



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112014005909-8 B1



(22) Data do Depósito: 31/08/2012

(45) Data de Concessão: 18/05/2021

(54) Título: COMPOSIÇÕES PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL A ANIMAIS, MÉTODOS DE PRODUÇÃO DAS MESMAS E USOS DAS MESMAS

(51) Int.Cl.: A61K 31/7048; A23K 10/20; A23K 10/30; A23K 20/10; A23K 20/158; (...).

(52) CPC: A61K 31/7048; A23K 10/20; A23K 10/30; A23K 20/10; A23K 20/158; (...).

(30) Prioridade Unionista: 15/09/2011 EP PCT/EP2011/065990.

(73) Titular(es): FRIULCHEM SPA.

(72) Inventor(es): GUY DERRIEU; GIANCARLO MAZZOLA.

(86) Pedido PCT: PCT EP2012067005 de 31/08/2012

(87) Publicação PCT: WO 2013/037650 de 21/03/2013

(85) Data do Início da Fase Nacional: 13/03/2014

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL A ANIMAIS, MÉTODOS DE PRODUÇÃO DAS MESMAS E USOS DAS MESMAS A presente invenção diz respeito a uma composição sólida palatável e ao seu processo de preparação, no qual, em relação ao peso total da composição, compreende: 5 a 30%, de preferência 8 a 20% em peso de pelo menos uma gordura escolhida de entre um óleo líquido, uma gordura, uma cera ou uma mistura dos mesmos, o óleo líquido não representando mais do que 8% em peso da composição; 0,001 a 85% em peso de pelo menos uma substância ativa; e 20 a 95%, de preferência 40 a 70% em peso de pelo menos um material palatável, para utilização como medicamento, alimento ou suplemento nutracêutico, para administração oral a mamíferos, exceto o homem, em particular para animais domésticos, tais como cães, gatos ou cavalos. A referida composição sólida é obtida por mistura dos componentes, vaporização de gorduras, calibração do material granular seco, fluido e comprimir o material granular em uma prensa de tablete.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para:
"COMPOSIÇÕES PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL A ANIMAIS, MÉTODOS DE PRODUÇÃO DAS MESMAS E USOS DAS MESMAS".

001 A presente invenção refere-se ao campo sobre a preparação de composições palatáveis para fins terapêuticos, em especial para melhorar a administração oral e para garantir o cumprimento do tratamento, que são formulados em forma sólida para animais (domésticos, criados ou selvagens).

002 Atualmente estão sendo vistos desenvolvimentos no tratamento dado aos animais, e a via oral está se tornando uma rota prioritária para a administração de medicamentos por profissionais de saúde ou proprietários, o que é particularmente verdadeiro para os produtos nutracêuticos. O caminho usual para a administração parenteral de medicamentos em particular (por via intramuscular, subcutânea, intradérmica ou intravenosa), tem uma série de inconvenientes. Por exemplo, as vias intramuscular ou subcutânea podem ser a causa de hematomas ou abscessos. A via intravenosa muitas vezes requer os serviços de um especialista (médico veterinário). Quanto à via intradérmica esta requer o uso de solventes para permitir que as moléculas ativas passem através da barreira da pele. Estas vias de administração parentérica, também exigem a imobilização dos animais. Além disso, algumas substâncias

ativas são difíceis de formular em formas de dosagem parentérica. Finalmente, algumas substâncias ativas apenas exercem a sua ação terapêutica em animais, se puderem chegar diretamente ao trato digestivo. Para composições serem aceitas por um animal, elas devem ser palatáveis de modo que possam ser absorvidas, após tal, a satisfação do animal será vista ao pedir mais. É essa satisfação que é procurada e será muito apreciada pelos proprietários de animais.

003 Sabe-se que a aceitação natural e consumo de uma composição por um animal é baseada em duas principais características da forma de dosagem: palatabilidade e textura da composição, e em menor medida, a forma e o tamanho das mesmas.

Dois outros parâmetros devem ser adicionados a isso:

- o controle total sobre a quantidade de uma ou mais substâncias ativas, mesmo que a composição seja um medicamento, alimento ou suplemento nutracêutico, e
- o custo da composição, em particular, se é um suplemento alimentar ou nutracêutico.

004 As formulações de dose adaptadas para administrar as composições por via oral ou *per os* são geralmente em forma líquida (por exemplo, xaropes, soluções ou suspensões bebíveis, gotas ...), em forma semissólida (por exemplo, pastas para administração oral) ou sólida. As formas

sólidas usadas com frequência *per os* para a população de animais são de várias formulações de tipo diferente e obtidas utilizando métodos diferentes. Por exemplo, é feita uma distinção entre comprimidos, pílulas, cápsulas, cápsulas moles, pastilhas mastigáveis, pastilhas... Tem sido verificado, para a atenção do tratamento por via oral (isto é, atenção às direções e recomendações apresentadas pelo profissional de saúde para a tomada da medicação) que o tratamento nem sempre é seguido corretamente por conta da dificuldade de administração de tratamentos na íntegra aos animais. A administração de medicamentos a animais na forma de dosagem sólida por via oral é muitas vezes difícil, por causa do mau gosto de algumas substâncias ativas ou de alguns excipientes contidos no medicamento e o sentido muito desenvolvido de cheiro e sabor em animais. Tem sido observado em animais que a razão principal que faz com que seja difícil, ou mesmo impossível seguir adequadamente o tratamento oral, é a falta de palatabilidade da medicação. O mesmo se aplica aos produtos nutracêuticos ou suplementos alimentares. Os proprietários de animais são particularmente sensíveis às reações dos seus animais, quando uma composição precisa de ser tomada. Uma composição dada a um animal deve ser uma fonte de prazer partilhada tanto pelo proprietário como pelo animal.

005 Apetência é definida como o estado psicológico correspondente a um desejo de absorver um alimento ou bebida, em resposta à percepção das características organolépticas do produto. A capacidade de despertar apetência é chamada de palatabilidade. A combinação destas características determina o apelo de um produto para ser tomado por via oral por animais que são alimentados normalmente. Mais particularmente, a palatabilidade de uma medicação desempenha um grande papel na recusa ou aceitação por um animal para a tomada espontânea de tratamento e por repetidas vezes, mesmo ao longo longos períodos. Alguns tratamentos podem ter de ser tomados diariamente e mesmo durante toda a vida.

006 A palatabilidade de um medicamento, um suplemento alimentar ou nutracêutico administrado por via oral leva a aceitação e a ingestão voluntária da mesma por um animal. Esta palatabilidade pode ser medida por um teste de apetência geral, tendo em conta diferentes parâmetros da composição formulada na forma sólida, tais como a ingestão espontânea das mesmas a partir da mão ou do chão, ou o seu consumo mesmo que se dado várias vezes, ou feita em intervalos regulares, ao animal.

007 Textura é definida como um estado físico correspondente a uma formulação colocada numa certa forma pela tecnologia de produção. É da textura que a dureza,

fragilidade, suavidade, elasticidade, e cor da composição dependem todas.

008 Em relação aos parâmetros de forma e tamanho, estes facilitam a tomada da composição ou a absorção da mesma de uma única vez.

009 No estado da técnica, numerosas soluções, com ou sem a combinação desses dois parâmetros importantes ou até mesmo com outros parâmetros, têm sido propostos para facilitar a absorção de medicamentos, em especial, por um animal.

010 No que diz respeito à apetência, foram propostos vários métodos:

011 Uma primeira opção é mascarar o sabor desagradável e/ou cheiro do(s) componente(s), principalmente uma ou mais substâncias ativas, pelo encapsulamento ou revestimento dos mesmos.

012 Os seguintes pedidos de patentes: EP 0 997 143, EP 1 490 037, WO 01/15547, AU 2001279664, FR 2 350 105, US 5.380.535, US 3.037.911, descrevem como encapsular ou revestir um ou mais componentes e as técnicas utilizadas.

013 Essas soluções exigem numerosas etapas encapsulamento ou de revestimento, ou recorrem a uma etapa de produção, tal como a extrusão que pode degradar as substâncias ativas frágeis ou desnaturar os constituintes tais como aromatizantes ou materiais palatáveis.

014 Outra opção para facilitar a administração oral é conter a composição, principalmente de um medicamento, dentro de um material palatável.

015 Os seguintes pedidos de patente: FR 2 896 958, FR 2 715 803, US 5.853.757, US 6.143.316, US 5.792.470, US 5.674.515, EP 0 574 301, US 4.857.333, DE 198 53 729, WO 03/030863, WO 2004/043427, WO 2007/090987, propõem iscas formadas com materiais de sabor palatável.

016 A desvantagem com estas iscas é que a sua utilização requer a manipulação, isto é, a inserção prévia do medicamento dentro da isca, o que pode impedir alguns utilizadores e pode também tornar-se tediosa se um grande número de animais estão a ser tratados. Além disso o seu grande volume (necessariamente maior do que o medicamento) requer uma grande quantidade de material e a produção tem de ser adaptada para a sua forma complexa; estas iscas são, portanto, muitas vezes dispendiosos.

017 Uma outra possibilidade consiste em isolar as substâncias ativas no centro de uma matriz obtida por compressão dos componentes secos, compreendendo uma substância palatável para mascarar o sabor e facilitar a produção e consumo dos mesmos.

018 O pedido de patente EP 0 320 320 descreve um comprimido para animais de companhia, caracterizado por ser formado por pelo menos um núcleo contendo uma ou mais

substâncias ativas, totalmente contidas dentro de uma matriz que seja saborosa para o animal. Em tais composições, é a textura que é o principal problema. A forma de comprimido ou tablete dá origem a formas duras pouco apreciadas pelos animais. Além disso, a produção destes tipos de comprimidos de núcleo implica em numerosas limitações para assegurar a inclusão total da parte central.

019 Os seguintes pedidos de patente: EP 0 725 570, EP 0 725 627, propõem composições formadas por duas partes, uma parte central, que envolve o constituintes de sabor e/ou odor desagradável, e uma parte exterior que rodeia a parte central. Estas são iscas e o objetivo é atrair o animal para que mordendo a composição o animal seja vacinado. Estas têm várias desvantagens:

- na formação da matriz, é necessário um aumento da temperatura para se obter a fusão de alguns constituintes para fundir o polímero, de modo que ele seja bem misturado, que pode ser altamente restritivo para obter a estabilidade da substância ativa;

- a produção destas matrizes é complexa e dispendiosa;
- o armazenamento requer condições especiais para garantir a integridade da forma de dosagem

020 O pedido de patente FR 2 709 420 descreve uma forma e tamanho de um comprimido, de modo que ele possa ser mais facilmente agarrado por animais, gatos, em particular.

021 Os seguintes pedidos de patentes, IE 2004 0393 e GB 2 432 506 descrevem gomas mastigáveis palatáveis para animais de companhia obtidos por extrusão ou moldagem por extrusão. A principal desvantagem desses itens é que eles são consumidos durante vários minutos, mesmo abandonados e em seguida agarrados novamente para voltarem a ser mastigados antes de serem consumidos. Portanto, não é possível seguir um esquema de tratamento certo.

022 A aplicação de patente US 2011/0183036 descreve biscoitos de animais obtidos por moldagem de extrusão. A principal desvantagem com estes biscoitos é que a sua produção exige calor a uma temperatura superior a 82°C, a partir de uma pasta extrudida-moldada e existe, conseqüentemente, uma falta de regularidade de peso. Além disso, essa pasta contém água de que parte, entre 3 e 15%, permanece no biscoito depois de ter sido formado. O pedido descreve um biscoito e não um medicamento.

023 A patente US 6.455.083 descreve gomas comestíveis obtidas por extrusão-moldagem. A principal desvantagem é que são termoplásticas, isto é, a polimerização ocorre na extrusora essencialmente das proteínas com água (10 a 20%). Tendo em conta a sua textura, estes artigos não serão

absorvidos de uma só vez, mas sim mastigados com o risco de serem abandonados. A patente descreve produtos mastigáveis nutricionais e não produtos medicinais.

024 Os seguintes pedidos de patentes FR 2 154 424, e US 5.894.029 referem-se à produção de alimentos para animais de companhia. Os métodos de produção utilizados não são de forma adaptada para a produção específica de medicamentos. Eles podem ser altamente prejudiciais para a estabilidade das substâncias ativas, através da utilização de água nas fórmulas ou processos, através do uso de calor com ou sem pressão.

025 Pedido de patente US 5.637.313 descreve composições especiais, mas mais especialmente um método particular para a obtenção de tabletes revestidos, ou seja, a matriz de mistura é depois enrolada num cabo de um determinado diâmetro e cortado a um determinado comprimento para obter o peso desejado. Esta produção não permite controle total garantido sobre o peso e, conseqüentemente, sobre a quantidade de substância ativa por unidade, o que é antinômico de um medicamento.

026 Quanto a textura, tendo em conta que ela está fortemente relacionada com a composição e, portanto, também a apetência, foram propostos três métodos de preparação principais:

027 O primeiro, o mais antigo, é a compressão seca para obter tabletes ou comprimidos. Os pedidos de patentes já citados: EP 0 997 143, EP 1 490 037, EP 0 574 301, EP 0 320 320, US 5,380,535, US 3,037,911, FR 2 709 420 descrevem formas duras, secas, mal apreciadas por animais e têm sido relatados numerosos casos de rejeição por animais.

028 O segundo, mais recente, é a produção de tabletes mastigáveis obtidos por extrusão. Por exemplo, os seguintes pedidos de patentes: US 2004/0043925, US 2004/0037869, US 2001/036464, WO 2008/030469, WO 2005/013714, WO 89/12442, descrevem formas palatáveis extrudadas tendo uma textura relativamente macia muito apreciada pelos animais, em particular animais de estimação, tais como cães e gatos. Tendo em conta o modo de produção, nomeadamente a utilização de uma extrusora, a matriz sai continuamente da linha de produção e depois é cortada no comprimento desejado para se obter o peso necessário e, portanto, uma quantidade constante de substância(s) ativa(s), como exigido para um produto medicinal. Isso requer perfeito controle sobre os parâmetros de extrusão. Infelizmente, sabe-se que com esta técnica uma variação na densidade do produto extrudido não se pode evitar, pelo que, com comprimento constante, conduz inevitavelmente a uma variação no peso. Para superar esta possibilidade, os tabletes mastigáveis devem ser pesados, um a um e os que

não são conformes têm de ser descartados, uma vez que não podem ser reciclados, porque a substância ativa pode ser modificada ainda mais pela extrusão. Esta técnica revela-se de modo algum econômica. Para concluir, não seria escolhido por pessoas versadas na técnica, para produzir um medicamento ou suplemento alimentar nutracêutico no qual a quantidade de substância(s) ativa(s) tem de ser totalmente controlada.

029 Pedido de patente US 2004/151759 descreve tabletes mastigáveis obtidos utilizando técnicas convencionais: comprimindo pó granulado seco ou extrusão com secagem a 50°C. Os dois métodos de produção recorrem à água para a granulação, sendo a água removida antes da compressão para se obter tabletes convencionais ou após a extrusão para se obter tabletes mastigáveis. Estas duas técnicas têm as desvantagens já mencionadas.

030 A terceira e última proposta é a produção de tabletes suaves por moldagem usando equipamento para prensar hambúrgueres, bifês, *nuggets*, biscoitos (antes de cozinhar) (máquinas de pressionar *pastéis*). Por exemplo, os seguintes pedidos de patentes: US 2005/0226908 e pedidos de patente da mesma família, WO 2009/064859 e US 2009/0280159, WO 2012/049156, US 2012/0141574 descrevem tabletes mastigáveis obtidos por moldagem de uma pasta com pouca ou nenhuma pressão (expressa nos pedidos de patente

WO 2009/064859, US 2009/0280159, US 2012/0141574), preparada com água (pedido de patente WO 2012/049156), ou na presença de água (aplicação US 2005/0226908), com a utilização de calor (aplicações US 2005/0226908, WO 2012/049156) todas os pedidos recomendam o mesmo equipamento pela Formax Corporation: Formax F6™. Tendo em conta o modo de produção, ou seja, a utilização de máquinas de pressionar pastéis as quais são alimentadas com uma pasta que pode ser homogênea, mas é de densidade aleatória que conduz a um valor aleatório moldado e, por conseguinte, a uma quantidade aleatória de substância(s) ativa(s), o que não é compatível com um medicamento. Isso requer total controle sobre as características físicas da pasta. Infelizmente, sabe-se que a variação da densidade não pode ser descartada com uma pasta fluida, uma vez que dificilmente é moldada a frio. Em adição a esta desvantagem o sistema de alimentação aos moldes, que ventila a pasta, conduz inevitavelmente a uma variação no peso dos tabletes. Para superar este problema, os tabletes mastigáveis devem ser pesados, um por um, e aqueles que não correspondem não podem ser reciclados pois o fornecimento da substância ativa pode ser modificada através da formação adicional. Esta técnica revela-se de modo algum econômica. Para concluir, não seria escolhido por pessoas versadas na técnica para produzir um medicamento ou suplemento

nutracêutico ou alimento para o qual a quantidade de substância(s) ativa(s) deve ser totalmente controlado.

031 O requerente, portanto, fixou-se ao objetivo de sanar as desvantagens da técnica anterior, de desenvolver uma composição e encontrar um processo com o qual é possível conferir uma melhor palatabilidade e uma textura apreciada para as composições na forma sólida para administração oral a animais. Em particular, o requerente procurou desenvolver uma composição veterinária para administração por via oral simples e adaptada para ser apreciada por todas as espécies animais, que é econômica e cuja produção pode ser facilmente dada aplicação industrial, que a quantidade de cada componente a ser totalmente controlado, em particular, a substância(s) ativa(s), se tratar de um medicamento ou suplemento alimentar ou nutracêutico.

032 Durante o trabalho que conduziu ao desenvolvimento da composição palatável da invenção, a requerente descobriu que a obtenção desta composição palatável contendo uma quantidade máxima de material palatável usando método de compressão de tabletes destinado, em particular, para comprimir as fórmulas com elevado teor de gordura, levou-se a composições veterinárias na forma sólida para administração oral que contêm uma ou mais substâncias ativas bem consumidas por todas as espécies animais. Com

esta técnica, é possível escolher uma composição que é totalmente adaptada e, portanto, apreciada por cada uma das espécies animais específicas, através da seleção apropriada dos componentes da formulação, a maioria das quais são procurados para serem palatáveis, a textura e forma e tamanho específico para as espécies animais específicas. Com esta técnica também é possível a escolha de componentes para a composição que não causam instabilidade, em particular, a degradação da substância ativa ou de substâncias. Esta técnica permite a produção de composições muito homogêneas e garante com muita precisão a quantidade de substância(s) ativa(s) nelas contidas. Além disso, esta técnica é mais econômica e pode ser facilmente dada aplicação industrial.

Resumo da invenção

033 A invenção refere-se a uma composição sólida, o uso e a preparação das mesmas, que contém, pelo menos, em relação ao peso total da composição:

- de 5 a 30%, de preferência 8 a 20% em peso de pelo menos uma gordura escolhida dentre um óleo líquido, gordura, cera ou sua mistura, o óleo líquido que pode representar mais do que 8% em peso da composição;

- de 0,001 a 85% em peso de pelo menos uma substância ativa; e

- de 20 a 95%, de preferência 40 a 70% em peso de pelo menos um material palatável;

- a referida composição a ser obtida através da compressão de um material granular homogêneo fluido que tem um tamanho de partícula entre 50 e 1000 µm, de preferência entre 200 e 600 µm;

- a referida técnica de compressão que dá composições tendo um peso unitário mais homogêneo que não se afasta mais do que de cerca de 3% do valor teórico do peso requerido, e de preferência não mais do que de cerca de 2% do valor teórico do peso requerido;

- para utilização como medicamento, alimento ou suplemento nutracêuticos, para a administração oral de outros mamíferos que não o homem, em particular para os animais domésticos, tais como cães, gatos ou cavalos.

034 Por «substância ativa» entende-se uma substância medicinal, nutracêutica ou suplemento alimentar tendo um efeito terapêutico ou atividade biológica.

035 Nas utilizações e composições da invenção, o óleo líquido é de preferência selecionado dentre os óleos vegetais tais como óleo de oliva, óleo de amendoim, óleo de colza, óleo de girassol e as suas misturas.

036 Nas utilizações e composições da invenção, a gordura é preferencialmente selecionada quer no reino animal ou no reino vegetal, dependendo das espécies de

animais visados, dentre as gorduras sólidas ou pastosas tais como gordura de galinha, gordura de pato, a banha, sebo, manteiga, gordura de palma, estearina de palma, margarina, óleo de palma opcionalmente hidrogenado, óleo de coco hidrogenado, o cetil palmitato e as suas misturas.

037 Nas utilizações e composições da invenção, a cera é escolhida de preferência quer no reino animal ou no reino vegetal, dependendo das espécies de animais a que se destinam, a partir dentre a cera de abelha, cera de carnaúba, cera de candelila e as suas misturas.

038 Nas utilizações e composições da invenção, o material palatável é escolhido ou no reino animal ou no reino vegetal, dependendo das espécies de animais visados, de preferência dentre a carne, farinha de carne, peixe em pó, queijo em pó, derivados de leite em pó, fígado em pó, gelatina, os extratos destas substâncias de origem animal ou os seus derivados; levedura de cerveja; fibras vegetais; produtos vegetais ou subprodutos, tais como feno-grego, maçã, cenoura, beterraba forrageira, beterraba, tomilho, alfafa, cana-de-açúcar e cereais, como aveia, trigo, arroz, milho, soja, seus derivados, por exemplo, em pó e suas misturas; açúcar (sacarose), em todas as suas formas cristalizadas, em pó, glicose, açúcar invertido, melaço, mel e seus derivados; e as suas misturas; ou no universo mineral, sal (cloreto de sódio).

039 Será entendido que um óleo líquido, gordura e cera podem também ser materiais palatáveis para animais.

040 A composição compreende ainda um ou mais aditivos escolhidos de preferência quer no reino animal ou no reino vegetal, dependendo das espécies de animais visados, dentre os agentes de enchimento, ligantes, solventes, aromatizantes, agentes tensioativos, intensificadores de sabor, edulcorantes, antioxidantes, agentes quelantes, agentes conservantes, agentes corantes e reguladores do pH.

041 De preferência o material de enchimento é escolhido dentre demaltodextrinas; ciclodextrinas; lactose; talco; sílica; silicatos; fosfatos, pó de celulose; celulose microcristalina; mica e carbonatos.

042 Preferencialmente, o ligante é selecionado dentre os polímeros de álcool polivinílico, polivinilpirrolidona, copolímeros de vinilpirrolidona e acetato de vinila, a carboximetilcelulose, os seus sais e seus derivados, ácido algínico e seus sais, de zeína, pectinas, goma arábica, goma de acácia, goma tragacanto, goma karaya, goma xantana, carragenina, polímeros de pululano, polímeros de agar, amidos e os seus derivados, os carbômeros, ácido acrílico reticulado com éteres de polialcenila, policarbofilos, e as suas misturas.

043 Preferencialmente o solvente é escolhido dentre o etanol, propileno glicol, glicerina, álcool cetílico, polietileno glicóis e seus derivados, e as suas misturas.

044 Preferencialmente o aroma é escolhido dentre os óleos essenciais, derivados de terpeno, tais como mentol, e as suas misturas.

045 Preferencialmente o tensioativo é escolhido entre os ésteres de glicol, tais como o monoestearato de glicerol, os ésteres de ácidos graxos e sorbitano, os ésteres de ácidos graxos polioxietilenados e sorbitano; óleos vegetais polioxietilenados tais como óleos de rícino polioxietilenados, polioxietileno hidrogenado de óleos vegetais, tais como óleos de rícino hidrogenados polioxietilenados; lecitina e seus derivados de ovo ou de soja, tais como a fosfatidilcolina, a fosfatidilcolina hidrogenada, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidilcolina hidrogenada, e as suas misturas.

046 Em uma modalidade preferida, o intensificador de sabor é o glutamato de sódio.

047 Numa modalidade preferida, o edulcorante é escolhido dentre aspartame; sacarina de sódio; taumatina; polióis tais como sorbitol, xilitol, isomalte, maltitol, manitol, e o lactitol; e as suas misturas.

048 Preferencialmente o antioxidante é escolhido entre o ácido ascórbico, seus sais e seus derivados,

metabissulfito de sódio ou de potássio, bissulfito de sódio, butilhidroxianisol, butil-hidroxitolueno, ácido gálico e os seus derivados, tais como o galato de propila, e as suas misturas.

049 Preferencialmente o agente quelante é escolhido dentre EDTA e seus sais, ácido tartárico e seus sais, e as suas misturas.

050 Preferencialmente, o agente de conservação é escolhido dentre os parabenos, ácido benzóico, benzoato de sódio, ácido sórbico, sorbato de potássio, e as suas misturas.

051 Preferencialmente o agente de coloração é selecionado dentre os óxidos de ferro, óxido de titânio, a curcumina, caramelo, carotenos, e as suas misturas.

052 Preferencialmente, o regulador de pH é escolhido dentre o ácido cítrico, os seus sais e derivados, carbonatos de sódio, glucono-delta lactona, e as suas misturas.

053 Numa concretização preferida, o(s) aditivo(s) representam 0,01-75%, de preferência de 1 a 50% em peso da composição, relativamente ao peso total da composição.

054 Será compreendido que um material de enchimento pode ter várias funções, por conseguinte um produto vegetal ou subproduto como pó de cereais ou de açúcar podem ser

tanto um material de enchimento inerte e um material palatável.

055 De preferência, a substância medicamentosa ativa é escolhida dentre os anti-infecciosos tais como antibióticos e sulfonamidas, cardiotônicos; anti-parasitas internos e externos; inseticidas; inibidores de crescimento de insetos; antiartríticos; anti-inflamatórios esteroides ou não esteroides; anti-histamínicos; hormônios como prostaglandinas; substâncias para terapia digestiva, tais como pensos gastrointestinais e sedativos, agentes anti-úlceras e de flora de substituição; antidiarreicos; agentes hepato-protetores; antiespasmódicos; laxantes; antissépticos intestinais; substâncias para a terapia respiratória, como analépticos respiratórios; antitussígenos, bronco-dilatadores, fluidificantes brônquicos e mucolíticos, e antissépticos respiratórios; substâncias que atuam no sistema nervoso, tais como analgésicos, sedativos e tranquilizantes; antiepilépticos; anestésicos; orexígenos; anorexígenos, substâncias para terapia de imunidade, tais como interleucinas e interferon, em particular; substâncias para o tratamento anticâncer como antimitóticos e citostáticos; macro-, micronutrientes e oligoelementos; vitaminas; extratos de plantas ou órgãos de animais; e as misturas dos mesmos.

056 Numa modalidade vantajosa, a substância ativa é escolhida dentre os antibióticos como a amoxicilina, ácido clavulânico, cefalexina, rifaximina; os antiparasitários, tais como ivermectina, moxidectina, milbemicina pirantel e dos seus derivados, tais como os pamoatos, praziquantel, os benzimidazóis, os seus sais ou derivados; inseticidas como fampronil; cardiotônicos como levosimendano; antiartríticos, tais como diacereína.

057 Preferencialmente a substância ativa nutracêutica ou suplemento alimentar é escolhido dentre os extratos de órgãos animais ou vegetais pela sua atividade anti-infecção, antibacteriana, antifúngica, antidiarreica, hepato-protetora, antiespasmódica, laxante, antisséptica intestinal; sua ação sobre problemas respiratórios, como tosse, como bronco dilatadores, fluidificantes brônquicos e mucolíticos, antisséptico respiratório, analgésico, sedativo, calmante, antiartrítico, inseticida, antiparasitários, anti-úlceras, anti-stress; e flora de substituição; macro-, micronutrientes e oligoelementos; vitaminas, e as misturas dos mesmos.

058 Numa modalidade vantajosa, a substância nutracêutica ou suplemento alimentar ativo é escolhido dentre os extratos de plantas ou de órgãos de animais pela sua ação antiartrítica, tais como sulfato de condroitina, quitosano e seus derivados; pela sua ação anti-úlceras e/ou

anti-stress, como extrato de soja fermentado; pela sua ação inseticida ou repelente de insetos, como piretro; vitaminas tais como a vitamina C, a vitamina D3; flora de substituição, tais como *Enterococcus faecium*; micronutrientes, tais como o selênio fornecido por uma estirpe de *Saccharomyces cerevisiae*.

059 Será entendido que uma substância ativa pode ter várias funções: por exemplo extrato de soja fermentado pode ser tanto de uma substância ativa e um material palatável.

Descrição detalhada da invenção

060 A descrição detalhada dada abaixo baseia-se, em particular, em exemplos dados unicamente a título de ilustração e com referência aos desenhos anexos, nos quais:

- A Figura 1 é uma ilustração esquemática de uma prensa de tabletes; e

- A Figura 2 é uma ilustração esquemática de um quebrador de aglomerados/calibrador por tamanhos vantajosamente montado no recipiente de alimentação da prensa de tabletes.

061 A presente invenção relaciona-se com a obtenção e a utilização de composições palatáveis na forma sólida com uma dosagem controlada, obtido por compressão, para administração oral a animais. As composições têm uma textura, forma e tamanho apreciado por espécies animais. A presente invenção está na forma de um tablete palatável,

perfeitamente doseado, bem aceite por todos os animais, independentemente da espécie e rapidamente absorvido se dado ocasionalmente ou em uma base de repetição.

062 As composições da presente invenção são obtidos por compressão, por meio de prensa de tabletes destinada em particular para a compressão de fórmulas com alto teor de gordura.

063 As composições ou «tabletes comestíveis/mastigáveis» da presente invenção são obtidos por compressão utilizando uma prensa de tabletes, não tendo que recorrer a qualquer equipamento operando continuamente, como extrusoras ou recorrer a uma etapa de produção em contínuo, tais como extrusão-moldagem, ou trabalhar a partir de uma pasta ou mistura heterogénea, tais como máquinas de prensagem de *pastéis*, com ou sem a presença de calor ou humidade.

064 Esta técnica é amplamente utilizada no campo da alimentação humana, como mostrado na os seguintes pedidos de patentes: US 6,126,979, WO 2004/112513, WO 2006/063694, WO 2007/085609, WO 2009/068378, OA 12967 que descrevem composições e o uso de compressão para formar cubos ou tabletes. Estes não podem ser usados diretamente, e devem ser primeiro dissolvidos em água ou num veículo aquoso que é, de preferência quente, ou, pelo menos, tépido. Além disso, estes cubos são muito friáveis, uma vez que deve ser

possível desfaze-los facilmente em preparações alimentícias. Por esta razão, os versados na técnica não indicariam o uso destas formulações e o seu método de produção para obter uma composição palatável sólida tendo a textura desejada.

065 As composições palatáveis sólidas obtidas são utilizadas para a administração a animais para fins terapêuticos, medicinais ou nutracêuticos, ou como suplemento alimentar, os animais, mais particularmente, sendo os mamíferos.

066 As composições da presente invenção estão tipicamente na forma de tabletes para serem comidos/mastigados utilizados para facilitar distribuição oral a animais, de preferência mamíferos.

067 Mesmo se a composição na forma sólida palatável para administração oral a animais é chamado um «tablete comestível/mastigável» pode ter outras formas, desde que as limitações do equipamento sejam atendidas, ou seja, pelo menos, que as superfícies superior e inferior do tablete comestível/mastigável sejam planares.

068 O método para comprimir tabletes é conhecido na técnica anterior, e é utilizada em particular no campo da alimentação humana. Estes produtos são geralmente cubos. No entanto, as composições, como tabletes obtidos com este método de compressão nunca foram utilizados até agora no

domínio veterinário, ou seja, aplicados, dados diretamente aos animais e mais particularmente os mamíferos pela administração oral direta, os seres humanos só consumindo estas composições indiretamente ou dissolvidas em água quente ou água tépida ou desintegrado em preparações alimentares.

069 Em comparação com outras técnicas para a produção de produtos de via oral para animais, tal como descrito na técnica anterior, incluindo, em particular, a compressão do pó seco, extrusão e moldagem, a compressão de tabletes permite que a obtenção de produtos que têm um maior teor em gordura e teor de material palatável, o que leva a aperfeiçoar apetência, isto é, ingestão total em animais, mesmo em regime de repetição. Todas as composições contêm uma substância ativa, este método de compactação proporcionando controle total sobre o peso do tablete comestível/mastigável e, portanto, sobre a quantidade de substância ativa contida em cada unidade do produto final, garantindo, assim, o cumprimento do tratamento terapêutico.

070 Nos métodos da técnica anterior:

- a compressão do pó seco não permite a obtenção de produtos suficientemente elevados em materiais palatáveis, que tenham uma textura apreciada pelos animais;

- os métodos de extrusão e de extrusão por moldagem não permitem que os produtos a serem produzidos sejam

suficientemente ricos em gordura não exsudada, enquanto se obtêm a dosagem perfeita de produto;

- os métodos de moldagem de hambúrgueres não permitem que os produtos a serem obtidos sejam suficientemente ricos em gordura não exsudada, enquanto se obtêm a dosagem perfeita de produto.

071 Portanto, os produtos obtidos por extrusão ou moldagem, em particular, têm, geralmente, fortes variações em peso. Estas variações são devidas a vários fatores, tais como a alimentação de mistura para o equipamento, mas também a própria mistura em pasta formada pelos parafusos da extrusora, ou formada diretamente por moldagem, esta pasta sendo altamente heterogênea. Essas variações podem ser compensadas por classificação dos produtos que saem das linhas de produção, mas tal classificação está associada a maior perda de produto que leva a custos adicionais não negligenciáveis. A calibragem dos produtos é particularmente determinante para as composições que incorporam uma substância ativa. Para permitir a administração de uma quantidade constante de substância ativa, o produto final tem de ser perfeitamente calibrado em relação ao peso. Esta calibração é vantajosamente obtida quando se produzem as composições da presente invenção, por compressão de tabletes.

072 Por conseguinte, a invenção refere-se a um processo para a produção de um tablete comestível/mastigável para animais que compreende as seguintes etapas:

- Colocar os componentes em pó, com 0,001 a 55% em peso de pelo menos uma substância ativa, e 20 a 95%, de preferência 40 a 70% em peso de pelo menos um material palatável, opcionalmente, um ou mais aditivos, tomando cuidado para dar preferência aos componentes tendo um tamanho de partículas finas, inferiores a 200 µm e de preferência inferior a 100 µm, em um misturador-granulador vertical;

- Misturar sem qualquer calor ou água;

- Adicionar os componentes líquidos e, opcionalmente, um ou mais aditivos líquidos, componentes dissolvidos em gordura líquida ou um aditivo líquido;

- Adicionar as gorduras, uma mistura de 5 a 30%, de preferência 8 a 20% em peso de pelo menos uma gordura escolhida dentre um óleo líquido, uma gordura, cera ou sua mistura, o óleo líquido não representando mais do que 8% em peso da tablete comestível/mastigável:

- por vaporização de gorduras líquidas à temperatura ambiente, ou

- por vaporização de gorduras numa massa previamente liquefeita, ou

- diretamente se as gorduras estão na forma de pó de partículas finas, inferiores a 200 μm e de preferência inferior a 100 μm ,

enquanto se mexe até ser obtido um material granular seco fluido, homogêneo não tendo quaisquer grumos e sem aglomeração;

- calibrar o material granular a 600 μm ;

- comprimindo o material granular seca calibrado fluido utilizando equipamentos de série, tais como prensas de tabletes Fette ou Bonals, (Figura 1: esquemática do princípio de funcionamento da prensa) resultando em massas compactas, homogêneas.

073 O equipamento de produção para a execução do método acima é vantajosamente modificado:

- pela adição de um quebrador de aglomerados/calibrador por tamanhos no vaso de alimentação da prensa de tabletes, que irá permitir um melhor enchimento do alvéolo com um volume constante ou seja, o volume de material granulado, por conseguinte, o peso colocado no alvéolo é tão constante quanto possível para garantir uma variação muito pequena em peso do tablete comestível/mastigável resultante em relação ao peso teórico fixado, com a consequência de que a quantidade de substância ativa contida no tablete será totalmente

constante (Figura 2: quebrador de aglomerados/calibrador por tamanhos); e

- para melhorar a extração do tablete comestível/mastigável, mas também para evitar qualquer aquecimento, que pode ser prejudicial para a estabilidade do tablete/substância ativa, a fase de compressão é arrefecida.

074 A dureza dos tabletes comestíveis/mastigáveis pode ser controlada pelo ajuste da pressão aplicada pela prensa de tabletes e da composição.

075 A referida técnica de compressão produz artigos que têm o peso de unidade muito homogêneo que não se afasta de cerca de mais do que 3% do valor teórico do peso requerido, e de preferência, para menos de cerca de 2% do valor teórico do peso desejado, o que permite o uso dos mesmos:

- como medicamento para mamíferos, exceto o homem, em particular para os animais domésticos, tais como cães, gatos ou cavalos; ou

- como suplemento nutracêutico ou alimentar para mamíferos, exceto o homem, em particular para os animais domésticos, tais como cães, gatos ou cavalos.

076 Por «óleo» entende-se uma gordura que seja líquida, à temperatura ambiente. Em geral, o óleo é de origem vegetal, embora possa ser de origem animal ou

mineral. Dependendo da espécie-alvo, será dada preferência aos óleos de origem vegetal ou animal.

077 De acordo com a invenção, o tablete comestível/mastigável pode conter um óleo líquido palatável não tendo atividade de degradação dos outros componentes escolhidos, em especial, a substância ativa.

078 Uma melhor difusão do óleo líquido através da massa dos componentes da fórmula facilita a homogeneidade e melhora a aparência do tablete comestível/mastigável, especialmente se a gordura é substituída, pelo menos em parte, por óleo líquido. Nas utilizações e composições da invenção, o óleo líquido é de preferência escolhido dentre azeite, óleo de amendoim, óleo de colza, óleo de girassol e as suas misturas.

079 Por «gordura» entende-se a matéria contendo um ou mais lípidos.

080 Nas utilizações e composições da invenção, a gordura é escolhida a partir o reino animal ou do reino vegetal, dependendo das espécies animais alvo, entre pasta ou gorduras duras, gordura de frango, gordura de pato, banha de porco, sebo, manteiga, gordura de palma, estearina de palma, margarina, óleo de palma opcionalmente hidrogenado, cetil palmitato, óleo de coco hidrogenado, e as suas misturas.

081 Por «ceras» entende-se ceras permitidas nos alimentos e em particular para a alimentação animal.

082 Nas utilizações e composições da invenção, a cera é preferencialmente escolhida ou a partir do reino animal ou a partir do reino vegetal dependendo das espécies animais específicas, entre a cera de abelha, cera de carnaúba, cera de candelila, e as suas misturas.

083 Nas utilizações e composições da invenção, os óleos líquidos, gorduras ou ceras permitem a granulação da mistura homogênea dos componentes em pó.

084 Será ser entendido que a forma de um óleo líquido, gordura ou cera podem também ser materiais palatáveis para animais.

085 As composições da presente invenção compreendem pelo menos um ingrediente palatável em quantidade elevada contribuindo para as propriedades organolépticas da composição de acordo com a invenção e a sua apetência para animais.

086 Materiais palatáveis para os animais visados são substâncias de origem vegetal ou animal, por exemplo, tornados em pó imediatamente após tratamento, tal como secagem ou desidratação, moagem, calibração, mas também após o processamento com a adição de outros componentes para promover a preservação, por exemplo. Os componentes palatáveis são selecionados dentre substâncias de escolha,

que são altamente saborosas para as espécies alvo, em particular animais de companhia carnívoros tais como cães e gatos e animais herbívoros, por exemplo, cavalos.

087 Nas utilizações e composições da invenção, o material palatável é escolhido, quer do reino animal ou do reino vegetal, dependendo das espécies de animais visados, de preferência, dentre carne, farinha de carne, peixe em pó, queijo em pó, derivados de leite em pó, fígado em pó, gelatina, os extratos destas substâncias de origem animal ou os seus derivados; levedura de cerveja; fibras vegetais; produtos de origem vegetal ou subprodutos, tais como o feno-grego, maçã, cenoura, beterraba de forragem, beterraba de açúcar, o tomilho, a alfafa, cana-de-açúcar, e cereais tais como aveia, trigo, arroz, milho, soja, seus derivados, tais como farinhas e as suas misturas; açúcar (sacarose), em todas as suas formas cristalizadas, em pó, glicose, açúcar invertido, melaço, mel ou seus derivados; e as suas misturas; ou no reino mineral, sal (cloreto de sódio).

088 A composição compreende ainda um ou mais aditivos escolhidos de preferência a partir do reino animal ou do reino vegetal, dependendo das espécies de animais visados, dentre os agentes de enchimento, ligantes, solventes, aromatizantes, tensioativos, intensificadores de sabor, edulcorantes, antioxidantes, agentes quelantes, agentes conservantes, corantes e reguladores do pH.

089 De preferência o material de enchimento é escolhido dentre maltodextrinas; ciclodextrinas; lactose; talco; sílica; silicatos; fosfatos, pó de celulose; celulose microcristalina; mica e carbonatos.

090 Preferencialmente, o ligante é escolhido entre os polímeros de álcool polivinílico, polivinilpirrolidona, copolímeros de vinilpirrolidona e acetato de vinila, carboximetilcelulose, seus sais e seus derivados, ácido algínico e seus sais, zeína, pectina, goma arábica, goma de acácia, goma de tragacanto, goma de karaya, goma xantana, carragenina, polímeros de pululano, polímeros de agar, amidos e os seus derivados, os carbômeros, ácido acrílico reticulado com éteres de polialcenila, policarbofilos, e as suas misturas.

091 Preferencialmente, o solvente é escolhido dentre o etanol, propileno glicol, glicerina, álcool cetílico, polietileno glicóis e seus derivados, e as suas misturas.

092 Um aromatizante é um ingrediente odorífero de uma determinada substância (de origem sintética ou natural), que só é percebido pelo sentido do olfato. Ele não produz qualquer sensação sobre o órgão de sabor e, portanto, não tem gosto.

093 Preferencialmente o aroma é escolhido dentre os óleos essenciais, derivados de terpeno, tais como mentol, e as suas misturas.

094 Preferencialmente o tensioativo é escolhido dentre os ésteres de glicol, tais como o monoestearato de glicerol, os ésteres de ácido graxo e sorbitano, os ésteres de ácidos graxos polioxietilenados e sorbitano; óleos vegetais polioxietilenados, tais como óleos de rícino polioxietilenados, polioxietileno hidrogenado de óleos vegetais tais como óleo de rícino hidrogenado polioxietilenado; lecitina e os seus derivados de soja ou de ovo, tais como a fosfatidilcolina, a fosfatidilcolina hidrogenada, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidilcolina hidrogenada, e as suas misturas.

095 em uma modalidade preferida, o intensificador de sabor é o glutamato de sódio.

096 Numa modalidade preferida, o edulcorante ser escolhido dentre o aspartame; sacarina de sódio; taumatina; polióis tais como sorbitol, xilitol, isomalte, maltitol, manitol, e o lactitol; e as suas misturas.

097 Preferencialmente o antioxidante é escolhido entre o ácido ascórbico, seus sais e seus derivados, metabissulfito de sódio ou de potássio, bissulfito de sódio, butilhidroxianisol, butil-hidroxitolueno, ácido gálico e seus derivados, tais como o galato de propila, e as suas misturas.

098 Preferencialmente, o agente quelante é escolhido dentre EDTA e seus sais, ácido tartárico e seus sais, e as suas misturas.

099 Preferencialmente, o agente de conservação é escolhido dentre os parabenos, ácido benzóico, benzoato de sódio, ácido sórbico, sorbato de potássio, e as suas misturas.

100 De preferência, o agente de coloração é escolhido dentre os óxidos de ferro, óxido de titânio, curcumina, caramelo, carotenos, e as suas misturas.

101 Preferencialmente, o regulador de pH é escolhido dentre o ácido cítrico, os seus sais e derivados, carbonatos de sódio, glucono-delta lactona, e o suas misturas.

102 Numa modalidade preferida, o(s) aditivo(s) representam 0,01-75%, de preferência de 1 a 50% em peso da composição, relativamente ao peso total da composição.

103 Será compreendido que um material de enchimento pode ter várias funções, por exemplo, um produto vegetal ou subproduto, como um pó de cereais ou açúcar pode ser ao mesmo tempo uma carga inerte e um material palatável.

104 Por «substância ativa» entende-se a substância de um medicamento, um suplemento ou alimento nutracêutico que tem um efeito terapêutico ou atividade biológica.

105 A substância ativa ou as substâncias podem simplesmente ser distribuídas dentro do tablete comestível, ou podem ser previamente encapsuladas ou revestidas utilizando técnicas conhecidas para os versados na técnica, para melhorar a sua estabilidade ou para aumentar o mascaramento do seu cheiro ou gosto relativamente aos sentidos olfativos ou de sabor do animal, ou distribuído por vaporização de uma solução não-aquosa, em um solvente ou melhor ainda no óleo da composição, dependendo da estabilidade do mesmo no solvente.

106 Preferencialmente a substância farmacêutica ativa é escolhida a partir dentre os agentes anti-infecciosos tais como antibióticos e sulfonamidas, cardiotônicos; anti-parasitas internos e externos; inseticidas; inibidores de crescimento de insetos; antiartríticos; anti-inflamatórios esteroides ou não esteroides; anti-histamínicos; hormônios como prostaglandinas; digestivo substâncias terapêuticas, tais como curativos e sedativos gastrointestinais; drogas anti-úlceras e flora de substituição; antidiarreicos; hepato-protetores; antiespasmódicos; laxantes; antissépticos intestinais; substâncias para a terapia respiratória, como analépticos respiratórios; antitussígenos, bronco-dilatadores, fluidificantes brônquicos e mucolíticos; substâncias que atuam no sistema nervoso, tais como analgésicos, sedativos e

tranquilizantes; antiepilépticos; anestésicos; orexígenos; anorexígenos; substâncias para terapia de imunidade, tais como interleucinas e interferon em particular; substâncias para a terapia anti-câncer, tais como os antimitóticos e citostáticos; macro-, micronutrientes e oligoelementos; vitaminas; extratos de plantas ou órgãos de animais; e as misturas dos mesmos.

107 Numa modalidade vantajosa, a substância ativa é escolhida dentre os antibióticos como a amoxicilina, ácido clavulânico, cefalexina, rifaximina; os antiparasitários, tais como ivermectina, moxidectina, milbemicina pirantel e dos seus derivados, tais como os pamoatos, praziquantel, os benzimidazóis, os seus sais ou derivados; inseticidas como fampronil; cardiotônicos como levosimendano; antiartríticos, tais como diacereína.

108 Preferencialmente a substância nutracêutica ou suplemento alimentar ativo é escolhido dentre os extratos de plantas ou animais pela a sua atividade anti-infecciosa, antibacteriana, antifúngica, antidiarreica, hepatoprotetora, antiespasmódica, laxante, atividade antisséptica intestinal; pela a sua atividade sobre os problemas respiratórios, tais como a tosse, como bronco dilatadores, fluidificantes brônquicos e mucolíticos, antisséptico respiratório, analgésico, sedativo, tranquilizante, antiartríticas, inseticidas, antiparasitários, anti-úlceras,

agentes anti-stress; e flora de substituição; macro-, micronutrientes e oligoelementos; vitaminas, e as misturas dos mesmos.

109 Numa modalidade vantajosa, a substância nutracêutica ou suplemento alimentar ativo é escolhido dentre os extratos de plantas ou animais pela a sua ação antiartrítica, tais como sulfato de ácido condroitina, quitosano e seus derivados; pelo sua ação anti-úlceras e/ou anti-stress, como extrato de soja fermentado; por sua ação inseticida ou repelente de insetos, como piretro; vitaminas tais como a vitamina C, a vitamina D3; flora de substituição, tais como *Enterococcus faecium*; micronutrientes, tais como o selênio fornecido por uma estirpe de *Saccharomyces cerevisiae*.

110 Será entendido que uma substância ativa pode ter várias funções; por exemplo, extrato de soja fermentado pode ser tanto de uma substância ativa e um material palatável.

111 De acordo com uma modalidade preferida, a invenção diz respeito a:

i) Uma composição sólida, palatável, compreendendo, em relação ao peso total da composição:

- 5 a 30%, de preferência 8 a 20% em peso de pelo menos uma gordura, escolhida dentre um óleo líquido, uma

gordura, cera ou sua mistura, o óleo líquido não representando mais do que 8% em peso da composição;

- 0,001-85%, em peso de pelo menos uma substância ativa; e

- 20 a 95%, de preferência 40 a 70% em peso de pelo menos um material palatável,

para utilização como medicamento para administração oral a mamíferos, exceto o homem, em particular para animais de estimação, tais como cães, gatos ou cavalos;

ou:

- ii) uma composição sólida, palatável, compreendendo em relação ao peso total da composição:

- 5 a 30%, de preferencialmente 8 a 20% em peso de pelo menos uma gordura, escolhida dentre um óleo líquido, uma gordura, cera ou mistura destes, o óleo líquido não representando mais do que 8% em peso da composição;

- 0,001-85% em peso de pelo menos uma substância ativa; e

- 20 a 95%, de preferência 40 a 70% em peso de pelo menos um material palatável para a sua utilização como suplemento alimentar ou nutracêutico, para administração oral a mamíferos, exceto o homem, tais como cães, gatos ou cavalos;

112 caracterizado pelo fato de:

a) o óleo líquido é escolhido dentre azeite, óleo de amendoim, óleo de colza, óleo de girassol, e as suas misturas;

b) a gordura é escolhida dentre a gordura de galinha, gordura de pato, banha, sebo, manteiga, gordura de palma, estearina de palma, margarina, óleo de palma opcionalmente hidrogenado, o cetil palmitato, o óleo de coco hidrogenado e as suas misturas;

c) a cera é escolhida dentre cera de abelhas, cera de carnaúba, cera de candelila, e as misturas das mesmas;

d) o material palatável é escolhido dentre carne, farinha de carne, peixe em pó, queijo em pó, derivados de leite, fígado em pó, gelatina, os extratos destas substâncias de origem animal ou os seus derivados; levedura de cerveja; fibras vegetais; produtos de origem vegetal ou subprodutos, tais como o feno-grego, maçã, cenoura, beterraba de forragem, beterraba de açúcar, o tomilho, a alfafa, cana-de-açúcar, e cereais tais como aveia, trigo, arroz, milho, soja, seus derivados, tais como farinhas e as suas misturas; açúcar (sacarose), em todas as suas formas cristalizadas, em pó, glicose, açúcar invertido, melaço, mel ou seus derivados; e as suas misturas; ou no reino mineral, sal (cloreto de sódio); e

e) a composição sólida referida é obtida por mistura dos componentes, a vaporização de gorduras, calibração do

material granular seco fluido, e comprimir o material granular em uma prensa de tabletes, pelo que

- a mistura tem a forma de um material granular homogêneo seco, fluido;

- o material granular seco, fluido, tem um tamanho de partícula entre 50 e 1000 μm , de preferência entre 200 e 600 μm ;

- a composição sólida, palatável tem uma unidade de peso a cerca de 3% do valor teórico do peso requerido, de preferência, de menos de a cerca de 2% do valor teórico do peso requerido.

113 Evidentemente, estes exemplos são dados unicamente para ilustrar o objeto da invenção e não são de modo algum limitativos do mesmo.

Exemplos

114 EXEMPLO 1 - Preparação de tabletes comestíveis/mastigáveis de acordo com a invenção para cães

115 Tabletes comestíveis/mastigáveis contendo 68 μg de ivermectina e 57,5 mg de pirantel na forma de pamoato de acordo com a invenção foram preparados utilizando a seguinte composição:

Ivermectina	0,001236%
Pamoato de pirantel	2,963636%

Óleo de colza	5,00%
Sebo	10,00%
Carne bovina	40,30%
Farinha de soja	28,132428%
Sal	2,00%
Melaço	8,00%
Glucono delta lactona	3,30%
Sorbato de potássio	0,30%
Propila galato	0,0005%
BHA	0,0018%
Ácido cítrico	0,0004%

116 Ivermectina foi adicionada como uma pré-mistura obtida a partir de ivermectina, óleo de colza e antioxidantes.

117 A carne de vaca, farinha de soja, sorbato de potássio, sal, glucono delta lactona, ácido cítrico e pamoato de pirantel foram colocados num misturador e misturados.

118 Ivermectina pré-mistura, sebo liquefeito e melaços foram vertidos sobre a mistura homogênea em pó e misturados até se obter um material granulado homogêneo seco fluido.

119 O material granulado foi calibrado através de uma peneira de malha de 600 µm.

120 Tabletes comestíveis/mastigáveis de forma de paralelepípedo e de tamanho 13,95 x 13,95 x 25,0 milímetros foram obtidos por compressão utilizando uma prensa de tabletes.

121 Todos os tabletes comestíveis foram pesados separadamente, sendo o seu peso teórico de 5,5 g.

122 Nenhum tablete diferiu em mais de 2% em relação ao peso teórico.

123 Isto não teria sido possível usando as técnicas habitualmente utilizadas, ou seja, de extrusão, que é uma técnica de produção contínua, ou por moldagem de uma pasta.

124 Determinação do conteúdo de ivermectina para os 5 tabletes comestíveis/mastigáveis mais leves e os 5 mais pesados mostrou que a mistura era perfeitamente homogênea já que os valores de dosagem de todos estavam dentro da faixa da dose teórica permitida para medicamentos mastigáveis.

125 EXEMPLO 2 - Teste monádico de apetência com os tabletes comestíveis/mastigáveis

126 Um teste cruzado de apetência dos tabletes comestíveis/mastigáveis obtidos no Exemplo 1 foi realizado em trinta cães adultos machos e fêmeas de raças diversas.

127 Aos cães de pequeno porte de até 11 kg, foram dados um tablete, aos cães de porte médio de 11 a 22 kg foram dados 2 tabletes e aos cães de grande porte foram dados 3 tabletes. Se foram dados vários tabletes foram administrados ao mesmo tempo.

128 Este foi um teste monádico realizado em boxes individuais durante dez minutos por cão. Os seguintes foram medidos:

- tomado:

das mãos,

do solo, ou

não tomado.

- consumo

total,

parcial, ou

não comido.

129 Para cada um destes critérios o número de cães individuais é especificado para todo o painel e por categoria de porte (pequeno/médio/grande).

130 O cálculo da aceitabilidade foi baseado no número percentual de cães que comeu todo o tablete comestível/mastigável.

131 Tomado:

	cães de pequeno	cães de médio	cães de grande
--	-----------------	---------------	----------------

	porte	porte	porte
Das mãos	10	10	10
Do solo	0	0	0
Não tomado	0	0	0

132 Consumo:

	cães de pequeno porte	cães de médio porte	cães de grande porte
Parcial	0	0	0
Total	10	10	10
Não comido	0	0	0

133 Houve aceitação total e consumo dos tabletes comestíveis/mastigáveis de acordo com a invenção (100%)

134 EXEMPLO 3 - Teste comparativo de homogeneidade entre os pesos dos tabletes comestíveis/mastigáveis e comprimidos mastigáveis obtidos por extrusão

135 Vinte tabletes comestíveis/mastigáveis obtidos de acordo com a invenção e em conformidade com o Exemplo 1 foram levados consecutivamente a partir da linha de produção e pesados.

136 Um lote de comprimidos mastigáveis foi produzido por extrusão, com a seguinte fórmula:

Ivermectina	0,001236%
Pamoato de pirantel	2,963636%
Sebo	a 2,5%
Carne de carne	42,0%
Farinha de soja	30,932404%
Sal	2,00%
Melaço	8,00%
Propileno glicol	5,0%
Glucono delta lactona	3,30%
Sorbato de potássio	0,30%
Propila galato	0,0005 %
BHA	0,0018%
Ácido cítrico	0,0004%

137 Do mesmo modo, vinte comprimidos foram levados consecutivamente a partir da linha de produto e pesados.

138 Os pesos registados para as duas amostras de vinte artigos são dadas na seguinte tabela:

N° de produto	Tablete mastigável peso em gramas	Comprimido mastigável Peso em gramas
1	5,53	5,55

2	5,56	4,83
3	5,51	5,92
4	5,49	5,49
5	5,42	6,24
6	5,41	4,86
7	5,53	5,69
8	5,56	6,27
9	5,60	4,78
10	5,59	4,96
11	5,55	5,67
12	5,48	6,13
13	5,45	6,06
14	5,49	5,19
15	5,50	5,43
16	5,47	4,99
17	5,57	4,75
18	5,52	5,78
19	5,49	6,01
20	5,55	5,26

Diferença	< 2%	> 14%
-----------	------	-------

139 Uma diferença grande, superior a 14%, foi observada entre os pesos extremos dos comprimidos mastigáveis e o peso médio dos 20 comprimidos mastigáveis, obtidos por extrusão, em comparação com a diferença média de peso, de menos de 2%, determinada com os tabletes comestíveis/ mastigáveis obtidos de acordo com a invenção.

140 Estas diferenças de peso necessariamente conduzem a uma variação de, pelo menos, a mesma ordem de grandeza das quantidades de moléculas ativas contidas nos comprimidos para mastigar. Não pode ser contemplada a utilização de extrusão ou processo de moldagem para a produção de formas de unidades de medicamentos, a menos que os comprimidos mastigáveis sejam pesados um a um, ao deixar a máquina em conformidade com o descarte de todos aqueles que não vêm dentro da faixa de peso, garantindo uma quantidade de moléculas ativas como previsto pelos regulamentos sobre medicamentos. Se, como uma primeira abordagem no exemplo dado, apenas os comprimidos mastigáveis foram retidos, cujo peso não diferiram em mais de 5 por cento do peso teórico, apenas 6 dos comprimidos mastigáveis de vinte produzidos seriam mantidos, ou seja 30% da produção, o que não é econômico e sem qualquer quantidade garantida de moléculas ativas contidas nos

comprimidos mastigáveis, com um peso próximo ou equivalente aos limites de peso superiores e inferiores para a seleção dos comprimidos mastigáveis. Da mesma forma que não pode ser contemplada a extrusão ou moldagem dos comprimidos mastigáveis descartados uma segunda vez, pois as moléculas ativas disponíveis inevitavelmente seriam modificadas e levaria à modificação da atividade terapêutica.

141 EXEMPLO 4 - Preparação de tabletes comestíveis/mastigáveis de acordo com a invenção para cavalos

142 Tabletes comestíveis/mastigáveis foram preparados com a seguinte composição:

Extrato de soja fermentado	83%
Óleo de palma hidrogenado	10%
Açúcar cristalizado	6%
Óxido de titânio	0,9%
BHA	0,1%

143 O açúcar cristalizado, extrato de soja fermentado, BHA e óxido de titânio foram misturados e óleo de palma hidrogenado previamente liquefeito foi pulverizado sobre a mistura. O material granular obtido foi calibrado em uma tela de tamanho de malha de 600 µm.

144 Tabletes mastigáveis/comestíveis de forma de paralelepípedo e tamanho C 31 x 23 x 10 mm foram obtidos por compressão utilizando uma prensa de tabletes.

145 Todos os tabletes comestíveis/mastigáveis foram pesados separadamente. Nenhum tablete diferia em mais de 2 por cento do peso teórico.

146 EXEMPLO 5 - Teste de apetência com os tabletes comestíveis/mastigáveis do Exemplo 4

147 Um teste apetência dos tabletes comestíveis/mastigáveis obtidos no Exemplo 4 foi realizado com vários proprietários de cavalos e pôneis em um centro de equitação.

148 O tablete comestível/mastigável foi oferecido ao cavalo ou pônei na mão estendida.

149 A aceitabilidade e consumo dos tabletes comestíveis foram totais (100%).

150 O comportamento dos animais em relação a este tablete é para ser apontado. Vários cavaleiros relataram que os cavalos e pôneis foram fortemente atraídos por este tablete comestível/mastigável nesta forma e cor. Assim que o primeiro tinha sido comido eles procuraram mais, colocando o nariz nos bolsos dos cavaleiros a partir do qual os tabletes tinham sido tirados.

151 EXEMPLO 6 - Preparação de tabletes comestíveis/mastigáveis de acordo com a invenção para cães

152 Tabletes comestíveis/mastigáveis de 3 g contendo 68 µg de ivermectina, 57 mg de pirantel em forma de

pamoato, e 57 mg de praziquantel de acordo com a invenção foram produzidos com a seguinte composição:

Ivermectina revestida	1,0%
Pirantel pamoato revestido	6,0%
Praziquantel revestido	5,0%
Pó de fígado	46,00%
Gordura dura	8,00%
Glicerina	12,00 %
PEG 4000	12,00%
Gelatina	6,00%
Açúcar	3,54%
Ácido sórbico	0,40%
BHA	0,04%
Propila galato	0,02%

153 O fígado em pó, PEG 4000, gelatina, açúcar, ácido sórbico, BHA, galato de propila, ivermectina granulada, pamoato de pirantel granulado e praziquantel granulado foram colocados num misturador e misturados.

154 A gordura e glicerina dura liquefeitos foram vertidos sobre a mistura em pó homogênea. Foi misturada continuamente até que um material seco, fluido, granulado homogêneo foi obtido.

155 O material granulado foi calibrado através de uma tela com um tamanho de malha de 600 µm.

156 Tabletes comestíveis/mastigáveis de forma de paralelepípedo e de tamanho 17 x 17 x 9,6 milímetros foram obtidos por compressão utilizando uma prensa de tabletes.

157 Todos os tabletes comestíveis/mastigáveis foram pesados separadamente, sendo o seu peso teórico de 3,0 g.

158 Nenhum tablete diferia em mais de 2 por cento do pesoteórico.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de uma composição sólida palatável para preparação de um produto medicinal, nutracêutico ou suplemento alimentar para mamíferos, exceto homem, para administração oral de uma substância ativa compreendendo, em relação ao peso total da composição:

- 5 a 30% em peso de pelo menos uma gordura escolhida dentre um óleo líquido, uma gordura, cera ou uma mistura dos mesmos, o óleo líquido não representando mais do que 8% em peso da composição,

- 0,001 a 55% em peso de pelo menos uma substância ativa, e

- 20 a 95% em peso de pelo menos um material palatável,

caracterizado pelo fato de que:

- a) o óleo líquido é selecionado a partir de óleo de oliva, óleo de amendoim, óleo de colza, óleo de girassol, e suas misturas;

- b) a gordura é selecionada a partir de gordura de frango, gordura de pato, banha, sebo, manteiga, gordura de palma, estearina de palma, margarina, óleo de palma opcionalmente hidrogenado, cetil palmitato, óleo de coco hidrogenado, e suas misturas;

- c) a cera é escolhida a partir de cera de abelha, cera de carnaúba, cera de candelila, e suas misturas;

d) o material palatável é selecionado a partir de carne, carne em pó, = peixe em pó, queijo em pó, derivados do leite, fígado em pó, gelatina, extratos destas substâncias animais ou os seus derivados; levedura de cerveja, fibras vegetais; produtos ou subprodutos de plantas como o feno-grego, maçã, cenoura, beterraba forrageira, beterraba de açúcar, tomilho, alfafa, cana-de-açúcar, cereais tais como aveia, trigo, arroz, milho, soja e seus derivados, tais como farinhas e suas misturas; sacarose cristalizada, sacarose em pó, glicose, açúcar invertido, melaço, mel e seus derivados, e suas misturas, cloreto de sódio); e

e) a referida composição sólida é obtida por mistura dos componentes, vaporização das gorduras, calibração do material granulado seco, fluido, e por compressão do material granulado numa prensa de tabletes, onde

- a mistura está sob a forma de um material granulado homogêneo, seco, fluido,

- o material granulado seco, fluido, tem um tamanho de partícula entre 50 e 1000 µm,

- a composição sólida palatável tem um peso de unidade variando até cerca de 3% do valor teórico do peso requerido.

2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de compreender de 8 a 20% em peso da referida

gordura.

3. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de compreender de 40 a 70% do referido material palatável.

4. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a composição ainda compreende um ou mais aditivos em uma proporção representando de 0,01 até 75% em peso da composição em relação ao peso total da composição.

5. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a composição compreende uma substância medicamentosa ativa selecionada a partir de antibióticos tais como amoxicilina, ácido clavulânico, cefalexina, rifaximina, antiparasitários como ivermectina, moxidectina, milbemicina, pirantel, e seus derivados tais como o pamoato, praziquantel, benzimidazóis, os seus sais ou seus derivados, inseticidas tais como fampronil, cardiotônicos tais como levosimendano, e antiartríticos como diacereína.

6. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de a substância nutracêutica ativa ou suplemento alimentar ativo ser selecionado a partir de extratos animais pela sua ação antiartrítica, tais como sulfato de condroitina, quitosano e seus derivados; pela sua ação anti-úlceras e/ou anti-stress, tais como o extrato de soja fermentado; pela sua ação inseticida ou repelente de insetos, tais como o piretro, vitaminas tais como a

vitamina C, a vitamina D3, floras de substituição, tais como *Enterococcus faecium*, micronutrientes como selênio providenciado por uma cepa de *Saccharomyces cerevisiae*.

7. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a composição é formada de:

a) pelo menos uma substância medicamentosa ativa selecionada a partir de antibióticos tais como amoxicilina, ácido clavulânico, cefalexina, rifaximina, antiparasitários tais como ivermectina, moxidectina, milbemicina, pirantel, e seus derivados, tais como o pamoato, praziquantel, benzimidazóis, os seus sais ou seus derivados, inseticidas tais como fampronil, cardiotônicos tais como levosimendano, e antiartríticos tais como diacereína;

b) pelo menos uma gordura selecionada a partir de:

i) óleos líquidos;

ii) gorduras;

iii) cera;

c) o material palatável é selecionado a partir de carne, farinha de carne, farinha de peixe, queijo em pó, derivados do leite, fígado em pó, gelatina, extratos destas substâncias animais ou seus derivados; levedura de cerveja; fibras vegetais; produtos ou subprodutos de plantas como o feno-grego, maçã, cenoura, beterraba forrageira, beterraba de açúcar, tomilho, alfafa, cana-de-açúcar, cereais tais como aveia, trigo, arroz, e milho, soja, seus derivados

tais como farinhas e suas misturas, açúcar cristalizado, açúcar em pó (sacarose), glicose, açúcar invertido, melaço, mel e seus derivados, e suas misturas, sal (cloreto de sódio).

8. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a composição é formada de:

a) uma substância nutracêutica ativa ou suplemento alimentar ativo selecionado a partir de extratos animais pela a sua ação antiartrítica, tais como sulfato de condroitina, quitosano e seus derivados; pela a sua ação anti-úlceras e/ou anti-stress, tais como o extrato de soja fermentado; pela sua ação inseticida ou repelente de insetos, tais como o piretro, vitaminas tais como a vitamina C, a vitamina D3, floras de substituição, tais como *Enterococcus faecium*, micronutrientes como selênio providenciado por uma cepa de *Saccharomyces cerevisiae*.

b) pelo menos uma gordura selecionada a partir de:

i) óleos líquidos;

ii) gorduras;

iii) cera;

c) o material palatável é selecionado a partir de carne, farinha de carne, farinha de peixe, queijo em pó, derivados do leite, fígado em pó, gelatina, extratos destas substâncias animais ou os seus derivados; levedura de cerveja; fibras vegetais; produtos ou subprodutos de

plantas como o feno-grego, maçã, cenoura, beterraba forrageira, beterraba de açúcar, tomilho, alfafa, cana-de-açúcar, cereais tais como aveia, trigo, arroz, e milho, soja, seus derivados tais como farinhas e suas misturas, açúcar cristalizado, açúcar em pó (sacarose), glucose, açúcar invertido, melaço, mel e seus derivados, e suas misturas, sal (cloreto de sódio).

9. Uso, de acordo com as reivindicações 7 ou 8, **caracterizado pelo** fato de que:

- o óleo líquido é selecionado de óleo de oliva, óleo de amendoim, óleo de colza, óleo de girassol, e suas misturas;

- a gordura é selecionada de gordura de frango, gordura de pato, banha de porco, sebo, manteiga, gordura de palma, estearina de palma, margarina, óleo de palma opcionalmente hidrogenado, cetil palmitato, óleo de coco hidrogenado e suas misturas;

- a cera é selecionada de cera de abelha, cera de carnaúba, cera de candelila e suas misturas.

10. Processo para preparação de uma composição sólida palatável, conforme descrita na reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de compreender:

- i) misturar os componentes em pó sem a adição de calor ou de água;

- ii) por vaporização, adicionar o líquido ou

componentes anteriormente liquefeitos ou dissolvidos previamente sob agitação até que seja obtido um material granulado homogêneo, seco, fluido, não tendo aglomerados ou grumos,

iii) calibração do material granulado para se obter um tamanho de partícula entre 50 e 1000 μm , de preferência entre 200 e 600 μm , e

iv) compressão do material granulado calibrado, seco, fluido numa prensa de tabletes, para obter massas compactas;

v) moldar as massas compactas com uma elevada uniformidade de peso.

11. Processo para preparação de uma composição sólida palatável, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado pelo** fato de que os referidos componentes em pó têm um tamanho de partícula de menos de 200 μm e preferencialmente de menos de 100 μm .

12. Processo para preparação de uma composição sólida palatável, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado pelo** fato de que a mistura tem a forma de um material granulado homogêneo, seco, fluido com um tamanho de partícula menor do 600 μm .

13. Processo para preparação de uma composição sólida palatável, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado pelo** fato de a etapa de moldagem ser realizada por

compressão usando uma prensa de tabletes.

14. Processo para preparação de uma composição sólida palatável, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado pelo** fato de a massa compacta tem um peso de unidade variando até cerca de 3% do valor teórico do peso requerido.

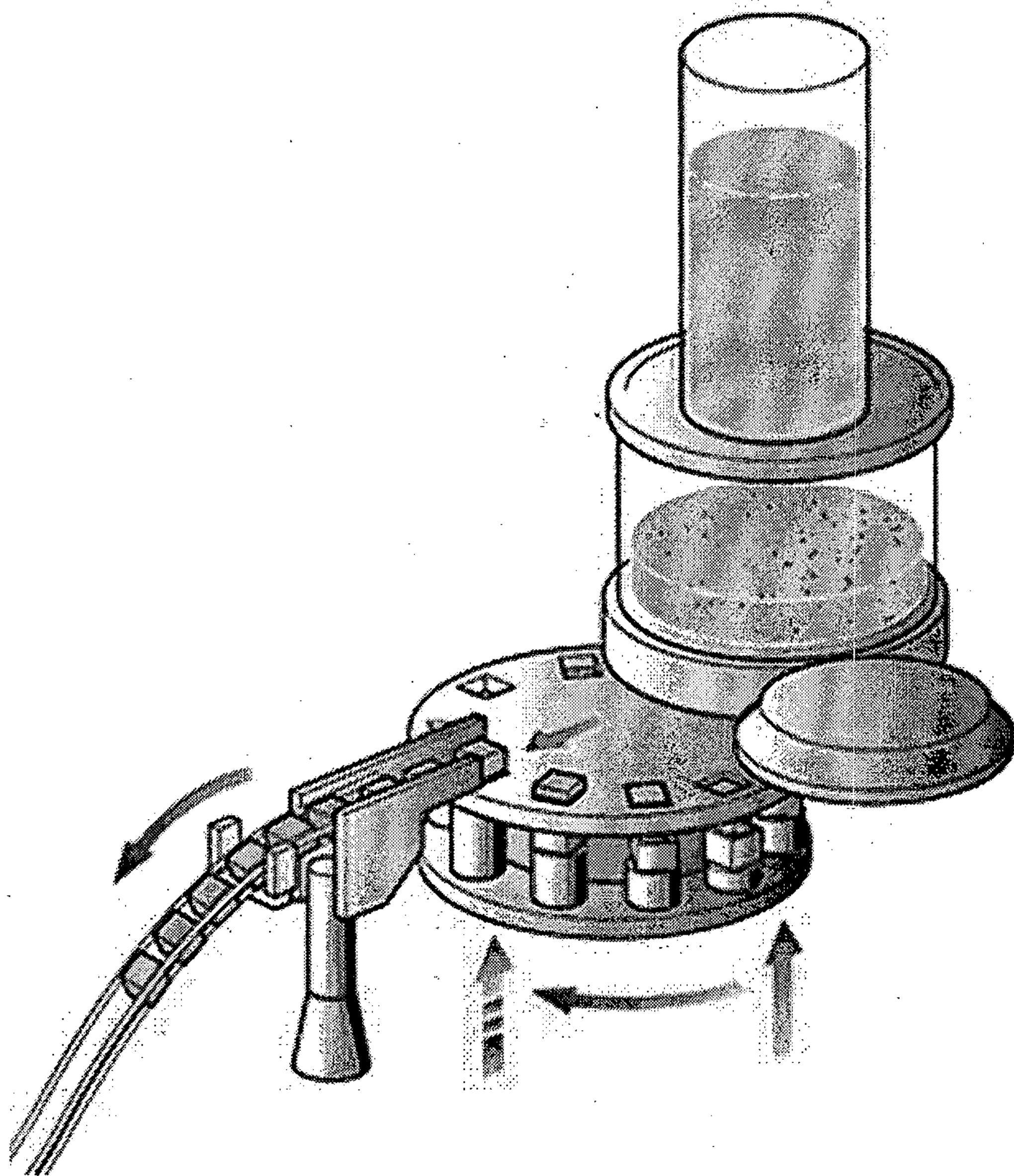


Figura 1

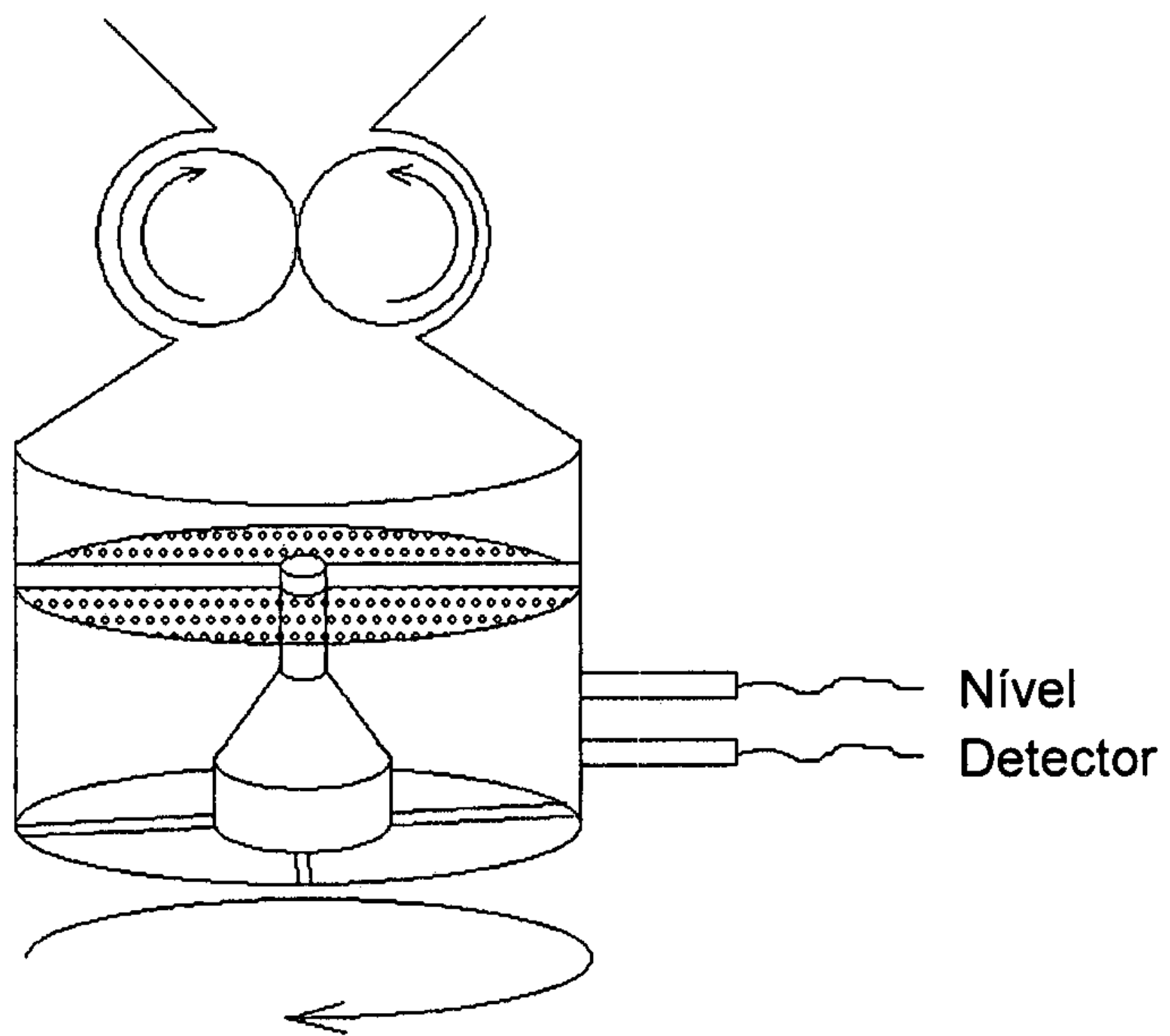


Figura 2