



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

(21) PI 0720492-2 A2



(22) Data de Depósito: 17/12/2007
(43) Data da Publicação: 04/02/2014
(RPI 2248)

(51) Int.Cl.:
A61K 9/00
A61K 31/165

(54) Título: FORMULAÇÕES EFERVESCENTES DE FLORFENICOL PARA ADIÇÃO EM SISTEMAS DE ÁGUA POTÁVEL

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 19/12/2006 US 60/870,705

(73) Titular(es): Schering-Plough LTD.

(72) Inventor(es): Keith Freehauf, Serena Tongiani

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007025669 de 17/12/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/085310 de 17/07/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"FORMULAÇÕES EFERVESCENTES DE FLORFENICOL PARA ADIÇÃO EM SISTEMAS DE ÁGUA POTÁVEL"**.

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica efervescente de florfenicol (FFC), e antibióticos de estrutura relacionada na forma de pó de mistura, grânulos ou comprimidos. A composição está provendo um aditivo rapidamente solubilizante para adição aos sistemas de água potável para o tratamento de infecções bacterianas em animais.

10 ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Florfenicol é um antibiótico de espectro vasto, estruturalmente relacionado a tionfenicol e cloranfenicol, que foram desenvolvidos como um tratamento veterinário para o uso em animais particularmente boi, porco, ave e peixe.

15 Florfenicol é indicado para o controle de mortalidade devido à aerossaculite de *E. coli* em frangos de corte, e para o tratamento e controle de doenças das vias respiratórias de suíno associadas com *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *P. multocida*, *Mycoplasma*, *Salmonella cholerae suis* e *Streptococcus suis* Tipo II. Correntemente, os produtos veterinários contendo florfenicol estão disponíveis na forma injetável (para tratamento de doenças das vias respiratórias de gado), pó ou grânulos (adição para alimentação em aquacultura) e como solução orgânica não-aquosa concentrada (para adição em sistemas de água potável para porcos e aves).

20 O produto efervescente designado para adição aos sistemas de água potável tem atração significativa para a indústria por causa de sua facilidade de administração. Um produto correntemente comercializado é Solução Concentrada Nuflor® (Schering-Plough). Solução Concentrada Nuflor® usa um conteúdo alto de solvente orgânico para fornecer uma solubilização imediata de florfenicol na água e pode ser usada não só na fonte de água, na concentração eficaz de ~0,1 mg/ml (~400 mg/3,78 litros (1 gal)), mas também com um sistema de tanque de mistura de proporcionador automatizado (razão da mistura de 28,34 g (1 oz) para 3,78 litros (1 galão) a uma

concentração de ~13,5 mg/ml. Porém, há alguns inconvenientes associados a uma solução concentrada orgânica que seria eliminada com o uso de uma formulação de pó solúvel. Por exemplo, as garrafas nas quais a solução concentrada é dispensada criam problemas de descarte e armazenamento, especialmente para instalações grandes que necessitam tratar mais de uma linha de água potável ao mesmo tempo. Além disso, uma data de expiração limitada foi observada para este produto. Uma formulação de pó solúvel poderia superar esses problemas associados à solução orgânica concentrada. Por exemplo, uma composição de pó melhorada seria esperada idealmente que fosse uma forma de dosagem estável com uma vida de prateleira estendida. Ela também seria idealmente dispensada em pacotes menores e desse modo apresentaria menos problemas com descarte. Além disso, produtos melhorados deveriam ser formulados sem incluir quaisquer enchedores com base em açúcar tais como lactose ou sucrose, para impedir qualquer possível problema de desenvolvimento de bactéria ou de mofos nas linhas de água potável.

A liberação de florfenicol como pó solúvel no sistema de água potável não é uma tarefa fácil. Um dos desafios é sua solubilidade em água relativamente baixa (1,23 mg/ml). Outro desafio associado ao desenvolvimento de um pó solúvel contendo florfenicol é a umectabilidade limitada do fármaco em água. Além da água, florfenicol flutua na superfície e não se dispersa uniformemente ao longo do volume de água. Durante os anos, várias técnicas para superar estes problemas foram sugeridas. Várias formulações de pró-fármaco e outras técnicas de solubilização tais como o uso de tensoativos e encapsulação foram propostas (patente US 7.122.198). Recentemente, esforços foram direcionados para fornecer formulações novas contendo florfenicol. Quando adicionadas à água, tais formulações se dispersariam rapidamente e dissolveriam o florfenicol com agitação mínima ou nenhuma. Elas também ofereceriam vantagens sobre as formas de tratamento baseadas em florfenicol existentes. Além disso, tais produtos poderiam ter um nível alto de aceitabilidade do usuário. A fim de ser útil e ganhar aceitação no campo, os problemas supracitados relativos às dificuldades

associadas em fornecer florfenicol em soluções aquosas teriam que ser solucionados, e a presente invenção trata destas necessidades.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

5 As formulações efervescentes da invenção são tipicamente na forma de pós de fluxo livre, grânulos ou comprimidos. De acordo com a mesma, um aspecto da invenção fornece formulações efervescentes que contêm:

- a) de cerca de 10 a cerca de 65 % em peso de florfenicol;
- b) de cerca de 20 a cerca de 80 % em peso de um componente
10 alcalino; e
- c) de cerca de 0 a cerca de 60 % em peso de um componente ácido.

As formulações são capazes de efervescência na presença de umidade e podem dispersar-se rapidamente e dissolver o florfenicol com
15 agitação mínima ou nenhuma em água.

Em alguns aspectos particulares da invenção, a razão do componente alcalino para o componente ácido é maior que 1:1. Um componente alcalino particular usado nas formulações efervescentes é carbonato de hidrogênio de sódio. Alguns componentes ácidos particulares incluem ácido
20 cítrico, ácido tartárico e misturas dos mesmos.

Em outros aspectos da invenção são fornecidos métodos de preparar as formulações efervescentes, métodos de tratamento usando as mesmas e kits contendo as mesmas.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

25 A invenção fornece formulações efervescentes compreendendo florfenicol para o uso em sistema de água potável para animais. Em alguns aspectos particulares da invenção, as formulações efervescentes são pós estáveis, grânulos ou comprimidos comprimidos que podem ser adicionados diretamente ao sistema de água potável para alcançar a dose terapêutica
30 antibiótica com um perfil de taxa de solubilidade rápido.

Para propósitos da presente invenção, "dupla efervescente" será entendido incluir os componentes ácidos e alcalinos que geram gás sob rea-

ção na presença de umidade ou água.

Para propósitos da presente invenção, "animal" será entendido incluir, mas não é limitado a, suíno, bovino, avícula ou qualquer animal domesticado intencionalmente criado em um ambiente agrícola para fazer produto tal como alimento ou fibra ou para seu trabalho.

Um dos componentes fundamentais das formulações efervescentes da invenção é o fármaco florfenicol. Florfenicol pode ser preparado como uma formulação efervescente como base livre ou em sua forma de sal e também em qualquer de sua forma de derivados tais como derivados de fosfato e quaisquer pró-fármacos de florfenicol. Florfenicol não é higroscópico, assim sua incorporação em uma formulação efervescente não causa instabilidade devido à absorção de água. Florfenicol é também conhecido como [R-(R*,S*)]-2,2-Dicloro-N-[1-(fluorometil)-2-hidróxi-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etil]acetamida. Processos para a fabricação deste antibiótico preferido, e intermediários úteis em tais processos, são descrito nas Pats U. S. 4.311.857; 4.582.918; 4.973.750; 4.876.352; 5.227.494; 4.743.700; 5.567.844; 5.105.009; 5.382.673; 5.352.832; e 5.663.361. Outro antibiótico preferido é tianfenicol. Sais farmacologicamente aceitáveis dos antecedentes são também contemplados para adição às formulações efervescentes descritas aqui.

Em alguns aspectos da invenção, a quantidade de florfenicol incluída na formulação efervescente pode variar de cerca de 10 % a cerca de 65 % em peso. Em alguns aspectos particulares, a quantidade de florfenicol é de cerca de 20 a cerca de 50 % em peso da formulação, enquanto em outros aspectos particulares, a quantidade é de cerca de 40 a cerca de 50 % em peso. Em um aspecto particular a quantidade é cerca de 20 %.

As formulações efervescentes preferivelmente contêm uma mistura ácida e alcalina que gera dióxido de carbono em contato com água. Alternativamente, quaisquer materiais efervescentes podem ser incorporados que energeticamente emitem gases sob contato com água. O componente alcalino da dupla está particularmente presente em excesso do equivalente estequiométrico do componente ácido, isto é, a razão de componente alcali-

no para componente ácido é maior que 1:1. Em alguns aspectos particulares da invenção, a razão de componente alcalino para componente ácido é de cerca de 1,1:1 a cerca de 1,5:1. Em outro aspecto particular, a razão entre o componente ácido e básico é estequiometricamente calculada para ser
5 cerca de 1:1,44.

Com as razões anteriores em mente, a quantidade do componente alcalino incluído nas formulações efervescentes é de cerca de 20 a cerca de 80 % em peso da formulação, e particularmente de cerca de 20 a cerca de 50 % em peso, e particularmente de cerca de 30 a cerca de 45 %
10 em peso (~30-45 % nos exemplos). Em outro aspecto particular, a quantidade de um componente alcalino incluído na formulação efervescente é cerca de 41 % em peso da formulação. A quantidade do componente ácido nas formulações efervescentes descritas aqui pode variar de cerca de 0 a cerca de 60 % em peso, particularmente de cerca de 20 a cerca de 40 % em peso,
15 e particularmente de cerca de 30 a cerca de 40 % em peso (~30-40 % nos exemplos). Em outro aspecto, a quantidade de componente ácido na formulação efervescente descrita aqui é cerca de 36 % em peso da formulação.

O componente alcalino é particularmente um sal de carbonato ou bicarbonato tal como bicarbonato de potássio, carbonato de cálcio, carbonato de hidrogênio de sódio, ou misturas dos mesmos. Em um aspecto particular da invenção, o componente alcalino é carbonato de hidrogênio de sódio. Como será apreciado por aqueles versados na técnica, alternativas podem ser usadas. Uma lista não-limitativa de alternativas inclui sais adequados para o uso nas modalidades ilustrativas incluem, mas não são limitados a, os sais de metal alcalino, carbonato de sódio, carbonato de magnésio, carbonato de amônio, carbonato de potássio, bicarbonato de sódio, e bicarbonato de cálcio, misturas dos mesmos e outros tais como carbonato ou bicarbonato de metal alcalino podem ser todos empregados, como também aqueles materiais bem conhecidos na técnica de materiais efervescentes.
25
30

O componente ácido da formulação efervescente pode ser selecionado de entre uma ampla variedade de ácidos farmacologicamente aceitá-

veis. Uma lista não-limitativa inclui, mas não é limitada a, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido adípico, ácido oxálico, ácido sulfâmico, misturas dos mesmos e outros. Em particular, os ácidos incluídos são ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido málico, misturas dos
5 mesmos e outros. Como será apreciado por aqueles versados na técnica, os antecedentes são meramente ilustrativos. Combinações dos antecedentes como também misturas com outros ácidos não especificamente mencionados aqui são também contempladas.

Excipientes convencionais, tais como corantes, enchedores, di-
10 luentes, tensoativos, adoçantes, aromatizantes, conservantes, antioxidantes, estabilizantes, como também outros ingredientes farmacêuticamente aceitáveis auxiliares e outros e misturas dos mesmos, podem ser adicionados às formulações. Por exemplo, as formulações podem também conter excipientes comuns adicionais tais como aglutinantes, lubrificantes, diluentes, tenso-
15 ativos, solventes e misturas dos mesmos. Um diluente particular é lactose anidra. Outros diluentes que são adequados incluem, sem limitação, celulose microcristalina, sorbitol, amido e fosfato de cálcio. A quantidade de diluente pode variar de cerca de 0 % em peso a cerca de 40 % em peso. Um lubri-
20 ficante particular é estearato de magnésio mas outros lubrificantes adequados podem incluir, sem limitação, fosfato de cálcio e/ou fosfato de cálcio dibásico. A quantidade de lubrificante pode variar de cerca de 0 % em peso a cerca de 5 % em peso. Um tensoativo particular é Tween80, mas outros tensoativos adequados podem incluir, sem limitação, lauril sulfato de sódio. A
25 quantidade de tensoativo pode variar de cerca de 0 % em peso a cerca de 10 % em peso. Um aglutinante particular é polivinilpirrolidona (PVP) 30. A quantidade de aglutinante pode variar de cerca de 2 a cerca de 20 % em peso em solução aquosa ou alcoólica. Uma lista não-limitativa de alternativas adequadas pode incluir polivinilpirrolidona 90, amido, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica, poliácridamida e álcoois polivinílicos.

30 Outros ingredientes inertes opcionais podem ser adicionados à composição presente, conforme desejado. Tais ingredientes incluem conservantes, antioxidantes, estabilizantes, corantes, adoçantes e aromatizantes.

Conservantes exemplares incluem p-hidroxibenzoato de metila (metilparabeno) e p-hidroxibenzoato de propila (propilparabeno). Antioxidantes exemplares incluem hidroxianisol butilado e monotioglicerol de sódio. Estabilizantes particulares para o uso na presente invenção incluem, por exemplo, BHT ou ácido cítrico. Um estabilizante particular para impedir degradação de quaisquer dos ingredientes ativos nas formulações da presente invenção é BHT em uma concentração entre cerca de 0,01 % (p/p) e cerca de 0,05 % (p/p). Outros estabilizantes adequados incluem, por exemplo ácido fumárico, ácido málico, e ácido tartárico. Quando um ácido adequado for usado como um conservante, este pode ser adicionado além ou como parte do componente ácido, de acordo com a razão estequiométrica entre os componentes ácidos e básicos na formulação efervescente.

Adoçantes exemplares são manitol, lactose, sucrose e dextrose.

Alguns aspectos particulares da invenção incluem uma dupla efervescente (a combinação dos componentes alcalinos e ácidos formam a efervescência em soluções aquosas) que é preferivelmente composta de ácido cítrico e carbonato de hidrogênio de sódio ou ácido tartárico e carbonato de hidrogênio de sódio. Porém, outras duplas sólidas de ácido/carbonato podem ser substituídas. Por exemplo, carbonato de glicina de sódio ou ácido málico e carbonato de sódio ou bicarbonato de potássio ou qualquer combinação destes componentes ácidos e alcalinos podem ser usados.

Solventes exemplares incluem, mas não são limitados a, etanol e água. Etanol é preferido para impedir a reação efervescente durante um processo de granulação a úmido.

Em ainda outros aspectos da invenção, as formulações efervescentes podem conter uma segunda composição farmacologicamente ativa que não interfere ou do contrário impede a eficácia do florfenicol. Será apreciado que outros ingredientes ativos podem ser combinados com as formulações da presente invenção. Tais ingredientes podem incluir, por exemplo, agentes anti-inflamatórios tais como corticosteróides, NSAIDS, tais como flunixinina, inibidores de COX e outros analgésicos, compostos antiparasitários

tais como, por exemplo, um composto de avermectina tais como ivermectina, doramectina, milbemicina, selamectina, emamectina, efnomectina, e moxidectina, e/ou opcionalmente um fluquicida. Pode também ser preferido empregar um segundo antibiótico na formulação. Antibióticos preferidos podem

5 incluir tetraciclina. Particularmente preferidos são clorotetraciclina e oxitetra-
traciclina. Outros antibióticos adicionais preferidos incluem beta-lactamas, tais como penicilinas, cefalosporinas, por exemplo, penicilina, amoxicilina, ou uma combinação de amoxicilina com ácido clavulânico ou outros inibidores de beta lactamase, ceftiofur, cefquinoma, etc. Antibióticos adicionais preferi-

10 dos incluem fluoroquinolonas, tais como, por exemplo, enrofloxacin, danofloxacin, difloxacin, orbifloxacin e marbofloxacin, e antibióticos de macrolida tais como tilmicosina, tulatromicina, eritromicina, azitromicina e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos e outros. Alternativamente, poderia-se incluir reguladores de crescimento de inseto em combinação com as

15 formulações da presente invenção.

Para preparar a mistura efervescente para a composição da presente invenção, isto é, o componente alcalino e componente ácido são preparados em uma razão estequiométrica em que o componente alcalino está presente em um excesso estequiométrico que o componente ácido. O florfenicol e qualquer opcional ativo é incorporado e misturado a seco. Se um pó

20 misturado for o produto final, aromatizantes, adoçantes, conservantes e antioxidantes, se adicionados, são incorporados neste momento. Alternativamente, se uma granulação a úmido for executada, uma solução contendo o aglutinante e solvente selecionados é preparada e adicionada à mistura. A

25 preparação é misturada até que granulação adequada seja alcançada. Aromatizantes, adoçantes, conservantes e antioxidantes, se adicionados, são incorporados na solução de aglutinante/solvente. Os grânulos são depois secados, moídos e peneirados para o tamanho desejado. As formulações descritas aqui podem também ser preparadas por meio de compressão direta.

30 ta.

Em outro aspecto da invenção, são fornecidos métodos de tratar ou impedir infecções bacterianas e condições suscetíveis a florfenicol. Os

métodos incluem introduzir uma quantidade suficiente de uma formulação efervescente como descrita aqui em água, e administrar a solução resultante a um animal em necessidade da mesma, como parte do líquido a ser ingerido pelo animal, por exemplo, a formulação pode ser adicionada em seu sistema de água potável para administrar o tratamento e a dose terapêutica a um animal em necessidade de tal tratamento.

A quantidade administrada é uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz da solução de florfenicol resultante da introdução da formulação efervescente e água. Na maioria dos aspectos desta modalidade, a quantidade de formulação efervescente adicionada à água é uma quantidade que é suficiente para trazer a concentração de florfenicol na água potável para de cerca de 0,05 mg/ml a cerca de 25 mg/ml. Particularmente, a concentração de florfenicol na água potável será de cerca de 0,01 mg/ml a cerca de 0,2 mg/ml. Particularmente, a concentração será cerca de 0,1 na água potável, e uma concentração de cerca de $13,5 \pm 0,1$ mg/ml quando as soluções aquosas forem usadas em uma razão de mistura típica em proporcionador de 1:484,53 litros (128 galões). Dependendo da condição sendo tratada e do tipo, tamanho, peso, etc. do animal sendo tratado, é contemplado que períodos adequados de tratamento variarão de cerca de 1 a cerca de 5 dias ou muito mais tempo se necessário usando as formulações novas em água potável nas concentrações mencionadas acima. Como será apreciado por aqueles versados na técnica, os animais beberão a água tratada *ad libitum*. É contemplado no entanto que quantidades suficientes do florfenicol serão administradas aos animais em necessidade das mesmas quando estiverem disponíveis para beber durante os períodos mencionados acima.

As composições efervescentes da presente invenção podem, se desejado, ser apresentadas em um pacote ou dispositivo de dispensador, tal como um kit aprovado pela FDA, que pode conter uma ou mais formas de dosagem de unidade contendo a formulação efervescente na forma de comprimidos comprimidos, grânulos ou pó contendo o ingrediente ativo. O pacote pode, por exemplo, compreender folha metálica ou plástica, tal como um pacote de bolha. O pacote pode também consistir em uma bolsa biodegra-

dável solúvel pronta para o uso, vedada em uma folha plástica metálica. O pacote ou dispositivo dispensador pode ser acompanhado por instruções para administração. O pacote ou dispensador pode também ser acompanhado por uma notificação associada ao recipiente em uma forma prescrita

5 por uma agência governamental que regula a fabricação, uso ou venda de farmacêuticos, cuja notificação é refletiva da aprovação pela agência da forma das composições ou da administração humana ou veterinária. Tal notificação, por exemplo, pode ser do selo aprovado pela U. S. Food and Drug Administration para prescrição de fármacos ou de uma bula de produto aprovado. Composições compreendendo um composto da invenção formula-

10 do em um veículo farmacêutico compatível podem também ser preparadas, colocadas em um recipiente apropriado, e rotuladas para tratamento de uma condição indicada. Desse modo, o kit pode ser usado com relação ao tratamento ou prevenção de uma infecção bacteriana em um animal em necessidade do mesmo e inclui uma quantidade suficiente da formulação efervescente descrita aqui e instruções para introduzir a formulação efervescente em água potável a ser dada ao animal em necessidade da mesma.

15

EXEMPLOS

Os exemplos a seguir são fornecidos para ilustrar certas modalidades desta invenção e não são intencionados, nem são para serem interpretados, a limitar seu escopo de forma alguma.

20

Nos Exemplos 1-5, formulações efervescentes foram feitas de acordo com as fórmulas fornecidas em cada tabela e feitas de acordo com as etapas a seguir. Ácido cítrico e ácido tartárico são misturados em um recipiente adequado e carbonato de hidrogênio de sódio é adicionado. Florfenicol é misturado a seco com a mistura efervescente até que a homogeneidade é alcançada. Uma solução de PVP é preparada em etanol e lentamente adicionada aos componentes secos. A mistura é misturada até que um ponto de granulação adequado é alcançado. Componentes adicionais, se

25

30 presentes, tais como tensoativos, aromatizantes ou antioxidantes são adicionados à solução de PVP. Os grânulos são depois secados, moídos e peneirados.

EXEMPLO 1:

Ingrediente	% (p/p)
Florfenicol	20
Ácido cítrico	12
Ácido tartárico	24
Carbonato de hidrogênio de sódio	41
PVP30	3

EXEMPLO 2:

Ingrediente	% (p/p)
Florfenicol	20
Ácido cítrico	11,25
Ácido tartárico	22,5
Carbonato de hidrogênio de sódio	38,2
PVP30	3
Tween80	5

EXEMPLO 3:

Ingrediente	% (p/p)
Florfenicol	20
Ácido cítrico	11,6
Ácido tartárico	23,2
Carbonato de hidrogênio de sódio	39,4
PVP30	3
Lauril sulfato de sódio	2,5

EXEMPLO 4:

Ingrediente	% (p/p)
Florfenicol	20
Ácido cítrico	31
Carbonato de hidrogênio de sódio	43,7
PVP30	5

5 EXEMPLO 5:

Ingrediente	% (p/p)
Florfenicol	20

Ingrediente	% (p/p)
Ácido cítrico	31
Carbonato de hidrogênio de sódio	43,4
PVP30	3
Lauril sulfato de sódio	2,5

Para determinar a eficácia das formulações efervescentes, foi executado um teste de dissolução usando um aparelho USP 2 com agitação por meio de pá a 50 rpm. O meio de dissolução era água de Milli-Q mantida em uma temperatura de 25°C. As formulações efervescentes foram adicionadas diretamente à água na quantidade correta para alcançar uma concentração final de 0,1 mg/ml de florfenicol. Aliquotas da solução resultante foram retiradas e analisadas usando espectrofotometria de UV-VIS ou HPLC, a última para excluir a contribuição de excipiente ou degradação de florfenicol. Para análise de HPLC, uma fase móvel orgânica/aquosa foi usada para a separação em uma coluna C18 de fase reversa. Detecção foi executada através de espectrometria de absorção de UV. O percentual dissolvido foi calculado versus um padrão de referência externa preparada na concentração nominal do analito.

Florfenicol puro foi analisado como um comparador para avaliar a eficácia da formulação efervescente. Referindo agora às tabelas abaixo, pode ser visto que florfenicol puro foi apenas 25 % dissolvido em 15 minutos e 43 % dissolvido dentro de 60 minutos. Por comparação, florfenicol formulado como uma mistura efervescente como para o Exemplo 1 foi 97 % dissolvido em 5 minutos e 100 % dissolvido dentro de 60 minutos. Portanto, a formulação efervescente aumentou a taxa de florfenicol de dissolução e permitiu uma dissolução completa dentro de 5 minutos da adição à água.

Tabela 1: Solubilidade do Florfenicol Puro em Água

Tempo	% de Fármaco na Solução
0	0
15	25
30	35
45	36

Tempo	% de Fármaco na Solução
60	43

Tabela 2: Perfil da Taxa de Solubilidade da Formulação de Florfenicol do Exemplo 1

Tempo	% de Fármaco na Solução*
0	0
1	91
3	96
5	97
10	99
15	100
30	100
45	100
60	100

* Todos os dados na Tabela II são normalizados para 100 %

Embora certas modalidades presentemente particulares da invenção tenham sido descritas aqui, será evidente àqueles versados na técnica aos quais a invenção concerne que variações e modificações das modalidades descritas podem ser feitas sem abandono do espírito e escopo da invenção.

Consequentemente, é intencionado que a invenção seja limitada apenas à extensão requerida pelas reivindicações em anexo e aos primados dos direitos aplicáveis.

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação efervescente compreendendo:

a) de cerca de 10 a cerca de 65 % em peso de florfenicol;

5 b) de cerca de 20 a cerca de 80 % em peso de um componente
alcalino; e

c) de cerca de 0 a cerca de 60 % em peso de um componente ácido, a dita formulação capaz de efervescência na presença de umidade.

10 2. Formulação efervescente de acordo com a reivindicação 1, em que o florfenicol é de cerca de 20 a cerca de 50 % em peso da formulação.

3. Formulação efervescente de acordo com a reivindicação 2, em que o florfenicol é de cerca de 40 a cerca de 50 % em peso da formulação.

15 4. Formulação efervescente de acordo com a reivindicação 1, em que a razão de componente alcalino para componente ácido é maior que 1:1.

5. Formulação efervescente de acordo com a reivindicação 4, em que a razão de componente alcalino para componente ácido é de cerca de 1,1:1 a cerca de 1,5:1.

20 6. Formulação efervescente de acordo com a reivindicação 1, em que o componente alcalino é de cerca de 20 a cerca de 50 % em peso da formulação.

25 7. Formulação efervescente de acordo com a reivindicação 6, em que o componente alcalino é de cerca de 30 a cerca de 45 % em peso da formulação.

8. Formulação efervescente de acordo com a reivindicação 1, em que o componente ácido é de cerca de 20 a cerca de 40 % em peso da formulação.

30 9. Formulação efervescente de acordo com a reivindicação 8, em que o componente ácido é de cerca de 30 a cerca de 40 % em peso da formulação.

10. Formulação efervescente de acordo com a reivindicação 1,

em que o componente alcalino é um sal de carbonato ou de bicarbonato.

11. Formulação efervescente de acordo com a reivindicação 10, em que o componente alcalino é selecionado do grupo que consiste em bicarbonato de potássio, carbonato de cálcio, carbonato de hidrogênio de sódio e misturas dos mesmos.

12. Formulação efervescente de acordo com a reivindicação 11, em que o componente alcalino é carbonato de hidrogênio de sódio.

13. Formulação efervescente de acordo com a reivindicação 1, em que o componente ácido é selecionado do grupo que consiste em ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido adípico, ácido oxálico, ácido sulfâmico, e misturas dos mesmos.

14. Formulação efervescente de acordo com a reivindicação 13, em que o componente ácido é selecionado do grupo que consiste em ácido cítrico, ácido tartárico e misturas dos mesmos.

15. Formulação efervescente de acordo com a reivindicação 1, adicionalmente compreendendo um membro do grupo que consiste em conservantes, antioxidantes, estabilizantes, corantes, adoçantes, aromatizantes, aglutinantes, diluentes, lubrificantes, tensoativos, solventes, enchedores e misturas dos mesmos.

16. Formulação efervescente de acordo com a reivindicação 15, em que o aglutinante é PVP 30.

17. Formulação efervescente de acordo com a reivindicação 15, em que o aglutinante está presente em uma quantidade que varia de cerca de 2 a cerca de 20 % em peso.

18. Formulação efervescente de acordo com a reivindicação 1, adicionalmente compreendendo uma segunda composição farmacêuticamente ativa.

19. Formulação efervescente de acordo com a reivindicação 18, em que a segunda composição farmacêuticamente ativa é flunixinina.

20. Formulação efervescente de acordo com a reivindicação 18, em que a segunda composição farmacêuticamente ativa é inibidor de COX-2.

21. Formulação efervescente de acordo com a reivindicação 18, em que a segunda composição farmacologicamente ativa é uma avermectina.

22. Método de tratar ou impedir uma infecção bacteriana, compreendendo

5 introduzir uma quantidade suficiente da formulação efervescente como definido na reivindicação 1, em água, e administrar a um animal em necessidade da mesma uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz do produto resultante da introdução da dita formulação efervescente em água.

10 23. Método como definido na reivindicação 17, em que a concentração de florfenicol administrado ao dito animal é de cerca de 0,01 a cerca de 0,2 mg/ml.

 24. Kit para tratar ou prevenir uma infecção bacteriana em um animal em necessidade do mesmo, compreendendo uma quantidade suficiente da formulação efervescente como definido na reivindicação 1, e instruções para introduzir a formulação efervescente em água potável dada ao animal em necessidade do mesmo.

 25. Formulação efervescente compreendendo:
 a) cerca de 20 % em peso de florfenicol;
20 b) cerca de 41 % em peso de um componente alcalino; e
 c) cerca de 36 % em peso de um componente ácido, a dita formulação capaz de efervescência na presença de umidade.

RESUMO

Patente de Invenção: **"FORMULAÇÕES EFERVESCENTES DE FLORFENICOL PARA ADIÇÃO EM SISTEMAS DE ÁGUA POTÁVEL"**.

5 A presente invenção refere-se a uma formulação efervescente contendo florfenicol ou um antibiótico de estrutura relacionada. Quando introduzida em água, a formulação efervescente é dissolvida com mínima agitação ou nenhuma e fornece uma solução ou uma dispersão homogênea de florfenicol. As formulações são tipicamente na forma de pós de fluxo livre livres, grânulos ou comprimidos. As formulações efervescentes são úteis
10 para o tratamento de infecções bacterianas e permitem a dispersão rápida e dissolução de florfenicol nos sistemas de água potável de um animal em necessidade de tal tratamento.