



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0904401-9 A2**

(22) Data de Depósito: 07/10/2009
(43) Data da Publicação: 15/03/2011
(RPI 2097)



* B R P I 0 9 0 4 4 0 1 A 2 *

(51) *Int.Cl.:*

A61K 47/44

A61K 31/365

A61K 31/7048

A61K 31/4168

A61K 31/4188

A61P 33/00

(54) Título: **FORMULAÇÃO PARA DISTRIBUIÇÃO ORAL**

(30) Prioridade Unionista: 08/10/2008 NZ 571920

(73) Titular(es): Bomac Research Limited

(72) Inventor(es): Fadil Al Alawi

(57) Resumo: FORMULAÇÃO PARA DISTRIBUIÇÃO ORAL. A presente Invenção destina-se a formulação de poção oral incluindo uma mistura de: pelo menos um composto do tipo lactona macrocíclica lipofílica em combinação com; pelo menos um composto antihelmíntico hidrofílico; caracterizada pelo fato de que o composto ou compostos do tipo lactona macrocíclica lipofílica são misturados com óleo, onde o óleo é caracterizado por incluir ácido ricinoleico.

PI0904401-9

Relatório Descritivo da Patente de Invenção
"FORMULAÇÃO PARA DISTRIBUIÇÃO ORAL"

CAMPO TÉCNICO

A invenção refere-se a uma formulação para
5 distribuição oral. Mais especificamente, a invenção
refere-se a uma formulação que inclui um agente
anti-helmíntico estabilizado para uso em
formulações orais.

TÉCNICA ANTERIOR

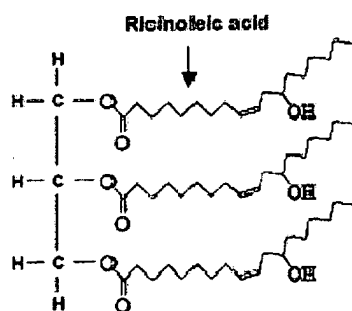
10 A estabilização e o fornecimento de
combinações de agentes anti-helmínticos para
administração oral já foram consideradas na técnica
anterior. Uma ampla variedade de vantagens podem
ser obtidas por tais combinações e estas estão
15 discutidas em relatórios de patente da técnica
anterior incluindo as patentes WO 00/74489 e WO
02/09764, aqui incorporadas a título de referência.

Em particular, a patente WO 00/74489 (NuFarm
Ltd) descreve a estabilização de um agente
20 lipofílico (tal como abamectina) em uma fase
líquida orgânica tal como óleo. O relatório
descreve que uma fase aquosa contendo levamisol
pode ser então adicionada à fase orgânica sem perda
de estabilidade. Os agentes lipofílicos na fase
25 orgânica são descritos como sendo partículas ou
glóbulos líquidos suspendidos na fase aquosa.

A patente WO 02/09764 (Byron Bassett Ltd)
ensina uma formulação contendo um agente
hidrofílico (incluindo levamisol) junto com um
30 agente lipofílico (incluindo vários compostos do
tipo lactona macrocíclica). A formulação é uma
microemulsão e o agente lipofílico é carregado no
óleo que é suspenso na solução de agente
hidrofílico.

Exemplos importantes nas formulações acima usam óleos de gergelim, soja ou canola como substâncias carreadoras preferidas para o agente ou agentes lipofílicos. Deve ser apreciado que esses 5 óleos são óleos simples que, segundo a experiência dos inventores, não solubilizam compostos anti-helmínticos pobremente solúveis inclusive a abamectina. A técnica anterior resolve o problema da insolubilidade por meio da inclusão de 10 cossolventes tais como álcool benzílico e uma fase orgânica volumosa (1-60% p/v).

Óleos tais como óleo de rícino não são contemplados. O óleo de rícino é um óleo graxo extraído das sementes de mamona. O óleo de rícino é 15 extraordinário pelo fato de consistir quase totalmente (90%) no ácido ricinoleico de triglicerídeos insaturados incomuns. Sua estrutura química está mostrada abaixo:



Hidróxi ácidos graxos tais como ácidos 20 ricinoleicos são raramente encontrados em óleos naturais e nenhum outro óleo natural tem o mesmo grau de pureza que o óleo de rícino em termos de grupos acil.

O ácido ricinoleico também é eficaz para 25 prevenir o crescimento de numerosas espécies de vírus, bactérias, leveduras e mofos. Ele também é

atóxico, biodegradável e renovável o que o torna uma substância carreadora útil.

A patente WO 00/74489 (NuFarm Ltd) descreve vários óleos que podem ser usados (particularmente 5 os óleos de soja e de canola) mas não ensina o uso de óleo de rícino nem reconhece os extraordinários atributos deste óleo.

A patente WO 02/09764 (Byron Bassett Ltd) ensina o uso de vários óleos e (de passagem) 10 menciona o uso de óleo de rícino. Apesar de o óleo de rícino ser mencionado, não são oferecidos exemplos mostrando o uso do óleo de rícino nem qualquer ensinamento sobre o uso do óleo de rícino para obter uma estabilidade melhorada.

15 A patente NZ534704 (Norbrook) ensina o uso de vários sistemas de solventes incluindo glicerol formal, polietileno glicol e/ou propileno glicol para ajudar a estabilizar e a distribuir misturas de avermectinas e milbemicinas.

20 A obtenção de uma formulação altamente estável é desejável bem como o cumprimento de outras exigências de formulação tais como eficácia de distribuição, prevenção de efeitos colaterais e assim por diante. Deve portanto ser apreciado que 25 seria desejável ter uma formulação que satisfaça todos esses fatores e aumente a estabilidade em relação àquelas já conhecidas.

Constitui um objetivo da presente invenção resolver os problemas acima ou pelo menos oferecer 30 ao público uma escolha útil.

Todas as referências, inclusive quaisquer patentes ou pedidos de patente mencionados neste relatório estão aqui incorporadas a título de referência. Nenhuma das referências é reconhecida

como técnica anterior. A discussão das referências estabelece aquilo em que os autores acreditam e as requerentes se reservam o direito de contestar a exatidão e a pertinência dos documentos citados. 5 Será nitidamente entendido que, embora inúmeras publicações da técnica anterior sejam mencionadas neste relatório, essa referência não constitui o reconhecimento de qualquer um desses documentos façam parte do conhecimento geral comum na técnica, 10 seja na Nova Zelândia ou em qualquer outro país.

Reconhecemos que ao termo 'compreender' pode, de acordo com a jurisdição, ser atribuído um significado exclusivo ou um significado inclusivo. Para os efeitos deste relatório, e a menos que de 15 outra especificado, o termo 'compreender' terá um significado inclusivo - i.e., será considerado que ele inclui não somente os componentes listados a que ele se refere, mas também outros componentes ou elementos não especificados. Esta premissa também 20 pode ser usada quando o termo 'compreendido' ou 'compreendendo' é usado em relação a uma ou mais etapas em um método ou processo.

Outros aspectos e vantagens da presente invenção tornar-se-ão aparentes a partir da 25 descrição a seguir que é dada somente a título de exemplo.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

A invenção refere-se amplamente à capacidade das surpreendentes e melhoradas estabilidade e 30 solubilidade em soluções aquosas de um agente macrocíclico lipofílico quando misturado com óleo que inclui ácido ricinoleico.

De acordo com um aspecto da presente invenção oferecemos uma formulação de poção oral incluindo

uma mistura de:

(a) pelo menos um composto do tipo lactona macrocíclica lipofílica em combinação com;

(b) pelo menos um composto anti-helmíntico
5 hidrofílico;

caracterizada pelo fato de que o composto ou compostos do tipo lactona macrocíclica lipofílica são misturados com óleo, onde o óleo é caracterizado por incluir ácido ricinoleico.

10 De acordo com um outro aspecto da presente invenção oferecemos um método para estabilizar e solubilizar pelo menos um composto do tipo lactona macrocíclica lipofílica em uma solução aquosa pelas etapas de:

15 (a) misturar o composto ou compostos do tipo lactona macrocíclica lipofílica com um óleo onde o óleo é caracterizado por incluir ácido ricinoleico;

(b) suspender a mistura da etapa (a) em uma solução aquosa.

20 De acordo com um outro aspecto da presente invenção oferecemos uma formulação contendo pelo menos um composto do tipo lactona macrocíclica lipofílica estabilizado e solubilizado produzido pelo método substancialmente como descrito acima.

25 De acordo com um outro aspecto da presente invenção oferecemos um método para a produção de uma formulação de poção oral incluindo uma mistura de pelo menos um composto do tipo lactona macrocíclica lipofílica em combinação com pelo
30 menos um composto anti-helmíntico hidrofílico pelas etapas de:

(a) misturar o composto ou compostos do tipo lactona macrocíclica lipofílica com um óleo onde o óleo é caracterizado por incluir ácido ricinoleico;

(b) suspender a mistura da etapa (a) em uma solução aquosa incluindo pelo menos um composto anti-helmíntico hidrofílico.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção oferecemos uma formulação de poção oral incluindo uma mistura de pelo menos um composto do tipo lactona macrocíclica lipofílica em combinação com pelo menos um composto anti-helmíntico hidrofílico produzido pelo método substancialmente 10 como descrito acima.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção oferecemos um método para tratar um animal não humano de uma infestação parasitária pela etapa de administrar ao animal com necessidade da mesma a 15 formulação de poção oral substancialmente como descrito acima.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção oferecemos o uso de uma formulação substancialmente como descrita acima na produção de 20 um medicamento para o tratamento de uma infestação parasitária em um animal.

Os inventores descobriram que quando dissolvidos em óleo de rícino ou em óleo com química similar, agentes macrocíclicos normalmente 25 insolúveis e lipofílicos podem ser estabilizados e, então, podem ser misturados com soluções aquosas e outros agentes ativos hidrofílicos. A estabilidade obtida pelo uso de óleo de rícino ou óleos similares também é maior que aquela esperada e 30 ainda satisfaz outras exigências de formulação tais como eficácia de distribuição. Além disso, não é necessário adicionar outros cossolventes para obter os efeitos desejados como nos métodos da técnica anterior.

De preferência, a formulação é estável quando armazenada por um período de tempo de pelo menos 12 meses em condições de temperatura e umidade ambientes. Para efeitos deste relatório, o termo 5 'estável' refere-se à estabilidade química por pelo menos 12 meses (por exemplo dentro da validade do produto) do agente ativo quando armazenado a uma temperatura 25°C ou menos e à umidade ambiente e de uma estabilidade física aceitável de modo que a 10 composição seja substancialmente homogênea. Como a maioria das formulações orais, os ativos e excipientes suspensos podem sedimentar quando armazenados por um certo período de tempo mas a formulação da presente invenção pode ser facilmente 15 ressuspensa antes do uso. Além disso, o termo estável refere-se à formulação que permanece a um pH, uma viscosidade e uma densidade estacionários mantendo assim as propriedades desejadas para aplicação da poção oral.

20 O inventor entende que o composto ou compostos do tipo lactona macrocíclica lipofílica misturados com o óleo são suspensos no composto anti-helmíntico hidrofílico. O inventor entende ainda que o óleo que solubiliza o agente lipofílico 25 dissolve o agente nas micelas do composto oleoso e portanto 'isola' o agente lipofílico do meio ambiente.

Como deve ser apreciado pelos especialistas na técnica, uma vantagem essencial da formulação da 30 presente invenção é que os agentes lipofílicos ou pouco solúveis podem ser misturados com agentes hidrofílicos para formar formulações combinadas. Sem dissolução, o agente lipofílico não se mistura

com o agente hidrofílico ou a mistura dos dois pode resultar em reações indesejadas ou degradação na atividade do agente.

De preferência, o óleo contém aproximadamente 5 90% de ácido ricinoleico. Mais preferivelmente, o óleo é óleo de rícino. Nas modalidades preferidas, o óleo de rícino usado para dissolver um agente lipofílico caracteriza-se por ser relativamente viscoso e ter uma gravidade específica alta em 10 comparação com a maioria dos óleos. Em particular, o óleo de rícino é rico em ácido ricinoleico. Deve ser apreciado que, embora o óleo de rícino seja um óleo particularmente preferido, variantes sintéticas com propriedades similares ao óleo de 15 rícino também podem ser usadas sem se afastar do escopo da invenção.

Considera-se que a estrutura extraordinária do óleo de rícino possa ajudar a produzir a estabilidade aumentada observada. Mais 20 especificamente, o inventor entende que as ligações éster, as ligações duplas, e os grupos hidroxil no óleo de rícino ajudam a solubilizar o agente ou agentes lipofílicos. Nesta invenção, a notável estrutura química desse óleo é eficaz na 25 estabilização do agente lipofílico e permite que ele seja misturado com soluções hidrofílicas uma vez estabilizado.

De preferência, a formulação inclui o óleo em uma proporção inferior a 1% p/v da formulação 30 acabada. Deve ser apreciado pelos especialistas na técnica que esta é uma quantidade baixa de fase orgânica para obter os efeitos desejados. Em contraste os produtos da técnica anterior usam mais de 1% p/v de fase orgânica e requerem o uso de

cossolventes.

De preferência, o composto ou compostos do tipo lactona macrocíclica lipofílica são um composto ou compostos de avermectina. Mais 5 preferivelmente, o composto ou compostos do tipo lactona macrocíclica lipofílica são selecionados de: abamectina, ivermectina, e combinações das mesmas.

De preferência, o agente ou agentes 10 hidrofílicos nos quais os agentes lipofílicos dissolvidos podem ser dispersados usando a formulação da invenção incluem imidazotiazóis tais como levamisol HCl.

De preferência, outros agentes anti- 15 helmínticos também podem ser incluídos no composto anti-helmíntico hidrofílico. Nas modalidades preferidas os outros agentes anti-helmínticos são selecionados de: benzimidazóis substituídos ou não-substituídos, closantel, praziquantel, e 20 combinações dos mesmos. De preferência, esses agentes são suspensos na solução aquosa contendo o composto anti-helmíntico hidrofílico.

De preferência, o composto ou compostos do tipo lactona macrocíclica lipofílica e o composto 25 ou compostos anti-helmínticos hidrofílicos na formulação são incluídos a uma dose suficiente para: prevenir o crescimento de parasitas; reduzir o número de parasitas; eliminar parasitas; eliminar larvas de parasitas ingeridas; reduzir a quantidade 30 de larvas de parasitas ingeridas; e combinações das mesmas.

Nas modalidades preferidas, a lactona macrocíclica lipofílica é incluída na formulação a uma proporção de aproximadamente 0,05% a 0,2% p/v.

Nas modalidades preferidas, o composto ou compostos anti-helmínticos hidrofílicos estão incluídos na formulação a uma proporção de aproximadamente 2% a 5% p/v.

5 Exemplos específicos são agora oferecidos com base na descrição acima.

Em uma modalidade, a formulação é uma poção oral incluindo abamectina dissolvida em óleo de rícino e suspendida em uma solução aquosa contendo 10 levamisol HCl.

Em uma outra modalidade, a formulação é uma poção oral incluindo abamectina dissolvida em óleo de rícino e suspendida em uma solução aquosa contendo levamisol HCl junto com oxfendazol 15 suspendido.

Em uma outra modalidade, a formulação é uma poção oral incluindo uma combinação de abamectina dissolvida em óleo de rícino e suspendida em uma solução aquosa contendo levamisol HCl junto com 20 praziquantel e albendazol suspendidos.

Em uma outra modalidade, a formulação é uma poção oral incluindo uma combinação de abamectina dissolvida em óleo de rícino e suspendida em uma solução aquosa contendo levamisol HCl com closantel 25 e albendazol.

Em uma outra modalidade, a formulação é uma poção oral incluindo uma combinação de ivermectina dissolvida em óleo de rícino e suspendida em uma solução aquosa contendo levamisol HCl junto com 30 praziquantel e albendazol suspendidos.

Os especialistas na técnica devem ainda apreciar que a produção de uma formulação dessa natureza é particularmente desafiadora. Além da natureza lipofílica versus hidrofílica de tais

combinações, os diferentes agentes podem requerer faixas de pH muito diferentes para se manterem estáveis. A presente invenção resolve esses desafios em relação ao pH.

5 Como um exemplo, para uma combinação de abamectina e levamisol HCl, o levamisol HCl é hidrofílico e para melhor estabilidade ele fica em uma solução aquosa a um pH entre 4,0 e 4,5. Ao contrário, a abamectina é estável em níveis mais
10 altos de pH (aproximadamente 6,8). Dissolvendo-se a abamectina da maneira descrita acima, a abamectina fica 'protegida' ou 'isolada' do meio aquoso de pH baixo pelo óleo de rícino que carrega a abamectina.

Nas modalidades preferidas, o agente
15 dissolvido é formulado para administração oral a um animal.

Para ajudar a formar uma suspensão adequada para administração oral a um animal, agentes espessantes ou agentes de viscosidade podem ser
20 usados. Em uma modalidade, o agente ou agentes incluem polissacarídeos. Exemplos específicos incluem goma xantana e polímeros de carboximetilcelulose.

Goma xantana é um material que pode produzir
25 um grande aumento na viscosidade de uma solução líquida por meio da adição de uma quantidade muito pequena de goma da ordem de alguns por cento. Xantana em particular é uma goma muito estável em uma ampla faixa de temperaturas e pH, e é aceita
30 para uso em aplicações alimentícias e farmacêuticas.

Carboximetilcelulose, e em particular, Cellogen™ é um tipo de polímero de alta pureza usado por exemplo na fabricação de cremes dentais

para dispersar e intumescer os ingredientes em formulações tais como creme dental e portanto formam uma fase viscosa. A fase viscosa impede a separação da água dos diferentes componentes no
5 creme dental e melhora a estabilidade ao armazenamento. A carboximetilcelulose também auxilia na dispersão quando da administração.

Outros agentes espessantes incluem polivinil pirrolidona (PVP) e dióxido de silício coloidal que
10 nesse caso também agem como agentes dispersantes.

Em outras modalidades, a formulação pode incluir soluções para ajuste do pH e tampões conhecidos na técnica para ajustar o pH da solução aquosa em um nível que seja compatível com os
15 agentes na fase aquosa. Em uma modalidade, os agentes para ajuste do pH incluem ácido cítrico e/ou hidróxido de sódio.

Outros agentes também podem ser adicionados à formulação e estes incluem preservativos, agentes
20 umectantes, solubilizantes e outras substâncias carreadoras inertes. Exemplos incluem metil parabeno, propil parabeno, e polioxietileno sorbitan ésteres tais como polisorbato 80 e sorbitol.

25 Outros agentes além dos agentes anti-helmínticos também são considerados para serem adicionados à formulação. Por exemplo, em aplicações rurais, outros nutrientes tais como minerais de traço podem ser adicionados à
30 formulação para permitir que o animal seja medicado com pesticidas mas também para melhorar a nutrição do animal.

Em uma modalidade a suplementação mineral pode ser incluída na formulação para oferecer uma

fonte de cobalto, cobre, iodo, selênio e zinco.

Pela descrição acima deve ser apreciado que oferecemos uma formulação para distribuição de um ou mais agentes do tipo lactona macrocíclica lipofílica em uma forma estável e aquosa. A formulação apresenta a vantagem de pode ser ainda formulada para distribuição oral aquosa que é mais 'biossustentável' e causa menos efeitos colaterais potenciais quando administrada. Também, como a lactona macrocíclica lipofílica estabilizada pode ser misturada com soluções aquosas, outros agentes hidrofílicos solúveis em fases aquosas também podem ser coadministrados na mesma formulação. Isto tanto aumenta a eficácia do produto (vários espectros de parasita podem ser atacados em uma dose) como também poupa trabalho em termos de não precisar aplicar duas ou mais vezes produtos diferentes. Finalmente, o método aumenta a estabilidade do agente lipofílico em faixas de pH fora daquelas normalmente usadas para manter o agente lipofílico estável, com base nos óleos tradicionais usados em tais formulações.

MELHORES MODOS DE REALIZAÇÃO DA INVENÇÃO

A seguir são dados exemplos mostrando várias modalidades da presente invenção e sua respectiva estabilidade medida em termos de níveis dos ativos, pH, densidade e viscosidade.

EXEMPLO 1

Esta formulação refere-se a uma poção oral combinada contendo os agentes ativos abamectina e levamisol junto com uma mistura de suplemento mineral. Esta formulação é uma formulação destinada a ser usada para administração a carneiros.

As composições usadas neste exemplo estão

mostradas na Tabela 1.

TABELA 1

	Quantidade aproximada
<i>Agentes ativos:</i>	
Abamectina	1 g/l
Levamisol HCl	42g/l
<i>Elementos de traço:</i>	
Edetato de cobalto	equivalente a 2,2g/l de cobalto
Edetato de cobre	equivalente a 2,5g/l de cobre
Diiodidrato de etileno diamina (EDDI)	equivalente a 0,76g/l de iodo
Edetato de zinco	equivalente a 1,25g/l de zinco
Selenato de sódio	equivalente a 0,5g/l de selênio
<i>Carreadores:</i>	
Óleo de rícino	6,5g/L
Ácido cítrico	20g/L
Metil parabeno	2g/L
Polisorbato 80 / Tween 80	20g/L
Propileno glicol	5g/L
Propil parabeno	0,4g/L
Hidróxido de sódio	5,2g/L
dióxido de silício coloidal	10g/L
Goma xantana	2g/L
Água	q.s.

A formulação é preparada pelas seguintes etapas:

- 5 1. Carregar a água desionizada.
2. Dispersar a goma xantana em propileno glicol e adicionar à massa.
3. Adicionar e dissolver o levamisol HCl na massa.
- 10 4. Dissolver a abamectina por aquecimento do óleo de rícino até 100°C, dissolver a abamectina no óleo e resfriar para a temperatura ambiente e

adicionar à massa.

5. Dissolver o metil parabeno e o propil parabeno em polisorbato 80 e adicionar à massa.

6. Dissolver o ácido cítrico e os elementos 5 de traço em água e adicionar à massa.

7. Adicionar a sílica Wacker à massa.

8. Homogeneizar a solução em massa resultante.

9. Dissolver o hidróxido de sódio em água e 10 ajustar o pH da massa em 4,1-4,4 usando a solução de hidróxido de sódio.

10. Completar o volume com água.

A formulação acima inclui abamectina estabilizada dissolvida em uma base de óleo de 15 rícino que é então combinada com uma solução de levamisol HCl.

A Tabela 2 abaixo mostra a estabilidade da 20 formulação acima durante um período de 12 meses quando armazenada a 25°C e 60% de umidade relativa. Como pode ser visto, foram observadas alterações mínimas na concentração de agente ativo, no pH, na densidade e na viscosidade.

TABELA 2

	Especifi cação	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Levam isol HCl	4,00- 4,60 %p/v por HPLC	4,5	4,38	4,30	4,34	4,32
Abame ctina	0,090- 0,120 %p/v por HPLC	0,103	0,098	0,107	0,108	0,100
pH	3,8-4,4 @ 20°C	3,8	4,0	4,0	3,9	4,1
Densi dade	1,050- 1,090 @	1,052	1,054	1,055	1,057	1,055

apare nte	20°C					
Visco sidad e	Não mais que 100 segundos @ 20°C usando um copo Ford # 4	15 seg	15 seg	15 seg	15 seg	14 seg

EXEMPLO 2

Esta formulação refere-se a uma poção oral combinada contendo os agentes ativos oxfendazol, levamisol e abamectina junto com uma mistura de 5 suplemento mineral. As composições usadas neste exemplo estão mostradas na Tabela 3.

TABELA 3

	<i>Quantidade aproximada</i>
<i>Agentes ativos:</i>	
Oxfendazol (micronised)	22,65g/l
Levamisol HCL	40g/l
Abamectina	1 g/l
<i>Elementos de traço:</i>	
Edetato de cobalto	equivalente a 2,2g/l de cobalto
Edetato de cobre	equivalente a 2,5g/l de cobre
Diiodidrato de etileno diamina (EDDI)	equivalente a 0,76g/l de iodo
Edetato de zinco	equivalente a 1,25g/l de zinco
Selenato de sódio	equivalente a 0,5g/l de selênio
<i>Carreadores:</i>	
Óleo de rícino	7,5g/l
goma xantana	1,5g/l
Ácido cítrico	40g/l
Metil parabeno	2g/l
Polisorbato 80	20g/l
Povidone K25 (Plasdone K25)	40g/l
Propil parabeno	0,40g/l
Hidróxido de sódio	12g/l

dióxido de silício coloidal	10g/l
Água	q.s. para 1L

A formulação é preparada pelas seguintes etapas:

1. Carregar a água desionizada. Adicionar e dissolver a plasdone K25 com misturação.
- 5 2. Dissolver o metil parabeno e o propil parabeno em polisorbato 80. Dispersar a goma xantana e adicionar à massa.
3. Adicionar e dissolver o levamisol HCl na massa.
- 10 4. Suspender o oxfendazol na massa
5. Dissolver a abamectina por aquecimento do óleo de rícino até 100°C, dissolver a abamectina no óleo e resfriar para a temperatura ambiente e adicionar à massa.
- 15 6. Dissolver o ácido cítrico e os elementos de traço em água e adicionar à massa.
7. Adicionar a sílica Wacker à massa.
8. Homogeneizar a solução em massa resultante.
- 20 9. Dissolver o hidróxido de sódio em água e ajustar o pH da massa em 4,1 a 4,4 usando a solução de hidróxido de sódio.
10. Completar o volume com água.

A formulação acima inclui abamectina estabilizada dissolvida em uma base de óleo de rícino que é então combinada com uma solução de levamisol HCl contendo oxfendazol suspenso.

A Tabela 4 abaixo mostra a estabilidade durante um período de 12 meses para a formulação de levamisol, abamectina e oxfendazol descrita acima quando armazenada a 25°C e 60% de umidade relativa.

Como pode ser visto, foram observadas alterações mínimas na concentração de agente ativo, no pH, na densidade e na viscosidade.

TABELA 4

	Especificação	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Levamisol HCl	3,60-4,60 %p/v por HPLC	4,16	4,08	3,93	4,06	3,92
Abamectina	0,0900-0,115 %p/v por HPLC	0,105	0,103	0,104	0,109	0,104
Oxfendazol	2,03-2,49 %p/v por HPLC	2,30	2,24	2,17	2,28	2,17
pH	4,0-4,5 @ 20°C	4,1	4,0	4,0	4,0	4,0
Densidade aparente	1,085-1,115 @ 20°C	1,079	1,078	1,076	1,083	1,081
Viscosidade	Não mais que 100 segundos @ 20°C usando um copo Ford # 4	17 seg	16 seg	15 seg	16 seg	15 seg

5

EXEMPLO 3

Esta formulação refere-se a uma poção oral combinada contendo os agentes ativos praziquantel, albendazol, levamisol e abamectina junto com uma mistura de suplemento mineral. As composições usadas neste exemplo estão mostradas na Tabela 5.

10

TABELA 5

	Quantidade aproximada
Agentes ativos:	
Praziquantel	19g/l
Albendazol	25g/l
Levamisol HCl	40g/l
Abamectina	1g/l

<i>Elementos de traço:</i>	
Edetato de cobalto	equivalente a 2,2g/l de cobalto
Edetato de cobre	equivalente a 2,5g/l de cobre
Diiodidrato de etileno diamina (EDDI)	equivalente a 0,76g/l de iodo
Edetato de zinco	equivalente a 1,25g/l de zinco
Selenato de sódio	equivalente a 0,5g/l de selênio
<i>Carreadores:</i>	
goma xantana	1,5g/l
Óleo de rícino	6,2g/l
Metil parabeno	2g/l
Propil parabeno	0,4g/l
Polisorbato 80	20g/l
dióxido de silício coloidal	10g/l
Povidone K25 / Plasdone K25	40g/l
Hidróxido de sódio	12g/l
Sorbitol	40g/l
Ácido cítrico	40g/l
Água	q.s.

A formulação é preparada pelas seguintes etapas:

1. Carregar a água desionizada. Adicionar e dissolver a plasdone K25 com misturação.
- 5 2. Dissolver o metil parabeno e o propil parabeno em polisorbato 80. Dispersar a goma xantana e adicionar à massa.
3. Adicionar e dissolver o levamisol HCl na massa.
- 10 4. Adicionar o sorbitol à massa.
5. Suspende o praziquantel e o albendazol na massa.
6. Dissolver a abamectina por aquecimento do óleo de rícino até 100°C, dissolver a abamectina no

óleo e resfriar para a temperatura ambiente e adicionar à massa.

7. Dissolver o ácido cítrico e os elementos de traço em água e adicionar à massa.

5 8. Adicionar a sílica Wacker à massa.

9. Adicionar a plasdone K25 à massa.

10. Dissolver o hidróxido de sódio em água e ajustar o pH da massa em 4,0-4,4 usando a solução de hidróxido de sódio.

10 11. Completar o volume com água.

A formulação acima inclui abamectina estabilizada dissolvida em uma base de óleo de rícino que é então combinada com uma solução de levamisol HCl contendo albendazol e praziquantel 15 suspensos.

A Tabela 6 abaixo mostra a estabilidade durante um período de 12 meses para a formulação de levamisol, abamectina, albendazol e praziquantel 20 relativa. Como pode ser visto, foram observadas alterações mínimas na concentração de agente ativo, no pH, na densidade e na viscosidade.

TABELA 6

	Especif icação	Inic ial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Levamis ol HCl	3,60- 4,60 %p/v por HPLC	4,40	4,59	4,51	4,38	4,19
Albenda zol	2,25- 2,80 %p/v por HPLC	2,68	2,63	2,65	2,69	2,51
Praziqu antel	1,71- 2,13	1,90	2,05	2,01	2,04	1,96

	%p/v por HPLC					
Abamectina	0,090- 0,120 %p/v por HPLC	0,10 4	0,104	0,104	0,116	0,101
pH	3,7-4,5 @ 20°C	3,90	3,98	3,98	3,80	3,90
Densidade aparente	1,090- 1,130 @ 20°C	1,09 9	1,098	1,097	1,098	1,092
Viscosidade	Não mais que 100 segundos @ 20°C usando um copo Ford # 4	17	18	17	16	15

EXEMPLO 4

Esta formulação refere-se a uma poção oral combinada contendo os agentes ativos levamisol, albendazol, closantel e abamectina junto com uma 5 mistura de suplemento mineral. As composições usadas neste exemplo estão mostradas na Tabela 7.

TABELA 7

	<i>Quantidade aproximada</i>
<i>Agentes ativos:</i>	
Closantel	50g/l
Albendazol	25g/l
Levamisol HCl	40g/l
Abamectina	1g/l
<i>Elementos de traço:</i>	
Edetato de cobalto	equivalente a 2,2g/l de cobalto
Edetato de cobre	equivalente a 2,5g/l de cobre
Diiodidrato de etileno diamina (EDDI)	equivalente a 0,76g/l de iodo

Edetato de zinco	equivalente a 1,25g/l de zinco
Selenato de sódio	equivalente a 0,5g/l de selênio
<i>Carreadores:</i>	
goma xantana	1g/l
Óleo de rícino	6,2g/l
Metil parabeno	2g/l
Propil parabeno	0,4g/l
Polisorbato 80 / Tween 80	20g/l
dióxido de silício coloidal	10g/l
Povidone K25 / Plasdone K25	30g/l
Hidróxido de sódio	12g/l
Ácido cítrico	40g/l
Água	q.s.

A formulação é preparada pelas seguintes etapas:

1. Carregar a água desionizada. Adicionar e dissolver a plasdone K25 com misturação.
- 5 2. Dissolver o metil parabeno e o propil parabeno em polisorbato 80. Dispersar a goma xantana e adicionar à massa.
3. Adicionar e dissolver o levamisol HCl na massa.
- 10 4. Suspender o closantel e o albendazol na massa.
5. Dissolver a abamectina por aquecimento do óleo de rícino até 100°C, dissolver a abamectina no óleo e resfriar para a temperatura ambiente e 15 adicionar à massa.
6. Dissolver o ácido cítrico e os elementos de traço em água e adicionar à massa.
7. Adicionar a sílica Wacker à massa.
8. Adicionar plasdone K25 à massa.
- 20 9. Homogeneizar a solução em massa

resultante.

10. Dissolver o hidróxido de sódio em água e ajustar o pH da massa em 4,1-4,4 usando a solução de hidróxido de sódio.

5 11. Completar o volume com água.

A formulação acima inclui abamectina estabilizada dissolvida em uma base de óleo de rícino que é então combinada com uma solução de levamisol HCl contendo albendazol e closantel 10 suspensos.

A Tabela 8 abaixo mostra a estabilidade durante um período de 12 meses para uma formulação de levamisol, abamectina, albendazol e closantel quando armazenada a 25°C e 60% de umidade relativa. 15 Como pode ser visto, foram observadas alterações mínimas na concentração de agente ativo, no pH, na densidade e na viscosidade.

TABELA 8

	Especif icação	Inic ial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Levamis ol HCl	3,60- 4,60 %p/v por HPLC	4,48	4,11	3,96	4,31	4,42
Albenda zol	2,25- 2,80 %p/v por HPLC	2,59	2,52	2,50	2,60	2,53
Closant el base	4,50- 5,75 %p/v por HPLC	5,33	5,30	5,24	5,38	5,34
Abamect ina	0,090- 0,115 %p/v por HPLC	0,10 5	0,103	1,110	0,116	0,100

pH	3,8-4,5 @ 20°C	3,91	3,8	4,04	3,9	3,9
Densidade aparente	1,100-1,130 @ 20°C	1,109	1,102	1,111	1,112	1,107
Viscosidade	Não mais que 100 segundos @ 20°C usando um copo Ford # 4	13 seg	15 seg	17 seg	13 seg	13 seg

EXEMPLO 5

Esta formulação refere-se a uma poção oral combinada contendo os agentes ativos albendazol, levamisol, praziquantel e ivermectina junto com uma mistura de suplemento mineral.

As composições usadas neste exemplo estão mostradas na Tabela 9

TABELA 9

	Quantidade aproximada (g/l)
<i>Agentes ativos:</i>	
Albendazol	20,00
Levamisol HCl BP	31,0
Praziquantel	15,00
Ivermectina	0,80
<i>Elementos de traço:</i>	
Edetato de cobalto	12,57
Selenato de sódio	0,96
<i>Carreadores:</i>	
Óleo de rícino	6,00
Metil Parabeno	2,00
Propil Parabeno	0,40
Carboximetil celulose sódica	30,00

(Cellogen 7A)	
Dióxido de silício (Sílica Wacker)	10,00
Povidona K25 (Plasdone K25)	40,00
Polisorbato 80	20,00
Sorbitol 70%	40,00
Ácido cítrico	40,00
Hidróxido de sódio	12,00
Água desionizada	Q.s. para 1L

A formulação é preparada pelas seguintes etapas:

1. Carregar 15L de água desionizada.
2. Adicionar e dissolver o Cellogen 7A com
5 misturação,
3. Adicionar e dissolver o Levamisol HCl com
misturação.
4. Adicionar e suspender o Praziquantel e o
Albendazol com misturação de silverson.
- 10 5. Em um recipiente separado, aquecer o óleo
de rícino até 70°C - 80°C e dissolver a Ivermectina.
Resfriar para a temperatura ambiente e adicionar à
massa com misturação.
- 15 6. Adicionar e dissolver a Plasdone K25 com
misturação.
7. Em um recipiente separado, pré-dissolver o
metil parabeno e o propil parabeno em Polisorbato
80.
- 20 8. Adicionar 4,5L de água desionizada, a
sílica Wacker, o Polisorbato 80 pré-dissolvido da
etapa 7 e o Sorbitol 70% com misturação de
silverson.
- 25 9. Adicionar e dissolver o ácido cítrico, o
selenato de sódio e o edetato de cobalto com
misturação.
10. Em um recipiente separado, dissolver o

hidróxido de sódio em 1,5L de água desionizada.

11. Ajustar o pH em 4,0 - 4,4 usando a solução de hidróxido de sódio da etapa 10.

12. Completar o volume com água desionizada e 5 misturar por 1 hora.

A formulação acima inclui ivermectina estabilizada dissolvida em uma base de óleo de rícino que é então combinada com uma solução de levamisol HCl contendo albendazol e praziquantel 10 suspensos.

A Tabela 10 abaixo mostra a estabilidade durante um período de 27 meses para a formulação de levamisol, ivermectina, albendazol e closantel descrita acima quando armazenada a 25°C and 60% de 15 umidade relativa. Como pode ser visto, foram observadas alterações mínimas na concentração de agente ativo, no pH, na densidade e na viscosidade.

TABELA 10

	Especifi cação	Inici al	3 meses	6 meses	27 meses
Levamis ol HCl	2,70- 3,47 %p/v por HPLC	3,15	3,14	3,12	2,79
Albenda zol	1,80- 2,20 %p/v por HPLC	2,06	2,05	2,08	2,02
Praziqu antel	1,35- 1,65 %p/v por HPLC	1,54	1,55	1,56	1,54
Ivermec tina	0,072- 0,092 %p/v por HPLC	0,088	0,087	0,089	0,085
pH	4,0-4,5 @ 20°C	4,3	4,3	4,3	4,3
Densida de	1,070- 1,100 @	1,089	1,090	1,092	1,092

aparente	20°C				
Viscosidade	100-1000 cps 20°C	320	250	200	120

Deve ser observado pela descrição acima que a formulação da presente invenção oferece uma lactona macrocíclica estabilizada tal como abamectina e ivermectina dissolvida em óleo de rícino, e que 5 pode ser misturada em uma solução aquosa inclusive com outros agentes hidrofílicos tais como levamisol HCl. A formulação é estável à temperatura ambiente.

Os aspectos da presente invenção foram descritos a título de exemplo apenas e deve ser 10 apreciado que modificações e adições podem ser feitas à mesma sem se afastar de seu escopo definido nas reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação para Distribuição Oral
CARACTERIZADA por ser uma formulação de poção oral
incluindo uma mistura de:

5 (a) pelo menos um composto do tipo lactona
macrocíclica lipofílica em combinação com;

(b) pelo menos um composto anti-helmíntico
hidrofílico;

10 ou compostos do tipo lactona macrocíclica
lipofílica são misturados com óleo, onde o óleo é
caracterizado por incluir ácido ricinoleico.

2. Formulação de acordo com a reivindicação 1
CARACTERIZADA onde a formulação é estável quando
15 armazenada por um período de tempo de pelo menos 12
meses em condições de temperatura e umidade
ambientes.

3. Formulação de acordo com a reivindicação 1
ou reivindicação 2 CARACTERIZADA onde o composto ou
20 compostos do tipo lactona macrocíclica lipofílica
misturados com o óleo são suspensos no composto
anti-helmíntico hidrofílico.

4. Formulação de acordo com qualquer uma das
reivindicações acima CARACTERIZADA onde o óleo
25 contém aproximadamente 90% em peso de ácido
ricinoleico.

5. Formulação de acordo com qualquer uma das
reivindicações acima CARACTERIZADA onde o óleo é
óleo de rícino.

30 6. Formulação de acordo com qualquer uma das
reivindicações acima CARACTERIZADA onde o óleo é
incluído a uma proporção inferior 1% em peso da
formulação acabada.

7. Formulação de acordo com qualquer uma das

reivindicações acima CARACTERIZADA onde o composto ou compostos do tipo lactona macrocíclica lipofílica são selecionados de: abamectina, ivermectina, e combinações das mesmas.

5 8. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima CARACTERIZADA onde o composto anti-helmíntico hidrofílico é levamisol HCl.

9. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima CARACTERIZADA onde o composto
10 ou compostos do tipo lactona macrocíclica hipofílica e o composto ou compostos anti-helmínticos hidrofílicos na formulação são incluídos a uma dose suficiente para: prevenir o crescimento de parasitas; reduzir o número de
15 parasitas; eliminar parasitas; eliminar larvas de parasitas ingeridas; reduzir a quantidade de larvas de parasitas ingeridas; e combinações dos mesmos.

10. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima CARACTERIZADA onde a lactona
20 macrocíclica hipofílica é incluída na formulação a uma proporção de aproximadamente 0,05% a 0,2% p/v.

11. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima CARACTERIZADA onde o composto
25 ou compostos anti-helmínticos hidrofílicos estão incluídos na formulação a uma proporção de aproximadamente 2% a 5% p/v.

12. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima CARACTERIZADA onde o composto
30 anti-helmíntico hidrofílico também inclui outros agentes anti-helmínticos.

13. Formulação de acordo com a reivindicação
12 CARACTERIZADA onde os outros agentes são selecionados de: benzimidazóis substituídos ou não-substituídos, closantel, praziquantel, e

combinações dos mesmos.

14. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima CARACTERIZADA onde a formulação também inclui espessantes e
5 modificadores selecionados de goma xantana, polímeros de carboximetilcelulose, polivinil pirrolidona, dióxido de silício coloidal e combinações dos mesmos.

15. Formulação de acordo com qualquer uma das
10 reivindicações acima CARACTERIZADA onde a formulação também inclui agentes para ajuste do pH incluindo ácido cítrico, hidróxido de sódio e combinações dos mesmos.

16. Formulação de acordo com qualquer uma das
15 reivindicações acima CARACTERIZADA onde a formulação também inclui preservativos, agentes umectantes, solubilizantes e outras substâncias carreadoras inertes selecionadas de: metil parabeno, propil parabeno, polioxietileno sorbitan
20 ésteres incluindo polisorbato 80, sorbitol, e combinações dos mesmos.

17. Formulação para Distribuição Oral CARACTERIZADA por ser uma formulação de poção oral incluindo abamectina dissolvida em óleo de rícino e
25 suspensa em uma solução aquosa contendo levamisol HCl.

18. Formulação para Distribuição Oral CARACTERIZADA por ser uma formulação de poção oral incluindo abamectina dissolvida em óleo de rícino e
30 suspensa em uma solução aquosa contendo levamisol HCl junto com oxfendazol suspenso.

19. Formulação para Distribuição Oral CARACTERIZADA por ser uma formulação de poção oral incluindo uma combinação de abamectina dissolvida

em óleo de rícino e suspendida em uma solução aquosa contendo levamisol HCl junto com praziquantel e albendazol suspensos.

20. Formulação para Distribuição Oral
5 CARACTERIZADA por ser uma formulação de poção oral incluindo uma combinação de abamectina dissolvida em óleo de rícino e suspendida em uma solução aquosa contendo levamisol HCl com closantel e albendazol.

10 21. Formulação para Distribuição Oral CARACTERIZADA por ser uma formulação de poção oral incluindo uma combinação de ivermectina dissolvida em óleo de rícino e suspendida em uma solução aquosa contendo levamisol HCl junto com
15 praziquantel e albendazol suspensos.

22. Formulação para Distribuição Oral CARACTERIZADA por ser uma formulação de poção oral incluindo uma mistura de pelo menos um composto do tipo lactona macrocíclica lipofílica em combinação
20 com óleo de rícino, substancialmente como descrita acima e com referência aos Exemplos.

23. Formulação para Distribuição Oral CARACTERIZADA por ser um método para estabilizar e solubilizar pelo menos um composto do tipo lactona
25 macrocíclica lipofílica em uma solução aquosa pelas etapas de:

(a) misturar o composto ou compostos do tipo lactona macrocíclica lipofílica com um óleo onde o óleo é caracterizado por incluir ácido ricinoleico;

30 (b) suspender a mistura da etapa (a) em uma solução aquosa.

24. Método de acordo com a reivindicação 23 CARACTERIZADO onde a mistura resultante da etapa (b) é estável quando armazenada por um período de

tempo de pelo menos 12 meses em condições de temperatura e umidade ambientes.

25. Método de acordo com a reivindicação 23 ou reivindicação 24 CARACTERIZADO onde o óleo contém aproximadamente 90% em peso de ácido ricinoleico.

26. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 25 CARACTERIZADO onde o óleo é óleo de rícino.

10 27. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 26 CARACTERIZADA onde o óleo é incluído a uma proporção inferior 1% em peso da formulação acabada.

15 28. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 27 CARACTERIZADO onde o composto ou compostos do tipo lactona macrocíclica lipofílica são selecionados de abamectina, ivermectina, e combinações das mesmas.

20 29. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 28 CARACTERIZADO onde o composto ou compostos do tipo lactona macrocíclica lipofílica são incluídos a uma dose suficiente para: prevenir o crescimento de parasitas; reduzir o número de parasitas; eliminar parasitas; eliminar 25 larvas de parasitas ingeridas; reduzir a quantidade de larvas de parasitas ingeridas; e combinações dos mesmos.

30. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 29 CARACTERIZADO onde a lactona macrocíclica hipofílica é incluída na formulação a 30 uma proporção de aproximadamente 0,05% a 0,2% p/v.

31. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 30 CARACTERIZADO onde a solução aquosa também inclui outros agentes anti-

helmínticos.

32. Método de acordo com a reivindicação 31
CARACTERIZADO onde os outros agentes são
selecionados de: levamisol HCl, benzimidazóis
5 substituídos ou não-substituídos, closantel,
praziquantel, e combinações dos mesmos.

33. Formulação para Distribuição Oral
CARACTERIZADA por ser um método para estabilizar e
solubilizar pelo menos um composto do tipo lactona
10 macrocíclica lipofílica em uma solução aquosa
substancialmente como descrito acima e com
referência aos Exemplos.

34. Formulação para Distribuição Oral
CARACTERIZADA por ser uma formulação contendo pelo
15 menos um composto do tipo lactona macrocíclica
lipofílica estabilizado e solubilizado produzido
pelo método de acordo com qualquer uma das
reivindicações 23 a 32.

35. Formulação para Distribuição Oral
20 CARACTERIZADA por ser um método para produzir uma
formulação de poção oral incluindo uma mistura de
pelo menos um composto do tipo lactona macrocíclica
lipofílica em combinação com pelo menos um composto
anti-helmíntico hidrofílico pelas etapas de:

25 (a) misturar o composto ou compostos do tipo
lactona macrocíclica lipofílica com um óleo onde o
óleo é caracterizado por incluir ácido ricinoleico;

(b) suspender a mistura da etapa (a) em uma
solução aquosa incluindo pelo menos um composto
30 anti-helmíntico hidrofílico.

36. Método de acordo com a reivindicação 35
CARACTERIZADO onde a mistura resultante da etapa
(b) é estável quando armazenada por um período de
tempo de pelo menos 12 meses em condições de

temperatura e umidade ambientes.

37. Método de acordo com a reivindicação 35 ou reivindicação 36 CARACTERIZADO onde o óleo contém aproximadamente 90% em peso de ácido ricinoleico.

38. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 37 CARACTERIZADO onde o óleo é óleo de rícino.

39. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 38 CARACTERIZADO onde o óleo é incluído a uma proporção inferior 1% em peso da formulação acabada.

40. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 39 CARACTERIZADO onde o composto ou compostos do tipo lactona macrocíclica lipofílica são selecionados de: abamectina, ivermectina, e combinações das mesmas.

41. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 40 CARACTERIZADO onde o composto ou compostos do tipo lactona macrocíclica lipofílica são incluídos a uma dose suficiente para: prevenir o crescimento de parasitas; reduzir o número de parasitas; eliminar parasitas; eliminar larvas de parasitas ingeridas; reduzir a quantidade de larvas de parasitas ingeridas; e combinações dos mesmos.

42. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 41 CARACTERIZADO onde a lactona macrocíclica hipofílica é incluída na formulação a uma proporção de aproximadamente 0,05% a 0,2% p/v.

43. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 42 CARACTERIZADO onde a solução aquosa também inclui outros agentes anti-helmínticos.

44. Método de acordo com a reivindicação 43
CARACTERIZADO onde os outros agentes são
selecionados de: levamisol HCl, benzimidazóis
substituídos ou não-substituídos, closantel,
5 praziquantel, e combinações dos mesmos.

45. Formulação para Distribuição Oral
CARACTERIZADA por ser um método para produzir uma
poção oral incluindo uma mistura de pelo menos um
composto do tipo lactona macrocíclica lipofílica em
10 combinação com pelo menos um composto anti-
helmíntico hidrofílico substancialmente como
descrito acima e com referência aos Exemplos.

46. Formulação para Distribuição Oral
CARACTERIZADA por ser uma formulação de poção oral
15 incluindo uma mistura de pelo menos um composto do
tipo lactona macrocíclica lipofílica em combinação
com pelo menos um composto anti-helmíntico
hidrofílico produzida pelo método de acordo com
qualquer uma das reivindicações 35 a 44.

20 47. Formulação para Distribuição Oral
CARACTERIZADA por ser um método para tratar uma
infestação parasitária em um animal não humano pela
etapa de administrar ao animal com necessidade da
mesma a formulação de poção oral de acordo com
25 qualquer uma das reivindicações 1 a 21.

48. Formulação para Distribuição Oral
CARACTERIZADA pelo uso da formulação de acordo com
qualquer uma das reivindicações 1 a 21 na produção
de um medicamento para o tratamento de uma
30 infestação parasitária em um animal.

RESUMO

"FORMULAÇÃO PARA DISTRIBUIÇÃO ORAL"

A presente Invenção destina-se à formulação de poção oral incluindo uma mistura de: pelo menos
5 um composto do tipo lactona macrocíclica lipofílica em combinação com; pelo menos um composto anti-helmíntico hidrofílico; caracterizada pelo fato de que o composto ou compostos do tipo lactona macrocíclica lipofílica são misturados com óleo,
10 onde o óleo é caracterizado por incluir ácido ricinoleico.