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

(21) **PI0801222-9 A2**

BRPI0801222A2

(22) Data de Depósito: 24/03/2008
(43) Data da Publicação: 12/04/2011
(RPI 2101)

(51) Int.Cl.:
A61K 31/7048
A01N 43/78
A61K 31/426
A01N 43/16
A61P 31/04
A61P 29/00

(54) Título: **COMPOSIÇÕES PARA O TRATAMENTO DE AFECÇÕES BACTERIANAS E INFLAMATÓRIAS EM ANIMAIS DE COMPANHIA, FORMA DE DOSAGEM E MÉTODO DE TRATAMENTO DE ANIMAIS DE COMPANHIA**

(73) Titular(es): Ouro Fino Participações e Empreendimentos S/A

(72) Inventor(es): Dolivar Coraucci Neto

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES PARA O TRATAMENTO DE AFECÇÕES BACTERIANAS E INFLAMATÓRIAS EM ANIMAIS DE COMPANHIA, FORMA DE DOSAGEM E MÉTODO DE TRATAMENTO DE ANIMAIS DE COMPANHIA. A presente invenção trata de novas composições compreendendo, pelo menos, um antibiótico bactericida do grupo dos macrolídeos, associado a um antiinflamatório não esteróide com atividade inibidora seletiva da cicloxigenase 2 (COX-2). Também trata de forma de dosagem dessas composições, assim como de um método de tratamento de animais de companhia, particularmente cães e gatos. As composições segundo a presente invenção são particularmente úteis para serem administradas fornecendo ao animal dosagens de cerca de 1,0 a 50 mg do composto A/kg de peso corporal do animal e de cerca de 0,05 a 5,0 mg do composto B/kg de peso corporal do animal, sendo o composto A preferencialmente a azitromicina e o composto B o meloxicam.

PI0801222-9

"COMPOSIÇÕES PARA O TRATAMENTO DE AFECÇÕES BACTERIANAS E INFLAMATÓRIAS EM ANIMAIS DE COMPANHIA, FORMA DE DOSAGEM E MÉTODO DE TRATAMENTO DE ANIMAIS DE COMPANHIA"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção trata de novas composições compreendendo, pelo menos, um antibiótico bactericida do grupo dos macrolídeos, associado a um antiinflamatório não esteróide com atividade inibidora seletiva da cicloxigenase 2 (COX-2).

A presente invenção também trata de formas de dosagens de tais composições, as quais consistem em comprimidos, tabletes e semelhantes, providos com dupla camada de revestimento.

Dentre as afecções bacterianas para as quais as composições da presente invenção são efetivas, destacam-se as afecções respiratórias causadas por *Bordetella* spp, *Chlamydia* spp, *Haemophilus* spp, *Pasteurella* spp, *Shigella* spp, *Streptococcus spp, Escherichia coli, Staphylococcus aureus*; as afecções de pele e anexos causados por *Corynebacterium* spp, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus intermedius*, *Escherichia coli*, *Streptococcus* spp, *Pausterella multocida*; as afecções urogenitais causadas por *Streptococcus spp, Escherichia coli, Staphylococcus aureus*; as afecções digestivas tais como as diarréias causadas por *Escherichia coli*; as afecções orais tais como as gengivites e periodontites, assim como a artrite séptica, osteomielite e discoespondilite causada por *Escherichia coli*.

As composições segundo a presente invenção são ainda indicadas para serem utilizadas nos pós-operatórios de artroplastias, cirurgias ósseas, cirurgias ortodônticas, tratamentos ou profilaxias da doença periodontal e traumatismos em geral de animais de companhia, particularmente cães e gatos.

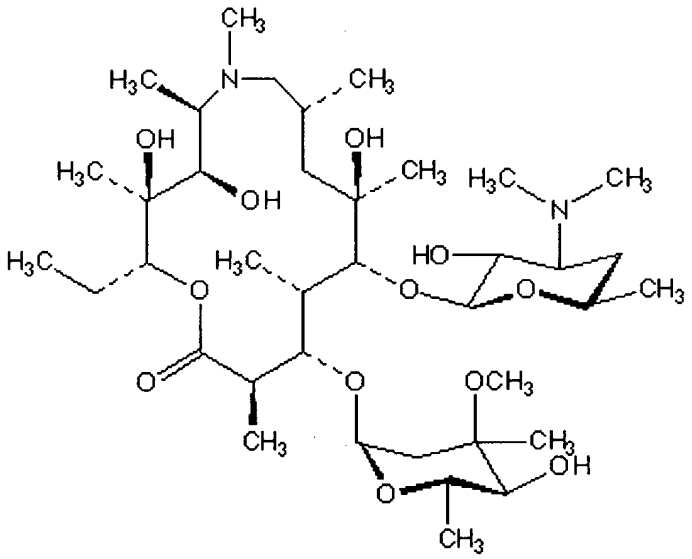
Dentre as afecções inflamatórias para as quais as composições

da presente invenção são efetivas, destacam-se as que acometem estruturas do aparelho locomotor, tais como articulações, ossos e músculos, e ainda outras articulações como as da coluna vertebral. Nesse contexto, as composições segundo a presente invenção proporcionam antibioticoterapia de amplo espectro, combatendo a causa das infecções, enquanto trata as inflamações e seus efeitos.

A presente invenção também contempla, portanto, um método de tratamento de animais de companhia.

HISTÓRICO DA INVENÇÃO

A azitromicina é o primeiro fármaco na classe das azalidas. As azalidas são derivadas da eritromicina e seus mecanismos de ação são semelhantes. A azitromicina, ou 9-deoxo-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A, possui fórmula molecular $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ e apresenta a seguinte estrutura química:

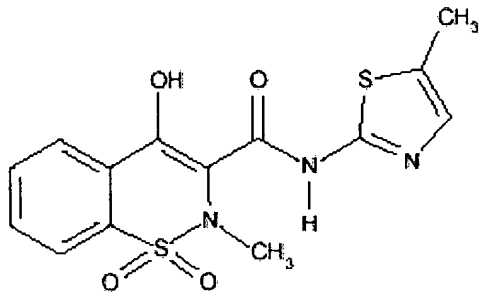


A literatura técnica e científica sobre esse fármaco é vasta e revela que a azitromicina apresenta melhor absorção oral, é mais tolerada, tem meia-vida muito mais longa, especialmente nos tecidos, e possui amplo espectro de atividade. Trata-se de um antibiótico moderno que apresenta, além de um amplo espectro de ação, características

farmacocinéticas que permitem altas concentrações intracelulares e prolongada permanência nos tecidos, proporcionando, assim, resultados terapêuticos com um período mais curto de tratamento. Esse antibiótico é ativo contra bactérias aeróbicas Gram-positivas, estafilococos e estreptococos, assim como bactérias anaeróbicas. Possui boa atividade contra muitos microrganismos intracelulares, incluindo *Chlamydia* e *Toxoplasma*, sendo também ativa contra micobactérias e *Mycoplasma*. A azitromicina possui extraordinária capacidade de se concentrar nos tecidos, particularmente nos leucócitos, macrófagos e fibroblastos. A concentração tecidual pode chegar até 100 vezes o valor das concentrações séricas e as concentrações nos leucócitos podem ser de pelo menos 200 a 300 vezes as concentrações no soro. Nos gatos, cita-se que a meia-vida sérica é de 35 horas, as meias-vidas teciduais variam de 13 a 72 horas e o V_d é de 23 L/kg. Nos cães, a azitromicina também apresenta rápida absorção e concentrações persistentes nos tecidos. O V_d é de 12 L/kg, sendo as meias-vidas plasmáticas e teciduais de 29 a 90 horas, respectivamente. A absorção oral é elevada, com valores de biodisponibilidade de cerca de 58% nos gatos e de cerca de 97% nos cães. Assim, de particular interesse é o fato de que o reservatório intracelular da azitromicina pode aparentemente produzir concentrações eficazes do fármaco nos fluidos intestinais, mesmo após as concentrações plasmáticas terem declinado abaixo dos níveis detectáveis. Os estoques intracelulares da Azitromicina nos leucócitos também podem servir como forma de liberar o fármaco aos tecidos infectados, especialmente nos abscessos precoces, já que os leucócitos são atraídos para esses locais por quimiotaxia. A liberação lenta da Azitromicina dos leucócitos distingue a Azitromicina de outros macrolídeos e fluorquinolonas, os quais, a despeito de atingirem altas

concentrações nos leucócitos, são liberados rapidamente das células em ambiente livre do fármaco.

No que diz respeito aos antiinflamatórios, sua grande maioria disponível para a medicina veterinária, até então, compõe-se de princípios ativos que não apresentam atuação seletiva em cicloxigenase-2 (COX-2) e, embora tenham uma satisfatória ação analgésica e antiinflamatória, causam efeitos colaterais em grande número dos animais tratados, principalmente nos casos que requerem terapia mais longa. Nesses casos, devido ao surgimento de efeitos colaterais, a terapia deve ser interrompida antes da resolução do quadro clínico. Dentre eles, cita-se o meloxicam, ou 4-hydroxi-2-metil-*N*-(5-metil-2-thiazolil)-2*H*-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dioxido, composto de fórmula molecular $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ e fórmula estrutural:



O meloxicam é um potente inibidor de tromboxanos (TXs) e prostaglandinas (PGs), com excelentes propriedades antipirética e analgésica, sendo usado para o tratamento de afecções musculoesqueléticas, bem como pré-cirurgicamente. Na vasta literatura técnica e científica sobre esse antiinflamatório encontramos referências de que ele e considerado inibidor preferencial da COX-2. O principal mecanismo de ação do meloxicam é a regulação da síntese de prostaglandinas, por meio da inibição do sistema enzimático da cicloxigenase (COX). Essa ação é responsável pelos efeitos antiinflamatórios, antiexsudativos, analgésicos e antipiréticos. Além desses efeitos, o meloxicam inibe também a infiltração de leucócitos no tecido inflamado e previne a destruição óssea e cartilaginosa, que ocorre nos

processos de inflamação degenerativa. Em estudos realizados durante longo prazo com ratos e camundongos, o meloxicam demonstrou uma ação condroneutral, sendo, portanto, especialmente indicado para os tratamentos prolongados de osteoartrites.

Sabe-se, ainda, que a incidência de complicações, tais como hemorragia e perfuração gástrica, não é igual para todos os antiinflamatórios não esteróides. Tem-se procurado explicar essas diferenças com base na "seletividade parcial" para a inibição da COX-2. Recentemente, foi descoberta a existência de ao menos duas isoformas de cicloxigenases constituídas pela cicloxigenase-1 (COX-1) e pela COX-2. A isoenzima COX-1 é responsável pela produção de prostaglandinas no trato gastrintestinal, promovendo a proteção da mucosa estomacal à ação do suco gástrico, e no rim, onde regulam o fluxo sangüíneo deste órgão. A isoenzima COX-2 tem como principal função a resposta diante dos processos inflamatórios.

A inibição seletiva da COX-2 ocasiona uma importante redução do processo inflamatório, sem as conseqüências associadas com a função de regulação fisiológica da COX-1. A repercussão clínica deste fenômeno é a inibição da dor e da inflamação com menor toxicidade nos lugares onde as prostaglandinas têm uma ação importante, como a nível gástrico e renal. A COX-2 é uma forma induzível, sendo formada a partir de determinados estímulos, como presença de endotoxinas e estímulos inflamatórios que liberam as citocinas que, por sua vez, induzem a síntese de COX-2 por células, tais como macrófagos, resultando na liberação de PGs inflamatórias, ou seja, a COX-2 é induzida pela própria reação inflamatória. A liberação de PGs juntamente com proteases e outros mediadores inflamatórios como, por exemplo, radicais livres de oxigênio, resultam em inflamação.

Destarte, foi postulado que a COX-2 é a principal responsável pela síntese dos mediadores prostanóides de dor, inflamação e febre.

A via da COX-2 pode ser interrompida em diversos níveis por antagonistas ou anticorpos para citocinas e mitógenos inibidores da indução de COX-2, como exemplo, os glicocorticóides ou os inibidores efetivos de COX-2. Portanto, a maior ou menor probabilidade de um AINE provocar efeitos adversos está condicionada a sua capacidade de inibir seletivamente apenas a COX-2. Esses conhecimentos fizeram com que as pesquisas se voltassem para a descoberta de drogas que afetassem, em menor escala, a COX-1, tendo, dessa forma, uma maior margem de segurança e menos efeitos colaterais, mantendo, em contra-partida, atuação suficiente na COX-2 para proporcionar bom efeito analgésico, antipirético e antiinflamatório.

Estudos realizados com meloxicam demonstraram que ele atua de maneira seletiva, ou preferencial, na COX-2, promovendo cerca de 80 a 90% de inibição desta enzima e em torno de 20% apenas de inibição da COX-1. Isto faz com que seja a droga de eleição para tratamentos antiinflamatórios, apresentando excelente ação analgésica, antipirética, antiinflamatória e anti-exsudativa, com mínimos efeitos colaterais. O meloxicam é muito utilizado na medicina veterinária como antiinflamatório de maneira geral e, particularmente, nos processos patológicos que afetam ossos, músculos e cartilagens, onde atua inibindo a infiltração de células de defesa nos tecidos inflamados. Experimentos têm comprovado a excelente atuação desta droga nas afecções músculo-esqueléticas que, inclusive, necessitam de terapia antiinflamatória longa, sendo os inibidores seletivos de COX-2, como o meloxicam, os mais indicados, devido sua maior margem de segurança, uma vez que cães e gatos são particularmente afetados pelos efeitos colaterais das terapias antiinflamatórias.

Em estudos farmacocinéticos realizados com a administração de

meloxicam em ratos, camundongos, cães e porquinhos da índia pelas vias intravenosa e oral, mostraram que esse composto foi bem absorvido após administração oral em camundongos e cães, com biodisponibilidade de pelo menos 70% em camundongos e 100% em cães. A absorção pela via oral não é alterada pela ingestão concomitante de alimentos. A meia vida da droga está entre 6-8 horas.

Vários outros estudos experimentais foram realizados, tanto no Brasil quanto em outros países, para comprovar a eficácia e tolerância do meloxicam em cães e gatos. Um deles, realizado na Alemanha, avaliou a eficácia e a tolerância de um tratamento com meloxicam onde os animais foram submetidos ao dobro e ao triplo da dose recomendada do princípio ativo, administrado pela via parenteral subcutânea. Não foram observados efeitos colaterais ou qualquer alteração sangüínea de ordem hematológica ou química. Em estudo de campo controlado, ficou comprovada a eficácia clínica do meloxicam em cães com desordens locomotoras agudas, submetidos a um tratamento de uma semana com a droga. Durante esta semana, ocorreram índices de efeitos colaterais menores do que 2%. A eficácia clínica foi considerada excelente ou boa em, respectivamente, 87,9% e 95,3% dos casos.

Um outro estudo, realizado na Faculdade de Medicina Veterinária Octávio Bastos – São João da Boa Vista, São Paulo, Brasil, o meloxicam foi administrado a um grupo de cães durante vinte e um dias consecutivos, sem ocasionar qualquer distúrbio gastrintestinal, alteração na coloração de mucosa ou no apetite dos animais, demonstrando uma tolerância superior a esta droga em tratamentos prolongados, em comparação com outros antiinflamatórios comumente usados em cães.

Em um outro, realizado na Flórida, Estados Unidos, foi avaliada a eficácia clínica do meloxicam frente ao ketoprofeno em gatos com desordens dolorosas do sistema locomotor. Sessenta e nove cães com desordens

locomotoras agudas ou crônicas foram recrutados. Os animais foram tratados durante cinco dias consecutivos. Os resultados demonstraram significante melhora no comportamento, ingestão de alimentos e ganho de peso, e uma significante redução na claudicação, dor e inflamação. Não foram observadas diferenças nos dois grupos de tratamento com relação aos parâmetros medidos. O meloxicam foi considerado analgésico efetivo e bem tolerado em gatos com desordens músculo esqueléticas agudas ou crônicas em tratamentos de até cinco dias consecutivos, demonstrando apresentar também maior palatabilidade e facilidade de administração para esses animais.

Em Madrid, realizou-se um teste onde foi avaliada a eficácia do meloxicam como analgésico destinado ao controle da dor crônica, assim como de sua ação analgésica quando administrado antes de procedimentos cirúrgicos. Os resultados obtidos mostraram que o meloxicam administrado antes da cirurgia apresenta uma grande eficácia na analgesia cirúrgica, atuando de maneira significativa com os opiáceos, diminuindo a quantidade necessária de halotano para a realização da anestesia e proporcionando também excelente grau de analgesia pós-operatória devido a seu prolongado tempo de ação.

Ainda, um outro estudo realizado em Barcelona, avaliou a eficácia e tolerância do meloxicam em cães com alteração do aparelho locomotor. Os resultados levaram à conclusão de que o meloxicam é um potente antiinflamatório não esteróide com uma excelente resposta clínica em afecções agudas e crônicas do aparelho locomotor. A tolerância ao meloxicam foi da ordem de 86,5% dos casos. Os efeitos secundários, observados durante as três semanas de tratamento, foram de pouca importância, uma vez que, salvo em um caso, não foi necessário suspender a medicação.

O uso das drogas Azitromicina e meloxicam é amplamente

conhecido nas terapias de cães e gatos. A Azitromicina, é um antibiótico de amplo espectro. O meloxicam, é um antiinflamatório não esteroidal, seletivo COX-2, o que diminui os efeitos colaterais, como gastrite e diminuição da imunidade, sendo indicado para tratamento de processos inflamatórios gerais. Frequentemente, o meloxicam é prescrito para ser administrado com antibióticos para minimizar o processo inflamatório gerado em caso de infecções.

Atualmente, a administração de Azitromicina e de meloxicam é realizada de maneira separada, sendo o cão ou o gato obrigados a ingerir pelo menos um comprimido de cada uma das substâncias, o que dificulta a administração e também pode ocasionar maiores irritações estomacais. Além disso, quando se administra estes dois fármacos em formulações separadas, cada substância será absorvida em um tempo e os picos de cada um dos fármacos ocorrerão em tempos diferentes. Dessa forma, o efeito de cada um dos fármacos é obtido em tempos diferentes no animal, não havendo um efeito simultâneo e complementar do uso de antibiótico e antiinflamatório.

Pelas razões acima, a Azitromicina e o meloxicam nunca foram administrados em dose única, em tratamentos simultâneos de afecções bacteriana e inflamatórias.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

É, portanto, um dos objetivos da presente invenção, prover novas composições compreendendo, como ingrediente ativo, um agente antibacteriano associado a um agente antiinflamatório.

Um outro objetivo da presente invenção é prover um comprimido, tablete ou semelhante, compreendendo como ingrediente ativo um agente antibacteriano associado a um agente antiinflamatório, para ser administrado em dose única.

Esses e outros objetivos são alcançados pela presente invenção,

através de formas de dosagens de tais composições, as quais consistem em comprimidos, tabletes e semelhantes, providos com dupla camada de revestimento.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção tem, portanto, como objeto, novas composições compreendendo pelo menos um macrolídeo, da classe das azalidas (composto A), e um antiinflamatório não esteróide (composto B). Essas composições da presente invenção são particularmente úteis para o tratamento de afecções bacterianas e inflamatórias que acometem animais de companhia, particularmente cães e gatos, proporcionando antibioticoterapia de amplo espectro de ação e combatendo a causa das infecções, enquanto trata a inflamação e seus efeitos.

De forma preferencial, o composto A da presente invenção compreende azitromicina, eritromicina, claritromicina, espiramicina, miocamicina ou roxitromicina e o composto B compreende meloxicam, tenoxicam, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, ampiroxicam droxicam, lomoxicam ou cinoxicam.

De modo particularmente preferencial, as composições segundo a presente invenção compreendem cerca de 25% em peso do composto A, cerca de 5% em peso do composto B e cerca de 70% de excipientes, formuladas em um único comprimido, visando a administração única destes dois fármacos. Esse comprimido é duplamente revestido, ou seja o ativo e o núcleo são revestidos, de modo a permitir que os dois fármacos sejam absorvidos pelo animal ao mesmo tempo e com picos plasmáticos semelhantes, proporcionando-se, assim, ao mesmo tempo, uma dupla terapia efetiva.

As composições segundo a presente invenção são destinadas à administração oral nos animais de companhia, particularmente cães e gatos, e compreendem uma quantidade suficiente para fornecer ao animal dosagens de

cerca de 1,0 a 50 mg do composto A/kg de peso corporal do animal e de cerca de 0,05 a 5,0 mg do composto B/kg de peso corporal do animal. De modo preferencial, as composições segundo a presente invenção fornecerão cerca de 10 mg do composto A/kg de peso corporal do animal e cerca de 0,1 mg do composto B/kg de peso corporal do animal.

De modo mais preferencial ainda, o composto A é a azitromicina e o composto B é o meloxicam.

Para os efeitos da presente invenção, animais de porte pequeno são aqueles com peso igual ou inferior a 9kg, animais de porte médio são aqueles com peso entre 9,5kg e 23kg, animais de porte grande são aqueles com peso entre 23,5kg e 40kg, e animais de gigante porte são aqueles com mais de 40,5kg de peso. Essa classificação independe da raça ou idade da animal.

A seguir são ilustrados exemplos de associações específicas de Composto A com o composto B, ingredientes ativos das composições segundo a presente invenção. Esses exemplos apenas sugerem percentuais de cada ingrediente ativo, composto A e composto B, sem com isso limitar ou restringir o alcance da presente invenção.

EXEMPLO 1 - PARA CÃES DE PEQUENO PORTE

Cada comprimido contém:

- Composto A.....50,0 mg (25%/núcleo de 200mg ou 50%/núcleo de 100mg)
- Composto B.....0,5 mg (0,25%/núcleo de 200mg ou 0,50%/núcleo de 100mg)

EXEMPLO 2 - PARA CÃES DE MÉDIO PORTE

Cada comprimido contém:

- Composto A.....100,0 miligramas (25%/núcleo de 400mg ou 50%/núcleo de 200mg)

- Composto B.....1,0 miligramas (0,25%/núcleo de 400mg ou 0,50%/núcleo de 200mg)

EXEMPLO 3 - PARA CÃES DE MÉDIO PORTE

Cada comprimido contém:

- Composto A.....200,0 miligramas (25%/núcleo de 800mg ou 50%/núcleo de 400mg)
- Composto B.....2,0 miligramas (0,25%/núcleo de 800mg ou 0,50% / núcleo de 400mg)

EXEMPLO 4 – PARA CÃES DE GRANDE PORTE

Cada comprimido contém:

- Composto A.....300 miligramas (25%/núcleo de 1200mg ou 50%/núcleo de 600mg)
- Composto B.....3,0 miligramas (0,25%/núcleo de 1200mg ou 0,50%/núcleo de 600mg)

EXEMPLO 5 - PARA CÃES DE GRANDE PORTE

Cada comprimido contém:

- Composto A.....400,0 miligramas (25%/núcleo de 1600mg ou 50%/núcleo de 800mg)
- Composto B.....4,0 miligramas (0,25%/núcleo de 1600mg ou 0,50%/núcleo de 800mg)

EXEMPLO 6 - PARA CÃES DE GIGANTE PORTE

Cada comprimido contém:

- Composto A.....500,0 miligramas (25%/núcleo de 2000mg ou 50%/núcleo de 1000mg)
- Composto B.....5,0 miligramas (0,25%/núcleo de 2000mg ou 0,50%/núcleo de 1000mg)

Nos exemplos acima, a quantidade utilizada de ingrediente ativo em relação ao peso total do comprimido é de cerca de 25% de

composto A e cerca de 0,25% de composto B, sempre observado que a dose terapêutica garantida seja em torno de 10 mg de composto A/kg de peso corporal do animal e em torno de 0,1 mg de composto B/kg de peso corporal do animal.

De forma alternativa, o ingrediente ativo composto A pode ser utilizada na forma anidra ou dihidrata.

A composição segundo a presente invenção deverá ser administrada por via oral, durante 03 a 05 dias consecutivos, podendo ser ajustada de acordo com a orientação do médico veterinário.

As composições de acordo com a presente invenção são formuladas utilizando cerca de 70% de excipientes. Esse excipientes são um ou mais escolhidos dos grupos abaixo definidos:

- Aglutinantes/Aglomerantes/Ligantes - sacarose, glucose, lactose, amidos, celulose microcristalina, gomas arábica e adraganta, gelatina, polivinilpirrolidona (PVP), pectina, ácido algínico e alginatos, hidroxipropilmetilcelulose, metilcelulose, etilcelulose, carboximetilcelulose sódica, parafina, ácido esteárico, manteiga de cacau, polietilenoglicóis (PEG), amido pré-gelatinizado, sorbitol;
- Desintegrantes/Desagregantes - amido, éster do amido de trigo, pó de laminaria, pectina, agar-agar, caseína, derivados de celulose, celulose microcristalina, alginatos, carbonatos, bicarbonatos, peróxidos, glicose, lactose, carboximetilamidos, amido glicolato de sódio, derivados de celulose, carboximetilcelulose sódica e cálcica, carboximetilcelulose sódica reticulada, metilcelulose, celulose purificada, celulose microcristalina, ácido algínico e alginatos, bentonite, silicato coloidal de alumínio e magnésio, gelatina, polivinilpirrolidona modificadas (reticulada ou cruzada), pectina, formaldeído-caseína, resinas trocadoras de íons catiônicas, polímeros carboxiviníllicos, magmas, croscarmelose;

- Diluentes/Material de Enchimento: Lactose USP, lactose USP anidra, sacarose, amidos diretamente compressíveis, amidos hidrolizados, manitol, inositol, glicose, sorbitol, amidos, amido de milho parcialmente hidrolizado, celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico, pó de cacau, caulino, leite em pó, carbonato de cálcio, sulfato de cálcio, fosfato de cálcio, citrato de cálcio, óxido de magnésio, carbonato de magnésio, dextrina, talco, cloreto de sódio, caolino, carbonato de cálcio precipitado, maltose, dextrose;
- Absorventes/Sorventes - amido de trigo, amido de arroz, amido de mandioca, pó de alcaçuz, dextrina, óxido de magnésio, carbonato de magnésio, fosfato tricálcico, caulino, bentonite, sílica coloidal, dióxido de silício;
- Lubrificantes - talco, polímeros carboxiviníllicos, polietilenoglicóis, estearatos metálicos, parafinas, várias gorduras, tensoativos, laurilsulfato de sódio, estearilfumarato de sódio, ácido esteárico e cetílico, sais do ácido esteárico, óleo mineral, sílica coloidal, amido de milho;
- Deslizante/Promotores de escoamento - Talco, estearatos metálicos, sílica coloidal;
- Anti-Aderente - estearato de magnésio e cálcio, talco, talco siliconado, amido, celulose, emulsão de silicone;
- Revestimentos não gastro-resistentes - hidroxipropilmetilcelulose, metiletilhidroxicelulose, etilcelulose, hidroxipropilcelulose, povidona, carboximetil celulose sódica, polietilenoglicóis (PEG), polímeros do ácido acrílico;
- Revestimentos de liberação entérica/revestimento gastro-resistente - polímeros do ácido acrílico e seus derivados, acetoftalato de celulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCP) e seus derivados, acetoftalato de polivinilo (PVAP), alginatos; Eudragit L100;
- Plastificantes: trietilcitrato, polietilenoglicóis (PEG), acetoftalato de celulose, glicerina, óleo de rícino, tensoativos, propilenoglicol;

- Corantes - pigmentos lacas de alumínio FD&C ou D&C tais como laca de alumínio amarelo 5 – CI 19140, Amarelo 6 – CI 15985, Amarelo 10 – CI 47005, Azul 1 – CI 42090, Azul 2 – CI 70015, Marrom – CI 20285, Vermelho 2 – CI 16185, Vermelho 3 – CI 45430, Vermelho 6 – CI 16255, Vermelho 40 – CI 16035, Verde 3 – CI 60730, Vermelho 33 – CI 17200, Violeta 2 – CI 60730, Azul 5 – CI 42051, Vermelho 4 – CI 14700, Amaranto, Carmoisina, Carmim Índigo, Amarelo Sunset, Pêra verde, Amarelo quinolina; pigmentos de óxido de ferro; corantes primários FD&C ou D&C tai9s como Amarelo 5 Tartrazina – CI 19140, Amarelo 6 Crepúsculo – CI 15985, Azul 1 Brilhante – CI 42090, Azul 2 Indigotina – CI 70015, Azul 5 Patente – CI 42051, Vermelho 2 Bordeaux – CI 16185, Vermelho 3 Eritrosina – CI 45430, Vermelho 5 Azorubina – CI 14720, Vermelho 6 Ponceaux 4R – CI 16255, Vermelho 40 Allura – CI 16035;
- Aromatizantes/Edulcorante - Edulcorantes naturais e artificiais;
- Opacificante- óxidos de titânio, silicatos (talco, aluminosilicato), carbonatos, sulfatos, óxidos, e hidróxidos;
- Solubilizantes - álcool isopropílico, álcool etílico, óleo mineral, éter, água purificada, polietilenoglicóis (PEG).

As formas de dosagens acima descritas, de acordo com a presente invenção, introduzem nessa na área de veterinária um novo conceito, pois se trata de um comprimido duplamente revestido, ou seja, com ingrediente ativo e núcleo revestidos. Assim, o composto A, devido a sua farmacocinética, deve ser absorvida no intestino, pois em meio gástrico ou ácido ocorre baixa absorção. Dessa forma, o composto A recebe uma película ou revestimento gastro-resistente. O composto B, por sua vez, tem melhor absorção em meio ácido e deve ser liberado de imediato após sua ingestão, razão pela qual deve ser adicionado ao núcleo e ter liberação imediata. Após a compressão final do núcleo, o comprimido recebe uma película, ou seja, um revestimento para liberação imediata com intuito de proteger o comprimido e melhorar sua

palatabilidade.

O processo de produção da forma de dosagem segundo a presente invenção envolve duas etapas, ou seja, duas granulações, sendo uma para o revestimento do composto A e a outra para a simples granulação do composto B, atendendo assim as exigências farmacotécnicas do produto.

FORMULAÇÃO ESPECÍFICA

Em uma realização típica, mas não limitativa, da presente invenção, um comprimido, tablete ou semelhante, de 200 mg apresenta a seguinte formulação:

- Azitromicina (dihidrato)	50 mg
- Meloxicam	0,5 mg
- Água purificada	0,81 mg
- Álcool Isopropílico	150,2 mg
- Celulose Microcristalina PH 102	20 mg
- Corante Laca Vermelho 40	0,291 mg
- Dióxido de Silício	4 mg
- Dióxido de Titânio	1,744 mg
- Estearato de Magnésio	4,81 mg
- Eudragit E100	6,1 mg
- Eudragit L100	1,5 mg
- Glicolato de Sódio Amido	4 mg
- Lactose M 200	107,36 mg
- PEG 400	0,75 mg
- PEG 6000/Carbowax 6000	0,41 mg
- Polivinilpirrolidona K 30	5,89 mg
- Glicolato de Amido Sódico	4 mg
- Talco	4,85 mg

A Figura 1 anexa, ilustra as curvas da biodisponibilidade após

a administração simultânea, em dose única, do composto A e composto B, formulados conforme a presente invenção. As curvas indicam os valores médios de concentração plasmática *versus* tempo, obtidas em experimentos com 12 animais.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSIÇÕES PARA O TRATAMENTO DE AFECÇÕES BACTERIANAS E INFLAMATÓRIAS EM ANIMAIS DE COMPANHIA, caracterizadas por compreender como ingredientes ativos pelo menos um agente antibacteriano macrolídeo da classe das azalidas (composto A) e um agente antiinflamatório não esteróide (composto B).

2. COMPOSIÇÕES, de acordo com a reivindicação 1, caracterizadas por ser o composto A escolhido do grupo consistindo de azitromicina, eritromicina, claritromicina, espiramicina, miocamicina ou roxitromicina e o composto B escolhido do grupo consistindo de meloxicam, tenoxicam, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, ampiroxicam droxicam, lomoxicam ou cinoxicam.

3. COMPOSIÇÕES, de acordo com a reivindicação 2, caracterizadas por ser o composto A, a azitromicina, e o composto B, o meloxicam.

4. FORMA DE DOSAGEM, das composições definidas em qualquer das reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizadas compreenderem cerca de 25% em peso do composto A, cerca de 5% em peso do composto B e cerca de 70% de excipientes, formuladas em um único comprimido, tablete ou semelhante, duplamente revestido.

5. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com a reivindicação 4, caracterizadas por serem administradas de modo a fornecer ao animal dosagens de cerca de 1,0 a 50 mg do composto A/kg de peso corporal do animal e de cerca de 0,05 a 5,0 mg do composto B/kg de peso corporal do animal.

6. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com a reivindicação 5, caracterizadas por fornecerem cerca de 10 mg do composto A/kg de peso corporal do animal e cerca de 0,1 mg do composto B/kg de peso corporal do

animal.

7. FORMA DE DOSAGEM, de acordo com qualquer das reivindicações 4, 5 ou 6, caracterizada pelo fato de que o composto A é a azitromicina e o composto B é o meloxicam.

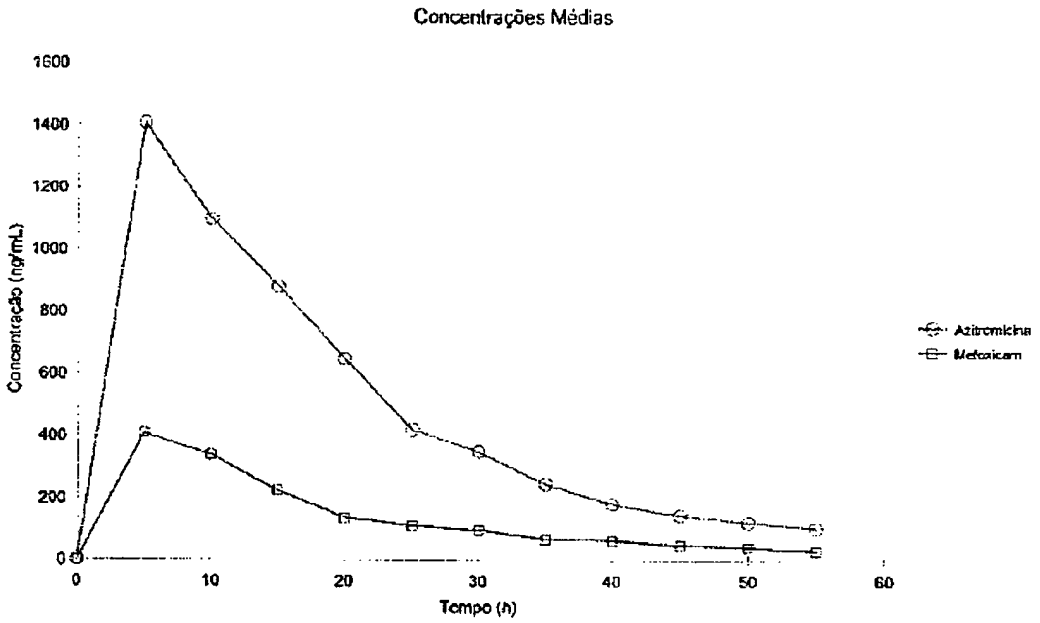
8. FORMA DE DOSAGEM, caracterizada por compreender, em um comprimido, tablete ou semelhante de 200 mg, os seguintes componentes:

- Azitromicina (dihidrato)	50 mg
- Meloxicam	0,5 mg
- Água purificada	0,81 mg
- Álcool Isopropílico	150,2 mg
- Celulose Microcristalina PH 102	20 mg
- Corante Laca Vermelho 40	0,291 mg
- Dióxido de Silício	4 mg
- Dióxido de Titânio	1,744 mg
- Estearato de Magnésio	4,81 mg
- Eudragit E100	6,1 mg
- Eudragit L100	1,5 mg
- Glicolato de Sódio Amido	4 mg
- Lactose M 200	107,36 mg
- PEG 400	0,75 mg
- PEG 6000/Carbowax 6000	0,41 mg
- Polivinilpirrolidona K 30	5,89 mg
- Glicolato de Amido Sódico	4 mg
- Talco	4,85 mg

9. MÉTODO DE TRATAMENTO DE ANIMAIS DE COMPANHIA, caracterizado por compreender o fornecimento das composições definidas nas reivindicações 1 a 3, em forma de dosagens definidas nas

reivindicações 4 a 7.

10. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo animal de companhia ser um cão ou um gato.


Concentrações Médias
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
Concentração (ng/mL)
0
10
20
30
40
50
60
Tempo (h)
Azitromicina
Meloxicam

PI 0801922-9

RESUMO

"COMPOSIÇÕES PARA O TRATAMENTO DE AFECÇÕES BACTERIANAS E INFLAMATÓRIAS EM ANIMAIS DE COMPANHIA, FORMA DE DOSAGEM E MÉTODO DE TRATAMENTO DE ANIMAIS DE COMPANHIA".

A presente invenção trata de novas composições compreendendo, pelo menos, um antibiótico bactericida do grupo dos macrolídeos, associado a um antiinflamatório não esteróide com atividade inibidora seletiva da cicloxigenase 2 (COX-2). Também trata de forma de dosagem dessas composições, assim como de um método de tratamento de animais de companhia, particularmente cães e gatos.

As composições segundo a presente invenção são particularmente úteis para serem administradas fornecendo ao animal dosagens de cerca de 1,0 a 50 mg do composto A/kg de peso corporal do animal e de cerca de 0,05 a 5,0 mg do composto B/kg de peso corporal do animal, sendo o composto A preferencialmente a azitromicina e o composto B o meloxicam.