta biodisponibilidad.

55 El documento WO2009064859 (A1) describe un vehículo para medicación sabroso, comestible, blando, masticable, para la administración de un ingrediente activo farmacéuticamente aceptable, tal como un fármaco, a un sujeto animal o humano. Los productos masticables blandos comestibles contienen solo ingredientes inactivos de calidad alimentaria o mejor, y preferentemente no contienen ingredientes de origen animal. El documento describe adicionalmente

procedimientos para fabricar los productos masticables blandos comestibles, que no requiere el uso de calor o la adición de agua durante el mezclado de los ingredientes activos e inactivos, que proporciona concentraciones estables del ingrediente activo, y que permite la producción de productos masticables de peso y textura consistentes.

5 El uso convencional de materiales de almidón (por ejemplo almidón de maíz, almidón de trigo, almidón pregelatinizado y almidón parcialmente gelatinizado) como aglutinantes, auxiliares de retención de humedad y/o agentes solidificadores para hacer la formulación blanda y masticable puede inhibir la disgregación deseada del producto masticable y el perfil de disolución del ingrediente activo. En particular, el material de almidón se hincha cuando entra en contacto con agua y puede excluir la disgregación rápida del ingrediente activo blando y la disolución subsiguiente del ingrediente activo a partir de la matriz de goma de mascar blanda en una cantidad de tiempo razonable. Otros
10 ingredientes convencionales usados en formulaciones masticables blandas pueden tener también efectos deletéreos en la disgregación deseada y en el perfil de disolución del producto. Por ejemplo, los aceites y las ceras se usan a menudo como humectantes para mejorar la estabilidad de almacenamiento del producto masticable blando. Sin embargo, estos ingredientes hidrófobos pueden revestir finamente el ingrediente activo con una barrera y de este modo inhibir disolución del ingrediente activo tras administración.

15 Otros materiales usados en formulaciones masticables blandas convencionales tienen también inconvenientes. Los productos de soja (por ejemplo, proteína de soja hidrolizada) se usan como una ayuda de retención de humedad y/o como una carga o expansor y también mejoran el sabor agradable. Sin embargo, los productos de soja tienden a mostrar una cierta falta de uniformidad y como un resultado, cuando se usan como excipientes contribuyen indeseablemente a variaciones interlote y a socavar el control de calidad. Los glicoles (por ejemplo, polietilenglicol (PEG)) son otro ejemplo de un humectante o ayuda de retención de humedad. Los glicoles de peso molecular más alto se añaden típicamente a la formulación como una fusión y el producto masticable resultante debe templarse durante un periodo de tiempo suficiente para permitir que el glicol vuelva a solidificar, lo que complica y prolonga el procesamiento de forma indeseable.

20 Por lo tanto, aunque se conocen formulaciones masticables blandas, permanece una necesidad de un producto masticable blando mejorado para administrar fármacos y otros ingredientes activos a animales, que sea de sabor agradable, estable en almacenamiento y que se disgregue con relativarápidez tras administración, evitando mientras algunos de los inconvenientes asociados con formulaciones masticables blandas convencionales y con su procesamiento.

25 Adicionalmente, permanece una necesidad de procedimientos para preparar productos masticables blandos que puedan llevarse a la práctica económicamente a una escala comercial a temperatura ambiente o del laboratorio y que sean adecuados para usar con fármacos termolábiles.

Sumario de la invención

Brevemente, por lo tanto, la presente invención se refiere a productos masticables, especialmente adecuados para administrar ingredientes activos a animales. De acuerdo con una realización, se proporciona un producto masticable blando que comprende (a) una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un ingrediente activo, (b) un agente aromatizante, (c) al menos 10 % de disgregante, (d) al menos 10 % de humectante, (e) un aglutinante, (f) un antioxidante, (g) opcionalmente un conservante; y (h) del 5 % en peso al 20 % en peso de agua, que está esencialmente libre de polietilenglicol (PEG), propilenglicol y almidón.

40 La presente invención se refiere adicionalmente a procedimientos para preparar el producto masticable blando. En una realización, el procedimiento comprende (a) preparar, a temperatura ambiente (20-25 °C), una mezcla que comprende al menos un ingrediente activo, un agente aromatizante, un antioxidante, un conservante y un disgregante; (b) preparar un fluido de granulación que comprende un humectante, agua y un aglutinante; (c) combinar en agitación el fluido de granulación y la mezcla para formar una masa; (d) formar el producto masticable blando a partir de la masa; y (e) reducir el contenido de humedad del producto masticable blando hasta un intervalo del 5 % en pesos al
45 20 % en peso.

Otros objetos y características serán en parte patentes y en parte se indicarán más adelante.

Breve descripción de los dibujos

La fig. 1 muestra un gráfico del tiempo de disgregación para tratamientos masticables blandos que contienen diversos disgregantes según se describen en el Ejemplo 1.
50 La fig. 2 muestra un gráfico del tiempo de disgregación para tratamientos masticables blandos que contienen diversos disgregantes según se describen en el Ejemplo 1.
La fig. 3 muestra un gráfico del tiempo de disgregación para tratamientos masticables blandos que contienen diversos disgregantes según se describen en el Ejemplo 1.

Descripción de las realizaciones preferentes

55 La presente invención se refiere a un producto masticable, blando (es decir, un producto masticable blando) adecuado para administrar uno o más ingredientes activos a un animal.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para preparar un producto masticable blando. Como se describe en mayor detalle más adelante, el procedimiento incluye combinar componentes secos de la formulación con un fluido de granulación para formar una masa homogénea húmeda.

5 De acuerdo con la presente invención, se han diseñado productos masticables blandos que superan algunas de las deficiencias de las gomas de mascar basadas en almidón y de otras formulaciones convencionales. Los masticables blandos de la presente invención combinan al menos un ingrediente activo, un agente aromatizante, un humectante, un antioxidante, un conservante, un aglutinante y agua junto con un componente disgregante que comprende uno o más disgregantes o los así llamados super-disgregantes en una cantidad que excede las concentraciones convencionales en las que se emplean típicamente tales disgregantes. En particular, los solicitantes han descubierto
 10 que empleando un componente disgregante que comprende disgregantes seleccionados y en una concentración más alta, el componente disgregante puede proporcionar de forma efectiva una parte sustancial de la matriz masticable blanda que se disgrega rápidamente tras administración. Los productos masticables blandos son de sabor agradable y mantienen ventajosamente sus características de disgregación incluso después de almacenamiento prolongado. Los productos masticables blandos de la presente invención están libres o esencialmente libres de ingredientes que podrían socavar la disgregación deseada del producto masticable y/o el perfil de disolución del/de los ingrediente(s) activo(s) tales como polietilenglicol (PEG), propilenglicol y materiales de almidón y, en realizaciones preferentes, también de aceites y ceras. Además, por selección apropiada de los otros ingredientes, los productos masticables blandos desvelados en el presente documento están libres o esencialmente libres de productos de soja. Como se usa
 15 en el presente documento, la expresión "esencialmente libre" quiere decir una cantidad del ingrediente que no es más que la que mostraría las propiedades indeseables del ingrediente en el producto masticable blando. Típicamente, esta cantidad es menos del 2 % en peso, más típicamente es menos del 1 % en peso.

Los productos masticables de la presente invención permanecen blandos y maleables durante periodos de tiempo prolongados y se adaptan fácilmente a elaboración por procedimientos simplificados y económicos.

La presente invención y sus realizaciones:

- 25 1. Un producto masticable blando que comprende:
- (a) una cantidad farmacéuticamente efectiva de al menos un ingrediente activo;
 - (b) un agente aromatizante;
 - (c) al menos 10 % de un disgregante;
 - (d) al menos 10 % de un humectante;
 - 30 (e) un aglutinante
 - (f) un antioxidante;
 - (g) opcionalmente un conservante y
 - (h) del 5 % en peso al 20 % en peso de agua, que está esencialmente libre de polietilenglicol (PEG), propilenglicol y almidón.
- 35 2. El producto masticable blando del punto 1 que comprende (g) un conservante.
3. El producto masticable blando del punto 1 o 2 en el que los masticables blandos se disgregan en menos de 25 minutos después del secado a 60 °C durante 20 minutos, según se determina de acuerdo con el procedimiento 2.9.1 (Prueba B) de la Farmacopea Europea 6.0.
- 40 4. El producto masticable blando del punto 1 o 2 en el que los masticables blandos se disgregan en menos de 20 minutos después del secado a 60 °C durante 20 minutos, según se determina de acuerdo con el procedimiento 2.9.1 (Prueba B) de la Farmacopea Europea 6.0.
5. El producto masticable blando del punto 1 o 2 en el que los masticables blandos se disgregan en menos de 15 minutos después del secado a 60 °C durante 20 minutos, según se determina de acuerdo con el procedimiento 2.9.1 (Prueba B) de la Farmacopea Europea 6.0.
- 45 6. El producto masticable blando de cualquiera de los puntos 1 a 5 en el que el disgregante constituye al menos el 12 % en peso, al menos el 15 % en peso, al menos el 17 % en peso, al menos el 20 % en peso, al menos el 25 % en peso, al menos el 30 % en peso, al menos el 40 % en peso, o al menos el 50 % en peso del producto masticable blando.
- 50 7. El producto masticable blando de cualquiera de los puntos 1 a 6 en el que el disgregante constituye desde el 10 % en peso hasta el 60 % en peso, desde el 10 % en peso hasta el 50 % en peso, desde el 10 % en peso hasta el 40 % en peso, desde el 10 % en peso hasta el 35 % en peso, desde el 10 % en peso hasta el 30 % en peso, desde el 12 % en peso hasta el 30 % en peso, o desde el 15 % en peso hasta el 30 % en peso del producto masticable.
- 55 8. El producto masticable blando de cualquiera de los puntos 1 a 7 en el que el disgregante se selecciona del grupo que consiste en carmelosa de calcio, manitol directamente compresible, povidona reticulada, croscarmelosa de sodio, una mezcla de manitol directamente compresible y croscarmelosa de sodio y combinaciones de los mismos.

ES 2 806 256 T3

- 5 9. El producto masticable blando de cualquiera de los puntos 1 a 8 en el que el disgregante se selecciona del grupo que consiste en una mezcla de croscarmelosa de sodio y manitol directamente compresible, una mezcla de croscarmelosa de sodio y copolímero de caprolactama de polivinilo-acetato de polivinilo-injerto de polietilenglicol, una mezcla de croscarmelosa de sodio y povidona reticulada, una mezcla de glicolato de sodio almidón y celulosa microcristalina y combinaciones de las mismas.
10. El producto masticable blando de cualquiera de los puntos 1 a 9 en el que el disgregante comprende carmelosa de calcio.
11. El producto masticable blando de cualquiera de los puntos 1 a 10 en el que el disgregante comprende manitol directamente compresible.
- 10 12. El producto masticable blando de cualquiera de los puntos 1 a 11 en el que el disgregante comprende una mezcla de croscarmelosa de sodio y manitol directamente compresible.
13. El producto masticable blando de cualquiera de los puntos 1 a 12 en el que el disgregante comprende manitol directamente compresible que tiene un tamaño de partícula promedio de 200 µm.
- 15 14. El producto masticable blando de cualquiera de los puntos 1 a 13 en el que el agente aromatizante constituye al menos el 1 % en peso, al menos el 5 % en peso, al menos el 10 % en peso, al menos el 15 % en peso, al menos el 20 % en peso o al menos el 25 % en peso del producto masticable blando.
15. El producto masticable blando de cualquiera de los puntos 1 a 14 en el que el agente aromatizante constituye desde el 1 % en peso hasta el 40 % en peso, desde el 5 % en peso hasta el 40 % en peso, desde el 10 % en peso hasta el 35 % en peso, o desde el 15 % en peso hasta el 30 % en peso del producto masticable blando.
- 20 16. El producto masticable blando de cualquiera de los puntos 1 a 15 en el que el agente aromatizante comprende un producto de origen animal.
17. El producto masticable blando de cualquiera de los puntos 1 a 16 en el que el humectante constituye al menos el 15 % en peso, o al menos el 20 % en peso del producto masticable blando.
- 25 18. El producto masticable blando de cualquiera de los puntos 1 a 17 en el que el humectante constituye hasta el 50 % en peso, desde el 10 % en peso hasta el 45 % en peso, desde el 15 % en peso hasta el 40 % en peso, desde el 20 % en peso hasta el 35 % en peso, desde el 20 % en peso hasta el 30 % en peso, o el 25 % en peso del producto masticable blando.
19. El producto masticable blando de cualquiera de los puntos 1 a 18 en el que el humectante comprende glicerina.
- 30 20. El producto masticable blando de cualquiera de los puntos 1 a 19 en el que el antioxidante constituye al menos el 0,01 % en peso, al menos el 0,1 % en peso, al menos el 1 % en peso, al menos el 2 % en peso, o al menos el 5 % en peso del producto masticable blando.
- 35 21. El producto masticable blando de cualquiera de los puntos 1 a 20 en el que el antioxidante constituye desde el 0,01 % en peso hasta el 15 % en peso, desde el 0,1 % en peso hasta el 15 % en peso, desde el 1 % en peso hasta el 10 % en peso, 5 % en peso hasta el 15 % en peso, o desde el 5 % en peso hasta el 10 % en peso del producto masticable blando.
22. El producto masticable blando de cualquiera de los puntos 1 a 21 en el que el antioxidante comprende ácido cítrico.
23. El producto masticable blando de cualquiera de los puntos 1 a 22 en el que el antioxidante comprende galato de propilo.
- 40 24. El producto masticable blando de cualquiera de los puntos 1 a 23 en el que el antioxidante comprende butilhidroxiltolueno.
25. El producto masticable blando de cualquiera de los puntos 1 a 24 en el que el conservante constituye al menos el 0,01 % en peso, al menos el 0,05 % en peso, al menos el 0,1 % en peso, o al menos el 0,5 en peso del producto masticable blando.
- 45 26. El producto masticable blando de cualquiera de los puntos 1 a 25 en el que el conservante constituye del 0,01 % en peso al 2,0 % en peso o del 0,05 % en peso al 1,0 % en peso del producto masticable blando.
27. El producto masticable blando de cualquiera de los puntos 1 a 26, en el que el conservante comprende un parabeno.
- 50 28. El producto masticable blando de cualquiera de los puntos 1 a 27 en el que el aglutinante comprende al menos el 0,5 % en peso, al menos el 1 % en peso, al menos el 2 % en peso, o al menos el 3 % en peso del producto

masticable blando.

29. El producto masticable blando de cualquiera de los puntos 1 a 28 en el que el aglutinante constituye desde el 0,5 % en peso hasta el 10 % en peso, desde el 1 % en peso hasta el 8 % en peso, desde el 2 % en peso hasta el 6 % en peso, o desde el 2 en peso hasta el 5 % en peso del producto masticable blando.
- 5 30. El producto masticable blando de cualquiera de los puntos 1 a 29 en el que el aglutinante comprende polivinilpirrolidona.
31. El producto masticable blando de cualquiera de los puntos 1 a 30 en el que el agua constituye al menos el 10 % en peso del producto masticable blando.
- 10 32. El producto masticable blando de cualquiera de los puntos 1 a 31 en el que el agua constituye desde el 5 % en peso hasta el 15 % en peso, desde el 10 % en peso hasta el 20 % en peso o desde el 10 % en peso hasta el 15 % en peso del producto masticable blando.
- 33.
34. El producto masticable blando de cualquiera de los puntos 1 a 32 en el que el producto masticable blando está esencialmente libre de aceite.
- 15 35. El producto masticable blando de cualquiera de los puntos 1 a 34 en el que el producto masticable blando está esencialmente libre de soja.
- 36.
37. El producto masticable blando de cualquiera de los puntos 1 a 35 en el que el producto masticable blando está esencialmente libre de cera.
- 20 38. El producto masticable blando de cualquiera de los puntos 1 a 37 en el que el producto masticable blando comprende adicionalmente uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste en tensioactivos o agentes humectantes, edulcorantes, estabilizadores de pH y agentes colorantes.
39. El producto masticable blando del punto 38 en el que el edulcorante comprende sacarina sódica.
40. El producto masticable blando del punto 38 o 39 en el que el tensioactivo comprende laurilsulfato de sodio.
- 25 41. El producto masticable blando de cualquiera de los puntos 1 a 40 en el que el al menos un ingrediente activo está seleccionado del grupo que consiste en prazicuantel, pamoato de piranatel, febantel y combinaciones de los mismos.
42. El producto masticable blando de cualquiera de los puntos 1 a 41 en el que después de almacenar el producto masticable blando durante 5 días, días, 20 días, 30 días, 40 días, o 60 días, a 40 °C, el producto masticable blando se disgrega en menos de 25 minutos, menos de 20 minutos, o menos de 15 minutos según se determina de acuerdo con el procedimiento 2.9.1 (Prueba B) de la Farmacopea Europea 6.0.
- 30 43. Un procedimiento para preparar un producto masticable blando, como se ha definido en el presente documento, comprendiendo el procedimiento:
- 35 (a) preparar, a temperatura ambiente, una mezcla que comprende al menos un ingrediente activo, un agente aromatizante y un disgregante;
- (b) preparar un fluido de granulación que comprende un humectante, agua y un aglutinante;
- (c) combinar con agitación el fluido de granulación y la mezcla para formar una masa;
- (d) formar el producto masticable blando a partir de la masa; y
- 40 (e) reducir el contenido de humedad del producto masticable blando, hasta un intervalo del 5 % en peso al 20 % en peso.
44. El procedimiento del punto 43 en el que la mezcla comprende adicionalmente un antioxidante.
45. El procedimiento del punto 43 o 44 en el que la mezcla comprende 5 adicionalmente un conservante.
46. El procedimiento de cualquiera de los puntos 43 a 45 en el que el fluido de granulación comprende adicionalmente un antioxidante.
- 45 47. El procedimiento de cualquiera de los puntos 43 a 46 en el que el fluido de granulación comprende adicionalmente un conservante.
48. El procedimiento de cualquiera de los puntos 43 a 47 en el que formar el producto masticable blando a partir de la capa de masa comprende golpear haciendo caer el producto masticable blando desde la capa de masa.

ES 2 806 256 T3

49. El procedimiento de cualquiera de los puntos 43 a 48 en el que formar el producto masticable blando a partir de la capa de masa comprende moldear el producto masticable blando a partir de la capa de masa.
- 5 50. El procedimiento de cualquiera de los puntos 43 a 49 en el que el producto masticable blando se disgrega en menos de 25 minutos después del secado a 60 °C durante 20 minutos, según se determina de acuerdo con el procedimiento 2.9.1 (Prueba B) de la Farmacopea Europea 6.0.
51. El procedimiento de cualquiera de los puntos 43 a 50 en el que el producto masticable blando se disgrega en menos de 20 minutos después del secado a 60 °C durante 20 minutos, según se determina de acuerdo con el procedimiento 2.9.1 (Prueba B) de la Farmacopea Europea 6.0.
- 10 52. El procedimiento de cualquiera de los puntos 43 a 51 en el que el producto masticable blando se disgrega en menos de 15 minutos después del secado a 60 °C durante 20 minutos, según se determina de acuerdo con el procedimiento 2.9.1 (Prueba B) de la Farmacopea Europea 6.0.
- 15 53. El producto masticable blando de cualquiera de los puntos 43 a 52 en el que el disgregante constituye al menos el 12 % en peso, al menos el 15 % en peso, al menos el 17 % en peso, al menos el 20 % en peso, al menos el 25 % en peso, al menos el 30 % en peso, al menos el 40 % en peso, o al menos el 50 % en peso del producto masticable blando.
54. El procedimiento de cualquiera de los puntos 43 a 53 en el que el disgregante constituye desde el 10 % en peso hasta el 60 % en peso, desde el 10 % en peso hasta el 50 % en peso, desde el 10 % en peso hasta el 40 % en peso, desde el 10 % en peso hasta el 35 % en peso, desde el 10 % en peso hasta el 30 % en peso, desde el 12 % en peso hasta el 30 % en peso, o desde el 15 en peso hasta el 30 % en peso del producto masticable blando.
- 20 55. El procedimiento de cualquiera de los puntos 43 a 54 en el que el disgregante se selecciona del grupo que consiste en carmelosa de calcio, manitol directamente compresible, povidona reticulada, croscarmelosa de sodio, una mezcla de manitol directamente compresible y croscarmelosa de sodio y combinaciones de los mismos.
- 25 56. El procedimiento de cualquiera de los puntos 43 a 55 en el que el disgregante se selecciona del grupo que consiste en una mezcla de croscarmelosa de sodio y manitol directamente compresible, una mezcla de croscarmelosa de sodio y copolímero de caprolactama de polivinilo-acetato de polivinilo-injerto de polietilenglicol, una mezcla de croscarmelosa de sodio y povidona reticulada, una mezcla de glicolato de sodio almidón y celulosa microcristalina y combinaciones de las mismas.
57. El procedimiento de cualquiera de los puntos 43 a 56 en el que el disgregante comprende carmelosa de calcio.
- 30 58. El procedimiento de cualquiera de los puntos 43 a 57 en el que el disgregante comprende manitol compresible directamente.
59. El procedimiento de cualquiera de los puntos 43 a 58 en el que el disgregante comprende una mezcla de croscarmelosa de sodio y manitol compresible directamente.
60. El procedimiento de cualquiera de los puntos 43 a 59 en el que el disgregante comprende manitol compresible directamente que tiene un tamaño de partícula promedio de 200 µm.
- 35 61. El procedimiento de cualquiera de los puntos 43 a 60 en el que el agente aromatizante constituye al menos el 1 % en peso, al menos el 5 % en peso, al menos el 10 % en peso, al menos el 15 % en peso, al menos el 20 % en peso o al menos el 25 % en peso del producto masticable blando.
- 40 62. El procedimiento de cualquiera de los puntos 43 a 61 en el que el agente aromatizante constituye desde al menos el 1 % en peso hasta el 40 % en peso, desde el 5 % en peso hasta el 40 % en peso, desde el 10 % en peso hasta el 35 % en peso, o desde el 15 % en peso hasta el 30 % en peso del producto masticable blando.
63. El procedimiento de cualquiera de los puntos 43 a 62 en el que el agente aromatizante comprende un producto derivado de animales.
64. El procedimiento de cualquiera de los puntos 43 a 63 en el que el humectante constituye al menos el 15 % en peso, o al menos el 20 % en peso del producto masticable blando.
- 45 65. El procedimiento de cualquiera de los puntos 43 a 64 en el que el disgregante constituye hasta el 50 % en peso, desde el 10 % en peso hasta el 45 % en peso, desde el 15 % en peso hasta el 40 % en peso, desde el 20 % en peso hasta el 35 % en peso, desde el 20 % en peso hasta el 30 % en peso, o el 25 % en peso del producto masticable blando.
66. El procedimiento de cualquiera de los puntos 43 a 65 en el que el humectante comprende glicerina.
- 50 67. El procedimiento de cualquiera de los puntos 43 a 66 en el que el antioxidante constituye al menos el 0,01 % en peso, al menos el 0,1 % en peso, al menos el 1 % en peso, al menos el 2 % en peso, o al menos el 5 % en

peso del producto masticable blando.

68. El procedimiento de cualquiera de los puntos 43 a 67 en el que el antioxidante constituye desde el 0,01 % en peso hasta el 15 % en peso, desde el 0,1 % en peso hasta el 15 % en peso, desde el 1 % en peso hasta el 10 % en peso, 5 % en peso hasta el 15 % en peso, o desde el 5 % en peso hasta el 10 % en peso del producto masticable blando.
- 5 69. El procedimiento de cualquiera de los puntos 43 a 68 en el que el antioxidante comprende ácido cítrico.
70. El procedimiento de cualquiera de los puntos 43 a 69 en el que el antioxidante comprende galato de propilo.
71. El procedimiento de cualquiera de los puntos 43 a 70 en el que el antioxidante comprende butilhidroxiltolueno.
72. El procedimiento de cualquiera de los puntos 45 a 71 en el que el conservante constituye al menos el 0,01 % en peso, al menos el 0,05 % en peso, al menos el 0,1 % en peso, o al menos el 0,5 en peso del producto masticable blando.
- 10 73. El procedimiento de cualquiera de los puntos 45 a 72 en el que el conservante constituye desde el 0,01 % en peso hasta el 2,0 % en peso o desde el 0,05 % en peso hasta el 1,0 % en peso del producto masticable blando.
74. El procedimiento de cualquiera de los puntos 45 a 73 en el que el conservante comprende un parabeno.
75. El procedimiento de cualquiera de los puntos 43 a 74 en el que el aglutinante comprende al menos el 0,5 % en peso, al menos el 1 % en peso, al menos el 2 % en peso, o al menos el 3 % en peso del producto masticable blando.
- 15 76. El procedimiento de cualquiera de los puntos 43 a 75 en el que el aglutinante constituye desde el 0,5 % en peso hasta el 10 % en peso, desde el 1 % en peso hasta el 8 % en peso, desde el 2 % en peso hasta el 6 % en peso, o desde el 2 en peso hasta el 5 % en peso del producto masticable blando.
- 20 77. El procedimiento de cualquiera de los puntos 43 a 76 en el que el aglutinante comprende polivinilpirrolidona.
78. El procedimiento de cualquiera de los puntos 43 a 77 en el que el agua constituye al menos el 10 % en peso del producto masticable blando.
79. El procedimiento de cualquiera de los puntos 43 a 78 en el que el agua constituye desde el 5 % en peso hasta el 20 % en peso, desde el 5 % en peso hasta 15 % en peso, desde el 10 % en peso hasta el 20 % en peso o desde el 10 % en peso hasta el 15 % en peso del producto masticable blando.
- 25 80.
81. El procedimiento de cualquiera de los puntos 43 a 79 en el que el producto masticable blando está esencialmente libre de aceite.
82. El procedimiento de cualquiera de los puntos 43 a 81 en el que el producto masticable blando está esencialmente libre de productos de soja.
- 30 83.
84. El procedimiento de cualquiera de los puntos 43 a 82 en el que el producto masticable blando está esencialmente libre de cera.
85. El procedimiento de cualquiera de los puntos 43 a 84 en el que el producto masticable comprende adicionalmente uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste en tensioactivos o agentes humectantes, edulcorantes, estabilizadores de pH y agentes colorantes.
- 35 86. El procedimiento de cualquiera de los puntos 85 en el que el edulcorante comprende sacarina sódica.
87. El procedimiento del punto 85 u 86 en el que el tensioactivo comprende laurilsulfato de sodio.
88. El procedimiento de cualquiera de los puntos 43 a 87 en el que el al menos un ingrediente activo está seleccionado del grupo que consiste en prazicuantel, pamoato de piranatel, febantel y combinaciones de los mismos.
- 40 89. El procedimiento de cualquiera de los puntos 43 a 88 en el que después de almacenar el producto masticable blando durante 5 días, 10 días, 20 días, 30 días, 40 días, o 60 días, a 40 °C, el producto masticable blando se disgrega en menos de 25 minutos, menos de 20 minutos, o menos de 15 minutos después del secado a 60 °C durante 20 minutos, según se determina de acuerdo con el procedimiento 2.9.1 (Prueba B) de la Farmacopea Europea 6.0.
- 45

I. Producto masticable blando

Ingredientes activos

De acuerdo con la presente invención, el producto masticable blando incluye al menos un ingrediente activo. El al menos un ingrediente activo incluye cualquier agente farmacéutico conocido en las técnicas farmacéuticas que sea adecuado para administración oral. El al menos un ingrediente activo puede incluir agentes que son, por ejemplo, antiparasitarios (endo-antiparasitarios o ecto-antiparasitarios), acaricidas, antihelmínticos, insecticidas, antimicrobianos, antivíricos, antibióticos, antiinflamatorios, psicotrópicos, inhibidores de bombas de protones, etc.

El ingrediente activo puede ser, por ejemplo, una o más de las siguientes clases bien conocidas de acaricidas incluyendo: acaricidas antibióticos tales como abamectina, doramectina, eprinomectina, ivermectina, milbemectina, nikkomicinas, selamectina, tetranactina y turingiensina; acaricidas con puentes difenilo tales como azobenceno, benzoato de bencilo, bromopropilato, clorbensida, clorfenetol, clorfensón, clorfensulfuro, clorobencilato, cloropropilato, dicofol, difenilsulfona, dofenapina, fensón, fentrifanilo, fluorbensida, proclonol, tetradifón y tetrasul; acaricidas de carbamato tales como benomilo, carbanolato, carbarilo, carbofurano, fenotiocarb, metiocarb, metolcarb, promacilo y propoxur; acaricidas de carbamato de oxima tales como aldicarb, butocarboxima, oxamilo, tiocarboxima y tiofanox; acaricidas de dinitrofenol tales como binapacrilol, dinex, dinobutón, dinocap, dinocap-4, dinocap-6, dinocetón, dinopentón, dinosulfón, dinoterbón y DNOC; acaricidas de formamida tales como amitraz, clordimeform, cloromebuform, formetanato y formparanato, reguladores de crecimiento de ácaros tales como clofentezina, dofenapina, fluazurón, flubenzimina, flucicloxurón, flufenoxurón y hexitiazox; acaricidas de organocloro tales como bromocicleno, camfeclor, dienoclor y ¹endosulfano; acaricidas de organoestaño tales como azociclotina, cihexatina y óxido de fenbutatina; acaricidas de pirazol tales como acetoprol, fipronilo y análogos y derivados de los mismos, tebufenpirad y vaniliprol; acaricidas piretroides incluyendo: acaricidas de ésteres de piretroides como acrinatrina, bifentrina, cihalotrina, cipermetrina, alfa-cipermetrina, fenpropatrina, fenvalerato, flucitrinato, flumetrina, fluvalinato, tau-fluvalinato y permetrina y acaricidas de éteres de piretroides como halfenprox; acaricidas de quinoxalina tales como quinometionato y tioquinox; acaricidas de ésteres de sulfito tales como propargita; acaricidas de ácido tetrónico tales como espirodiclofeno; y acaricidas no clasificados en tipos tales como acequinocilo, amidoflumet, óxido arsenioso, clorometiurón, closantel, crotamitón, diafentiurón, diclofluanid, disulfiram, fenazaflor, fenazaquina, fenpiroximato, fluacipirim, fluenetilo, mesulfeno, MNAF, nifluridida, piridabeno, pirimidifeno, sulfiram, sulfluramid, azufre y triaratenol.

Se pueden seleccionar insecticidas adecuados a partir de una diversidad de clases químicas diferentes bien conocidas tales como hidrocarburos clorados, organofosfatos, carbamatos, piretroides, formamidinas, boratos, fenilpirazoles y lactonas macrocíclicas. Insecticidas importantes son imidacloprid, fentión, fipronilo, aletrina, resmetrina, fenvalerato, permetrina, malatión y derivados de los mismos. De acuerdo con una realización preferida los insecticidas son aquellos de la clase neonicotinoide, ¹ por ejemplo acetamiprid, clotianidina, dinotefurano, imidacloprid (mencionada anteriormente), nitenpiram, tiacloprid y tiametoxam. Reguladores del crecimiento de insectos (IGR) ampliamente usados son, por ejemplo benzoilfenilureas tales como diflubenzurón, lufenurón, noviflumurón, hexaflumurón, triflumurón y teflubenzurón o sustancias como fenoxicarb, piriproxifeno, metopreno, kinopreno, hidropreno, ciromazina, buprofezina, pimetrozina y derivados de los mismos.

Los antihelmínticos adecuados se pueden seleccionar de endo-parasiticidas y endectocidas incluyendo cualquiera de los siguientes grupos bien conocidos tales como lactonas macrocíclicas, bencimidazoles, pro-bencimidazoles, imidazotiazoles, tetrahidropirimidinas, organofosfatos, piperazinas, salicilanilida y depsipéptidos cíclicos.

Los antihelmínticos preferidos comprenden lactonas macrocíclicas de amplio espectro, tales como avermectinas, milbemicinas y derivados de las mismas, incluyendo ivermectina, doramectina, moxidectina, selamectina, emamectina, eprinomectina, milbemectina, abamectina, milbemicina oxima, nemadectina y derivados de las mismas, en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Bencimidazoles, carbamato de bencimidazol y pro-bencimidazoles incluyen compuestos potentes tales como tiabendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, oxibendazol, albendazol, luxabendazol, netobimina, parbendazol, flubendazol, ciclobendazol, febantel, tiofanato y derivados de los mismos. Los imidazotiazoles incluyen compuestos altamente activos tales como tetramisol, levamisol y derivados de los mismos. Las tetrahidropirimidinas incluyen compuestos altamente activos tales como morantel, pirantel y derivados de los mismos. Los organofosfatos incluyen compuestos potentes tales como diclorvós, haloxón, triclorfón y derivados de los mismos. Salicilanilidas incluyen compuestos altamente activos tales como closantel, tribromsalán, dibromsalán, oxiclozanida, cloixanida, rafoxanida, brotianida, bromoxanida y derivados de los mismos. Los depsipéptidos cíclicos incluyen compuestos constituidos por aminoácidos y ácidos hidroxicarboxílicos como unidades estructurales de anillo y 6 a 30 átomos de anillo, tales como PF 1022A, emodepside y otros descritos en la Patente de los Estados Unidos N.º 6.159.932.

Ingredientes activos antimicrobianos adecuados son, por ejemplo diversas penicilinas, tetraciclinas, sulfonamidas, cefalosporinas, cefamicinas, aminoglucósidos, trimetoprim, dimetridazoles, eritromicina, frameticina, furazolidona, diversas pleuromutilinas tales como tiamulina, valnemulina, diversos macrólidos, estreptomina, clodol, salinomicina, monensina, halofuginona, narasina, robenidina, quinolonas, etc. Quinolonas, preferentemente fluoroquinolonas, incluyen compuestos tales como aquellos descritos en las Patentes de los Estados Unidos N.ºs: 4.670.444; 4.472.405; 4.730.000; 4.861.779; 4.382.892; y 4.704.459. Ejemplos específicos de fluoroquinolonas incluyen benofloxacina, binfloxacina, cinoxacina, ciprofloxacina, danofloxacina, difloxacina, enoxacina, enrofloxacina, fleroxacina, ibafloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, marbofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina,

orbifloxacina, perfloxacina, temafloxacina, tosufloxacina, sarafloxacina y sparfloxacina. Como un ejemplo adicional de una fluoroquinolona antibacteriana para 30 usar en animales se puede mencionar pradofloxacina. Ejemplos específicos de otras quinolinas incluyen ácido pipemídico y ácido nalidíxico.

5 Otros agentes farmacéuticos conocidos en las técnicas veterinarias, tales como vitaminas y suplementos minerales son también ingredientes activos adecuados.

Si es factible, las sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los ingredientes activos se pueden usar en el producto masticable blando. Además, los profármacos del/de los ingrediente(s) activo(s) se pueden usar también en el producto masticable blando.

10 En diversas realizaciones, el ingrediente activo comprende una combinación de una lactona macrocíclica y un antihelmíntico seleccionado del grupo que consiste en albendazol, clorsulón, cidectina, dietilcarbamazina, febantel, fenbendazol, haloxón, levamisol, mebendazol, morantel, oxiclozanida, oxibendazol, oxfendazol, oxfendazol, oxamniquina, pirantel, piperazina, prazicuantel, tiabendazol, tetramisol, triclorfón, tiabendazol y derivados de los mismos.

15 En diversas realizaciones, el producto masticable blando comprende un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en prazicuantel, pamoato de pirantel, febantel, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y combinaciones de los mismos. En diversas realizaciones preferidas, el ingrediente activo comprende prazicuantel. En otras realizaciones, el ingrediente activo comprende febantel. Con el fin de ampliar el espectro de actividad hacia ecto parásitos el producto masticable blando puede contener una combinación de antihelmínticos, insecticidas y/o acaricidas. Por ejemplo, en diversas realizaciones, el producto masticable blando comprende prazicuantel y pamoato de pirantel. En diversas otras realizaciones, los ingredientes activos comprenden prazicuantel, pamoato de pirantel y febantel.

En diversas realizaciones, el ingrediente activo comprende un depsipéptido seleccionado del grupo que consiste en PF 1022A y emodépsido. En estas y en diversas otras realizaciones, el ingrediente activo comprende una ivermectina.

25 En diversas realizaciones el ingrediente activo comprende una fluoroquinolona antimicrobiana que está seleccionada preferentemente del grupo que consiste en 30 enrofloxacina y pradofloxacina.

De acuerdo con la presente invención, el producto masticable blando contiene una cantidad farmacéuticamente efectiva de al menos un ingrediente activo. Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad farmacéuticamente efectiva" hace referencia a una cantidad no tóxica del ingrediente activo que es capaz de producir el efecto deseado. La cantidad de ingrediente activo depende del/de los ingrediente(s) activo(s), el animal que se está tratando, el estado de la afección y la gravedad de las afecciones. La determinación de esos factores está bien dentro del nivel de alguien experto en las técnicas veterinarias.

35 Generalmente, sin embargo, el producto masticable blando contiene el 0,0001 % en peso al 50 % en peso del/de los ingrediente(s) activo(s) del producto masticable blando. En diversas realizaciones, el producto masticable blando contiene ingredientes activos en una cantidad desde el 0,01 % en peso hasta el 40 % en peso, desde el 0,1 % en peso hasta el 35 % en peso, desde el 1 % en peso hasta el 30 % en peso, desde el 5 % en peso hasta el 30 % en peso, o desde el 10 % en peso hasta el 30 % en peso.

40 La cantidad de ingrediente activo en el producto masticable blando puede especificarse también, como es típico en la técnica, en términos del peso del producto activo por forma de dosificación (en este caso un producto masticable blando). Por ejemplo, en diversas realizaciones, el producto masticable blando contiene al menos 5 mg, al menos 10 mg, al menos 20 mg, al menos 30 mg, al menos 40 mg, al menos 50 mg, o al menos 100 mg de ingrediente(s) activo(s). En estas y otras realizaciones, el producto masticable blando contiene desde 5 mg hasta 2000 mg, desde 10 mg hasta 1500 mg, desde 10 mg hasta 1000 mg, desde 10 mg hasta 500 mg, desde 20 mg hasta 2000 mg, desde 20 mg hasta 1500 mg, desde 20 mg hasta 1000 mg, desde 20 mg hasta 500 mg, desde 50 mg hasta 2000 mg, desde 50 mg hasta 1500 mg, desde 50 mg hasta 1000 mg, o desde 50 mg hasta 500 mg de ingrediente(s) activo(s).

45 El producto masticable blando se puede administrar a animales de sangre caliente, tales como seres humanos, ganado vacuno, ovejas, cerdos, gatos, perros, caballos, llamas, ciervos, conejos, mofetas, mapaches, camellos, etc., o pájaros. En diversas realizaciones, el producto masticable blando es para administración a perros, gatos y otros animales de compañía.

Disgregantes

50 De acuerdo con la presente invención, el producto masticable blando incluye un disgregante para ayudar en la ruptura del producto masticable blando tras la administración. Como se usa en el presente documento, el término "disgregante" incluye disgregantes convencionales y otros disgregantes conocidos en la técnica como super-disgregantes. Generalmente, un producto masticable blando de la presente invención se disgrega en menos de 25 minutos, menos de 20 minutos, o menos de 15 minutos después del secado a 60 °C durante 20 minutos, según se determina de acuerdo con el procedimiento 2.9.1 (Prueba B) de la Farmacopea Europea 6.0, que se incorpora por la presente en el presente documento para todos los propósitos relevantes. En diversas realizaciones, los productos masticables

blandos que se han secado (por ejemplo, el contenido en humedad se ha reducido al 10 % en peso al 20 % peso); se disgregan en menos de 25 minutos, menos de 20 minutos, o menos de 15 minutos después del secado a 60 °C durante 20 minutos, según se determina de acuerdo con el procedimiento 2.9.1 (Prueba B) de la Farmacopea Europea 6.0. Adicionalmente o alternativamente, en diversas realizaciones, los productos masticables blandos se disgregan en menos de 25 minutos, menos de 20 minutos, o menos de 15 minutos después del secado a 60 °C durante 20 minutos y almacenamiento a 40 °C y a presión atmosférica en bolsas de papel de aluminio, envases de tipo blíster de aluminio, o receptáculos de almacenamiento similares durante al menos 5 días, al menos 10 días, al menos 15 días, al menos 20 días, al menos 25 días, al menos 30 días, al menos 35 días, al menos 40 días, al menos 45 días, o al menos 50 días según se determina de acuerdo con el procedimiento 2.9.1 (Prueba B) de la Farmacopea Europea 6.0.

En diversas realizaciones, el producto masticable blando comprende al menos un disgregante seleccionado del grupo que consiste en carmelosa de calcio (carboximetilcelulosa de calcio), manitol directamente compresible (por ejemplo, PARTECK M 200, disponible de Merck; PEARLITOL SD 200, disponible de Roquette y según se describe en la Patente de los EE.UU. N.º 5.573.777, povidona reticulada (por ejemplo, Kollidon CL, disponible de BASF), croscarmelosa de sodio (por ejemplo, AC-DI-SOL, disponible de FMC) y combinaciones de los mismos.} Sorprendentemente, se ha encontrado que carmelosa de calcio es particularmente adecuada como un disgregante para el producto masticable blando de la presente invención. Por lo tanto, en diversas realizaciones, el disgregante comprende carmelosa de calcio. Se ha encontrado también que manitol directamente compresible es particularmente adecuado como un disgregante para el producto masticable blando. Por lo tanto, en diversas realizaciones, el disgregante comprende manitol directamente compresible. En diversas realizaciones preferidas, el manitol directamente compresible tiene un tamaño medio de partícula de 200 µm.

Además, diversas mezclas de disgregantes son adecuadas para la presente invención incluyendo una mezcla de croscarmelosa de sodio y manitol directamente compresible (por ejemplo, PARTECK ODT, disponible de Merck), una mezcla de croscarmelosa de sodio (por ejemplo, AC-DI-SOL, disponible de FMC) y copolímero de caprolactama de polivinilo-acetato de polivinilo-injerto de polietilenglicol (por ejemplo, SOLUPLUS, disponible de BASF), una mezcla de croscarmelosa de sodio (por ejemplo, AC-DI-SOL, disponible de FMC) y crospovidona reticulada (por ejemplo, KOLLIDON CL, disponible de BASF), una mezcla de glicolato de sodio almidón (por ejemplo, PRIMOJEL, disponible de DMV-Fonterra) y celulosa microcristalina (por ejemplo, MICROCEL MC-500) y combinaciones de las mismas.

Sorprendentemente, los solicitantes han descubierto que empleando disgregantes seleccionados y en una concentración más alta, el disgregante puede proporcionar efectivamente una parte sustancial de la matriz de producto masticable blando que facilita la disgregación rápida del producto masticable tras la administración. Significativamente, los solicitantes han encontrado que cuando se emplea una concentración alta de disgregante, la necesidad de agentes solidificadores adicionales se reduce o incluso se elimina completamente. De acuerdo con ello, en diversas realizaciones, el/los disgregante(s) constituye(n) al menos el 12 % en peso, al menos el 15 % en peso, al menos el 17 % en peso, al menos el 20 % en peso, al menos el 25 % en peso, al menos el 30 % en peso, al menos el 40 % en peso, o al menos el 50 % en peso del producto masticable blando. En estas y diversas otras realizaciones, el/los disgregante(s) constituye(n) desde el 10 % en peso hasta el 60 % en peso, desde el 10 % en peso hasta el 50 % en peso, desde el 10 % en peso hasta el 40 % en peso, desde el 10 % en peso hasta el 35 % en peso, desde el 10 % en peso hasta el 30 % en peso, desde el 12 % en peso hasta el 30 % en peso, o desde el 15 % en peso hasta el 30 % en peso del producto masticable blando.

De forma importante, el producto masticable blando está libre o esencialmente libre de almidones que impactan negativamente en la disgregación deseada del producto masticable blando y/o en el perfil de solución del/de los ingrediente(s) activo(s), tales como almidón de 30 maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de tapioca, almidón de patata, almidón pregelatinizado, almidón parcialmente gelatinizado, etc.

Agentes aromatizantes

De acuerdo con la presente invención, el producto masticable blando incluye un agente aromatizante para mejorar el sabor agradable.

El agente aromatizante puede ser de origen animal o sintético. En diversas realizaciones, el agente aromatizante es un agente de origen animal, que tiene típicamente un aroma a carne. Por ejemplo, agentes aromatizantes adecuados incluyen productos derivados de polvo de hígado de pollo, polvo de hígado de cerdo, carne de vacuno, jamón, pescado, o cuero crudo. En diversas realizaciones, el producto masticable blando incluye un agente aromatizante de polvo de hígado de cerdo. En otras realizaciones, el agente aromatizante comprende un agente aromatizante sintético.

Generalmente, el agente aromatizante constituye al menos el 1 % en peso, al menos el 5 % en peso, al menos el 10 % en peso, al menos el 15 % en peso, al menos el 20 % en peso o al menos el 25 % en peso del producto masticable blando. Típicamente, el agente aromatizante constituye desde el 5 % en peso hasta el 40 % en peso, más típicamente desde el 10 % en peso hasta el 35 % en peso y aún más típicamente desde el 15 % en peso hasta el 30 % en peso del producto masticable blando.

Si es necesario, se puede emplear un agente potenciador de aroma tal como levadura, extracto de levadura, o glutamato de monosodio en la medida en que no impacte negativamente en la estabilidad química del ingrediente

activo o en las características de disgregación deseadas del producto masticable blando.

De forma importante sin embargo, en diversas realizaciones de la presente invención, el producto masticable blando esta libre o esencialmente libre de productos de soja. En general, los productos de soja hasta un cierto grado carecen de uniformidad y como resultado, cuando se usan como excipientes contribuyen indeseablemente a variaciones interlotes. Así, un producto masticable blando que está libre o esencialmente libre de productos de soja facilita benéficamente la uniformidad interlote.

Humectantes

De acuerdo con la presente invención, el producto masticable blando incluye al menos un humectante que sirve para ablandar el producto masticable blando manteniendo la humedad del mismo. En diversas realizaciones, el agente humectante comprende glicerina. Otros humectantes adecuados incluyen triacetato de glicerol, povidona y ácido láctico.

Generalmente, el humectante constituye al menos el 10 % en peso, al menos el 15 % en peso, o al menos el 20 % en peso del producto masticable blando. Típicamente, el humectante constituye desde el 5 % en peso hasta el 50 % en peso, desde el 10 % en peso hasta el 45 % en peso, desde el 15 % en peso hasta el 40 % en peso, desde el 20 % en peso hasta el 35 % en peso, o desde el 20 % en peso hasta el 30 % en peso (por ejemplo, el 25 % en peso) del producto masticable blando.

En diversas realizaciones, el fluido de granulación comprende el humectante y se incorpora dentro de la formulación masticable blanda tras combinación con los ingredientes secos.

De forma importante sin embargo, la formulación masticable blanda está libre o está esencialmente libre de polietilenglicol (PEG) y de propilenglicol. Aunque los autores de la invención no se adhieren a ninguna teoría, se cree actualmente que algunos ingredientes activos de sabor amargo (por ejemplo, prazicuantel) se disuelven en fluido de granulación que contiene PEG o propilenglicol. Como resultado, los ingredientes activos amargos están indeseablemente distribuidos uniformemente por todo el producto masticable blando y prestan al producto masticable blando un sabor menos agradable.

Además, el producto masticable blando comprende agua. Se añade agua típicamente como un componente del fluido de granulación. Generalmente, el contenido en humedad inicial del producto masticable blando antes de secar es al menos el 5 % en peso, al menos el 10 % en peso, o al menos 15 % en peso (por ejemplo, 14 % \pm 3 % en peso). Típicamente el contenido en humedad del producto masticable blando es desde el 5 % en peso hasta el 25 % en peso, desde el 5 % en peso hasta el 15 % en peso, desde el 10 % en peso hasta el 20 % en peso, o desde el 10 % en peso hasta el 15 % en peso.

Después de secar, (durante 20 minutos a 60 °C y a presión atmosférica) el contenido en humedad del producto masticable blando es al menos el 2,5 % en peso, al menos el 5 % en peso, o al menos el 10 % en peso. Típicamente el contenido de humedad del producto masticable blando después de secar es desde el 2,5 % en peso hasta el 20 % en peso, desde el 5 % en peso hasta el 20 % en peso, desde el 5 % en peso hasta el 15 % en peso, desde el 10 % en peso hasta el 20 % en peso o desde el 10 % en peso hasta el 15 % en peso (por ejemplo, el 13 % en peso), o desde el 5 % en peso hasta el 10 % en peso (por ejemplo, el 10 % en peso).

El contenido en humedad del producto masticable blando se puede determinar, por ejemplo, por el procedimiento de Valoración de Karl Fischer.

Aglutinantes

De acuerdo con la presente invención, el producto masticable blando incluye al menos un aglutinante, tal como polivinilpirrolidona, HPMC de bajo peso molecular, alginato y otros bien conocidos en la técnica y descritos en textos farmacéuticos. En diversas realizaciones, el aglutinante comprende polivinilpirrolidona (por ejemplo, Povidona 25).

Típicamente, el aglutinante constituye al menos el 0,5 % en peso, al menos el 1 % en peso, al menos el 2 % en peso, o al menos 3 del producto masticable blando. En diversas realizaciones, el aglutinante constituye desde el 0,5 % en peso hasta el 10 % en peso, desde el 1 % en peso hasta el 8 %, desde el 2 % en peso hasta el 6 % en peso, o desde el 2 % en peso hasta el 5 % en peso del producto masticable blando.

En diversas realizaciones, el fluido de granulación comprende el aglutinante y como el humectante, se incorpora dentro del producto masticable blando tras combinación con los ingredientes secos.

De forma importante, el producto masticable blando está libre o esencialmente libre de almidones que impactan negativamente en la disgregación deseada del producto masticable blando y/o en el perfil de solución del/de los ingrediente(s) activo(s), tales como almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de tapioca, almidón de patata, almidón pregelatinizado, almidón parcialmente gelatinizado, etc.

Antioxidantes

De acuerdo con la presente invención, el producto masticable blando incluye además al menos un antioxidante. Los antioxidantes incrementan la vida útil de los productos masticables blandos (por ejemplo, limitando degradación y/u oxidación del agente aromatizante). Diversos antioxidantes conocidos en la técnica son adecuadas para la presente invención. Por ejemplo, los antioxidantes incluyen compuestos tales como BHT (hidroxitolueno butilado), galato de propilo, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ácido fumárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido edético y sus sales, lecitina, ácido tartárico, ascorbato de sodio, metabisulfato de sodio, BHA (anisol hidroxibutilado), monotioglicerol, Tenox 2, Tenox PG, Tenox s-l, tocoferoles (alfa-, beta-, o delta-tocoferol, ésteres de tocoferol, acetato de alfa-tocoferol), otros galatos de alquilo, resveratrol, quercetina, ácido benzoico, Trolox (N-acetilcisteína, ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico), dimetiltiurea (DMTU), hesperetina, tetrahidrocurcumina, tetrahidrodemetoxicurcumina y similares. Generalmente, el antioxidante constituye al menos el 0,01 % en peso, al menos el 0,1 % en peso, al menos el 1 % en peso, al menos el 2 % en peso, o al menos el 5 % en peso del producto masticable blando. En diversas realizaciones, el antioxidante constituye desde el 0,01 % en peso hasta el 15 % en peso, desde el 0,1 % en peso hasta el 15 % en peso, desde el 1 % en peso hasta el 10 % en peso, 5 % en peso hasta el 15 % en peso, o desde el 5 % en peso hasta el 10 % en peso del producto masticable blando.

En diversas realizaciones, el antioxidante incluye galato de propilo y/o ácido cítrico. En estas y diversas otras realizaciones, el antioxidante incluye BHT.

En diversas realizaciones, el fluido de granulación comprende el antioxidante y se incorpora dentro de la formulación masticable blanda tras combinación con los ingredientes secos. Incluir el antioxidante en el fluido de granulación facilita la distribución homogénea del antioxidante por todo el producto masticable.

20 **Conservantes**

De acuerdo con una realización preferente de la presente invención el producto masticable blando también incluye al menos un conservante. Los conservantes también incrementan la vida propia de los productos masticables blandos (por ejemplo, limitando el crecimiento fúngico). Diversos conservantes conocidos en la técnica son adecuados para la presente invención. Los conservantes incluyen, por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, alcohol bencilico, bronopol, parabenos (por ejemplo, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno), cetrimida, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cresol, imidurea, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio, ácido sórbico, timerosal, cloruro de miristilo-gama-picolinio, compuestos de amonio cuaternario y similares. El/los conservante(s) constituye(n) generalmente al menos el 0,01 % en peso, al menos el 0,05 % en peso, al menos el 0,1 % en peso, o al menos el 0,5 % en peso del producto masticable blando. En diversas realizaciones, el/los conservante(s) constituye(n) desde el 0,01 % en peso hasta el 2,0 % en peso o desde el 0,05 % en peso hasta el 1 % en peso del producto masticable blando.

En diversas realizaciones, el conservante comprende un parabeno.

En diversas realizaciones, el fluido de granulación comprende el conservante y se incorpora dentro de la formulación masticable blanda tras combinación con los ingredientes secos. Incluir el conservante en el fluido de granulación facilita la distribución homogénea del conservante por todo el producto masticable.

Otros ingredientes

Adicionalmente, el producto masticable blando puede contener otros ingredientes conocidos en la técnica tales como tensioactivos/agentes humectantes, estabilizadores de pH, edulcorantes y agentes colorantes.

Se pueden añadir tensioactivos o agentes humectantes al producto masticable blando para facilitar solubilización del ingrediente activo, para evitar cristalización y para evitar separación de fase. Los tensioactivos adecuados incluyen, por ejemplo, laurilsulfato de sodio, ésteres de sorbitán, alcohol polivinílico, polisorbato 80, poloxámeros (por ejemplo, Poloxámero 124, 188, 338 y 407), etc. En diversas realizaciones, el producto masticable blando comprende laurilsulfato de sodio. También la vitamina E TPGS (succinato de D-alfa tocoferil polietilenglicol 1000) tiene propiedades solubilizantes y emulsionantes además de otras propiedades (potenciador de absorción, fuente de vitamina E) y puede añadirse al producto masticable blando presente.

En diversas realizaciones, el fluido de granulación comprende el tensioactivo (por ejemplo, laurilsulfato de sodio) y se incorpora en la formulación masticable blanda tras combinación con los ingredientes secos.

De forma importante, sin embargo, en diversas realizaciones de la presente invención, la formulación masticable blanda está libre o esencialmente libre de aceites tales como aceite de ricino, aceite mineral, aceites vegetales tales como aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de oliva o aceite de soja, etc. Además, en estas y diversas otras realizaciones, la formulación masticable blanda esta libre o esencialmente libre de ceras.

El producto masticable blando puede incluir también estabilizadores de pH Tales compuestos se conocen bien en la técnica e incluyen, por ejemplo, ácido acético/acetato, ácido málico/malato, ácido cítrico/citrato, ácido tartárico/tartrato, ácido láctico/lactato, ácido fosfórico/fosfato, glicina/glicinato, tris, ácido glutámico/glutamatos y carbonato de sodio.

El producto masticable blando puede incluir diversos agentes colorantes. Se conocen en la técnica agentes colorantes e incluyen, por ejemplo, tintes orgánicos, 10 pigmentos de laca, colorantes naturales tales como caramelo y pigmentos minerales basados en, por ejemplo, óxido de hierro u óxido de titanio.

5 El producto masticable blando puede incluir también diversos edulcorantes tales como sacarina sódica, xilitol, maltitol, aspartamo, ciclamato de sodio y sucralosa. En diversas realizaciones, el producto masticable blando comprende sacarina de sodio.

En diversas realizaciones, el fluido de granulación comprende el edulcorante (por ejemplo, sacarina de sodio) y se incorpora en la formulación masticable blanda tras combinación con los ingredientes secos.

10 En realizaciones particulares, el producto masticable blando comprende laurilsulfato de sodio y sacarina de sodio. En otras realizaciones, el producto masticable blando comprende galato de propilo, ácido cítrico, laurilsulfato de sodio y sacarina de sodio.

II. Procedimiento de preparación

La presente invención se refiere también a un procedimiento para preparar el producto masticable blando mejorado descrito anteriormente.

15 De acuerdo con la presente invención, el procedimiento incluye preparar una mezcla que comprende componentes secos. En otras realizaciones, los componentes secos incluyen al menos un ingrediente activo, un disgregante y un agente aromatizante. En estas y en diversas otras realizaciones, los componentes secos incluyen al menos un ingrediente activo, un disgregante, un agente aromatizante, un antioxidante y un conservante. Preparar la mezcla incluye mezclar componentes secos en un mezclador a temperatura ambiente (es decir, desde 20 °C hasta 25 °C) sin aplicar calor hasta que se logra una mezcla homogénea.

20 El procedimiento también incluye preparar un fluido de granulación. En diversas realizaciones, el fluido de granulación comprende agua, un humectante y un aglutinante. En estas y diversas otras realizaciones, el fluido de granulación comprende agua, un humectante, un aglutinante, un antioxidante y un conservante. Adicionalmente, el fluido de granulación puede comprender además un tensioactivo o 10 agente humectante, un edulcorante y/o agente colorante.

25 Tras la preparación de la mezcla que comprende los componentes secos y el fluido de granulación, la mezcla y el fluido se combinan en un mezclador (por ejemplo, un mezclador planetario de cizallamiento bajo) en proporciones relativas suficientes para producir una masa homogénea húmeda que tiene el contenido de 15 humedad inicial deseado.

30 La masa homogénea se conforma después en productos masticables blandos. Los procedimientos aceptables de formar los productos masticables blandos a partir de la masa incluyen procedimientos conocidos en la técnica y en la industria alimentaria. En procedimientos de troquelado o de golpeo para hacer caer, la masa se dispersa como una capa fina. Típicamente, la capa de masa tiene un grosor desde 2 mm hasta 10 mm, desde 2 mm hasta 8 mm, desde 2 mm hasta 6 mm, o desde 2,5 mm hasta 5 mm. La capa de masa se puede formar usando aparatos bien conocidos en la técnica y en la industria alimentaria, tales como rodillos de amasar, prensas, agentes diseminadores, etc. Una vez se forma la capa de masa, los productos masticables blandos se troquelan a partir de la capa de masa (por ejemplo, teniendo un diámetro de 20-30 mm si se usa un troquel circular). Otros procedimientos aceptables de formar los productos masticables blandos a partir de la masa incluyen, por ejemplo, técnicas de moldeo (por ejemplo, por medio de una máquina de moldeo tal como modelo FORMAX F6 disponible de la Formax Corporation). En ciertas realizaciones, sin embargo, el procedimiento para formar los productos masticables blandos no incluye extrusión.

35 Independientemente del procedimiento de formación, el producto masticable blando puede tomar la forma de cualquier conformación (por ejemplo, circular, de pez, de hueso, etc.).

40

Tras la formación, los productos masticables blandos se secan hasta que el contenido de humedad se reduce (por ejemplo, se reduce al 12 % en peso ($\pm 5\%$) o a por ejemplo el 10 % en peso ($\pm 5\%$). Después de secar, los productos masticables blandos se pueden envasar para almacenamiento (por ejemplo en bolsas de papel de aluminio, envases de tipo blíster de aluminio, etc.).

45

Los ejemplos siguientes simplemente pretenden ilustrar y explicar adicionalmente la presente invención.

EJEMPLO 1

50 En este ejemplo, se prepararon los tratamientos de comprimidos masticables blandos que comprenden diversos ingredientes activos y disgregantes y se midieron los tiempos de disgregación de acuerdo con el protocolo de prueba estandarizado.

Los ingredientes activos (1) prazicuantel, (2) embonato de pirantel y (3) febantel (microfino) se mezclaron homogéneamente con polvo de hígado de cerdo, un disgregante, cualesquiera conservantes y cualesquiera antioxidantes en las proporciones mostradas en las Tablas 1-3 en un mezclador a temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) sin aplicar calor alguno. Se añadió lentamente al mezclador (por ejemplo, un mezclador planetario de

5 cizallamiento bajo, disponible de Kenwood) fluido de granulación que consiste en glicerina, agua purificada, Povidona 25, sacarina sódica, laurilsulfato de sodio en las proporciones mostradas en las Tablas 13 y se mezcló durante un tiempo corto (aproximadamente 1-2 minutos) hasta que se formó una masa homogénea húmeda. La masa se dispersó después como una lámina haciéndola pasar a través de una máquina de escala de laboratorio (por ejemplo, una máquina de dispersión de masas Haussler L30).

Los tratamientos de productos masticables blandos del diámetro indicado en las Tablas 1-3 se troquelaron a partir de la capa de masa a aproximadamente 60 °C hasta que el contenido de humedad se redujo al $12 \pm 5\%$ en peso (es decir, durante 20 minutos). El contenido en humedad de cada tratamiento secado se determinó por el procedimiento de Valoración de Karl Fischer (K.F.).

10 Los tratamientos se sometieron al procedimiento de disgregación 2.9.1 (Prueba B) de la Farmacopea Europea 6.0, en diversas fases después de formación de los tratamientos. Las Tablas 1-3 muestran resultados de las pruebas de disgregación para los tratamientos que se probaron antes de que los tratamientos se secaran. Las fig. 1-3 muestran los resultados de las pruebas de disgregación para los tratamientos después del secado a 60 °C durante 20 minutos y antes o después de varios días de almacenamiento en bolsas de papel de aluminio a 40 °C. Los resultados de disgregación para las formulaciones de tratamiento 3, 4, 11, 30 y 33 no están proporcionados en las fig. 1-3. Los tiempos de disgregación para estas formulaciones de tratamientos excedieron de 45 minutos.

20 Notablemente, entre los disgregantes puestos a prueba, se encontró que la carmelosa de calcio es el mejor disgregante dado que el tiempo de disgregación permaneció prácticamente inalterado incluso tras almacenamiento a 40 °C en una bolsa de papel de aluminio. Los tiempos de disgregación para los tratamientos masticables blandos hechos con PARTECK M 200 y PARTECK ODT se encontró también que eran bastante constantes en almacenamiento.

Tabla 1

Ingredientes	Formulación masticable blanda								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Prazicuantel	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Embonato de pirantel	144	144	144	144	144	144	144	144	144
Febantel microfino	150	150	150	150	150	150	150	150	150
Polvo de hígado de cerdo	380	380	380	380	380	380	380	380	380
Ácido cítrico	---	---	---	---	---	---	---	---	---
galato de propilo	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Kollidon CL (crospovidona reticulada)	100	---	---	---	---	400	800	---	---
Kollidon 12 PF (povidona)	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Polipasodona XL 10 (povidona reticulada)	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Ac-Di-Sol (croscarmelosa de sodio)	100	200	---	---	---	---	---	400	800
Primogel (glicolato de sodio almidón)	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Carmelosa de calcio (carboximetilcelulosa de calcio)	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Ludiflash (d-manitol, crospovidona, acetato de polivinilo y povidona coprocesados)	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Parteck ODT (combinación de manitol secado por pulverización (BET > 2m ² /g) y croscarmelosa de sodio)	---	---	---	200	200	---	---	---	---
Pearlitol Flash (manitol y almidón compresibles directamente, 80:20)	---	---	200	---	---	---	---	---	---
Soluplus (copolímero de caprolactama de polivinilo-acetato de polivinilo-injerto de polietilenglicol)	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Microcel MC-500 (celulosa microcristalina)	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Glicerina	547,8	730,4	335,5	366,6	366,6	825,8	1341,9	1101,0	1654,0
Povidona 25	102,5	102,5	47,1	51,4	51,4	115,8	188,3	154,5	232,1

(continuación)

Ingredientes	Formulación masticable blanda								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Sacarina de sodio	4,2	4,2	1,9	2,1	2,1	4,8	7,7	6,3	9,5
Laurilsulfato de sodio	3,0	3,0	1,4	1,5	1,5	3,4	5,5	4,5	6,8
Agua purificada	547,8	365,2	167,7	183,3	183,3	412,9	670,9	550,5	827,0
Peso total, mg	2129,4	2129,4	1477,6	1528,9	1528,9	2486,7	3738,3	2940,9	4253,4
Diámetro, mm	25	26	20	20	26	26	26	26	26
Grosor, mm	N.A.	4,4	4,0	4,2	3,1	5,2	8,0	5,8	8,2
Humedad después de secar (K.F.), %	N.A.	14	N.A.	11	12	14	N.A.	17	17
Tiempo de disgregación antes de secar, 3 tratamientos (min/min/min)	08/08/09	09/09/10	17/17/18	14/14/14	08/09/09	14/15/15	18/20/22	10/10/10	12/12/12

Tabla 1 (Continuación)

Ingredientes	Formulación masticable blanda											
	10	11	12A	12B	13	14	15	16	17			
Prazicuantel	50	50	50	50	50	50	50	50	50			
Embonato de pirantel	144	144	144	144	144	144	144	144	144			
Febantel microfino	150	150	150	150	150	150	150	150	150			
Polvo de hígado de cerdo	380	380	380	380	380	380	380	380	380			
Ácido cítrico	---	---	---	---	---	---	100	---	---			
galato de propilo	---	---	---	---	---	---	50	---	---			
Kollidon CL (crospovidona reticulada)	---	---	---	---	---	---	---	---	---			
Kollidon 12 PF (povidona)	---	100	---	---	---	---	---	---	---			
Polipasodona XL 10 (povidona reticulada)	---	---	---	---	---	---	---	200	---			
Ac-Di-Sol (croscarmelosa de sodio)	100	---	---	---	---	160	---	---	---			
Primogel (glicolato de sodio almidón)	---	---	---	---	100	---	200	---	---			

(continuación)

Ingredientes	Formulación masticable blanda									
	10	11	12A	12B	13	14	15	16	17	
Carmelosa de calcio (carboximetilcelulosa de calcio)	---	200	200	---	---	---	---	---	---	
Ludiflash (d-manitol, crospovidona, acetato de polivinilo y povidona coprocesados)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	
Parteck ODT (combinación de manitol secado por pulverización (BET > 2m ² /g) y croscarmelosa de sodio)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	
Pearlitol Flash (manitol y almidón compresibles directamente, 80:20)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	
Soluplus (copolímero de caprolactama de polivinilo-acetato de polivinilo-injerto de polietilenglicol)	100	---	---	---	40	---	---	---	---	
Microcel MC-500 (celulosa microcristalina)	---	100	---	---	100	---	---	---	---	
Glicerina	593,6	276,3	438,7	438,7	387,1	654,2	331,5	567,8	361,3	
Povidona 25	83,3	38,8	61,6	61,6	54,3	90,5	46,5	79,7	50,7	
Sacarina de sodio	3,4	1,6	2,5	2,5	2,2	3,7	1,9	3,3	2,1	
Laurilsulfato de sodio	2,4	1,1	1,8	1,8	1,6	2,7	1,4	2,3	1,5	
Agua purificada	296,8	138,1	219,4	219,4	193,6	322,6	165,8	283,9	180,7	
Peso total, mg	1903,5	1379,9	1648,0	1648,0	1562,8	1988,7	1621,1	1860,9	1520,2	
Diámetro, mm	26	26	26	26	26	26	26	26	26	
Grosor, mm	3,7	2,5	3,2	3,2	3,2	3,9	3,0	3,4	2,8	
Humedad después de secar (K.F.), %	13	9	11	N.A.	10	15	10	13	10	
Tiempo de disgregación antes de secar, 3 tratamientos (min/min/min)	10/10/10	13/13/13	06/06/07	N.A.	06/06/2007	08/08/08	06/07/07	11/11/11	09/09/10	

N.A.: No medido.

Tabla 2.

Ingredientes	Formulación masticable blanda											
	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
Prazicuantel	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
Embonato de pirantel	144	144	144	144	144	144	144	144	144	144	144	
Febantel microfino	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	
Polvo de hígado de cerdo	380	380	380	380	380	380	380	380	380	380	380	
Ácido cítrico	---	---	---	100	100	100	100	100	---	---	---	
galato de propilo	---	---	---	50	50	50	50	50	---	---	---	
Fructosa	---	---	---	---	---	200	---	---	---	---	---	
Azúcar pulverizado	---	---	---	---	200	---	---	---	---	---	---	
Tabletose 80 (monohidrato de lactosa)	---	---	---	200	---	---	---	---	---	---	---	
Parteck M 200 (manitol secado por pulverización para compresión directa -- tamaño de partículas promedio en µm --> 200)	---	---	100	---	---	---	---	---	200	---	---	
Parteck SI 400 (sorbitol secado por pulverización para compresión directa -- tamaño de partículas promedio en µm --> 400µm)	---	---	---	---	---	---	200	---	---	---	---	
Pearlitol SD 100 (manitol secado por pulverización -- tamaño de partículas promedio 100 µm)	200	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	
Pearlitol SD 200 (manitol secado por pulverización -- tamaño de partículas promedio 200 µm)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	200	
Plurónico F 68 (tensioactivo de copolímeros en bloque)	---	---	---	---	---	---	---	200	---	---	---	
Soluplus (copolímero de caprolactama de polivinilo-acetato de polivinilo-injerto de polietilenglicol)	---	200	---	---	---	---	---	---	---	---	---	
Microcel MC-500 (celulosa microcristalina)	---	---	100	---	---	---	---	---	---	---	---	
Glicerina	361,3	322,6	335,5	303,9	276,3	276,3	276,3	276,3	335,5	335,5	335,5	

(continuación)

Ingredientes	Formulación masticable blanda											
	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
Povidona 25	50,7	45,3	47,1	42,6	38,8	38,8	38,8	38,8	47,1	47,1	47,1	
Sacarina de sodio	2,1	1,9	1,9	1,8	1,6	1,6	1,6	1,6	1,9	1,9	1,9	
Laurilsulfato de sodio	1,5	1,3	1,4	1,3	1,1	1,1	1,1	1,1	1,4	1,4	1,4	
Agua purificada	180,6	161,3	167,7	151,9	138,1	138,1	138,1	138,1	167,7	167,7	167,7	
Peso total, mg	1520,1	1456,3	1477,6	1575,4	1529,9	1529,9	1529,9	1529,9	1477,6	1477,6	1477,6	
Diámetro, mm	20	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	
Grosor, mm	4,5	2,9	2,6	2,9	2,8	2,70	2,8	2,8	2,7	2,7	2,7	
Humedad después de secar (K.F.), %	N.A.	9	10	10	11	11	10	10	10	N.A.	10	
Tiempo de disgregación antes de secar, 3 tratamientos (min/min/min)	15/15/16	10/10/10	10/10/11	11/11/12	09/09/09	11/12/12	09//10/10	18/19/19	10/10/11	N.A.	09/09/09	
N.A.: No medido.												

Tabla 3.

Ingredientes	Formulación masticable blanda									
	29	30	31	32	33	34	35			
Prazicuantel	50	50	50	50	50	50	50			
Embonato de pirantel	144	144	144	144	144	144	144			
Febantel microfino	150	150	150	150	150	150	150			
Polvo de hígado de cerdo	380	380	380	380	380	380	380			
Ácido cítrico	---	---	100	100	100	---	---			
galato de propilo	---	---	50	50	50	---	---			
HPMC 5cp (hidroxipropilcelulosa de viscosidad de 5 cp (solución al 2% a 25 °C))	---	---	200	---	---	---	---			
HPC-L (hidroxipropilcelulosa de viscosidad baja)	---	---	---	200	---	---	---			
Avicel PH 101 (celulosa microcristalina)	200	---	---	---	---	400	---			
Microcel MC-500 (celulosa microcristalina)	---	---	---	---	---	---	---			
Almidón de maíz (húmedo)	---	---	---	---	---	---	200			
Emcompress Anhidro (hidrogenofosfato de calcio)	---	---	---	---	200	---	---			
Vitamina E TPGS	---	200	---	---	---	---	---			
Glicerina	541,9	206,5	386,8	331,5	331,5	592,8	387,1			
Povidona 25	76,0	29,0	54,3	46,5	46,5	83,2	54,3			
Sacarina de sodio	3,1	1,2	2,2	1,9	1,9	3,4	2,2			
Laurilsulfato de sodio	2,2	0,9	1,6	1,4	1,4	2,4	1,6			
Agua purificada	270,9	103,2	193,4	165,8	165,8	296,4	193,6			
Peso total, mg	1818,2	1264,7	1712,2	1621,1	1621,1	2101,3	1562,8			
Diámetro, mm	26	26	26	26	26	26	26			
Grosor, mm	4,0	N.A.	3,2	2,9	2,9	4,0	N.A.			
Humedad después de secar (K.F.), %	13	N.A.	10	10	10	14	11			
Tiempo de disgregación antes de secar, 3 tratamientos (min/min/min)	17/17/18	22/22/22	16/16/16	12/12/13	13/13/14	26/26/26	10/10/11			
N.A.: No medido.										

Tabla 4

Ingrediente	Formulación masticable blanda		
		36	37
Enrofloxacina	mg/tratamiento	50	---
Pradofloxacina	mg/tratamiento	---	50
Polvo de hígado de cerdo	mg/tratamiento	380	380
Galato de propilo	mg/tratamiento	3,26	3,26
Metilparabeno	mg/tratamiento	1,46	1,46
Propilparabeno	mg/tratamiento	0,16	0,16
Parteck ODT (combinación de manitol secado por pulverización (BET > 2 m/g) y croscarmelosa de sodio)	mg/tratamiento	494	494
Glicerina	mg/tratamiento	389,65	389,65
Povidona 25	mg/tratamiento	54 68	54 68
Sacarina de sodio	mg/tratamiento	2,24	2,24
Laurilsulfato de sodio	mg/tratamiento	1,61	1,61
Agua purificada	mg/tratamiento	194,83	194,83
Peso total, mg		1571,9	1571,9
Diámetro, mm		26	26
Grosor, mm		2,3	2,3
Humedad después de secar (K.F.), %		11	11
Tiempo de disgregación (min)		9	9

En vista de lo anterior, se verá que diversos objetivos de la invención se consiguen y se logran otros resultados ventajosos.

- 5 Cuando se introducen elementos de la presente invención o la(s) realización(es) preferida(s) de la misma, los artículos "un", "una", "el/la" y "dicho/a" se pretende que signifiquen que hay uno o más de los elementos. Los términos "comprende", "incluye" y "tiene" se pretende que sean inclusivos y signifiquen que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos enumerados.

REIVINDICACIONES

1. Un producto masticable blando, que comprende:

- (a) una cantidad farmacéuticamente efectiva de al menos un ingrediente activo;
- (b) un agente aromatizante;
- 5 (c) al menos 10 % en peso de disgregante;
- (d) al menos 10 % en peso de humectante;
- (e) un aglutinante
- (f) un antioxidante;
- (g) opcionalmente un conservante; y
- 10 (h) del 5 % en peso al 20 % en peso de agua;

producto masticable blando que está esencialmente libre de polietilenglicol (PEG), propilenglicol y almidón.

2. El producto masticable blando de la reivindicación 1 que comprende (g) un conservante.

3. El producto masticable blando de la reivindicación 1 o 2, en el que el producto masticable blando se disgrega en menos de 25 minutos después del secado a 60 °C durante 20 minutos, según se determina de acuerdo con el procedimiento 2.9.1 (Prueba B) de la Farmacopea Europea 6.0.

4. El producto masticable blando de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el disgregante constituye al menos el 12 % en peso, al menos el 15 % en peso, al menos el 17 % en peso, al menos el 20 % en peso, al menos el 25 % en peso, al menos el 30 % en peso, al menos el 40 % en peso, o al menos el 50 % en peso del producto masticable blando.

5. El producto masticable blando de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el disgregante está seleccionado del grupo que consiste en carmelosa de calcio, manitol directamente compresible, povidona reticulada, croscarmelosa de sodio, una mezcla de manitol directamente compresible y croscarmelosa de sodio y combinaciones de los mismos.

6. El producto masticable blando de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el disgregante está seleccionado del grupo que consiste en una mezcla de croscarmelosa de sodio y manitol directamente compresible, una mezcla de croscarmelosa de sodio y copolímero de caprolactama de polivinilo-acetato de polivinilo-injerto de polietilenglicol, una mezcla de croscarmelosa de sodio y povidona reticulada, una mezcla de glicolato de sodio almidón y celulosa microcristalina y combinaciones de las mismas.

7. El producto masticable blando de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el agente aromatizante constituye al menos el 1 % en peso, al menos el 5 % en peso, al menos el 10 % en peso, al menos el 15 % en peso, al menos el 20 % en peso o al menos el 25 % en peso del producto masticable blando.

8. El producto masticable blando de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el humectante constituye al menos el 15 % en peso, o al menos el 20 % en peso del producto masticable blando.

9. El producto masticable blando de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el antioxidante constituye al menos el 0,01 % en peso, al menos el 0,1 % en peso, al menos el 1 % en peso, al menos el 2 % en peso, o al menos el 5 % en peso del producto masticable blando.

10. El producto masticable blando de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el aglutinante constituye al menos el 0,5 % en peso, al menos el 1 % en peso, al menos el 2 % en peso, o al menos el 3 % en peso del producto masticable blando.

11. El producto masticable blando de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el agua constituye del 5 al 15 % en peso, preferentemente al menos el 10 % en peso del producto masticable blando.

12. El producto masticable blando de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el producto masticable blando está esencialmente libre de aceite, cera y/o productos de soja.

13. El producto masticable blando de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el producto masticable blando comprende adicionalmente uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste en tensioactivos o agentes humectantes, edulcorantes, estabilizadores de pH y agentes colorantes.

14. El producto masticable blando de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el al menos un ingrediente activo está seleccionado del grupo que consiste en prazicuantel, pamoato de piranatel, febantel y combinaciones de los mismos.

15. El producto masticable blando de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que después de almacenar el producto masticable blando durante 5 días, 10 días, 20 días, 30 días, 40 días, o 60 días, a 40 °C, el producto masticable blando se disgrega en menos de 25 minutos, menos de 20 minutos, o menos de 15 minutos según se determina de acuerdo con el procedimiento 2.9.1 (Prueba B) de la Farmacopea Europea 6.0.

16. Un procedimiento para preparar un producto masticable blando como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, comprendiendo el procedimiento:

- 5
- (a) preparar, a temperatura ambiente, una mezcla que comprende al menos un ingrediente activo, un agente aromatizante y un disgregante;
 - (b) preparar un fluido de granulación que comprende un humectante, agua y un aglutinante;
 - (c) combinar con agitación el fluido de granulación y la mezcla para formar una masa;
 - (d) formar el producto masticable blando a partir de la masa; y
 - (e) reducir el contenido de humedad del producto masticable blando hasta un intervalo del 5 % en pesos al 20 % en peso.
- 10

FIG. 1 Tiempo de disgregación determinado después de almacenar las muestras a 40 °C (envasadas en bolsas de aluminio)

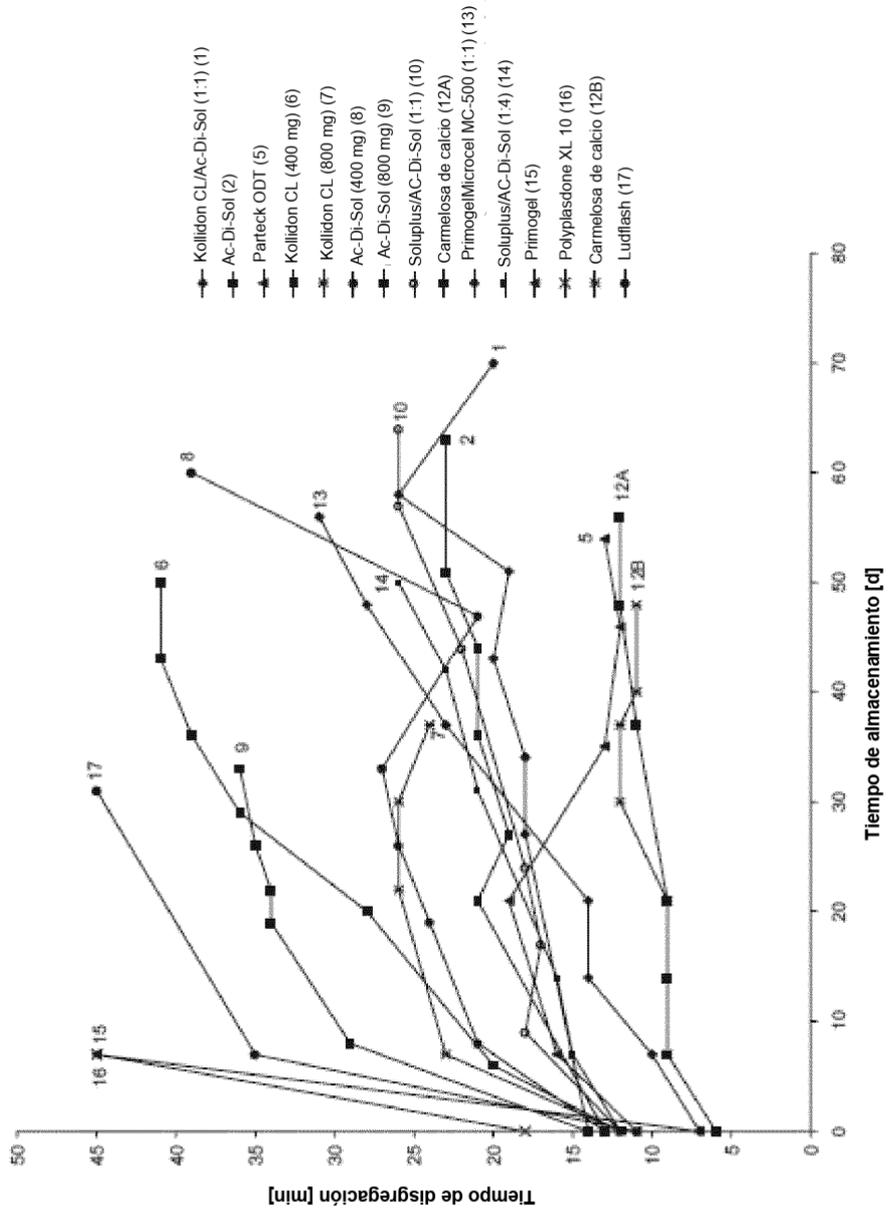


FIG. 2

Tiempo de disgregación determinado después de almacenar las muestras a 40 °C (envasadas en bolsas de aluminio)

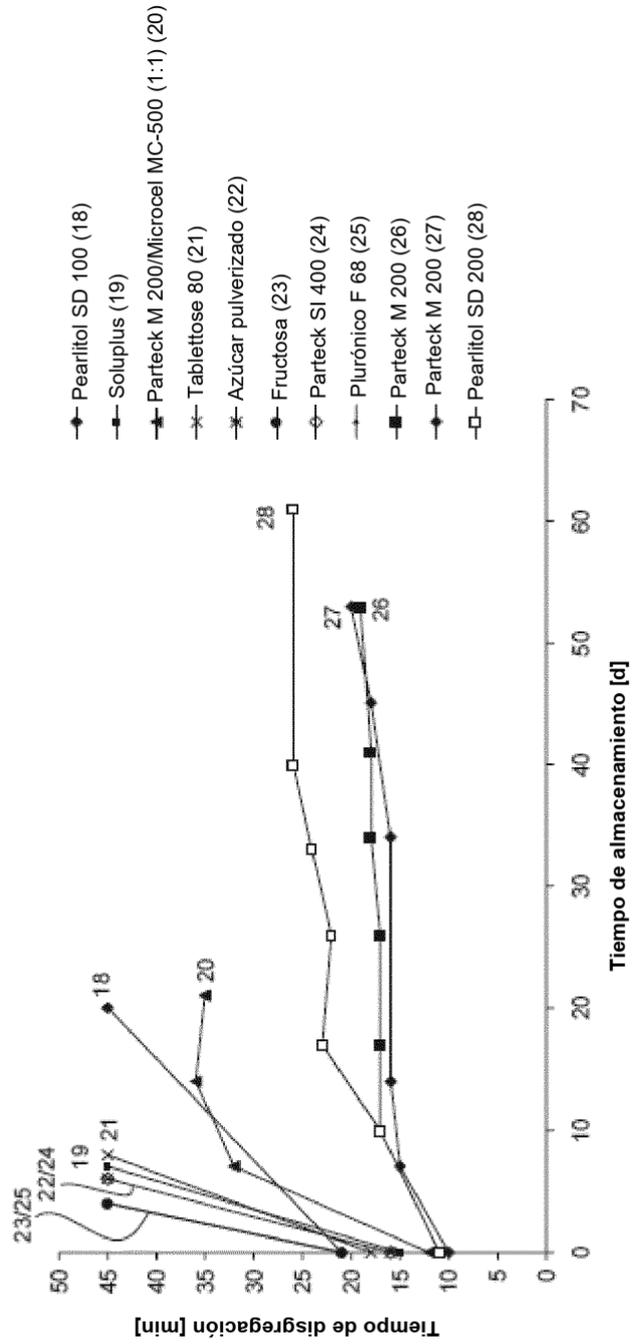


FIG. 3

Tiempo de disgregación determinado después de almacenar las muestras a 40 °C (envasadas en bolsas de aluminio)

