

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2006.12.19**

(30) Prioridade(s): **2005.12.20 US 314387**

(43) Data de publicação do pedido: **2008.09.03**

(45) Data e BPI da concessão: **2014.11.26**
041/2015

(73) Titular(es):

MERIAL LIMITED
3239 SATELLITE BOULEVARD, BUILDING 500
DULUTH, GA 30096 **US**

(72) Inventor(es):

(74) Mandatário:

ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS
RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÕES DE PASTAS HOMOGÉNEAS**

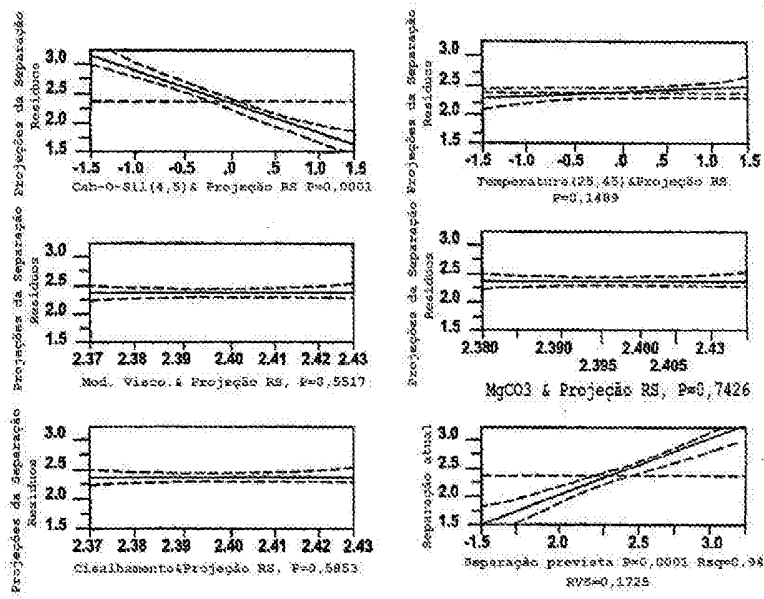
(57) Resumo:

ESTA INVENÇÃO PROVIDENCIA UMA FORMULAÇÃO DE PASTA FARMACÊUTICA OU VETERINÁRIA QUE COMPREENDE: UMA QUANTIDADE EFICAZ DE UM AGENTE TERAPÊUTICO; SÍLICA PIROGENADA; UM ABSORVENTE E UM MODIFICADOR DE VISCOSIDADE; OPCIONALMENTE UM VEÍCULO HIDROFÍLICO E OPCIONALMENTE, UM CORANTE, ESTABILIZADOR, AGENTE TENSIOATIVO, OU CONSERVANTE E MÉTODOS DE PREPARAR ESTAS FORMULAÇÕES. ESTA INVENÇÃO TAMBÉM PROVIDENCIA, INTER ALIA, PASTAS VETERINÁRIAS HOMOGÉNEAS ORAIS PARA O TRATAMENTO, CONTROLO E PREVENÇÃO DE INFEÇÕES POR ENDO- E ECTOPARASITAS EM ANIMAIS DE SANGUE QUENTE, TAIS COMO AVES, CAVALOS E ANIMAIS DOMÉSTICOS.

RESUMO

"FORMULAÇÕES DE PASTAS HOMOGÊNEAS"

Esta invenção providencia uma formulação de pasta farmacêutica ou veterinária que compreende: uma quantidade eficaz de um agente terapêutico; sílica pirogenada; um absorvente e um modificador de viscosidade; opcionalmente um veículo hidrofílico e opcionalmente, um corante, estabilizador, agente tensioativo, ou conservante e métodos de preparar estas formulações. Esta invenção também providencia, *inter alia*, pastas veterinárias homogêneas orais para o tratamento, controlo e prevenção de infeções por endo- e ectoparasitas em animais de sangue quente, tais como aves, cavalos e animais domésticos.



DESCRIÇÃO

"FORMULAÇÕES DE PASTAS HOMOGÊNEAS"

CAMPO DA INVENÇÃO

Esta invenção providencia pastas veterinárias homogêneas orais que são utilizadas no tratamento, controle e prevenção de infecções endo- e ectoparasitas em animais de sangue quente, tais como aves, cavalos e animais domésticos. Esta invenção providencia adicionalmente um processo de preparar estas pastas veterinárias e um método para aumentar a biodisponibilidade dos agentes anti-helmínticos contidos na pasta em animais de sangue quente. As pastas anti-helmínticas homogêneas orais da invenção compreendem um primeiro agente anti-helmíntico, por exemplo, o praziquantel e/ou pirantel e pelo menos um composto anti-helmíntico macrólido, um solvente, que dissolve tanto o primeiro agente anti-helmíntico e o composto anti-helmíntico macrólido, e um agente espessante. As pastas homogêneas orais da invenção alcançam uma melhor biodisponibilidade dos dois agentes anti-helmínticos ativos no animal do que quando os dois agentes ativos estão em suspensão e não dissolvidos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os agentes terapêuticos são administrados a

animais por uma variedade de vias. Estas vias incluem, por exemplo, ingestão oral, aplicação tópica ou administração parentérica. A via particular selecionada pelo profissional depende de fatores tais como as propriedades físico-químicas do agente farmacêutico ou terapêutico, o estado do hospedeiro, e fatores económicos.

Por exemplo, um método de formular um agente terapêutico para administração oral, tópica, dérmica ou sub-dérmica é formular o agente terapêutico como uma pasta ou como uma formulação injetável e é feita referência ao pedido US Ser. N° 09/504 741, apresentado em 16 de fevereiro de 2000, agora Patente US 6 787 342, intitulada IMPROVED PASTE FORMULATIONS ou a Ser. N° 09/346 905, apresentada em 2 de julho de 1999, agora Patente US 6 239 112; Ser. N° 09/ 112 690, apresentada em 09 de julho de 1999 agora patente US 5 958 888 e Ser. N° 09/152775, apresentada em 14 de setembro de 1998, agora patente US 6174540, intitulada LONG ACTING INJECTABLE FORMULATIONS CONTAINING HYDROGENATED CASTOR OIL. A revelação destes pedidos de patentes, bem como as referências aí citadas e das referências aqui citadas, bem como as referências citadas nas referências são aqui expressamente incorporadas por citação. Outros métodos incluem colocar o agente terapêutico numa matriz sólida ou líquida para administração oral.

Uma área importante em ciência veterinária no controlo de endo e ectoparasitas em animais de sangue

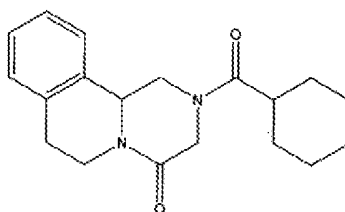
quente, tais como equídeos e animais domésticos. Infecções de parasitas, incluindo céstodos e nematódos, ocorrem comumente em animais tais como cavalos, burros, mulas, zebras, cães, gatos. Várias classes de agentes anti-helmínticos foram desenvolvidas na técnica para controlar estas infecções; ver, *e.g.*, Patentes US 3 993 682 e 4 032 655, que revelam fenilguanidinas como agentes anti-helmínticos. Adicionalmente, a técnica reconhece que é vantajoso administrar combinações de duas ou mais classes diferentes de agentes anti-helmínticos de modo a melhorar o espectro de atividade; ver, *e.g.*, a revelação do produto para RM® Parasiticide-10, uma pasta anti-helmíntica que compreende febantel e praziquantel.

São conhecidos na técnica compostos anti-helmínticos macrólidos para tratar infecções por endo- e ectoparasitas em animais de sangue quente. Os compostos que pertencem a esta classe de agentes incluem as séries de compostos de avermectina e milbemicina. Estes compostos são agentes antiparasitários potentes contra uma vasta gama de parasitas internos e externos. As avermectinas e milbemicinas partilham o mesmo anel comum de lactona macrocíclica de 16 membros; contudo, as milbemicinas não possuem o substituinte dissacarídeo na posição 13 do anel lactona. Além de tratar insetos parasitas, tais como moscas, as avermectinas e milbemicinas são usadas para tratar endoparasitas, *e.g.*, infecções por nematelminta, em animais de sangue quente.

As séries de compostos avermectina e milbemicina são quer produtos naturais ou são derivados semi-sintéticos. Os produtos naturais avermectinas são revelados na Patente US 4 310 519 de Albers-Schonberg, *et al.*, e os compostos 22,23-di-hidro avermectina são revelados em Chabala, *et al.*, Patente US 4 199 569. Para uma discussão geral de avermectinas, que inclui uma discussão de seus usos em seres humanos e animais, ver "Ivermectin and Abamectin", WC Campbell, ed., Springer Verlag, Nova Iorque (1989). As milbemicinas que ocorrem naturalmente são descritas em Aoki *et al.*, Patente US 3 950 360, bem como em várias referências citadas em "The Merck Index", 12th ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey (1996). Os derivados semi-sintéticos destas classes de compostos são bem conhecidos na técnica e são descritos, por exemplo, na Patente US 5 077 308, Patente US 4 859 657, Patente US 4 963 582, Patente US 4 855 317, Patente US 4 871 719, Patente US 4 874 749, Patente US 4 427 663, Patente US 4 310 519, Patente US 4 199 569, Patente US 5 055 596, Patente US 4 973 711, Patente US 4 978 677, e na Patente US 4 920 148. Todos estes documentos são aqui incorporados por citação.

As avermectinas e milbemicinas são ineficazes contra céstodos, tais como ténias, que são também parasitas comuns em animais de sangue quente (ver Patente US 6 207 179). De particular importância para a indústria é o tratamento de ténias equinas, em geral, e *Anoplacephala perfoliata* em particular (ver, e.g., Patente US 6 207 179

ou a Patente US 5 824 653). De modo a tratar infeções por céstodo (e tremátodo) em animais de sangue quente, é conhecido, administrar derivados de 2-acil-4-oxo-pirazino-isoquinolina ao animal (ver, e.g., US 4 001 441, aqui incorporada por citação). Um composto desta classe que é frequentemente usado para tratar infeções por céstodos e nematódos é o praziquantel, que tem a seguinte estrutura:



Como mencionado acima, frequentemente é benéfico administrar uma formulação que contém uma combinação de dois ou mais anti-helmínticos, que possuem atividade diferente, de modo a se obter uma composição com um largo espectro de atividade. Adicionalmente, a combinação permite ao utilizador administrar uma formulação em vez de duas ou mais formulações diferentes ao animal. As formulações que administram uma combinação de dois ou mais anti-helmínticos são conhecidas na técnica. Estas formulações poderão estar na forma de soluções, suspensões, pastas, formulações de produtos para embeber ou de verter (ver, e.g., a Patente US 6 165 987 de Harvey ou a Patente US 6 340 672 de Mihalik). Por exemplo, a Patente US 4 468 390 de Kitano e a Patente US 5 824 653 de BEUVRY *et al.* descrevem composições anti-helmínticas para tratar infeções por nemátodos e céstodos em animais, tais como cavalos, que compreendem compostos de

avermectina ou milbemicina e uma isoquinolina, tal como praziquantel, ao animal. Nestas formulações, o composto de avermectina ou milbemicina e o composto isoquinolina não são dissolvidos num solvente, o qual é seguidamente disperso numa matriz semissólida. Semelhantemente, a Patente US 6 207 179 de Mihalik descreve formulações de pasta anti-helmíntica em que a avermectina ou a milbemicina é dissolvida num líquido não aquoso e pirantel ou morantel, compostos que são da mesma classe que o praziquantel, mas que são referidos na técnica como sendo muito menos eficazes que o praziquantel, são suspensos no líquido. Estas patentes precedentes não descrevem uma formulação em que, ambos o praziquantel e a avermectina ou milbemicina são dissolvidos num solvente e seguidamente dispersos numa matriz de veículo. A patente US 6 165 987 descreve formulações anti-helmínticas que contêm praziquantel e pelo menos uma avermectina ou milbemicina dissolvida num éster ou compostos semelhantes a ésteres, tais como glicerol formal, álcool benzílico e N-metil-2-pirrolidona, que poderão ser líquidos, pastas ou produtos para embeber; a quantidade de praziquantel administrada ao animal é sempre numa dose superior a 2,0 mg por kg de peso corporal. A patente US 6 165 987 providencia pastas que requerem a presença de dois solventes, um para o praziquantel e um para o composto macrólido.

A citação ou identificação de qualquer documento neste pedido não é uma admissão de que tal documento está disponível como técnica antecedente à presente invenção.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção providencia uma formulação de pasta estável para uma vasta gama de produtos farmacêuticos e veterinários. A presente invenção também providencia um processo melhorado para fabricar os produtos em pasta da invenção.

A presente invenção providencia uma formulação farmacêutica ou veterinária em pasta que compreende:

- (a) uma quantidade eficaz de um agente terapêutico,
- (b) uma sílica pirogenada, em que a sílica pirogenada é dióxido de silício coloidal numa concentração de 5% p/p na formulação de pasta farmacêutica ou veterinária,
- (c) um modificador de viscosidade, em que o modificador da viscosidade é PEG 400;
- (d) um absorvente, em que o absorvente é carbonato de magnésio.

A presente invenção providencia um método para preparar uma formulação farmacêutica ou veterinária de pasta da invenção, cujo referido método compreende:

dissolver ou dispersar o agente terapêutico num veículo através de mistura,
adicionar a sílica pirogenada e o absorvente ao veículo que contém o agente terapêutico dissolvido,

misturar a sílica pirogenada, absorvente e veículo que contém o agente terapêutico dissolvido em baixo cisalhamento, manter a temperatura a cerca de 25 °C até que a sílica e o absorvente seja disperso no veículo e adicionar o modificador de viscosidade ao intermediário com mistura para produzir uma formulação de pasta farmacêutica ou veterinária uniforme.

Note-se que nesta revelação e particularmente nas reivindicações e/ou parágrafos, os termos como "compreende", "compreendido", "que compreende" e semelhantes podem ter o significado que lhe é atribuído na lei das patentes US; e.g., podem significar "inclui", "incluído", "que inclui", e semelhantes; e que termos tais como "que consiste essencialmente de" e "consiste essencialmente de" têm o significado que lhes foi atribuído na lei das Patentes US, e.g., permitem elementos não explicitamente citados, mas excluem elementos que são encontrados na técnica antecedente ou que afetam uma característica básica ou nova da invenção.

Estas e outras concretizações são reveladas ou são óbvias a partir de, e abrangidas pela seguinte Descrição Detalhada.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A descrição detalhada seguinte, dada a título de

exemplo, mas que não pretende limitar a invenção apenas às concretizações específicas descritas, poderá ser melhor compreendida em conjunção com os desenhos anexos, em que:

FIG. 1 representa gráficos de projeções de variáveis e modelo integral e

FIG. 2 representa um perfil de previsão.

DESCRIÇÃO DETALHADA

A presente invenção providencia uma formulação de pasta estável para uma vasta gama de produtos veterinários e farmacêuticos. A presente invenção também providencia um processo melhorado para fabricar os produtos em pasta da invenção.

A presente invenção providencia uma formulação farmacêutica ou veterinária em pasta que compreende:

- (a) Uma quantidade eficaz de um agente terapêutico;
- (b) Uma sílica pirogenada em que a sílica pirogenada é dióxido de silício coloidal numa concentração de 5% p/p numa formulação farmacêutica ou veterinária em pasta;
- (c) Um modificador de viscosidade, em que o modificador de viscosidade é PEG 400;
- (d) um absorvente, em que o absorvente é carbonato de magnésio;

A presente invenção providencia um método para preparar uma formulação de pasta farmacêutica ou veterinária da invenção, cujo referido método compreende:

dissolver ou dispersar o agente terapêutico num veículo através de mistura,
adicionar a sílica pirogenada, o absorvente ao veículo que contém o agente terapêutico dissolvido,
misturar a sílica pirogenada, absorvente e veículo que contém o agente terapêutico dissolvido a baixo cisalhamento,
manter a temperatura a cerca de 25 °C até que a sílica e o absorvente estejam dispersos no veículo e
adicionar o modificador de viscosidade ao intermediário com mistura para produzir uma formulação de pasta veterinária ou farmacêutica uniforme.

Numa concretização vantajosa, a sílica pirogenada é dióxido de silício coloidal tal como CAB-O-SIL (Cabot, TD11), a uma concentração de 5% p/p, o modificador de viscosidade é o PEG 400 e o absorvente é vantajosamente um carbonato de magnésio leve.

Os agentes terapêuticos que são usados nas formulações da invenção são aqueles que são conhecidos do profissional como agentes que poderão ser formulados como pastas. As classes de agentes terapêuticos contempladas pelas formulações da invenção incluem inseticidas, acaricidas, parasiticidas, promotores de crescimento, fármacos

anti-inflamatórios não esteroides solúveis em óleo (NSAIDS), inibidores da bomba de prótons e compostos antibacterianos. As classes específicas de compostos que se enquadram nestas classes incluem, por exemplo, avermectinas, milbemicinas, ácido nodulispórico e seus derivados, estrogénios, progestinas, androgénios, derivados de piridilmetilo substituídos, fenilpirazoles, inibidores de COX-2, derivados de 2-(2-benzimidazolil)pirimidinas, depsi-peptídeos (tais como emodepsida) e antibióticos macrólidos.

A presente descrição também providencia uma pasta veterinária anti-helmíntica homogénea oral, para o tratamento, controlo e prevenção de infeções por endo e ectoparasitas em animais de sangue quente, que compreende um agente anti-helmíntico, tal como praziquantel e/ou pirantel e, como um segundo agente, pelo menos um agente anti-helmíntico macrólido, um solvente que dissolve ambos o primeiro agente anti-helmíntico e o agente anti-helmíntico macrólido, e um agente espessante.

Mais especificamente, esta descrição providencia uma pasta veterinária homogénea oral que consiste essencialmente de praziquantel e/ou pirantel e pelo menos um composto anti-helmíntico macrólido, um solvente, que dissolve ambos o praziquantel e/ou o pirantel e o composto anti-helmíntico macrólido, e pelo menos um agente espessante. São preferidas as pastas veterinárias homogéneas orais que consistem essencialmente de praziquantel e/ou pirantel e pelo menos um composto anti-helmíntico

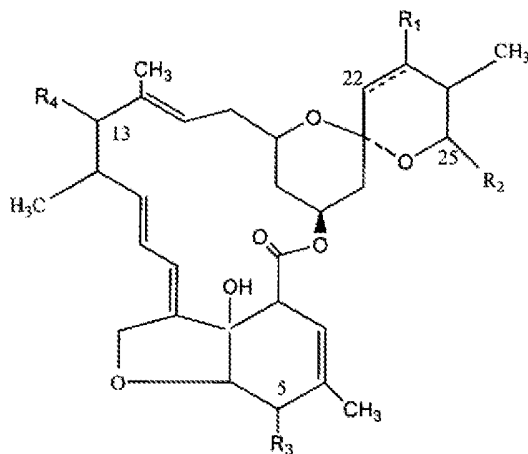
macrólido, um solvente, que dissolve ambos o praziquantel e/ou o pirantel e o composto anti-helmíntico macrólido, pelo menos um agente espessante, e pelo menos um modificador de viscosidade. Outra concretização da invenção é uma composição veterinária oral que consiste essencialmente nas pastas veterinárias homogêneas orais da invenção e um opacificante.

As pastas veterinárias homogêneas orais descritas providenciam a combinação de pelo menos dois agentes anti-helmínticos diferentes, um dos quais é um composto anti-helmíntico macrólido. As classes de compostos englobadas pelo primeiro agente são bem conhecidas dos profissionais nesta técnica. Estes compostos incluem, em adição ao praziquantel e seus compostos relacionados, agentes anti-helmínticos tais como pirantel (ver Patente US 3 502 661 para uma descrição de pirantel e seus compostos relacionados).

A descrição providencia uma pasta veterinária homogênea oral que consiste essencialmente de praziquantel e/ou pirantel e pelo menos um composto anti-helmíntico macrólido, um solvente, que dissolve ambos o praziquantel e/ou o pirantel e o composto anti-helmíntico macrólido, pelo menos um agente espessante, e pelo menos um modificador de viscosidade. Numa concretização preferida, o composto anti-helmíntico macrólido é selecionado a partir do grupo que consiste de doramectina, abamectina, moxidectina, selamectina e ivermectina; o solvente é

glicerol formal, propilenoglicol, n-metilpirrolidona, ou dimetilsulfóxido; o agente espessante é selecionado a partir do grupo que consiste numa celulose, um amido, monotioglicerol, polímeros ou copolímeros de polivinilpirrolidona, polímeros e copolímeros de (met)acrilato, e uma goma natural; e o modificador de viscosidade é selecionado a partir do grupo que consiste em óleos vegetais ou óleos vegetais hidrogenados. Numa concretização preferida, o agente espessante é hidroxipropilcelulose, goma de xantana ou o amido de hidroxietilo e o modificador de viscosidade é óleo de rícino hidrogenado, óleo de milho ou azeite.

Os compostos anti-helmínticos macrólidos contemplados nesta descrição são também bem conhecidos de um profissional desta área. Estes compostos incluem avermectinas e milbemicinas, alguns dos quais são discutidos acima. Exemplos não limitativos de compostos que pertencem a esta classe são representados pela estrutura seguinte:



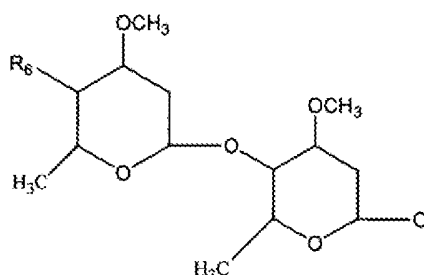
em que a linha a tracejado indica uma ligação simples ou dupla nas posições 22,23;

R_1 é hidrogénio ou hidroxil na condição que R_1 está presente somente quando a linha a tracejado indica uma ligação simples;

R_2 é alquilo de desde 1 até 6 átomos de carbono ou alcenilo de desde 3 até 6 átomos de carbono ou cicloalquilo de desde 3 até 8 átomos de carbono;

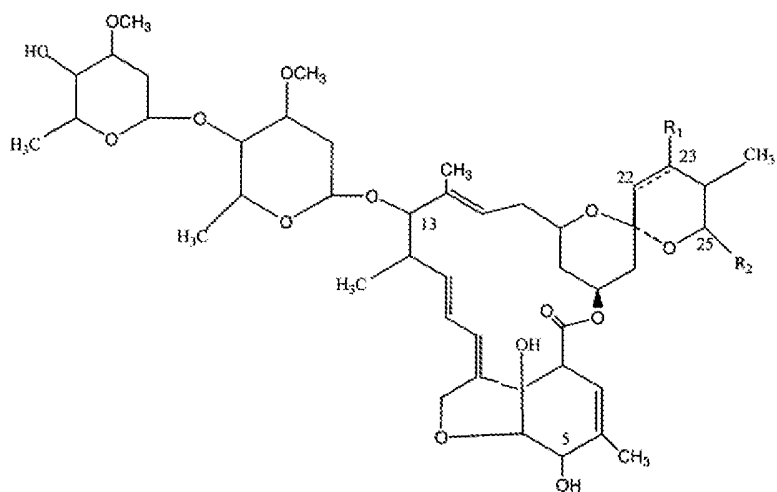
R_3 é hidroxil, metoxil ou $=NOR_5$ em que R_5 é hidrogénio ou alquilo inferior; e

R_4 é hidrogénio, hidroxil ou



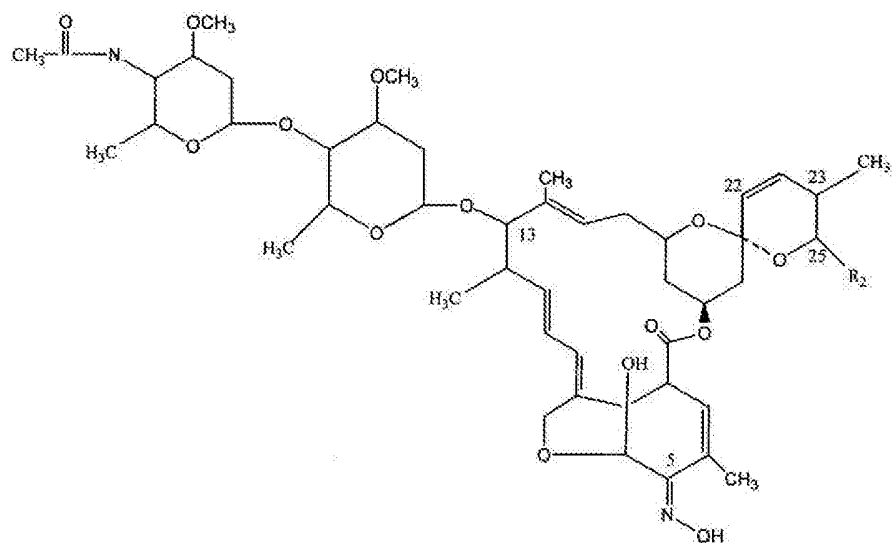
em que R_6 é hidroxil, amino, mono ou dialquilamino inferior ou alcanoilamino inferior.

Os compostos preferidos são avermectina B1a/B1b (abamectina), 22,23-di-hidro avermectina B1a/B1b (ivermectina) e o derivado 4"-acetilamino-5-cetoximino de avermectina B1a/B1b. Ambas a abamectina e a ivermectina são aprovadas como agentes antiparasitários de largo espectro. As estruturas de abamectina e ivermectina são como se segue:

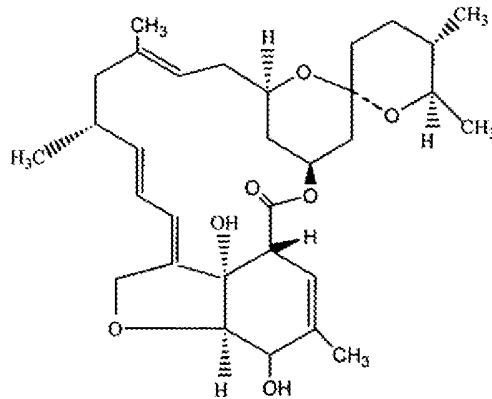


em que para a abamectina a linha a tracejado representa uma ligação dupla e R_1 não está presente, e para a ivermectina a ligação dupla representa uma ligação simples e R_1 é hidrogénio; e R_2 é isopropilo ou *sec*-butilo.

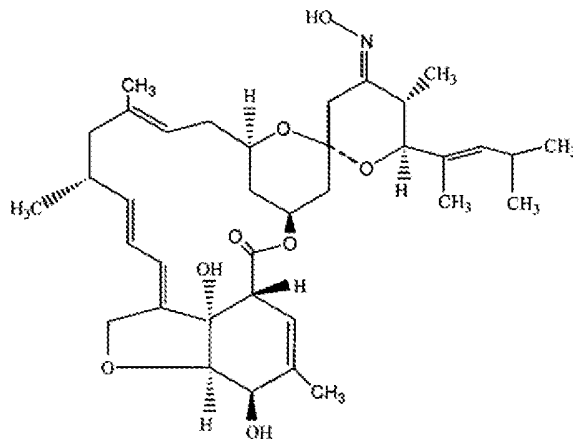
Os derivados 4''-acetilamino-5-cetoximino da avermectina B1a/B1b têm a seguinte fórmula estrutural:



em que R_2 é isopropilo ou *sec*-butilo.



Uma milbemicina especialmente preferida é a moxidectina, cuja estrutura é a seguinte:



O composto é revelado na Patente US N° 5 089 490.

Os derivados de avermectina monossacárida são também preferidos especialmente quando está presente uma substituição de oxima na posição 5 do anel lactona. Tais compostos são descritos, por exemplo, em EP 667 054. A selamectina é um composto especialmente preferido desta classe de derivados.

Este pedido contempla todas as formas de sais

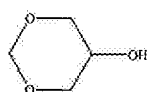
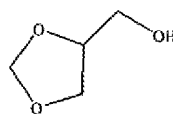
ácidos ou básicos farmacologicamente ou veterinariamente aceitáveis dos compostos anti-helmínticos, quando aplicável. O termo "ácido" contempla todos os ácidos inorgânicos ou orgânicos farmacologicamente ou veterinariamente aceitáveis. Os ácidos inorgânicos incluem ácidos minerais tais como os halogênio ácidos, tais como ácidos bromídrico e clorídrico, ácidos sulfúricos, ácidos fosfóricos e ácidos nítricos. Os ácidos orgânicos incluem todos os ácidos alifáticos, alicíclicos e aromáticos farmacologicamente ou veterinariamente aceitáveis, ácidos dicarboxílicos, ácidos tricarboxílicos, e ácidos gordos. Os ácidos preferidos são ácidos carboxílicos C₁-C₂₀ alifáticos de cadeia linear ou ramificada, saturados ou insaturados, que são opcionalmente substituídos por halogênio ou por grupos hidroxilo, ou ácidos carboxílicos C₆-C₁₂ aromáticos. Exemplos de tais ácidos são o ácido carbônico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido acético, ácido propiônico, ácido isopropiônico, ácido valérico, α-hidroxi ácidos, tais como ácido glicólico e ácido láctico, ácido cloroacético, ácido benzoico, ácido metanossulfônico, e ácido salicílico. Exemplos de ácidos dicarboxílicos incluem ácido oxálico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico e ácido maleico. Um exemplo de um ácido tricarboxílico é o ácido cítrico. Os ácidos gordos incluem todos os ácidos carboxílicos alifáticos ou aromáticos saturados ou insaturados farmacologicamente ou veterinariamente aceitáveis, que possuem 4 a 24 átomos de carbono. Exemplos incluem ácido butírico, ácido isobutírico, ácido *sec*-butírico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolênico, e ácido fenilestérico. Outros ácidos incluem

ácido glucónico, ácido glicoheptónico e ácido lactobiónico.

O termo "base" contempla todas as bases inorgânicas ou orgânicas farmacologicamente e veterinariamente aceitáveis. Tais bases incluem, por exemplo, os sais de metais alcalinos e metais alcalino terrosos, tais como os sais de lítio, sódio, potássio, magnésio ou cálcio. As bases orgânicas incluem o grupo hidrocarboneto comum e sais de aminas heterocíclicas, que incluem, por exemplo, sais de morfolina e piperidina.

Os derivados de éster e amida destes compostos, quando aplicável, estão também contemplados. Os compostos específicos que pertencem a esta classe de agentes anti-parasitários macrólidos são bem conhecidos do profissional desta técnica.

Os solventes providenciados para as pastas homogêneas descritas são aqueles solventes polares que dissolverão tanto o primeiro agente anti-helmíntico como o composto anti-helmíntico macrólido. Estes solventes incluem, por exemplo, glicerol formal, 1-metilpirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO). O glicerol-formal existe em duas formas isoméricas, a forma α, α' e a forma α, β . Estas fórmulas são reproduzidas adiante:

forma α, α' forma α, β

Os espessantes contemplados por esta descrição são bem conhecidos de um profissional desta técnica. Os compostos que funcionam como espessantes incluem, por exemplo, celuloses, amidos, gomas naturais, monotioglicerol, polímeros sintéticos, tais como polímeros e copolímeros de polivinilpirrolidona ou (met)acrilatos, etc.. Os espessantes especialmente preferidos são hidroxipropilcelulose, goma de xantano e hidroxietilamido. Os espessantes poderão estar presentes em quantidades de desde cerca de 3% até cerca de 30%.

Poderão ser adicionados opacificantes para absorver e/ou refletir certa luz e/ou energia de certos comprimentos de onda e poderão assim aumentar a estabilidade das formulações. Os opacificantes incluem, por exemplo, óxido de zinco ou dióxido de titânio e poderão estar presentes em quantidades de desde cerca de 0,5 até 2,5%. O dióxido de titânio é particularmente preferido. Estes compostos são bem conhecidos dos profissionais desta técnica.

Além disso, as formulações da invenção poderão conter outros componentes inertes tais como antioxidantes, conservantes ou estabilizadores de pH. Estes compostos são bem conhecidos na técnica de formulação. Antioxidantes tais como um alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ácido fumárico, ácido málico, ascorbato de sódio, metabissulfato de sódio, n-propilgalato, BHA (hidroxibutilanisole), BHT (hidroxibutiltolueno), monotioglicerol e semelhantes, poderão ser adicionados à presente formulação.

Os antioxidantes são geralmente adicionados à formulação em quantidades de desde cerca de 0,01 até cerca de 2,0%, com base no peso total da formulação, com cerca de 0,05 até cerca de 1,0% sendo especialmente preferido. Os conservantes, tais como os parabenos (metilparabeno e/ou propilparabeno) são adequadamente usados na formulação em quantidades que variam desde cerca de 0,01 até cerca de 2,0%, com cerca de 0,05 até cerca de 1,0% sendo especialmente preferido. Outros conservantes incluem o cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, ácido benzoico, álcool benzílico, bronopol, butilparabeno, cetrimida, cloroxidina, clorobutanol, clorocresol, cresol, etilparabeno, imidureia, metilparabeno, fenol, fenoxietanol, álcool feniletílico, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, sorbato de potássio, benzoato de sódio, propionato de sódio, ácido sórbico, timerosal, e semelhantes. Os intervalos preferidos para estes compostos incluem desde cerca de 0,01 até cerca de 5%.

Poderão ser adicionados corantes às formulações da invenção. Os corantes contemplados pela presente invenção são aqueles normalmente conhecidos na técnica. Corantes específicos incluem, por exemplo, agentes de coloração, uma laca de alumínio, caramelo, corante à base de óxido de ferro ou uma mistura de qualquer um dos precedentes. Especialmente preferidos são os corantes orgânicos e o dióxido de titânio. As gamas preferidas incluem desde cerca de 0,5% até cerca de 25%.

Os compostos que estabilizam o pH da formulação são também contemplados. De novo, tais compostos são bem conhecidos de um profissional na técnica, assim como o modo de utilizar estes compostos. Os sistemas de tamponação incluem, por exemplo, sistemas selecionados a partir do grupo que consiste em ácido acético/acetato, ácido málico/malato, ácido cítrico/ citrato, ácido tartárico/tartarato, ácido láctico/lactato, ácido fosfórico/fosfato, glicina/glicinato, tris, ácido glutâmico/glutamatos e carbonato de sódio. Os intervalos preferidos para o pH incluem desde cerca de 4 até cerca de 6,5.

As pastas da invenção poderão ser administradas a animais de sangue quente. Os animais de sangue quente incluem, por exemplo, todos os ruminantes, equinos, caninos, felinos e aves. Especialmente preferidos são pássaros, gado bovino, ovelhas, porcos, cães, gatos, cavalos e semelhantes. A quantidade de cada um dos compostos anti-helmínticos é bem conhecida para um profissional desta técnica. Quantidades preferidas de praziquantel incluem, por exemplo, desde cerca de 0,5 mg/kg até cerca de 7,5 mg/kg de peso corporal do animal, com um intervalo de desde cerca de 0,5 mg/kg até cerca de 2 mg/ kg ou 2,5 mg/kg de peso corporal, sendo especialmente preferido. Uma quantidade mais especialmente preferida é de cerca de 1,0 mg/kg de peso corporal do animal. Os intervalos preferidos para os compostos macrólidos anti-helmínticos incluem, por exemplo, desde cerca de 0,01 até cerca de 200 mg/kg de peso corporal do animal, com os intervalos de cerca de 0,1 até

cerca de 50 mg/kg e de cerca de 1 até cerca de 30 mg/kg, sendo especialmente preferidos.

As pastas homogêneas orais descritas poderão ser preparadas, por exemplo, por um processo que compreende:

- dissolver os pelo menos dois diferentes agentes anti-helmínticos, *e.g.*, o praziquantel ou pirantel e composto ou compostos anti-helmínticos de macrólido, no solvente; e

- adicionar o agente ou agentes espessantes e agitar até se formar uma pasta homogênea.

Os processos mais preferidos compreendem:

- dissolver os pelo menos dois agentes anti-helmínticos diferentes, *e.g.*, praziquantel ou pirantel, e composto ou compostos anti-helmíntico macrólido, e agente ou agentes de espessamento num solvente e formar uma solução espessa;

- arrefecer a solução espessa até uma temperatura inferior a cerca de 35 °C

- adicionar o agente modificador de viscosidade e agitar até se formar uma pasta homogênea ou

- dissolver os pelo menos dois agentes anti-helmínticos diferentes, *e.g.*, praziquantel ou pirantel e o composto ou compostos anti-helmíntico macrólido, o agente ou agentes de espessamento e pelo menos um composto selecionado a partir do grupo que consiste em um anti-

oxidante, um corante, um estabilizador de pH e/ou um conservante no solvente e formar uma solução espessa;

- arrefecer a solução até uma temperatura inferior a cerca de 35 °C; e

- adicionar o agente ou agentes modificador de viscosidade e agitar até se formar uma pasta homogénea.

Um processo preferido para preparar as composições veterinárias orais descritas compreende:

- dissolver os pelo menos dois agentes anti-helmínticos diferentes, e.g., praziquantel ou pirantel e pelo menos um composto ou compostos anti-helmíntico macrólido e o agente ou agentes de espessamento no solvente e formar uma solução espessa;

- adicionar o opacificante à solução espessa e misturar até o opacificante estar uniformemente disperso;

- arrefecer a solução espessa com o opacificante disperso uniformemente até uma temperatura inferior a cerca de 35 °C;

- adicionar o modificador de viscosidade e agitar até a composição veterinária oral estar formada.

As formulações veterinárias orais da invenção poderão ser utilizadas para tratar um número de infeções por ecto e endoparasitas. A determinação de um protocolo de tratamento para uma infeção de um parasita ou parasitas específico estaria bem incluída no nível de conhecimento de um profissional da técnica veterinária. Esta invenção

providencia adicionalmente um método para aumentar a biodisponibilidade de pelo menos dois agentes anti-helmínticos diferentes no animal.

A invenção será agora descrita adicionalmente por meio dos exemplos não limitantes seguintes.

EXEMPLOS

Exemplo de referência 1: Pasta Homogénea Veterinária Oral

Uma pasta homogénea veterinária oral, que tinha os seguintes componentes:

COMPONENTES	QUANTIDADE (% p/p)
Praziquantel	7,75
Ivermectina	1,55
Hidroxianisol butilado (BHA)	0,02
Amarelo-sol (FD & C Amarelo No. 6)	0,04
Dióxido de titânio	2,0
Hidroxipropilcelulose (HPC)	6,0
Óleo de rícino hidrogenado	4,0
Glicerol-formal estabilizado	QS AD 100

foi preparada pelo processo seguinte:

1. Adicionar algum ou todo do glicerol-formal estabilizado a uma mistura seguido pela adição de praziquantel, ivermectina e BHA. Os

- componentes são misturados até que estejam dissolvidos no glicerol-formal estabilizado.
2. Adicionar amarelo-sol à solução e misturar até à dissolução.
 3. Adicionar dióxido de titânio à solução e misturar até estar completamente disperso.
 4. Adicionar o glicerol-formal restante, se necessário.
 5. Adicionar HPC à solução e misturar a solução até se obter um solução viscosa homogénea.
 6. Arrefecer a solução até uma temperatura inferior a 35 °C.
 7. Uma vez que a solução esteja arrefecida até uma temperatura inferior a 35 °C, adicionar o óleo de rícino hidrogenado, enquanto se mistura, até que todo o óleo de rícino hidrogenado esteja misturado na solução; a temperatura da solução é mantida abaixo de 35 °C.
 8. Uma vez que tenha sido adicionado o óleo de rícino hidrogenado, aumentar a velocidade de agitação do misturador enquanto a mistura é aquecida.
 9. Misturar até que o produto seja uma pasta.

Exemplo 2: Uso de Experiências Concebidas Estatisticamente para Otimização da Formulação de um Semissólido

Uma percentagem inferior de componente ativo foi

desejada numa formulação em pasta com um aumento resultante na percentagem de solvente. Após a mudança de formulação ter sido implementada, observações relativas à separação de pasta levantaram preocupações sobre o processo de fabrico, estabilidade física e elegância do utilizador final. Para responder a estas preocupações, foram realizados estudos de otimização à escala laboratorial da formulação num esforço para eliminar ou reduzir a separação e os resultados estão resumidos abaixo.

Acredita-se que a estrutura da pasta formada a partir de ligações de hidrogénio entre o dióxido de silício coloidal e o polietilenoglicol (ver, *e.g.*, Raghavan *et al.*, Langmuir 2000, 16, 7920-7930). O principal objetivo deste exemplo foi testar o efeito dos seguintes fatores na estabilidade física (separação de fases) da formulação em pasta:

- (a) quantidade de dióxido de silício coloidal (Cab-O-Sil) a quer 4 ou 5%
- (b) tipo de carbonato de magnésio (leve ou Denso)
- (c) tipo de polietilenoglicol (PEG 300 ou PEG 400)
- (d) corte utilizado durante o fabrico (de cisalhamento elevado ou baixo)
- (e) temperatura da pasta durante o fabrico (25 °C ou 45 °C)

Um plano experimental estatístico foi utilizado

para providenciar efeitos principais e de interação dos fatores. O objetivo do plano experimental foi encontrar os parâmetros ótimos que resultariam num produto com separação de líquido mínima ou sem separação.

O plano experimental foi baseado em de dois fatores contínuos (quantidade de dióxido de silício coloidal e temperatura), a dois níveis e três fatores categóricos (tipo de carbonato de magnésio, tipo de PEG e a intensidade de corte) a dois níveis. A Tabela 1 descreve os fatores e os níveis que foram avaliados nas experiências.

A pasta produzida a partir de cada ensaio experimental foi submetida a uma tensão acelerada por centrifugação para forçar a separação do líquido a partir da pasta. Uma vez que o objetivo do plano experimental foi o de minimizar a separação de líquido sob condições normais de armazenamento, o peso do líquido separado foi considerado a resposta para cada ensaio experimental. O estado de tensão acelerada é necessário, porque em condições normais de armazenamento a pasta leva muito mais tempo a separar. É assumido que a estabilidade comparativa de diferentes pastas sob esta condição de teste acelerado será a mesma que quando está em condições de armazenamento normais. Foi avaliada apenas uma réplica para cada ensaio experimental e foi assumido que a variabilidade entre os ensaios é desprezável. Usando o software JMP® SAS, foi gerado um plano de triagem fatorial fracionário de 16 ensaios experimentais com ordem de ensaio aleatório (Tabela 1).

Este plano incluiu todos os efeitos principais e efeitos de interação de segunda ordem sem confusão.

Foi preparada uma solução mãe de componente ativo em triacetina. A 15 g de solução mãe de fármaco-triacetina, foi adicionado dióxido de titânio, carbonato de magnésio (leve ou denso), e 4% p/p ou 5% p/p de dióxido de silício coloidal utilizando um misturador Lightnin com um impulsor de tamanho adequado. A velocidade do misturador foi fixada quer a 300 rpm ou (baixo cisalhamento) ou 800 rpm (de alto cisalhamento) e o copo de precipitação foi colocado num banho de água circulante, quer mantida a 25 °C ou a 45 °C de acordo com os requisitos do ensaio experimental. Como um passo final, foram adicionados ao copo de precipitação a triacetina restante e o modificador de viscosidade (PEG 300 ou PEG 400), enquanto se mistura, de modo a fazer uma pasta de 50 g. A pasta foi removida do copo de precipitação e aproximadamente 8 gramas foram centrifugadas a 15 000 rpm durante 15 minutos e o líquido sobrenadante resultante foi Denso.

O peso do líquido de cada ensaio experimental está incluído juntamente com os diferentes parâmetros para cada ensaio. O peso médio do líquido é o fator de resposta. Os dados acima foram ajustados a um modelo de regressão múltipla que incluiu efeitos principais e interações de 2^a ordem.

Tabela 1: Plano das Experiências e seus resultados

Ensaio N°.	SiO ₂ coloidal % p/p	Tipo de MgCO ₃	Tipo de modificador da viscosidade	Intensidade de cisalhamento	Temp. (°C)	Peso de líquido, g		
						Tubo 1	Tubo 2	Média
1	4	Denso	PEG400	Baixa	45	3,0727	2,9635	3,018
2	5	Denso	PEG300	Baixa	45	2,4013	2,2292	2,315
3	4	Denso	PEG400	Elevada	25	3,1701	3,0601	3,115
4	5	Leve	PEG300	Baixa	25	1,8128	1,7567	1,785
5	5	Denso	PEG300	Elevada	25	1,7167	1,6695	1,693
6	5	Denso	PEG400	Baixa	25	1,6302	1,7079	1,669
7	5	Leve	PEG400	Elevada	25	1,8434	1,8817	1,863
8	4	Denso	PEG300	Baixa	25	2,8748	2,8450	2,860
9	5	Denso	PEG400	Elevada	45	1,8680	1,8740	1,871
10	4	Leve	PEG400	Baixa	25	2,9016	2,8292	2,865
11	5	Leve	PEG300	Elevada	45	1,7862	1,8679	1,827
12	4	Leve	PEG300	Elevada	25	2,7648	2,8402	2,803
13	4	Denso	PEG300	Elevada	45	2,8487	2,6880	2,768
14	5	Leve	PEG400	Baixa	45	1,9213	1,9697	1,946
15	4	Leve	PEG400	Elevada	45	3,0419	3,0740	3,058
16	4	Leve	PEG300	Baixa	45	3,0446	2,8130	2,929

Os gráficos de projeção são providenciados para cada um dos fatores variáveis, bem como para o modelo completo, como mostrado na FIG. 1. A intensidade do efeito é mostrada pelo declive da linha com ajuste central. Quanto maior for o declive (positivo ou negativo), maior será o efeito que a variável tem sobre a separação da pasta. A distância a partir de cada ponto até à linha de ajuste central é o erro que seria se a variável for retirada do modelo. As curvas de confiança no gráfico mostram se o efeito é significativo ou não. Se as curvas de confiança de

95% atravessam a linha de referência horizontal, então o efeito é significativo; se as curvas não cruzam, então não é significativo.

A partir dos gráficos da FIG. 1, é evidente que apenas a quantidade de dióxido coloidal na formulação é muito significativa e o efeito da temperatura é marginalmente significativo. Outras variáveis, i.e., $MgCO_3$ leve ou denso, PEG 300 ou PEG 400, ou de alto ou de baixo cisalhamento não são significativos. Os efeitos de interação para estas outras variáveis não são mostrados.

O perfil de predição mostrado nos gráficos da FIG. 2 prevê vestígios iônicos para cada variável X. A importância de uma variável pode ser avaliada em certa medida pelo grau de inclinação da linha de predição. Parece que a quantidade de dióxido de silício coloidal tem um efeito máximo sobre a separação de líquido. O perfil previsto é uma ferramenta útil no cálculo de diferentes cenários que são de interesse do modelo previsto.

A função de desejabilidade é ajustada para minimizar o fator de resposta. Por outras palavras, a função de desejabilidade quando maximizada calcula os parâmetros para as variáveis de modo a que a formulação prevista produza menor quantidade de separação de fases. A tabela seguinte providencia os parâmetros para as variáveis quando a função de desejabilidade é maximizada.

A formulação prevista para a quantidade mínima de separação de fases é mostrada na Tabela 2.

Tabela 2: Formulação prevista

Fator variável	Valor desejado
Dióxido de silício coloidal	5% p/p
MgCO ₃	Leve
Modificador de Viscosidade	PEG400
Cisalhamento	Baixo
Temperatura	25 °C

Foi evidente a partir das experiências realizadas e da análise dos dados que o aumento da concentração de dióxido de silício coloidal de 4 até 5% irá providenciar a menor separação de fase. A conclusão foi alcançada através de uma análise de dados a partir de um plano experimental que utilizou o número mínimo de ensaios experimentais. Esta mesma análise também previu uma formulação que irá possuir o mínimo de separação com base nas variáveis avaliadas.

Lisboa, 19 de fevereiro de 2015

REIVINDICAÇÕES

1. Uma formulação de pasta farmacêutica ou veterinária que compreende:

- (a) uma quantidade eficaz de um agente terapêutico,
- (b) uma sílica pirogenada, em que a sílica pirogenada é dióxido de silício coloidal numa concentração de 5% p/p na formulação de pasta farmacêutica ou veterinária,
- (c) um modificador de viscosidade, em que o modificador de viscosidade é PEG 400,
- (d) um absorvente, em que o absorvente é carbonato de magnésio.

2. A pasta farmacêutica ou veterinária de acordo com a reivindicação 1, em que o carbonato de magnésio é um carbonato de magnésio leve.

3. A pasta farmacêutica ou veterinária da reivindicação 1 em que o agente terapêutico é selecionado a partir do grupo que consiste em avermectinas, milbemicinas, ácido nordulispórico e seus derivados, estrogénios, progestinas, androgénios, derivados de metilpiridilo substituído, fenilpirazoles, inibidores de COX-2 ou derivados de 2-(2-benzimidazolil)pirimidina.

4. A pasta farmacêutica ou veterinária da reivindicação 1, em que o agente terapêutico compreende praziquantel e ivermectina.

5. A pasta farmacêutica ou veterinária da reivindicação 4, em que o agente terapêutico compreende praziquantel dissolvido e ivermectina dissolvida.

6. A pasta farmacêutica ou veterinária da reivindicação 1 que compreende adicionalmente um veículo.

7. A pasta farmacêutica ou veterinária da reivindicação 6 em que o veículo é uma triacetina, um monoglicérido, um diglicérido, ou um triglicérido.

8. A pasta farmacêutica ou veterinária da reivindicação 7 em que o veículo é uma triacetina.

9. A pasta farmacêutica ou veterinária da reivindicação 1, que compreende adicionalmente um corante, estabilizador, tensioativo ou conservante.

10. Um método para preparar uma formulação de pasta farmacêutica ou veterinária de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 8, cujo referido método compreende:

dissolver ou dispersar o agente terapêutico num veículo através de mistura,
adicionar a sílica pirogenada e o absorvente ao veículo que contém o agente terapêutico dissolvido,

misturar a sílica pirogenada, absorvente e veículo contendo o agente terapêutico dissolvido a baixo cisalhamento, manter a temperatura a cerca de 25 °C até que a sílica e o absorvente estejam dispersos no veículo e adicionar o modificador de viscosidade ao intermediário com mistura para produzir uma formulação de pasta farmacêutica ou veterinária uniforme.

11. O método da reivindicação 10, em que a mistura a baixo cisalhamento é de 300 rpm.

Lisboa, 19 de fevereiro de 2015

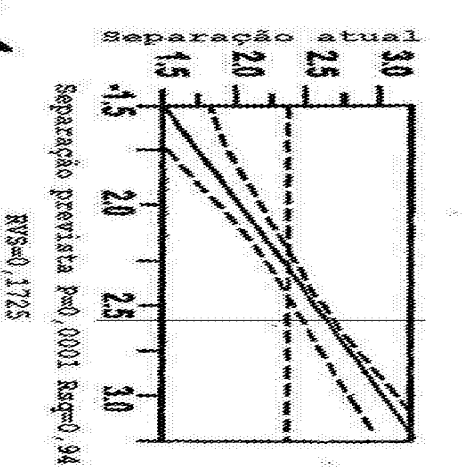
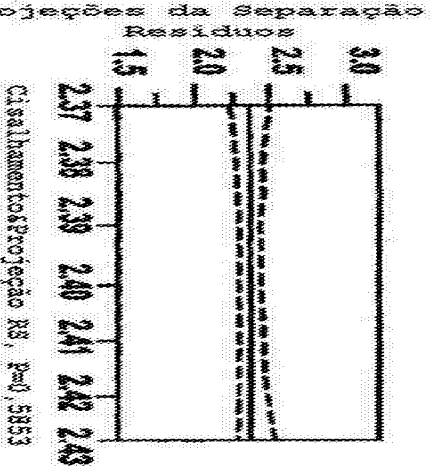
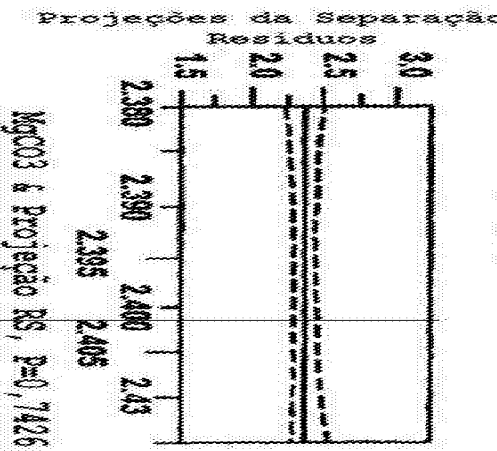
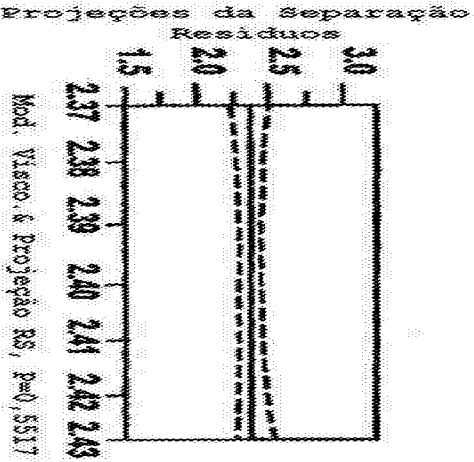
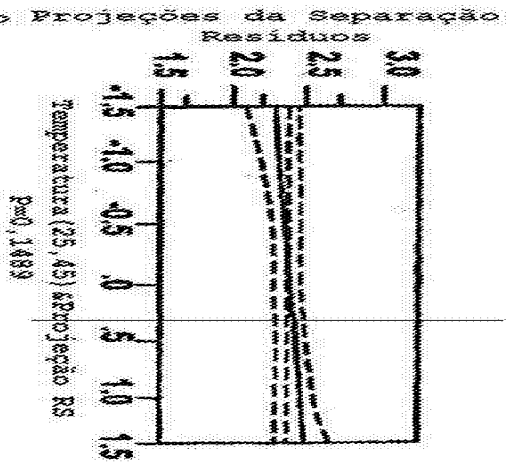
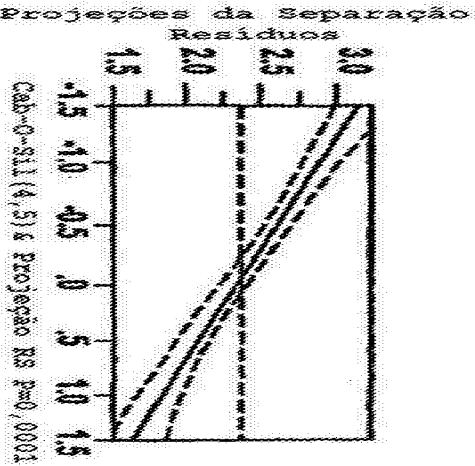


Fig. 1

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- US 50474100 A
- US 6787342 B
- US 08348905 B
- US 6239112 B
- US 09112690 B
- US 5958888 A
- US 09152775 B
- US 6174540 B
- US 3993682 A
- US 4032855 A
- US 4310519 A, Albers-Schonberg
- US 4199569 A, Chabala
- US 3950360 A, Aoki
- US 5077308 A
- US 4858657 A
- US 4963582 A
- US 4855317 A
- US 4871719 A
- US 4874749 A
- US 4427663 A
- US 5055596 A
- US 4973711 A
- US 4978677 A
- US 4920148 A
- US 6207179 B
- US 5824653 A
- US 4001441 A
- US 6165987 A, Harvey
- US 6340672 B, Mihalik
- US 4468390 A, Kitano
- US 3502661 A
- US 5089490 A
- EP 214738 A
- EP 667054 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- Ivermectin and Abamectin. Springer-Verlag, 1989
- **RAGHAVAN et al.** *Langmuir*, 2000, vol. 16, 7920-7930
- The Merck Index. Merck & Co., Inc, 1996