



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

(21) **PI 1101718-0 A2**



(22) **Data de Depósito:** 29/04/2011

(43) **Data da Publicação:** 28/07/2015  
(RPI 2325)

(54) **Título:** COMPOSIÇÃO VETERINÁRIA E MÉTODO PARA TRATAR INFECÇÕES ODONTOLÓGICAS E DA CAVIDADE BUCAL

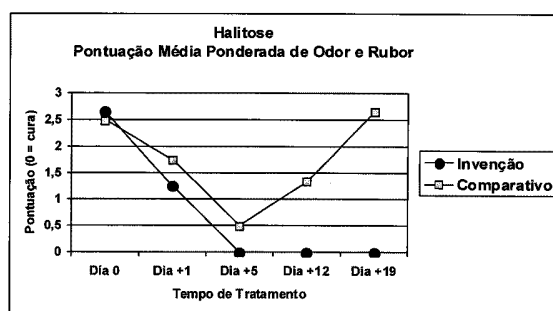
(51) **Int.Cl.:** A61K31/7042; A61K31/4164; A61P1/02

(30) **Prioridade Unionista:** 29/04/2010 AR  
P20100101452

(73) **Titular(es):** BROUWER S.A

(72) **Inventor(es):** RODOLFO A. M. PEROTTI

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÃO VETERINÁRIA E MÉTODO PARA TRATAR INFECÇÕES ODONTOLÓGICAS E DA CAVIDADE BUCAL. A invenção se refere a uma composição veterinária para tratar infecções odontológicas e da cavidade bucal compreendendo azitromicina e metronidazol com excipientes e transportadores inertes. A invenção também se refere a um método para o tratamento destas infecções através da administração de uma composição compreendendo azitromicina com metronidazol junto com excipientes e transportadores inertes.



## COMPOSIÇÃO VETERINÁRIA E MÉTODO PARA TRATAR INFECÇÕES ODONTOLÓGICAS E DA CAVIDADE BUCAL

### Campo da Invenção

5           A presente invenção se refere a composições veterinárias para o tratamento de infecções localizadas na cavidade bucal de animais domésticos, particularmente cães e gatos.

          A invenção se refere, assim, a um método para o tratamento de tais infecções através da administração de uma composição que contém azitromicina e metronidazol,  
10           juntamente com excipientes e veículos inertes.

### Histórico da Invenção

          O tratamento de infecções localizadas na cavidade bucal de cães e gatos é uma situação bastante comum nas clínicas veterinárias de animais de estimação. Há  
15           muito tempo existe no mercado uma combinação antibiótica que contém metronidazol e espiramicina que, para ser efetiva, exige um tratamento de duração variável entre 5 e 10 dias. Os tratamentos prolongados são naturalmente de difícil realização, pelo fato de às vezes serem realizados de forma incompleta, o que se traduz em uma diminuição da sua eficácia. Este também é o caso do dimetridazol, outro derivado do  
20           5-nitroimidazol, indicado para este tipo de tratamento, que o titular da presente reivindicação colocou no mercado há mais de 20 anos. O tratamento com dimetridazol também deve ser realizado num período de 5 a 10 dias.

          A patente EP-1165094-B1 reivindica um tablete dispersível que contém um macrólide isolado ou em combinação com outro agente ativo, pelo menos um agente  
25           desagregador e pelo menos um agente edulcorante. Entre os possíveis macrólidos podemos mencionar a azitromicina, e como possível segundo ingrediente ativo opcional, o metronidazol.

          A solicitação de patente US-2008/0014185 reivindica um método para o tratamento de diarreia, que contém uma composição de um agente antimicrobiano  
30           (mencionamos o metronidazol como um desses possíveis agentes), um antibiótico, um agente probiótico, um agente procinético (mencionamos a azitromicina como um

desses possíveis agentes) e combinações dos mesmos.

A solicitação de patente AR-014126/A1, equivalente à patente EP-1037614/B1, reivindica uma forma de dosagem ternária, para o tratamento contra a bactéria *Helicobacter pylori*, que contém uma cápsula interna dentro de uma cápsula externa –  
5 a cápsula externa contém um sal solúvel de bismuto e um primeiro antibiótico e a cápsula interna contém um segundo antibiótico. O primeiro antibiótico pode ser o metronidazol, entre vários compostos dessa família, e o segundo antibiótico pode ser a azitromicina, também entre vários compostos macrólidos.

Assim, são necessárias composições veterinárias que permitam combater as  
10 infecções bucais e odontológicas através de tratamentos rápidos, para facilitar a sua realização e alcançar grande eficácia terapêutica.

### Breve Descrição da Invenção

Como resultado de uma cuidadosa pesquisa, foi observado agora que a  
15 combinação da azitromicina e metronidazol em composições veterinárias pode alcançar uma inesperada eficácia em tratamentos rápidos de infecções odontológicas e da cavidade bucal de animais domésticos, particularmente cães e gatos.

Os tratamentos terapêuticos que empregam as composições da invenção são rápidos, com 5 dias de duração, e bem-sucedidos nos casos de cura completa, que se  
20 evidenciam pela eliminação dos sintomas iniciais que indicaram o tratamento.

Dessa forma, é objetivo da presente invenção a obtenção de uma composição veterinária para o combate de infecções odontológicas e da cavidade bucal de animais domésticos, que contém azitromicina e metronidazol, juntamente com excipientes e veículos inertes comuns na farmacologia veterinária.

É, ainda, objetivo da presente invenção a obtenção de um método para o  
25 tratamento de tais infecções através da administração de uma composição que contém azitromicina e metronidazol, juntamente com excipientes e veículos inertes.

Em uma realização da invenção a composição é formulada para administração oral. Em uma realização preferencial da invenção, a formulação oral é uma formulação  
30 sólida, por exemplo, comprimidos, cápsulas, tabletes, grãos ou drágeas. Em outra realização preferencial da invenção, a formulação oral é uma formulação líquida. Em

outra realização da invenção, a composição é formulada para administração parenteral, por exemplo, na forma injetável. Na realização mais preferencial da invenção, a composição é formulada administração oral como um comprimido.

5 Em uma realização da invenção, a formulação da composição da invenção contém uma dose entre 25 e 300 mg de azitromicina e entre 150 e 600 mg de metronidazol.

Em uma realização preferencial da invenção, a formulação da composição da invenção contém uma dose entre 50 e 150 mg de azitromicina e uma dose entre 200 e 300 mg de metronidazol.

10 Em uma realização ainda mais preferencial da invenção, a formulação da composição da invenção contém uma dose de aproximadamente 100 mg de azitromicina e aproximadamente 250 mg de metronidazol.

#### **Breve Descrição das Figuras**

15 A Figura 1 apresenta a evolução dos animais do Exemplo Comparativo 1 através de um gráfico 'Pontuação vs. Dias de Tratamento'.

A Figura 2 apresenta a evolução dos animais do Exemplo Comparativo 2 através de um gráfico 'Pontuação vs. Dias de Tratamento'.

20 A Figura 3 apresenta a evolução dos animais do Exemplo Comparativo 3 através de um gráfico 'Pontuação vs. Dias de Tratamento'.

A Figura 4 apresenta a evolução dos animais do Exemplo Comparativo 4 através de um gráfico 'Pontuação vs. Dias de Tratamento'.

#### **Descrição Detalhada da Invenção**

25 A invenção será detalhadamente descrita na sequência, fazendo referências, quando aplicável, aos exemplos, estudos terapêuticos e/ou figuras anexas, para permitir uma melhor apreciação dos resultados.

É um objeto da invenção a obtenção de uma composição veterinária para o combate das infecções odontológicas e da cavidade bucal de animais domésticos, que  
30 contém azitromicina e metronidazol, juntamente com excipientes convencionais da

farmacologia veterinária.

Como mencionado previamente, as composições da invenção alcançam uma inesperada eficácia terapêutica em tratamentos rápidos, com 5 dias de duração, quando aplicadas no combate das infecções odontológicas e da cavidade bucal em  
5 cães e/ou gatos.

Neste sentido, a duração do tratamento é um fator decisivo para o sucesso do mesmo, ou seja, um tratamento mais rápido apresenta uma importante vantagem, que permite obter melhores prognósticos para os animais tratados.

10 O tratamento com as composições da invenção, que contêm azitromicina e metronidazol, é indicado para uma duração total de 5 dias, enquanto que o tratamento com as formulações conhecidas, que contêm uma com espiramicina e metronidazol e outra com dimetridazol, é indicado para uma duração mínima de 5 dias. Assim, é surpreendente que sejam obtidos resultados terapêuticos com tratamentos mais rápidos.

15 As composições da presente invenção podem ser formuladas para administração oral ou parenteral, associando-se os princípios ativos com excipientes convencionais da técnica farmacêutica veterinária.

Para a administração oral são preferidas as formas de dosagem sólidas, nas quais os princípios ativos estão suportados em comprimidos ou cápsulas de gelatina  
20 dura contendo lactose como excipiente principal, amido, amido gelificado e, no caso dos comprimidos, agentes que permitem garantir a palatabilidade da formulação para cães e gatos. Estes agentes, contendo altas proporções de material orgânico de origem animal, exigem a utilização de conservantes e antioxidantes como o metilparabeno, o propilparabeno, o butilidroxitolueno e o butilidroxianisol. A mistura de  
25 antioxidantes e conservantes na formulação, apesar de serem compostos com pouca água livre, é justificada pela presença de grande quantidade de substâncias orgânicas de origem natural, que podem incorporar à formulação uma flora bacteriana e fúngica característica. Para ajustar a dureza pode ser necessário incorporar diferentes tipos de derivados da celulose. O estearato de magnésio é importante para permitir um  
30 comportamento adequado do granulado durante o processo de compressão.

Para a administração oral também são contempladas as formas de dosagem líquida, nas quais os princípios ativos estão dissolvidos ou suspensos em veículos

- líquidos. Podem ser elaboradas suspensões de base aquosa com diferentes agentes, como a goma arábica, sorbitol líquido ou polissorbato, que permitam a obtenção de uma formulação de estabilidade adequada e uma boa ressuspensão. Este tipo de produto, com alta atividade de água, exige uma agregação de conservantes como o metilparabeno, o propilparabeno ou o sorbato de sódio e de agentes que permitam conferir um sabor adequado para facilitar a sua administração em animais domésticos. Ainda que os sabores de origem animal sejam os preferidos, alguns sabores artificiais, como a essência de doce de leite, e outros com sabores gordurosos também são adequados. Outra opção para este tipo de produto são as suspensões de preparação extemporânea. Em tais casos a presença de conservantes e antioxidantes pode ser reduzida à sua mínima expressão, presentes na solução apenas para a ressuspensão do produto.

### Exemplos

- Na sequência são incluídos, a título ilustrativo, exemplos concretos de realização da invenção, que descrevem a preparação das composições. Os exemplos não devem ser interpretados como limitativos do alcance da presente invenção.

#### Exemplo 1

- Em um misturador com capacidade adequada foi adicionada uma fração do aromatizante de origem animal. A mistura foi realizada durante 5 minutos e, na sequência, foi adicionado o restante do aromatizante.

- Base Branca Seca: em uma batedeira planetária foi colocada uma fração de lactose, amido e gelatina e a mistura foi realizada durante 15 min. A mistura foi granulada com 15 kg de água fria e colocada para secar em uma estufa estática a 60 °C em leito fluido.

- Em uma batedeira planetária foram colocados PVP, azitromicina, metronidazol e a base branca seca e a mistura foi realizada durante 15 minutos. A mistura foi granulada com a adição de álcool.

- Após a homogeneização da mistura a massa foi retirada da batedeira e colocada em bandejas para secagem em uma estufa estática a 60 °C.

Após a secagem a mistura foi peneirada em uma malha #14 em um misturador duplo cone.

Foram adicionados à mesma, peneirando em uma malha #14, o aromatizante e o primogel, e a mistura foi realizada durante 30 minutos. Na sequência foi adicionado  
5 estearato de magnésio e a mistura foi realizada durante 5 minutos.

A mistura foi retirada do misturador e comprimida com punções bicôncavos, de acordo com as especificações farmacotécnicas.

Como resultado do processo detalhado, foi obtida uma formulação de comprimidos palatáveis com a seguinte composição:

10

| <b>Ingrediente</b>              | <b>Composição</b> |    |
|---------------------------------|-------------------|----|
| Azitromicina diidratada         | 104,822           | mg |
| Metronidazol                    | 250,000           | mg |
| Lactose                         | 88,934            | mg |
| Celulose microcristalina pH 101 | 45,000            | mg |
| Amido                           | 36,000            | mg |
| Primogel                        | 30,000            | mg |
| Lauril sulfato de sódio         | 8,000             | mg |
| PVP K 30                        | 30,000            | mg |
| Aromatizantes de origem animal  | 118,300           | mg |
| Metilparabeno                   | 0,468             | mg |
| Propilparabeno                  | 0,120             | mg |
| BHT                             | 0,120             | mg |
| BHA                             | 0,036             | mg |
| Sorbato de potássio             | 1,000             | mg |
| Estearato de magnésio           | 7,200             | mg |
|                                 | 720,000           | mg |

Esta formulação é adequada para a administração de 1 comprimido a cada 10 kg de peso vivo como dose de ataque e ½ comprimido a cada 10 kg de peso vivo como dose de manutenção.

## 5 Exemplo 2

Adotando-se um procedimento similar ao descrito no Exemplo 1 para a obtenção do granulado, foram obtidos comprimidos com a seguinte composição:

| Ingrediente                     | Composição |    |
|---------------------------------|------------|----|
| Azitromicina diidratada (100)   | 104,822    | mg |
| Metronidazol                    | 250,000    | mg |
| Lactose                         | 90,178     | mg |
| Celulose microcristalina pH 101 | 50,000     | mg |
| Amido                           | 31,000     | mg |
| Primogel                        | 32,000     | mg |
| Lauril sulfato de sódio         | 6,000      | mg |
| PVP K 30                        | 28,000     | mg |
| Estearato de magnésio           | 8,000      | mg |
|                                 | 400,000    | mg |

- 10 Esta formulação é adequada para a administração de 1 comprimido a cada 10 kg de peso vivo como dose de ataque e ½ comprimido a cada 10 kg de peso vivo como dose de manutenção.

## Exemplo 3

- 15 Adotando-se um procedimento similar ao descrito no Exemplo 1 para a obtenção do granulado, o mesmo foi introduzido em cápsulas de gelatina dura de 400 mg com a seguinte composição:

| <b>Ingrediente</b>              | <b>Composição</b> |    |
|---------------------------------|-------------------|----|
| Azitromicina diidratada (100)   | 104,822           | mg |
| Metronidazol                    | 250,000           | mg |
| Lactose                         | 40,178            | mg |
| Celulose microcristalina pH 101 | 50,000            | mg |
| Amido                           | 31,000            | mg |
| Primogel                        | 32,000            | mg |
| Lauril sulfato de sódio         | 6,000             | mg |
| PVP K 30                        | 28,000            | mg |
| Estearato de magnésio           | 8,000             | mg |
|                                 | 350,000           | mg |

Esta formulação é adequada para administração de 2 cápsulas a cada 20 kg de peso vivo como dose de ataque e 1 cápsula a cada 20 kg de peso vivo como dose de manutenção.

5

#### Exemplo 4

Adotando-se um procedimento similar ao descrito no Exemplo 1 para a obtenção do granulado, foram obtidos comprimidos com a seguinte composição:

| <b>Ingrediente</b>              | <b>Composição</b> |    |
|---------------------------------|-------------------|----|
| Azitromicina diidratada         | 52,411            | mg |
| Metronidazol                    | 125,000           | mg |
| Lactose                         | 49,467            | mg |
| Celulose microcristalina pH 101 | 27,500            | mg |
| Amido                           | 23,000            | mg |

|                                |         |    |
|--------------------------------|---------|----|
| Primogel                       | 15,000  | mg |
| PVP K 30                       | 20,000  | mg |
| Aromatizantes de origem animal | 83,150  | mg |
| Metilparabeno                  | 0,234   | mg |
| Propilparabeno                 | 0,060   | mg |
| BHT                            | 0,060   | mg |
| BHA                            | 0,018   | mg |
| Sorbato de potássio            | 0,500   | mg |
| Estearato de magnésio          | 3,600   | mg |
|                                | 400,000 | mg |

Esta formulação é adequada para a administração de 1 comprimido a cada 5 kg de peso vivo como dose de ataque e ½ comprimido a cada 5 kg de peso vivo como dose de manutenção.

5

#### Exemplo 5

Adotando-se um procedimento similar ao descrita no Exemplo 1 para a obtenção do granulado, foram obtidos comprimidos com a seguinte composição:

| Ingrediente                     | Composição |    |
|---------------------------------|------------|----|
| Azitromicina diidratada         | 78,6165    | mg |
| Metronidazol                    | 187,5000   | mg |
| Lactose                         | 74,2005    | mg |
| Celulose microcristalina pH 101 | 41,2500    | mg |
| Amido                           | 57,0000    | mg |
| Lauril sulfato de sódio         | 13,5000    | mg |

|                                |          |    |
|--------------------------------|----------|----|
| PVP K 30                       | 30,7500  | mg |
| Aromatizantes de origem animal | 111,2250 | mg |
| Metilparabeno                  | 0,3510   | mg |
| Propilparabeno                 | 0,0900   | mg |
| BHT                            | 0,0900   | mg |
| BHA                            | 0,0270   | mg |
| Estearato de magnésio          | 5,4000   | mg |
|                                | 600,0000 | mg |

Esta formulação é adequada para a administração de 1 comprimido a cada 7,5 kg de peso vivo como dose de ataque e ½ comprimido a cada 7,5 kg de peso vivo como dose de manutenção.

5

#### Exemplo 6

##### Suspensão pronta para uso

O reator e os equipamentos foram lavados para a preparação da suspensão com uma solução de cloreto de benzalcônio e enxaguados com água destilada.

- 10 Em um recipiente de aço inoxidável foram adicionados sorbitol líquido e uma fração de água. Na sequência a mistura foi enviada a um agitador e, mantendo-se a agitação, foi adicionada sacarose, goma arábica e polissorbato. A mistura foi agitada até a umectação.

- 15 Em um reator com capacidade adequada foi adicionado o restante da água, previamente aquecida a 50 °C, iniciada a agitação e a adição da mistura obtida na etapa anterior. Foi adicionado metilparabeno, propilparabeno, essência de menta e essência de tutti-frutti.

Uma vez alcançada a dissolução, foi incorporado o metronidazol e a azitromicina, prosseguindo-se a agitação até a umectação de toda a mistura.

- 20 Um moinho coloidal foi conectado na saída do reator e a mistura foi recirculada

até total homogeneização. A mistura foi, então, introduzida em outro reator com capacidade adequada e o volume foi completado com água destilada, mantendo-se a agitação até alcançar a homogeneização.

- 5 Como resultado do procedimento detalhado anteriormente, foi obtida uma suspensão pronta para uso com a seguinte composição:

| Ingrediente              | Composição |    |
|--------------------------|------------|----|
| Metronidazol             | 6,250      | g  |
| Azitromicina diidratada  | 2,620      | g  |
| Metilparabeno de sódio   | 0,100      | g  |
| Propilparabeno de sódio  | 0,020      | g  |
| Goma arábica             | 0,500      | g  |
| Sorbitol líquido 70 %    | 10,000     | g  |
| Polissorbato 80          | 0,100      | g  |
| Tartrazina               | 0,004      | g  |
| Essência de tutti-frutti | 0,200      | g  |
| Essência de menta        | 0,100      | g  |
| Sacarose                 | 50,000     | g  |
| Água purificada          | 100,000    | ml |

- 10 A suspensão obtida é adequada para a administração de 2 ml a cada 5 kg de peso vivo como dose de ataque e 1 ml a cada 5 kg de peso vivo como dose de manutenção.

### Exemplo 7

#### Suspensão de preparação extemporânea

Em uma bateadeira planetária foi colocada sacarose, carboximetilcelulose, fosfato tribásico e aspartame e a mistura foi realizada durante 15 minutos. A mistura foi granulada com 15 kg de água fria e colocada para secar em uma estufa estática a 60 °C.

- 5 Em uma bateadeira planetária foram colocados azitromicina, metronidazol, acessulfame de potássio, essências de baunilha, banana e cereja e a mistura obtida na etapa anterior. Os ingredientes foram misturados durante 15 minutos e a mistura foi granulada com a adição de álcool.

- 10 Após a homogeneização a mistura foi retirada da bateadeira e colocada em bandejas para secagem em uma estufa estática a 60 °C. Uma vez seca, esta mistura foi peneirada em uma malha #14 em um misturador duplo cone.

Paralelamente foram dissolvidos ácido cítrico e benzoato de sódio em água destilada.

- 15 O pó e o diluente foram fracionados separadamente em recipientes primários adequados.

Como resultado do procedimento detalhado foi obtida uma suspensão de preparação extemporânea com a seguinte composição:

| Cada 100 g de pó para ressuspensão contêm: |            |   |
|--------------------------------------------|------------|---|
| Ingrediente                                | Composição |   |
| Metronidazol                               | 9,370      | g |
| Azitromicina diidratada                    | 3,930      | g |
| Fosfato tribásico de sódio dodecaidratado  | 2,140      | g |
| Aspartame                                  | 0,750      | g |
| Essência de baunilha                       | 0,750      | g |
| Essência de banana                         | 0,500      | g |
| Carboximetilcelulose de sódio              | 0,500      | g |
| Essência de cereja                         | 0,450      | g |

|                         |         |   |
|-------------------------|---------|---|
| Acessulfame de potássio | 0,380   | g |
| Sacarose q.s.p.         | 100,000 | g |

Solução para reconstituição.

| Cada 100 ml de solução contém: |            |    |
|--------------------------------|------------|----|
| Ingrediente                    | Composição |    |
| Acido cítrico                  | 0,178      | g  |
| Benzoato de sódio              | 100,000    | g  |
| Água purificada q.s.p.         | 100,000    | ml |

- 5 Com a adição de 10 g de pó suspenso em 15 ml de solução para reconstituição é obtido um produto para a administração de 4 ml a cada 10 kg de peso vivo como dose de ataque e 2 ml a cada 10 kg de peso vivo como dose de manutenção.

#### ATIVIDADE TERAPÊUTICA

- 10 A inesperada eficácia terapêutica das composições da invenção foi avaliada através de um estudo que envolveu tratamentos com 5 dias de duração. O estudo foi realizado com cães e gatos levados a consultas veterinárias para a solução de patologias da cavidade bucal. Foram selecionados casos especializados como halitose, extrações dentárias, infecções, abscessos, osteomielite e outras infecções
- 15 localizadas na cavidade bucal.

Para cada animal foi indicado um tratamento de acordo com a sua patologia e os resultados foram avaliados ao final do tratamento. Ao final do estudo foram obtidos resultados de 19 cães e 6 gatos, tendo-se obtido uma cura clínica de 18 cães e 5 gatos, o que demonstra a elevada eficácia clínica da formulação.

**Tratamento em estudo**

O estudo incluiu o tratamento por administração oral de comprimidos das composições da invenção de acordo com o Exemplo 2, contendo 100 mg de azitromicina base e 250 mg de metronidazol.

5

**Seleção dos animais**

O estudo foi realizado com cães e gatos levados espontaneamente a consultas veterinárias.

10 Critérios de inclusão: cães e gatos em bom estado geral, com mais de 2 meses de idade, que apresentavam afecções na cavidade bucal passíveis de tratamento com as composições da presente invenção.

Critérios de exclusão: cães e gatos que apresentavam outras doenças concorrentes que poderiam gerar alguma incompatibilidade de tratamento, fêmeas em gestação e animais com menos de 2 meses de idade.

15

**Cuidados e alimentação**

O estudo foi realizado ambulatorialmente, tendo ficado a alimentação dos animais a cargo dos donos que, quando necessário, receberam instruções específicas.

**20 Desenvolvimento do estudo**

Seleção dos casos: foram selecionados os animais que atendiam aos critérios de inclusão e foram preenchidas fichas de tratamento com todos os dados necessários para a identificação do animal e seus donos, anotações da entrevista com os donos, resultados do exame geral objetivo, diagnóstico preliminar e tratamento indicado. O  
25 esquema de dosagem utilizado é apresentado na Tabela 1.

Tabela 1: esquema de dosagem empregado no Tratamento A com as composições da invenção.

| Peso do animal    | Dosagem                                                                                                                        |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>2 a 5 kg</b>   | Dose de ataque (primeiro dia): ½ comprimido em dose única.<br>Manutenção (4 dias): ¼ comprimido por dia até completar 5 dias.  |
| <b>6 a 10 kg</b>  | Dose de ataque (primeiro dia): 1 comprimido em dose única.<br>Manutenção (4 dias): ½ comprimido por dia até completar 5 dias.  |
| <b>11 a 20 kg</b> | Dose de ataque (primeiro dia): 2 comprimidos em dose única.<br>Manutenção (4 dias): 1 comprimido por dia até completar 5 dias. |

Nos casos em que o tratamento foi indicado para o período pré-cirúrgico, o tratamento foi iniciado 24 h antes da cirurgia programada.

- 5 Controles: a evolução dos tratamentos foi acompanhada através de contatos telefônicos com os donos dos animais ou através de consultas presenciais na clínica veterinária. Foram coletados dados diários até o 5º dia e, na sequência, após 1 semana e depois após 2 semanas.

### Resultados

- 10 Tabela 2: resultados dos tratamentos de patologias bucais infecciosas em cães com uma composição da invenção que contém azitromicina e metronidazol.

| Diagnóstico                                                | Casos | Avaliação final                | Observações                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Doença periodontal leve com halitose                       | 6     | Remissão completa dos sintomas | Após 24 h do início do tratamento foi observada, em todos os casos, uma diminuição objetiva da halitose                  |
| Doença periodontal grave com acúmulo importante de tártaro | 4     | Remissão completa dos sintomas | O tratamento foi iniciado 24 h antes da cirurgia programada; em nenhum caso foram observadas complicações pós-cirúrgicas |

|                                     |   |                                                                             |                                                                                                                          |
|-------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Extrações dentárias                 | 3 | Ausência de infecção                                                        | O tratamento foi iniciado 24 h antes da cirurgia programada; em nenhum caso foram observadas complicações pós-cirúrgicas |
| Infecção gengival (fleimão)         | 3 | Remissão completa dos sintomas                                              |                                                                                                                          |
| Abscesso periodontal                | 2 | Um caso foi resolvido completamente e outro não foi totalmente satisfatório |                                                                                                                          |
| Ferida lacerada da gengiva por luta | 1 | Cura completa sem sinais de infecção                                        | Antes do tratamento foi realizada a sutura da ferida                                                                     |

**Tabela 3:** resultados dos tratamentos de patologias bucais infecciosas em gatos com uma composição da invenção que contém azitromicina e metronidazol.

| <b>Diagnóstico</b>                   | <b>Casos</b> | <b>Avaliação final</b>         | <b>Observações</b>                                                                                                       |
|--------------------------------------|--------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Doença periodontal leve com halitose | 2            | Remissão completa dos sintomas | Após 24 h do início do tratamento foi observada, em todos os casos, uma diminuição objetiva da halitose                  |
| Extrações dentárias                  | 1            | Ausência de infecção           | O tratamento foi iniciado 24 h antes da cirurgia programada; em nenhum caso foram observadas complicações pós-cirúrgicas |

|                              |   |                                |                                                                   |
|------------------------------|---|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Fratura exposta da mandíbula | 1 | Ausência de infecção           | Antes do início do tratamento foi realizada a cirúrgica corretiva |
| Infecção gengival (fleimão)  | 1 | Remissão completa dos sintomas |                                                                   |
| Abscesso periodontal         | 1 | Não completamente satisfatória | Importante melhoria inicial                                       |

Os resultados obtidos permitem comprovar a eficácia do tratamento com as composições da presente invenção para uma grande quantidade de patologias infecciosas da cavidade bucal.

- 5 Nos casos mais frequentes de clínicas veterinárias de pequenos animais, o tratamento de doenças periodontais, tanto leves quanto graves, foi 100% eficaz.

As infecções difusas dos tecidos moles da gengiva (fleimões), também foram adequadamente tratadas com a combinação antibiótica da presente invenção.

- No caso dos abscessos, foram observados alguns aspectos não satisfatórios.
- 10 Em tais casos foi necessário proceder à drenagem do abscesso. É conhecido que a chegada dos antibióticos aos abscessos é deficiente e que as secreções no interior dos mesmos diminuem muito a eficácia dos tratamentos médicos. Contudo, um dos casos de abscesso, diagnosticado radiologicamente e não drenado, foi resolvido de modo satisfatório com o tratamento médico. Deste modo, para pequenos abscessos é
- 15 possível conseguir a cura exclusivamente com tratamento médico.

#### **Atividade terapêutica comparativa**

- Foi avaliada a inesperada eficácia terapêutica das composições da invenção em relação às composições conhecidas de espiramicina e metronidazol através de
- 20 tratamentos com 5 dias de duração.

Para isso, foram utilizados cães levados a consultas veterinárias para o tratamento de patologias da cavidade bucal, selecionando-se os casos de halitose,

extrações dentárias, infecções, abscessos, osteomielite e outras infecções localizadas na cavidade bucal.

- 5 Cada caso foi encaminhado a um dos tratamentos, alternando-se a indicação até alcançar 10 casos para cada tratamento e os resultados foram avaliados ao final de cada tratamento. Durante este estudo foi demonstrada uma elevada eficácia do tratamento de 5 dias com a combinação de azitromicina e metronidazol, enquanto que os resultados obtidos para a combinação de espiramicina e metronidazol no mesmo período foram muito inferiores.

## 10 **Tratamentos em estudo**

Foram avaliados os dois tratamentos descritos a seguir.

TRATAMENTO A: administração oral de um comprimido com as composições da invenção de acordo com o Exemplo 1, contendo 100 mg de azitromicina base e 250 mg de metronidazol, de acordo com o esquema da Tabela 1.

- 15 TRATAMENTO E: administração oral de um comprimido antimicrobiano a cada 10 kg de peso vivo, contendo 750.000 UI de espiramicina base e 125 mg de metronidazol a cada 24 h durante 5 dias.

## **Seleção dos animais**

- 20 Critérios de inclusão: cães em bom estado geral, com mais de 2 meses de idade, que apresentavam afecções na cavidade bucal passíveis de tratamento com as composições antibacterianas submetidas ao estudo comparativo.

- 25 Critérios de exclusão: cães que apresentavam outras doenças concorrentes que poderiam gerar alguma incompatibilidade de tratamento, fêmeas em gestação e animais com menos de 2 meses de idade.

## **Cuidados e alimentação**

O estudo foi realizado ambulatorialmente, tendo ficado a alimentação dos animais a cargo dos donos que, quando necessário, receberam instruções específicas.

## **Desenvolvimento do estudo**

Seleção dos casos: foram selecionados os animais que atendiam aos critérios de inclusão e foram preenchidas fichas de tratamento com todos os dados necessários para a identificação do animal e seus donos, anotações da entrevista com os donos, resultados do exame geral objetivo, diagnóstico preliminar e tratamento indicado. O primeiro animal foi designado ao tratamento A, o seguinte ao tratamento E e assim sucessivamente até completar 10 casos para cada tratamento.

Tratamento dos cães: foi indicado o tratamento descrito anteriormente. Para evitar dúvidas, os donos receberam instruções escritas. Nos casos em que o tratamento foi indicado para o período pré-cirúrgico, o tratamento foi iniciado 24 h antes da cirurgia programada.

Controles: a evolução dos tratamentos foi acompanhada através de consultas presenciais na clínica veterinária. Foram coletados dados diários até o 5º dia e, na sequência, após 1 semana e depois após 2 semanas. De acordo com a sintomatologia de cada caso, foi estabelecida uma escala de pontuação – 0 (ausente), 1 (leve), 2 (moderado) e 3 (grave) – para o odor característico da halitose, rubor e inchaço ou tumor dos tecidos moles da gengiva. Os sintomas foram classificados com este sistema em todas as consultas.

## **20 Resultados**

No Exemplo Comparativo 1 foram incluídos 4 casos de doença periodontal leve com halitose para cada tratamento.

No Exemplo Comparativo 2 foram incluídos 2 casos de doença periodontal grave com importante acúmulo de tártaro para cada tratamento.

25 No Exemplo Comparativo 3 foram incluídos 2 casos de infecção gengival difusa na forma de um fleimão para cada tratamento.

No Exemplo Comparativo 4 foram incluídos 2 casos de abscessos periodontais para cada tratamento.

## **30 Exemplo Comparativo 1**

A Tabela 4 a seguir apresenta os resultados obtidos com o Tratamento A nos casos de doença periodontal leve com halitose em cães.

5 **Tabela 4:** Tratamento A – doença periodontal leve com halitose (número de casos de acordo com a pontuação de controle em cada consulta realizada).

| Pontuação | Dia 0 |       | Dia +1 |       | Dia + 5 |       | Dia + 12 |       | Dia + 19 |       |
|-----------|-------|-------|--------|-------|---------|-------|----------|-------|----------|-------|
|           | odor  | rubor | odor   | rubor | odor    | rubor | odor     | rubor | odor     | rubor |
| 0         |       |       |        |       | 4       | 4     | 4        | 4     | 4        | 4     |
| 1         |       |       | 3      | 3     |         |       |          |       |          |       |
| 2         | 1     | 2     | 1      | 1     |         |       |          |       |          |       |
| 3         | 3     | 2     |        |       |         |       |          |       |          |       |

Os resultados obtidos indicam que houve uma remissão completa dos sintomas, que se iniciou rapidamente e se manteve ao longo de 15 dias após o final do tratamento, o que indica a cura para os casos tratados.

10 A Tabela 5 a seguir apresenta os resultados do Tratamento E para a mesma patologia.

**Tabela 5:** Tratamento E – doença periodontal leve com halitose (número de casos de acordo com a pontuação de controle em cada consulta realizada).

| Pontuação | Dia 0 |       | Dia +1 |       | Dia + 5 |       | Dia + 12 |       | Dia + 19 |       |
|-----------|-------|-------|--------|-------|---------|-------|----------|-------|----------|-------|
|           | odor  | rubor | odor   | rubor | odor    | rubor | odor     | rubor | odor     | rubor |
| 0         |       |       |        |       | 2       | 2     |          |       |          |       |
| 1         |       |       | 1      | 1     | 2       | 2     | 3        | 2     |          |       |
| 2         | 2     | 2     | 3      | 3     |         |       | 1        | 2     | 1        | 2     |
| 3         | 2     | 2     |        |       |         |       |          |       | 3        | 2     |

Os resultados indicam que, ainda que tenha havido uma melhoria inicial, a suspensão do tratamento no prazo mínimo, ou seja, no 5º dia após o início do tratamento, produziu uma recidiva em todos os casos de estudo.

- 5 Os resultados das Tabelas 4 e 5 são apresentados em combinação na Figura 1, em um gráfico 'Pontuação vs. Dias de Tratamento', para uma melhor apreciação da inesperada eficácia das composições da invenção.

### Exemplo Comparativo 2

- 10 A Tabela 6 a seguir apresenta os resultados obtidos com o Tratamento A nos casos de doença periodontal grave com importante acúmulo de tártaro. Neste tipo de caso somente foi avaliado o odor, já que o rubor é produto da manipulação cirúrgica necessária para remover o tártaro. Como se tratava de uma cirurgia programada, nestes casos o tratamento foi iniciado 24 h antes da cirurgia de limpeza dentária.

- 15 Tabela 6: Tratamento A – doença periodontal grave com importante acúmulo de tártaro (número de casos de acordo com a pontuação de controle em cada consulta realizada).

| Pontuação | Dia 0 | Dia +1 | Dia + 5 | Dia + 12 | Dia + 19 |
|-----------|-------|--------|---------|----------|----------|
|           | odor  | odor   | odor    | odor     | odor     |
| 0         |       | 2      | 2       | 2        | 2        |
| 1         |       |        |         |          |          |
| 2         |       |        |         |          |          |
| 3         | 2     |        |         |          |          |

- 20 A Tabela 7 a seguir apresenta os casos para os quais foi indicado o Tratamento E para o mesmo tipo de doença periodontal, sendo válidas as mesmas considerações do Tratamento A.

**Tabela 7 : Tratamento E – doença periodontal grave com importante acúmulo de tártaro (número de casos de acordo com a pontuação de controle em cada consulta realizada).**

| Pontuação | Dia 0 | Dia +1 | Dia + 5 | Dia + 12 | Dia + 19 |
|-----------|-------|--------|---------|----------|----------|
|           | odor  | odor   | odor    | odor     | odor     |
| 0         |       | 1      | 2       | 1        | 1        |
| 1         |       | 1      |         | 1        |          |
| 2         |       |        |         |          | 1        |
| 3         | 2     |        |         |          |          |

5 Com o Tratamento E a eficácia global diminuiu, ainda que em um dos casos se tenha alcançado a cura, mesmo com o tratamento tendo a duração mínima de 5 dias.

Os resultados das Tabelas 6 e 7 são apresentados em combinação na Figura 2, em um gráfico 'Pontuação vs. Dias de Tratamento', para uma melhor apreciação da inesperada eficácia das composições da invenção.

10

### Exemplo Comparativo 3

A Tabela 8 a seguir apresenta a evolução dos casos e a resposta ao Tratamento A para os animais que apresentavam infecção dos tecidos moles da gengiva (fleimão). Neste tipo de caso a avaliação foi realizada considerando-se os parâmetros rubor, ou vermelhidão típica dos tecidos inflamados, e inchaço, ou tumor, como é apropriadamente denominado na patologia.

**Tabela 8:** Tratamento A – infecção dos tecidos moles da gengiva (número de casos de acordo com a pontuação de controle em cada consulta realizada).

| Pont. | Dia 0 |       | Dia +1 |       | Dia + 5 |       | Dia + 12 |       | Dia + 19 |       |
|-------|-------|-------|--------|-------|---------|-------|----------|-------|----------|-------|
|       | rubor | tumor | rubor  | tumor | rubor   | tumor | rubor    | tumor | rubor    | tumor |

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 |   |   |   |   | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| 1 |   |   | 1 | 1 |   |   |   |   |   |   |
| 2 |   |   | 1 | 1 |   |   |   |   |   |   |
| 3 | 2 | 2 |   |   |   |   |   |   |   |   |

A partir do 1º dia foi observada uma importante melhoria que, ao final do tratamento, havia se convertido em cura. Este estado se manteve 2 semanas após o final do tratamento.

- 5 A Tabela 9 a seguir apresenta os casos para os quais foi indicado o Tratamento E para o mesmo tipo de infecção, sendo válidas as mesmas considerações do Tratamento A.

Tabela 9: Tratamento E – infecção dos tecidos moles da gengiva (número de casos de acordo com a pontuação de controle em cada consulta realizada).

| Pont. | Dia 0 |       | Dia +1 |       | Dia + 5 |       | Dia + 12 |       | Dia + 19 |       |
|-------|-------|-------|--------|-------|---------|-------|----------|-------|----------|-------|
|       | rubor | tumor | rubor  | tumor | rubor   | tumor | rubor    | tumor | rubor    | tumor |
| 0     |       |       |        |       | 1       | 1     |          |       |          |       |
| 1     |       |       |        | 1     | 1       | 1     | 2        | 2     |          |       |
| 2     |       |       | 2      | 1     |         |       |          |       | 2        | 2     |
| 3     | 2     | 2     |        |       |         |       |          |       |          |       |

10

Com o Tratamento E a evolução foi muito mais lenta e os casos praticamente retornaram ao estado inicial 14 dias após a suspensão do tratamento.

- 15 Os resultados das Tabelas 8 e 9 são apresentados em combinação na Figura 3, em um gráfico 'Pontuação vs. Dias de Tratamento', para uma melhor apreciação da inesperada eficácia das composições da invenção.

#### Exemplo Comparativo 4

A Tabela 10 a seguir apresenta a evolução dos casos de abscessos periodontais submetidos ao tratamento A.

5 **Tabela 10:** Tratamento A – abscessos periodontais (número de casos de acordo com a pontuação de controle em cada consulta realizada).

| Pont. | Dia 0 |       | Dia +1 |       | Dia + 5 |       | Dia + 12 |       | Dia + 19 |       |
|-------|-------|-------|--------|-------|---------|-------|----------|-------|----------|-------|
|       | rubor | tumor | rubor  | tumor | rubor   | tumor | rubor    | tumor | rubor    | tumor |
| 0     |       |       |        |       | 1       | 1     | 1        | 1     | 1        | 1     |
| 1     |       |       | 1      | 1     | 1       | 1     | 1        | 1     |          |       |
| 2     |       |       | 1      | 1     |         |       |          |       | 1        | 1     |
| 3     | 2     | 2     |        |       |         |       |          |       |          |       |

Um dos controles não obteve um resultado totalmente satisfatório, o que é frequente no tratamento de abscessos, uma vez que os antibióticos não são bem difundidos no interior dos mesmos e, ainda que sejam bem difundidos, as características das secreções presentes protegem a flora bacteriana que a causa. Não obstante e de forma destacada, um dos abscessos, diagnosticado radiologicamente, foi totalmente curado com o Tratamento A.

10 A Tabela 11 a seguir apresenta os resultados obtidos com o Tratamento E em 2 animais que apresentavam abscessos periodontais.

15

**Tabela 11:** Tratamento E – abscessos periodontais (número de casos de acordo com a pontuação de controle em cada consulta realizada).

| Pont. | Dia 0 |       | Dia +1 |       | Dia + 5 |       | Dia + 12 |       | Dia + 19 |       |
|-------|-------|-------|--------|-------|---------|-------|----------|-------|----------|-------|
|       | rubor | tumor | rubor  | tumor | rubor   | tumor | rubor    | tumor | rubor    | tumor |
| 0     |       |       |        |       |         |       |          |       |          |       |
| 1     |       |       |        |       | 2       | 2     |          |       |          |       |

|   |   |   |   |   |  |  |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|--|--|---|---|---|---|
| 2 |   |   | 2 | 2 |  |  | 2 | 2 |   |   |
| 3 | 2 | 2 |   |   |  |  |   |   | 2 | 2 |

Com o Tratamento E, ainda que se tenha alcançado uma pequena melhoria inicial, nunca se chegou a um estado que permitisse considerar que cura tinha sido alcançada e, 14 dias após a conclusão do tratamento, os animais retornaram ao estado em que se encontravam antes do estudo.

Os resultados das Tabelas 10 e 11 são apresentados em combinação na Figura 4, em um gráfico 'Pontuação vs. Dias de Tratamento', para uma melhor apreciação da inesperada eficácia das composições da invenção.

Os resultados obtidos permitem afirmar que o Tratamento A (azitromicina + metronidazol em regime de dosagem de 5 dias) foi inesperadamente muito eficaz para várias patologias características da cavidade bucal para cães. Além disso, também se pode afirmar que, comparativamente, é muito superior ao Tratamento E (espiramicina + metronidazol em regime de dosagem de 5 dias, o período mínimo necessário). Esta eficácia comparativamente superior é evidenciada tanto no maior número de casos de cura quanto na rapidez com que se iniciou a melhoria dos sintomas.

Deve-se destacar o fato de que o metronidazol é eficaz em um tratamento com somente 5 dias de duração enquanto que, em utilizações odontológicas, a bibliografia internacional recomenda pelo menos uma semana. Isto é muito importante, uma vez que o grau de sucesso dos tratamentos está intimamente ligado à duração dos mesmos. Dessa forma, pode-se esperar uma eficácia global maior com o tratamento que combina metronidazol e azitromicina, de acordo com a invenção, quando comparado ao que combina metronidazol e espiramicina, uma vez que, devido à necessidade de um tratamento mais prolongado, haverá um maior número de casos nos quais se interrompe o tratamento antes do tempo indicado, produzindo-se, irremediavelmente, recidivas.

Tendo assim descrito e ilustrado a presente invenção, serão evidentes para as pessoas com habilidade na arte diferentes modificações e variações baseadas na presente descrição. Todas essas modificações e variações estarão compreendidas no escopo e espírito da presente invenção.

**REIVINDICAÇÕES**

1. Composição veterinária para tratamento de infecções odontológicas e da cavidade bucal, caracterizada por conter azitromicina e metronidazol.
- 5 2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por ser uma formulação sólida para administração oral.
3. Composição de acordo com a reivindicação 2, caracterizada por ser um comprimido para administração oral.
- 10 4. Composição de acordo com a reivindicação 2, caracterizada por ser uma cápsula para administração oral.
5. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por ser uma formulação líquida para administração oral.
6. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por ser uma formulação para administração parenteral.
- 15 7. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por ser uma formulação injetável.
8. Composição de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizada por conter uma dose de entre 25 e 300 mg de azitromicina base e entre 150 e 600 mg de metronidazol.
- 20 9. Composição de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizada por conter uma dose de entre 50 e 150 mg de azitromicina base e entre 200 e 300 mg de metronidazol.
- 25 10. Composição de acordo com a reivindicação 7, caracterizada por conter uma dose de aproximadamente 100 mg de azitromicina e aproximadamente 250 mg de metronidazol.
11. Método de tratamento de infecções odontológicas e da cavidade bucal em cães e gatos que compreende a administração de uma quantidade efetiva de uma composição que contém azitromicina e metronidazol juntamente com excipientes e veículos inertes.

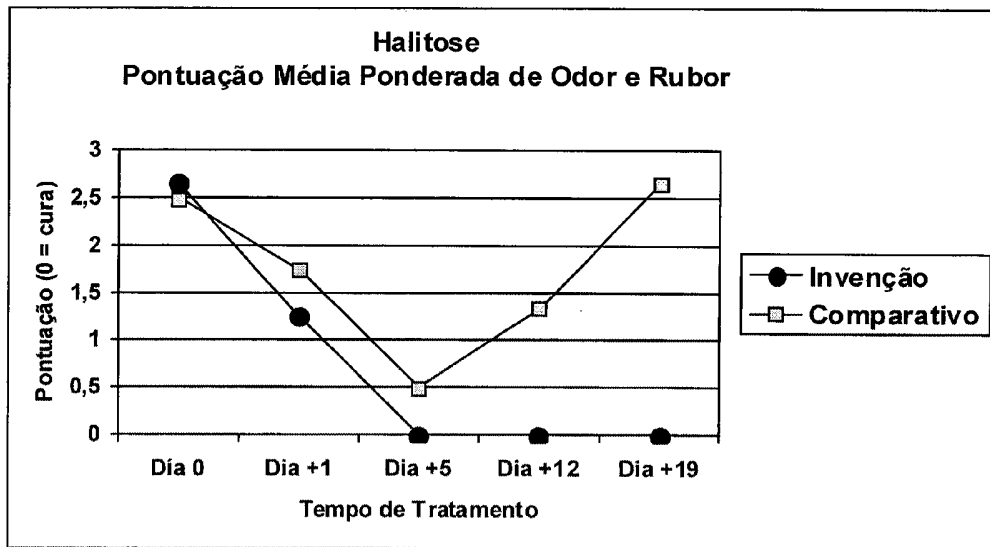


FIGURA 1

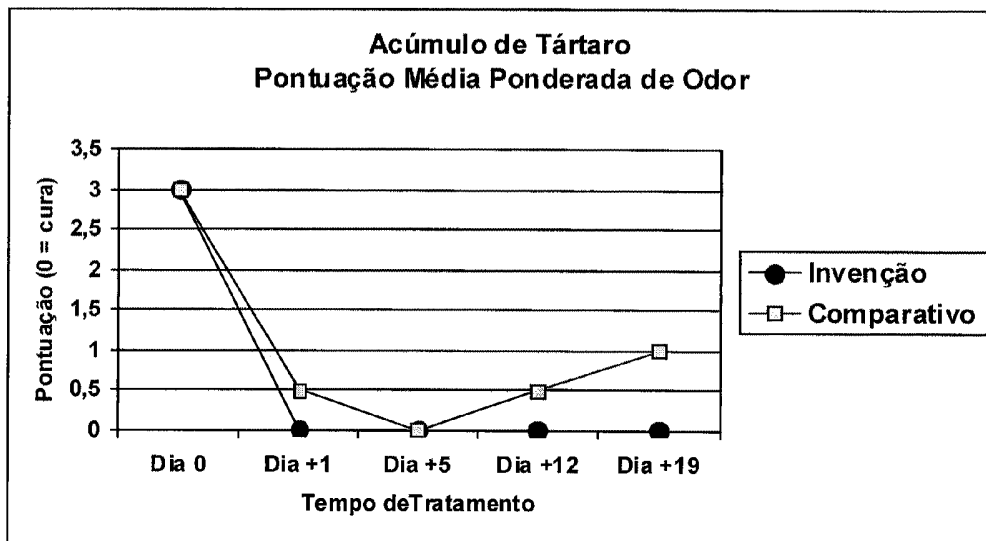


FIGURA 2

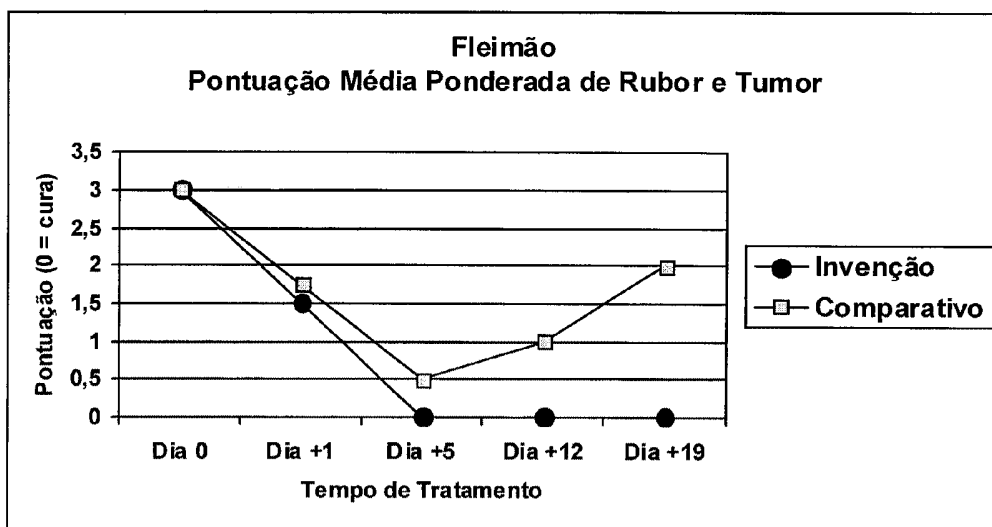


FIGURA 3

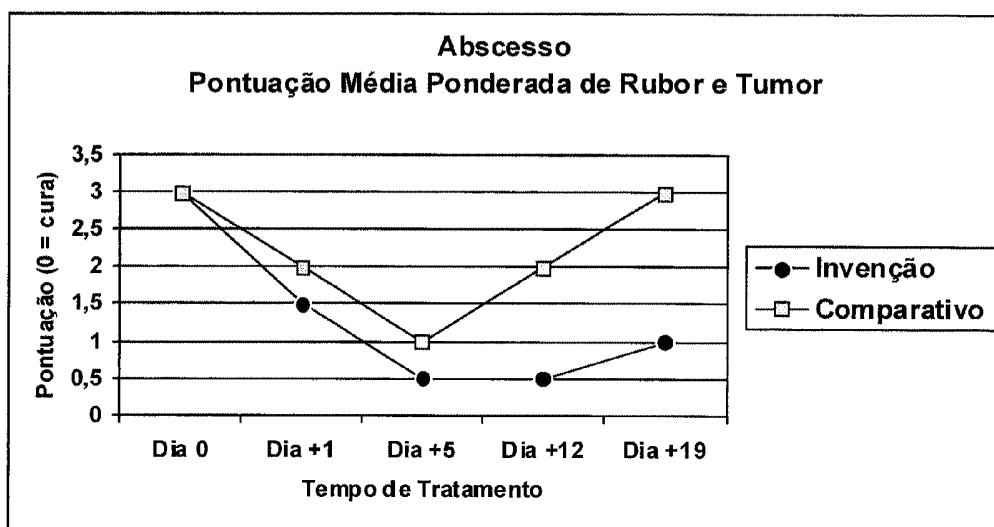


FIGURA 4

## RESUMO

**“COMPOSIÇÃO VETERINÁRIA E MÉTODO PARA TRATAR INFECÇÕES ODONTOLÓGICAS E DA CAVIDADE BUCAL”**

5 A invenção se refere a uma composição veterinária para tratar infecções odontológicas e da cavidade bucal compreendendo azitromicina e metronidazol com excipientes e transportadores inertes. A invenção também se refere a um método para o tratamento destas infecções através da administração de uma composição compreendendo azitromicina com metronidazol junto com excipientes e transportadores inertes.