

(11) Número de Publicação: **PT 2285359 E**

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(51) Classificação Internacional:

A61K 9/22 (2011.01) **A61K 31/4152**
(2011.01)

A61K 31/495 (2011.01) **A61K 31/662** (2011.01)

A61K 31/7048 (2011.01) **A61K 38/15**
(2011.01)

(22) Data de pedido: **2009.04.23**

(30) Prioridade(s): **2008.05.07 DE**
102008022520

(43) Data de publicação do pedido: **2011.02.23**

(45) Data e BPI da concessão: **2012.09.05**
227/2012

(73) Titular(es):

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
ALFRED-NOBEL-STRAÙE 10 40789 MONHEIM
AM RHEIN DE

(72) Inventor(es):

VENKATA-RANGARAO KANIKANTI DE
GERTRAUT ALTREUTHER DE
THOMAS BACH DE
MICHAEL TRÄUBEL DE
MARTINA REHAGEN DE

(74) Mandatário:

MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA
AV LIBERDADE, Nº. 69 - 3º D 1250-148 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA SÓLIDA COM LIBERTAÇÃO RETARDADA**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO DIZ RESPEITO A UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA SÓLIDA COM LIBERTAÇÃO RETARDADA DOS INGREDIENTES ACTIVOS, A QUAL É ADEQUADA, EM PARTICULAR, PARA UTILIZAÇÃO EM ANIMAIS.

RESUMO**"FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA SÓLIDA COM LIBERTAÇÃO RETARDADA"**

A invenção diz respeito a uma formulação farmacêutica sólida com libertação retardada dos ingredientes activos, a qual é adequada, em particular, para utilização em animais.

DESCRIÇÃO

"FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA SÓLIDA COM LIBERTAÇÃO RETARDADA"

A invenção diz respeito a uma formulação farmacêutica sólida com libertação retardada dos ingredientes activos, a qual é adequada, em particular, para utilização em animais.

As formulações farmacêuticas com libertação retardada (formulações de libertação controlada, formulações de libertação lenta) não são habituais em medicina veterinária e, em particular, para cães e gatos, embora existam diversas formulações farmacêuticas de libertação lenta com base em diversas técnicas que se encontram disponíveis para utilização em seres humanos. Uma das principais razões para tal deve-se ao facto de os animais, em particular os cães e gatos, serem diferentes dos seres humanos no que diz respeito aos tempos de residência no tracto gastrointestinal ('gastrointestinal transit times [GITTT]'), à influência da alimentação, à influência dos hábitos alimentares, ao valor de pH no estômago, às enzimas intestinais, à permeabilidade do tracto gastrointestinal e às regiões nas quais os ingredientes activos são absorvidos [S.C. Sutton, Adv. Drug delivery reviews, 56 (2004) 1383 - 1398]. Se durante a ingestão oral de um comprimido de libertação lenta convencional por um animal este for mastigado ou de qualquer outro modo reduzido em termos de tamanho, então o ingrediente activo é libertado muito rapidamente e o propósito final do comprimido de libertação lenta não é cumprido. A absorção do ingrediente activo ou, por outras palavras, o perfil farmacocinético, pode ser alterada consideravelmente pela acção de mastigar do

comprimido por parte do animal. O objectivo consiste em desenvolver, para tais casos, uma formulação que quando submetida a uma redução de tamanho apresente uma influência mínima sobre a absorção do ingrediente activo. O desenvolvimento de uma tal formulação para utilização em animais constitui assim um problema técnico difícil para um especialista na matéria. Neste sentido, também deverá ser levado em consideração que o esforço mecânico, por exemplo, no estômago de um cão, é consideravelmente superior ao observado em seres humanos.

No documento WO 2004/014346 encontram-se descritos comprimidos de carprofeno com libertação retardada, nos quais são utilizados os polímeros hidrofílicos metocel (hidroxipropilmetil-celulose, "HPMC"), poliox e carbopol. Os comprimidos são baseados no princípio destes compreenderem micropartículas que possuem, elas próprias, propriedades de libertação controlada. Tais formulações são difíceis de produzir e, além disso, não é evidente se é possível alcançar um perfil de libertação adequado no tracto gastrointestinal do animal sem perdas de biodisponibilidade.

No documento EP 0439858 A1 encontram-se descritos comprimidos de fenitoína com libertação controlada para utilização em animais, os quais contêm enquanto agente formador de gel derivados de celulose ou de amido, polivinilpirrolidona ou álcool polivinílico.

Uma outra dificuldade para um especialista em farmacêutica é o facto dos tempos de residência no estômago e no tracto digestivo poder variar bastante. Os tempos de residência no tracto gastrointestinal de cães da raça Beagle em jejum e com alimento varia consideravelmente

[ver, por exemplo, as figuras 7 e 8 em Sutton, *supra*]. Sutton indica que cerca de 80% dos comprimidos apresentam um tempo de residência elevado superior a 24 horas no tracto digestivo. A partir deste dados, concluiu que é normalmente possível por meio da utilização de formulações de libertação lenta que apresentam um tempo de libertação *in vitro* inferior a 24 horas que a dose completa seja absorvida pelo cão, não sendo prematuramente excretada. O tempo de residência no estômago também depende do tamanho da formulação farmacêutica e da espécie e raça do animal relevante [ver, por exemplo, Fix et al., *Pharm. Res.*, 10 (1993) 1087-1089]. O objectivo consiste em desenvolver uma formulação adequada para utilização em diversas espécies e raças de animais.

Uma outra dificuldade para o especialista farmacêutico deve-se ao facto do ingrediente activo poder ser muitas vezes absorvido apenas em determinadas regiões limitadas do tracto gastrointestinal. Por exemplo, no caso do ingrediente activo ser apenas absorvido no intestino delgado, então a formulação deverá também libertar o ingrediente activo tão completamente quanto possível no intestino delgado. As alterações no tempo de residência da formulação no tracto gastrointestinal podem influenciar a biodisponibilidade. Um movimento peristáltico passa através do tracto digestivo, *v.g.*, em cães, em intervalos de tempo particulares, sendo também designado por "onda de regulação" (em inglês, "housekeeper wave"); esta onda de regulação influencia o tempo de residência da formulação no tracto gastrointestinal, uma vez que o tempo de residência depende do facto da onda de regulação ter já iniciado ou apenas ser iniciada mais tarde. Os tempos de residência no

estômago também dependem bastante da natureza e da quantidade de alimento consumidas, bem como do tamanho da abertura pilórica.

Estas dificuldades podem ter contribuído para o facto de não se encontrarem disponíveis comercialmente formulações farmacêuticas orais com libertação controlada para cães, pelo menos do conhecimento da requerente. De qualquer das formas, o desenvolvimento de uma formulação com libertação controlada adequada, por exemplo, para cães e/ou gatos constitui uma tarefa difícil cuja solução não pode ser obtida directamente a partir da literatura.

São conhecidas diversas possibilidades para se alcançar uma libertação retardada. Um especialista na matéria irá normalmente preferir comprimidos de matriz, os quais compreendem um polímero, tal como, por exemplo, éter de celulose (hidroxipropil-celulose ou hidroxipropilmetil-celulose), que forme um gel hidrofílico, uma vez que tais comprimidos podem ser produzidos em aparelhos habituais na indústria farmacêutica e são insensíveis às condições de produção. Por exemplo, mesmo no caso o cão mastigar um tal comprimido, os fragmentos incham devido ao polímero formador de gel, sendo a libertação directa rápida do ingrediente activo por tal motivo retardada.

Os animais, tais como, por exemplo, os cães, podem variar em termos de tamanho em função da espécie e podem variar em termos de peso. Assim sendo, dosagens adaptadas com precisão ao respectivo tamanho são escassas comercialmente, uma vez que tal seria bastante complicado para produzir e comercializar. Tal constitui a razão pela qual os comprimidos para os animais mais pequenos são normalmente também administrados a animais grandes. Em tais

casos é necessário administrar dois ou mais comprimidos aos animais grandes. No caso de se utilizar a técnica convencional, descrita antes, de comprimidos de matriz hidrofílica que compreendem polímeros formadores de gel, tais como éteres de celulose, então os comprimidos incham no meio aquoso do tracto gastrointestinal e formam um invólucro de gel. Através das investigações efectuadas, concluiu-se que as camadas de gel de tais comprimidos colam entre si e formam agregados grandes no tracto gastrointestinal. A superfície de tais agregados é consideravelmente mais pequena do que o total das superfícies dos comprimidos individuais engolidos. Tal faz com que a taxa de libertação do agregado seja substancialmente inferior à dos comprimidos individuais. A libertação de ingrediente activo *in vivo* a partir das matrizes de gel deixa então ser derivado reprodutível.

Em conformidade com recomendações da técnica anterior, um tempo de libertação até 24 horas é aceitável para comprimidos de libertação lenta para cães, uma vez que o tempo de residência no tracto gastrointestinal (GIT) é pelo menos de 24 horas para cerca de 80% dos comprimidos. No entanto, de um modo inesperado, concluiu-se o seguinte: mesmo no caso dos comprimidos com base em éter de celulose com uma libertação > 80% do ingrediente activo durante cerca de 12 horas *in vitro* serem administrados a cães em jejum, os comprimidos que tenham sido apenas parcialmente engolidos e possuam um núcleo anidro são encontrados nas fezes. Tal facto dá origem a uma redução na biodisponibilidade. Os problemas são ainda intensificados durante a administração de diversos comprimidos, tal como constitui uma prática normal para animais grandes, para se

alcançar a dosagem correcta. Neste caso, os agregados de comprimidos aderentes também são encontrados nas fezes.

McInnes *et al.*, (Pharm Res., Out 2007) investigaram dois comprimidos de matriz diferentes com taxas de libertação *in vitro* diferentes em cães alimentados e em jejum. Através das suas investigações encontraram uma correlação simples entre a libertação *in vitro* e *in vivo*. Tal salienta o facto de não ser fácil desenvolver um comprimido com libertação retardada que, por um lado, liberte todo o ingrediente activo antes da excreção nas fezes e que, por outro lado, permita que seja administrado mais do que um comprimido sem apresentar desvantagens.

Constitui assim o objectivo da presente invenção o desenvolvimento de um comprimido com libertação retardada que se dissolva tão completamente quanto possível no tracto gastrointestinal e que liberte os ingredientes activos tão completamente quanto possível num intervalo de tempo particular, independentemente do animal ter sido alimentado ou estar em jejum. Tal também pode ser importante uma vez que o dono do animal ou o veterinário pode perder a confiança no produto caso encontre partes não dissolvidas do comprimido nas fezes. Em particular, o objectivo consiste em encontrar um sistema de matriz que liberte preferencialmente pelo menos 80% de todo o ingrediente activo num intervalo de tempo compreendido entre 1 e 6 horas, não ocorrendo agregação no meio aquoso do tracto gastrointestinal caso sejam administrados dois ou mais comprimidos. Por último, se possível, pretende-se que a produção seja fácil utilizando dispositivos convencionais na indústria farmacêutica.

A invenção diz respeito a uma formulação farmacêutica sólida com libertação retardada, que compreende:

a. pelo menos um ingrediente activo

b. entre 15% e 40% em peso de polivinilpirrolidona e/ou um derivado de polivinilpirrolidona, sendo um copolímero de vinilpirrolidona e acetato de vinilo numa proporção de 6:4, em que a polivinilpirrolidona e/ou o derivado de polivinilpirrolidona é uma mistura de

i. uma polivinilpirrolidona de cadeia curta, ou um derivado de polivinilpirrolidona, com um valor K compreendido entre 17 e 30 e

ii. uma polivinilpirrolidona relativamente grande, ou um derivado de polivinilpirrolidona, com um valor de K de 40,

c. pelo menos uma carga.

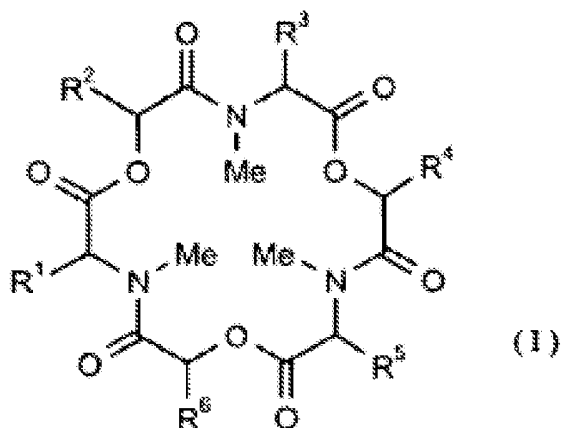
Como ingredientes farmacêuticamente activos refere-se, em princípio, todos os compostos farmacêuticamente activos adequados.

De acordo com uma variante preferida, tais são ingredientes activos antelmínticos.

Um grupo preferido de ingredientes activos antelmínticos que é possível referir são os depsipéptidos.

Os depsipéptidos são semelhantes aos péptidos e são diferentes destes pelo facto de uma ou mais unidades α -aminoácido serem substituídas por unidades ácido α -hidroxicarboxílico. De preferência, de acordo com a presente invenção são utilizados depsipéptidos cíclicos com 18 a 24 átomos no anel e, em particular, com 24 átomos no anel.

Os depsipéptidos com 18 átomos no anel incluem os compostos de fórmula estrutural (I):

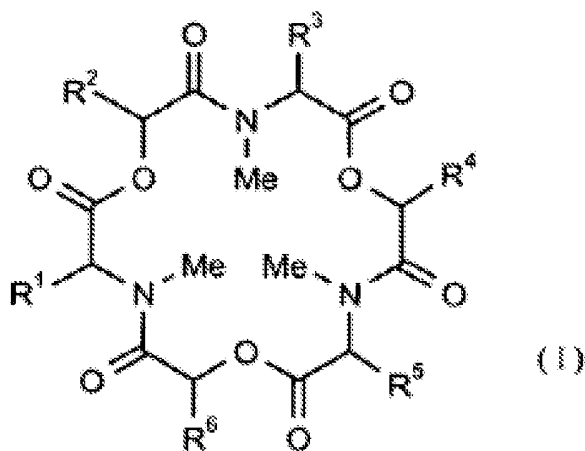


em que

cada um dos símbolos R^1 , R^3 e R^5 representa independentemente hidrogénio, alquilo de cadeia linear ou ramificada que possui até 8 átomos de carbono, hidroxialquilo, alcanoiloxialquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, mercaptoalquilo, alquiltioalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, arilalcoxicarbonilalquilo, carbamoíl-alquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, guanidinoalquilo, os quais podem ser facultativamente substituídos com um ou dois radicais benziloxycarbonilo ou com um, dois, três ou quatro radicais alquilo, alcoxicarbonilaminoalquilo, 9-fluorenilmetoxi-carbonil(Fmoc)-aminoalquilo, alcenilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo e arilalquilo facultativamente substituído, em que é possível referir como substituintes halogéneo, hidroxí, alquilo e alcoxi, cada um dos símbolos R^2 , R^4 e R^6 representa independentemente hidrogénio, alquilo de cadeia linear ou ramificada que possui até 8 átomos de carbono, hidroxialquilo, mercaptoalquilo, alcanoiloxialquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, alquiltioalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, carboxi-

alquilo, alcóxicarbonilalquilo, arilalcóxicarbonilalquilo, carbamoilalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcóxicarbonilaminoalquilo, alcenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo ou arilalquilo facultativamente substituídos, em que é possível referir como substituintes halogéneo, hidróxi, alquilo ou alcóxi, e seus isómeros ópticos e racematos.

São preferíveis os compostos de fórmula estrutural (I)



em que

cada um dos símbolos representa independentemente alquilo(C₁-C₈) de cadeia linear ou ramificada, em particular, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, hexilo, iso-hexilo, heptilo, iso-heptilo, octilo, isooctilo, sec-octilo, hidróxi-alquilo(C₁-C₆), em particular, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, alcãoilóxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₆), em particular acetoximetilo, 1-acetoxietilo, alcóxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₆), em particular metoximetilo, 1-metoxietilo, aril-alquilóxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₆), em particular benziloximetilo, 1-benziloxietilo, mercapto-alquilo(C₁-C₆), em particular mercaptometilo, alquil(C₁-C₄)-tio-alquilo(C₁-C₆), em

particular metiltioetilo, alquil(C₁-C₄)-sulfinil-alquilo(C₁-C₆), em particular metilsulfiniletilo, alquil(C₁-C₄)-sulfonil-alquilo(C₁-C₆), em particular metilsulfoniletilo, carboxi-alquilo(C₁-C₆), em particular carboximetilo, carboxietilo, alcoxi(C₁-C₄)-carbonil-alquilo(C₁-C₆), em particular metoxycarbonilmetilo, etoxycarboniletilo, arilalcoxi(C₁-C₄)-carbonil-alquilo(C₁-C₆), em particular benziloxycarbonilmetilo, carbamoíl-alquilo(C₁-C₆), em particular carbamoíl-metilo, carbamoíl-etilo, amino-alquilo(C₁-C₆), em particular aminopropilo, aminobutilo, alquil(C₁-C₄)-amino-alquilo(C₁-C₆), em particular metilaminopropilo, metilaminobutilo, dialquil(C₁-C₄)-amino-alquilo(C₁-C₆), em particular dimetilaminopropilo, dimetilaminobutilo, guanido-alquilo(C₁-C₆), em particular guanidopropilo, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilamino-alquilo(C₁-C₆), em particular terc-butoxicarbonilaminopropilo, terc-butoxicarbonilaminobutilo, 9-fluorenilmetoxycarbonil(Fmoc)-amino-alquilo(C₁-C₆), em particular 9-fluorenilmetoxycarbonil-(Fmoc)-aminopropilo, 9-fluorenilmetoxycarbonil-(Fmoc)-aminobutil, alcenilo(C₂-C₈), em particular vinilo, alilo, butenilo, cicloalquilo(C₃-C₇), em particular ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, cicloalquilo(C₃-C₇)-alquilo(C₁-C₄), em particular ciclopentilmetilo, ciclo-hexilmetilo, ciclo-heptilmetilo, fenil-alquilo(C₁-C₄), em particular fenilmetilo, os quais podem ser facultativamente substituídos com radicais seleccionados entre o conjunto constituído por halogéneo, em particular flúor, cloro, bromo ou iodo, hidroxi, alcoxi(C₁-C₄), em particular metoxi ou etoxi, alquilo(C₁-C₄), em particular metilo, cada um dos símbolos R², R⁴ e R⁶ representa independentemente um alquilo(C₁-C₈) de cadeia linear ou

ramificada, em particular metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, hexilo, iso-hexilo, sec-hexilo, heptilo, iso-heptilo, terc-heptilo, octilo, isooctilo, sec-octilo, hidroxialquilo(C₁-C₆), em particular hidroximetilo, 1-hidroxietilo, alcanoiloxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₆), em particular acetoximetilo, 1-acetoxietilo, alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₆), em particular metoximetilo, 1-metoxietilo, arilalquilo(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₆), em particular benziloximetilo, 1-benziloxietilo, mercaptoalquilo(C₁-C₆), em particular mercapto-metilo, alquil(C₁-C₄)-tioalquilo(C₁-C₆), em particular metiltioetilo, alquil(C₁-C₄)-sulfinilalquilo(C₁-C₆), em particular metilsulfiniletilo, alquil(C₁-C₄)-sulfonilalquilo(C₁-C₆), em particular metilsulfoniletilo, carboxialquilo(C₁-C₆), em particular carboximetilo, carboxietilo, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilalquilo(C₁-C₆), em particular metoxi-carbonilmetilo, etoxicarboniletilo, arilalcoxi(C₁-C₄)-carbonilalquilo(C₁-C₆), em particular benziloxicarbonilmetilo, carbamoílalquilo(C₁-C₆), em particular carbamoílmetilo, carbamoíl-etilo, aminoalquilo(C₁-C₆), em particular aminopropilo, aminobutilo, alquil(C₁-C₄)-aminoalquilo(C₁-C₆), em particular metilaminopropilo, metilaminobutilo, dialquil(C₁-C₄)-aminoalquilo(C₁-C₆), em particular dimetilaminopropilo, dimetilaminobutilo, alcenilo(C₂-C₈), em particular vinilo, alilo, butenilo, cicloalquilo(C₃-C₇), em particular ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, cicloalquilo(C₃-C₇)-alquilo(C₁-C₄), em particular ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, fenilo, fenilalquilo(C₁-C₄), em particular fenilmetilo, os quais podem ser facultativamente

substituídos com radicais seleccionados entre o conjunto constituído por halogéneo, em particular flúor, cloro, bromo ou iodo, hidroxil, alcoxi(C₁-C₄), metoxil ou etoxil, alquilo(C₁-C₄), em particular metilo, e os seus isómeros ópticos e racematos.

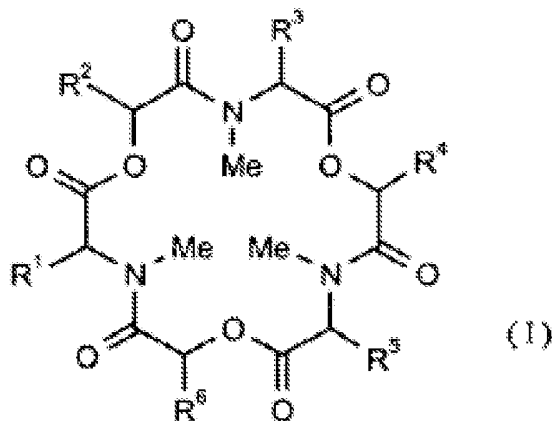
São particularmente preferíveis os compostos de fórmula estrutural (I), em que cada um dos símbolos R¹, R³ e R⁵ representa independentemente um alquilo(C₁-C₈) de cadeia linear ou ramificada, em particular metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, hexilo, iso-hexilo, sec-hexilo, heptilo, iso-heptilo, sec-heptilo, octilo, isooctilo, sec-octilo, hidroxil-alquilo(C₁-C₆), em particular hidroximetilo, 1-hidroxietilo, alcanoiloxil(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₆), em particular acetoximetilo, 1-acetoxietilo, alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₆), em particular metoximetilo, 1-metoxietilo, arilalquiloxil(C₁-C₄)-alquilo, em particular benziloximetilo, 1-benziloxietilo, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilamino-alquilo(C₁-C₆), em particular terc-butoxicarbonilaminopropilo, terc-butoxicarbonilaminobutilo, alcenilo(C₂-C₈), em particular vinilo, alilo, cicloalquilo(C₃-C₇), em particular ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilo(C₁-C₄), em particular ciclopentilmetilo, ciclo-hexilmetilo, ciclo-heptilmetilo, fenil-alquilo(C₁-C₄), em particular fenilmetilo, os quais podem ser facultativamente substituídos com um ou vários radicais diferentes seleccionados entre os referidos antes, cada um dos símbolos R², R⁴ e R⁶ representa independentemente um alquilo(C₁-C₈) de cadeia linear ou ramificada, em particular metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo,

isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, hexilo, iso-hexilo, sec-hexilo, heptilo, iso-heptilo, sec-heptilo, terc-heptilo, octilo, isooctilo, sec-octilo, hidroxi-alquilo(C₁-C₆), em particular hidroximetilo, arilalquiloxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₆), em particular benziloximetilo, 1-benziloxietilo, carboxi-alquilo(C₁-C₆), em particular carboximetilo, carboxietilo, alcoxi(C₁-C₄)-carbonil-alquilo(C₁-C₆), em particular metoxycarbonilmetilo, etoxycarboniletilo, arilalcoxi(C₁-C₄)-carbonil-alquilo(C₁-C₆), em particular benziloxycarbonilmetilo, alquil(C₁-C₄)-amino-alquilo(C₁-C₆), em particular metilaminopropilo, metilaminobutilo, dialquil(C₁-C₄)-amino-alquilo(C₁-C₆), em particular dimetilaminopropilo, dimetilaminobutilo, alcenilo(C₂-C₈), em particular vinilo, alilo, butenilo, cicloalquilo(C₃-C₇), em particular ciclopentilo, ciclohexilo, ciclo-heptilo, cicloalquilo(C₃-C₇)-alquilo(C₁-C₄), em particular ciclopentilmetilo, ciclo-hexilmetilo, ciclo-heptilmetilo, fenilo, fenil-alquilo(C₁-C₄), em particular fenilmetilo, os quais podem ser facultativamente substituídos com um ou vários radicais iguais ou diferentes seleccionados entre os referidos antes, e seus isómeros ópticos e racematos.

São mais particularmente preferíveis os compostos de fórmula estrutural (I) em que cada um dos símbolos R¹, R³ e R⁵ representa independentemente um alquilo(C₁-C₈) de cadeia linear ou ramificada, em particular metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, hexilo, iso-hexilo, sec-hexilo, heptilo, iso-heptilo, sec-heptilo, octilo, isooctilo, sec-octilo, alcenilo(C₁-C₈), em

particular alilo, cicloalquilo(C₃-C₇)-alquilo(C₁-C₄), em particular ciclo-hexilmetilo, fenil-alquilo(C₁-C₄), em particular fenilmetilo, cada um dos símbolos R², R⁴ e R⁶ representa independentemente um alquilo(C₁-C₈), em particular metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, hexilo, iso-hexilo, sec-hexilo, heptilo, iso-heptilo, sec-heptilo, octilo, isooctilo, sec-octilo, alcenilo(C₂-C₈), em particular vinilo, alilo, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilo(C₁-C₄), em particular ciclo-hexilmetilo, fenil-alquilo(C₁-C₄), em particular fenilmetilo, os quais podem ser facultativamente substituídos com um ou vários radicais iguais ou diferentes seleccionados entre os referidos antes, e seus isómeros ópticos e racematos.

É possível referir especificamente os seguintes compostos de fórmula estrutural (I), em que os símbolos R¹ a R⁶ possuem as significações a seguir definidas:

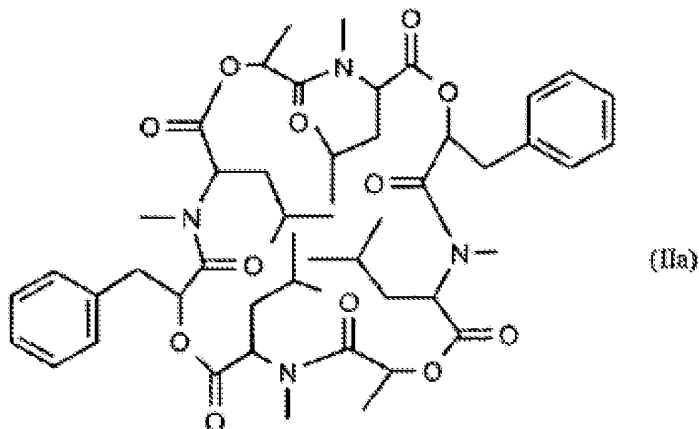


R1	R2	R3	R4	R5	R6
-CHMeCH ₂ Me	-Ciclo- hexilo	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me
-CHMeCH ₂ Me	-Ciclo- hexilo	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Ciclo- hexilo
-CHMeCH ₂ Me	-CH ₂ -Phe	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me
-CHMeCH ₂ Me	-CH ₂ -Phe	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-CH ₂ -Phe
-CHMeCH ₂ Me	-(CH ₂) ₃ -Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me
-CHMeCH ₂ Me	-(CH ₂) ₃ -Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-(CH ₂) ₃ -Me
-CHMe ₂	-CH ₂ -Phe	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me
-CH ₂ -Phe	-CHMe ₂	-CH ₂ -Phe	-CHMe ₂	-CHMeCH ₂ Me	-CHMe ₂
-CH ₂ CHMe ₂	-CH ₂ -Phe	-CH ₂ CHMe ₂	-Me	-CH ₂ CHMe ₂	-CH ₂ -Phe
-(CH ₂) ₃ -Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me
-CHMe ₂	-Me	-CHMe ₂	-Me	-CHMe ₂	-Me
-CH ₂ -Me	-Me	-CH ₂ -Me	-Me	-CH ₂ -Me	-Me
-(CH ₂) ₂ -Me	-Me	-(CH ₂) ₂ -Me	-Me	-(CH ₂) ₂ -Me	-Me
-(CH ₂) ₃ -Me	-Me	-(CH ₂) ₃ -Me	-Me	-(CH ₂) ₃ -Me	-Me
-CH ₂ -CH=CH ₂	-Me	-CH ₂ -CH=CH ₂	-Me	-(CH ₂)- CH=CH ₂	-Me
-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-CH ₂ -Me
-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-(CH ₂) ₂ -Me
-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-(CH ₂) ₃ -Me
-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CH ₂ Me	-Me
-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-(CH ₂) ₂ -Me	-Me
-Ciclo- hexilo	-Me	-Ciclo- hexilo	-Me	-Ciclo- hexilo	-Me
-CH ₂ CHMe ₂	-Ciclo- hexilo	-CH ₂ CHMe ₂	-Me	-CH ₂ CHMe ₂	-Ciclo- hexilo
-CH ₂ CHMe ₂	-Ciclo- hexilo	-CH ₂ CHMe ₂	-Me	-CH ₂ CHMe ₂	-Me
-CHMeCH ₂ Me	-CHMe ₂	-CHMeCH ₂ Me	-CHMe ₂	-CHMeCH ₂ Me	-Me
-CH ₂ -Phe	-Me	-CH ₂ -Phe	-Me	-CH ₂ -Phe	-Me
-Ciclo- hexilo	-Me	-Ciclo- hexilo	-Me	-Ciclo- hexilo	-Me
-CHMe ₂	-CHMe ₂	-CHMe	-Me	-CHMe ₂	-Me
-CHMe ₂	-CHMe ₂	-CHMe ₂	-CHMe ₂	-CHMe ₂	-Me

R1	R2	R3	R4	R5	R6
-CH ₂ -Me	-CHMe ₂	-CH ₂ Me	-Me	-CH ₂ -Me	-Me
-CH ₂ -Me	-CHMe ₂	-CHMe ₂	-CHMe ₂	-CH ₂ -Me	-Me
-(CH ₂) ₂ -Me	-CHMe ₂	-(CH ₂) ₂ -Me	-Me	-(CH ₂) ₂ -Me	-Me
-(CH ₂) ₂ -Me	-CHMe ₂	-(CH ₂) ₂ -Me	-CHMe ₂	-(CH ₂) ₂ -Me	-Me
-(CH ₂) ₃ -Me	-CHMe ₂	-(CH ₂) ₃ -Me	-Me	-(CH ₂) ₃ -Me	-Me
-(CH ₂) ₃ -Me	-CHMe ₂	-(CH ₂) ₃ -Me	-CHMe ₂	-(CH ₂) ₃ -Me	-Me
-CH ₂ -CH=CH ₂	-CHMe ₂	-CH ₂ -CH=CH ₂	-Me	-CH ₂ -CH=CH ₂	-Me
-CH ₂ -CH=CH ₂	-CHMe ₂	-CH ₂ -CH=CH ₂	-CHMe ₂	-CH ₂ -CH=CH ₂	-Me
-Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CH ₂ -Me	-Me
-Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-(CH ₂) ₃ -Me	-Me

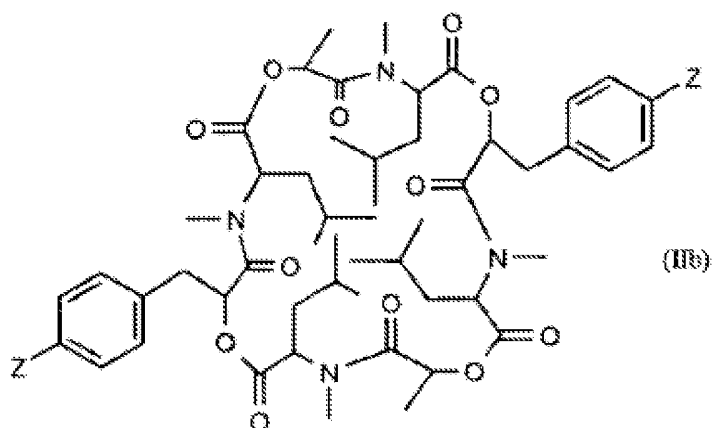
Me = metilo; Phe = fenilo

É ainda possível referir o composto PF 1022 que satisfaz a seguinte fórmula estrutural (IIa), o qual se encontra descrito no documento EP 0 382 173 como depsipéptido:



É ainda possível referir os compostos descritos no pedido de patente de invenção PCT n° WO 93/19053 como depsipéptidos.

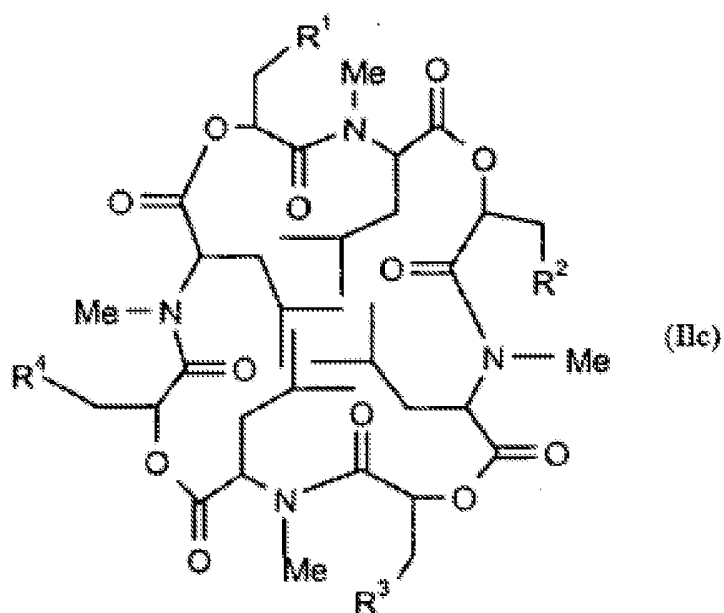
É possível referir, em particular, os compostos que satisfazem a seguinte fórmula estrutural (IIb), do documento WO 93/19053:



em que

o símbolo Z representa N-morfolinilo, amino, mono- ou di-metilamino.

É ainda possível referir os compostos que satisfazem a seguinte fórmula estrutural (IIc):

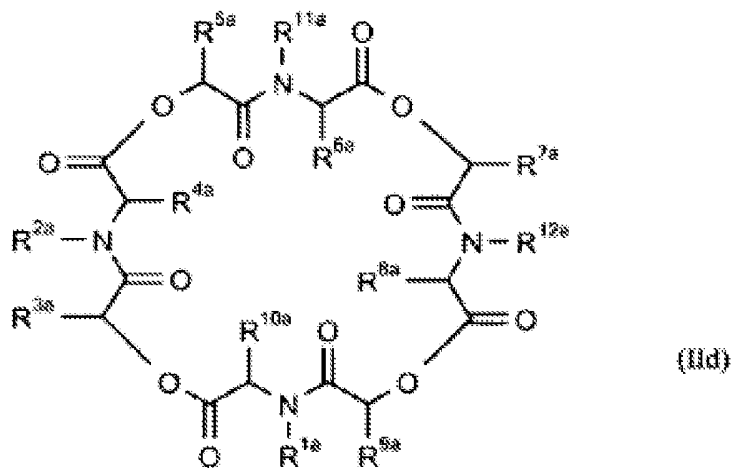


em que

cada um dos símbolos R^1 , R^2 , R^3 e R^4 representa independentemente hidrogénio, alquilo (C_1 - C_{10}) ou arilo, em particular fenilo, os quais são facultativamente substituídos com hidróxi, alcoxi (C_1 - C_{10}) ou halogéneo.

Os compostos de fórmulas estruturais (I) e (IIa), (IIb) e (IIc) são conhecidos e podem ser obtidos por meio dos processos descritos nos documentos EP-A-382 173, DE-A 4 317 432, DE-A 4 317 457, DE-A 4 317 458, EP-A-634 408, EP-A-718 293, EP-A-872 481, EP-A-685 469, EP-A-626 375, EP-A-664 297, EP-A-669 343, EP-A-787 141, EP-A-865 498, EP-A-903 347, ou por meio de um processo análogo a estes.

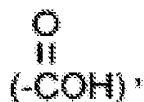
Os depsipéptidos cíclicos com 24 átomos no anel também compreendem os compostos de fórmula estrutural (IIId)



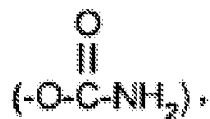
em que

cada um dos símbolos R^{1a} , R^{2a} , R^{11a} e R^{12a} representa independentemente alquilo (C_1-C_8), halogeno-alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_6), aralquilo, arilo,

cada um dos símbolos R^{3a} , R^{5a} , R^{7a} e R^{9a} representa independentemente hidrogénio ou alquilo (C_1-C_8) de cadeia linear ou ramificada que pode ser facultativamente substituído com hidroxí, alcoxi (C_1-C_4), carboxi,



carboxamida,



imidazolilo, indolilo, guanidino, -SH ou alquil(C₁-C₄)-tio, e representa ainda arilo ou aralquilo que podem ser substituídos com halogéneo, hidroxí, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄),

cada um dos símbolos R^{4a}, R^{6a}, R^{8a} e R^{10a} representa independentemente hidrogénio, alquilo(C₁-C₅) de cadeia linear, alcenilo(C₂-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cada um dos quais pode ser facultativamente substituído com hidroxí, alcoxi(C₁-C₄), carboxi, carboxamida, imidazolilo, indolilo, guanidino, SH ou alquil(C₁-C₄)-tio, e representa arilo ou aralquilo que podem ser substituídos com halogéneo, hidroxí, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), e seus isómeros ópticos e racematos.

É preferível a utilização dos compostos de fórmula estrutural (IIId), em que

cada um dos símbolos R^{1a}, R^{2a}, R^{11a} e R^{12a} representa independentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo ou fenilo facultativamente substituído com halogéneo, alquilo(C₁-C₄), OH, alcoxi(C₁-C₄), e representa benzilo ou feniletilo, que podem ser facultativamente substituídos com os radicais indicados para fenilo;

cada um dos símbolos R^{3a} a R^{10a} possui as significações definidas antes.

São particularmente preferíveis os compostos de fórmula estrutural (IIId), em que

cada um dos símbolos R^{1a} , R^{2a} , R^{11a} e R^{12a} representa independentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo ou n-butilo, s-butilo, t-butilo,

cada um dos símbolos R^{3a} , R^{5a} , R^{7a} e R^{9a} representa independentemente hidrogénio, alquilo(C_1-C_8) de cadeia linear ou ramificada, em particular metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, cada um dos quais pode ser facultativamente substituído com alcoxi(C_1-C_4), em particular metoxi, etoxi, imidazolilo, indolilo ou alquil(C_1-C_4)-tio, em particular metiltio, etiltio, e representa ainda fenilo, benzilo ou fenetilo, cada um dos quais pode ser facultativamente substituído com halogéneo, em particular cloro,

cada um dos símbolos R^{4a} , R^{6a} , R^{8a} e R^{10a} representa independentemente hidrogénio, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, vinilo, ciclo-hexilo, cada um dos quais pode ser facultativamente substituído com metoxi, etoxi, imidazolilo, indolilo, metiltio, etiltio, e representa isopropilo, s-butilo e fenilo, benzilo ou feniletilo facultativamente substituídos com halogéneo.

De igual modo, os compostos de fórmula estrutural (IIId) podem ser obtidos pelos processos descritos nos documentos EP-A-382 173, DE-A 4 317 432, DE-A 4 317 457, DE-A 4 317 458, EP-A-634 408, EP-A-718 293, EP-A-872 481, EP-A-685 469, EP-A-626 375, EP-A-664 297, EP-A-669 343, EP-A-787 141, EP-A-865 498, EP-A-903 347.

Como depsipéptidos particularmente preferidos de acordo com a invenção refere-se PF 1022 A (ver fórmula estrutural (IIa)) e Emodepside (PF 1022-221, composto de fórmula estrutural (IIb), em que ambos os radicais Z representam o radical morfolinilo). O depsipéptido INN

designa o composto que possui o nome sistemático: ciclo-[(R)-lactoíl-N-metil-L-leucil-(R)-3-(p-morfolinofenil)-lactoíl-N-metil-L-leucil-(R)-lactoíl-N-metil-L-leucil-(R)-3-(p-morfolinofenil)-lactoíl-N-metil-L-leucilo.

Como outros ingredientes activos antelmínticos refere-se praziquantel ou epsiprantel. Ambos os compostos são já conhecidos há bastante tempo como ingredientes activos anti-endoparasitas (ver, por exemplo, o documento US 4 661 489 para epsiprantel e o documento US 4 001 411 para praziquantel). Encontram-se comercialmente disponíveis produtos que contêm praziquantel, por exemplo, sob a designação comercial Droncit®. No contexto da presente invenção, é preferível a utilização de praziquantel.

De acordo com uma variante particularmente preferida, os depsipéptidos podem ser utilizados em combinação com praziquantel ou com epsiprantel, sendo preferível o praziquantel como parceiro de combinação.

Os depsipéptidos referidos antes como preferidos também são, correspondentemente, preferidos ou particularmente preferidos nas combinações.

De acordo com uma variante particularmente preferida, as formulações farmacêuticas sólidas da invenção compreendem uma combinação de praziquantel e PF 1022 A.

De acordo com outra variante particularmente preferida, as formulações farmacêuticas sólidas da invenção compreendem uma combinação de praziquantel e emodepside.

Como outros ingredientes activos adequados refere-se lactonas macrocíclicas, em particular avermectinas, dihidroavermectinas (ivermectinas) ou milbemicinas. Estas possuem um efeito antelmíntico mas apresentam também um

efeito mais ou menos pronunciado sobre ectoparasitas, por exemplo, sobre insectos ou ácaros.

Num sentido mais restrito, as avermectinas são, em particular, os oito componentes de avermectina A_{1a}, A_{1b}, A_{2a}, A_{2b}, B_{1a}, B_{1b}, B_{2a} e B_{2b}. Na prática, é utilizada, por exemplo, a mistura designada como avermectina, que compreende essencialmente a avermectina B₁. Além disso, por exemplo, a doramectina e a selamectina são incluídas no conjunto de avermectinas.

O produto de hidrogenação de abamectina é designado como ivermectina e corresponde à 22,23-di-hidroavermectina B₁.

Como milbemicinas é possível referir milbemicina B41 D, nemadectina, moxidectina.

De acordo com uma outra variante particularmente preferida, as formulações farmacêuticas sólidas da invenção compreendem uma combinação de praziquantel, emodepside e uma das lactonas macrocíclicas supramencionados. Destas, a ivermectina é particularmente preferível de acordo com a invenção.

Como outro grupo adequado de ingredientes activos refere-se os analgésicos, tais como, por exemplo, analgésicos não opióides e analgésicos opióides. Como exemplos de analgésicos não opióides é possível referir meloxicamo, carprofeno e metamizol. Como exemplos de analgésicos opióides é possível referir buprenorfina e fentanilo.

O metamizol (ácido N-metil-N-(2,3-dimetil-5-oxo-1-fenil-3-pirazolina-4-il)-amino-metano-sulfónico, também designado por dipirona), o qual é normalmente utilizado sob a forma do seu sal de sódio, pode ser referido como exemplo

preferido. De igual modo, também é possível utilizar outros sais farmacologicamente aceitáveis. O metamizol deverá ser considerado com maior precisão como um pró-fármaco que possui quatro metabolitos principais. Dois destes possuem actividade, em particular, 4-N-metilaminoantipirina (4-MAA) e aminoantipirina (4-AA).

Como outros ingredientes farmacologicamente activos que é possível utilizar refere-se derivados de ácido fosfónico farmacologicamente aceitáveis, em que estes são normalmente compostos orgânicos adequados como estimuladores metabólicos e tónicos, em particular, para animais de produção e domésticos. Como exemplos preferidos é possível referir os compostos, que são conhecidos já há algum tempo, toldimfos e, em particular, butafosfano (*v.g.*, utilizado no produto Catosal®), os quais servem, *inter alia*, como suplementos minerais (fósforo).

Os ingredientes activos podem estar presentes, dependendo da sua estrutura, em formas estereoisoméricas ou como misturas de estereoisómeros, *v.g.*, como enantiómeros ou racematos. De acordo com a invenção, é possível utilizar tanto as misturas de estereoisómeros como os estereoisómeros puros.

É ainda possível utilizar, se adequado, sais dos ingredientes activos com ácidos e bases farmacologicamente aceitáveis e também solvatos, em particular hidratos, dos ingredientes activos ou seus sais.

De acordo com uma variante preferida, as formulações de acordo com a invenção são compridos.

As formulações compreendem polímeros de libertação lenta, os quais são polímeros que incham em água. Visto que os polímeros que incham em água formam geles na presença de

água, então também podem ser designados como “polímeros formadores de gel”. Como polímeros que incham com água utilizados preferencialmente de acordo com a invenção refere-se polivinilpirrolidonas ou seus derivados, embora também seja aceitável a utilização de misturas de polivinilpirrolidonas e derivados de polivinilpirrolidonas. No entanto, é particularmente preferível a utilização de polivinilpirrolidonas.

Também é concebível utilizar polivinilpirrolidonas em combinação com outros polímeros adequados, tais como, por exemplo, Kollidon® SR da empresa BASF. Tal compreende uma mistura que contém acetato de polivinilo seco por pulverização (com um peso molecular médio de cerca de 450000) e polivinilpirrolidona solúvel (povidona K 30) numa proporção de 8:2.

Como exemplo de um derivado de polivinilpirrolidona adequado é possível referir copovidona (v.g., Kollidon VA 64 da empresa BASF). Esta é um copolímero de vinilpirrolidona e acetato de vinilo numa proporção de 6:4.

As polivinilpirrolidonas (povidona, PVP) são polímeros hidrofílicos comercialmente disponíveis que são adequadas para utilização em formulações farmacêuticas sólidas com libertação retardada. Encontram-se comercialmente disponíveis diversos tipos de PVP. As PVP com pesos moleculares relativamente reduzidos são normalmente utilizadas como aglutinantes para comprimidos. As PVP incham em meio aquoso e erodem. No entanto, observou-se que os comprimidos que contêm PVP não formam uma camada de gel adesiva, por exemplo, do tipo de éteres de celulose. De acordo com as experiências *in vitro* da requerente, os comprimidos que contêm PVP não aderem, mesmo em meio

aquoso. O risco de agregação no tracto gastrointestinal durante a administração de diversos comprimidos é reduzido. Por meio da utilização de PVP com diferentes pesos moleculares é possível variar a cinética de libertação num intervalo definido.

As polivinilpirrolidonas ou os derivados de polivinilpirrolidona utilizados são preferencialmente solúveis em água. Neste caso, as polivinilpirrolidonas ou os derivados de polivinilpirrolidona são normalmente lineares e não reticulados.

As polivinilpirrolidonas ou os derivados de polivinilpirrolidona possuem normalmente um valor K pelo menos de 17.

O valor K das polivinilpirrolidonas ou os derivados de polivinilpirrolidona está associado à viscosidade e ao peso molecular e pode ser determinado por meio de métodos conhecidos *per se*. Em caso de dúvida, são utilizados dados do valor K descritos na farmacopeia europeia (Ph. Eur.).

De preferência, utiliza-se polivinilpirrolidonas e/ou derivados de polivinilpirrolidona com um valor K compreendido entre 17 e 90 e de preferência entre 25 e 90.

A formulação final compreende normalmente entre 15% e 40% em peso e de preferência entre 25% e 35% em peso de polivinilpirrolidona ou de um derivado de polivinilpirrolidona ou uma sua mistura.

De acordo com uma variante preferida, utiliza-se uma polivinilpirrolidona ou um derivado de polivinilpirrolidona com um comprimento de cadeia pequeno e uma com um comprimento de cadeia mais elevado. Deste modo, as características de libertação podem ser ajustadas de um modo particularmente adequado, devido a se alcançar uma

libertação relativamente rápida com as polivinilpirrolidonas ou os derivados de polivinilpirrolidona de cadeia curta, ao passo que as polivinilpirrolidonas ou os derivados de polivinilpirrolidona de cadeia longa proporcionam uma libertação mais lenta. A proporção entre polivinilpirrolidona ou derivados de polivinilpirrolidona de cadeia longa e de cadeia curta pode variar normalmente entre 1:10 partes em peso até à utilização em exclusivo de polivinilpirrolidona ou derivado de polivinilpirrolidona de cadeia longa. A proporção exacta deverá ser ajustada em conformidade com o comportamento de difusão do ingrediente activo utilizado. Os ingredientes activos que são solúveis em água, tais como, por exemplo, metamizol, são facilmente difundidos a partir do gel. Neste caso, é possível alcançar uma cinética de libertação adequada na ausência de polivinilpirrolidona ou derivados de polivinilpirrolidona de cadeia curta ou com suas quantidades relativamente pequenas. A proporção entre polivinilpirrolidona ou derivados de polivinilpirrolidona de cadeia longa e de cadeia curta está compreendida, por tal motivo e de acordo com uma variante preferida, entre pelo menos 5:1 em peso até à utilização exclusiva de polivinilpirrolidona de cadeia longa e a proporção é preferencialmente pelo menos de 10:1 em peso.

Os ingredientes activos que são menos solúveis em água, tais como emodepside ou praziquantel, são difundidos a partir do gel de um modo mais lento e são essencialmente libertados por erosão do gel. Assim sendo, neste caso, é aconselhável utilizar uma proporção mais elevada de polivinilpirrolidona ou derivados de polivinilpirrolidona de cadeia curta para se alcançar a cinética de libertação

desejada. De acordo com uma outra variante preferida, a proporção entre polivinilpirrolidona ou derivado de polivinilpirrolidona de cadeia longa e de cadeia curta está compreendida entre 1:1 e 5:1 e de preferência entre 2:1 e 4:1 em peso.

A polivinilpirrolidona ou derivado de polivinilpirrolidona de cadeia curta possui normalmente um valor K compreendido entre 17 e 30 e de preferência de cerca de 25.

A polivinilpirrolidona ou derivado de polivinilpirrolidona de cadeia longa possui normalmente um valor K superior a 40, de preferência compreendido entre 60 e 120 e mais preferencialmente de cerca de 90.

Para pormenores a respeito das polivinilpirrolidonas, derivados de polivinilpirrolidona e misturas particulares supramencionadas veja-se o livro seguinte: V. Bühler, "Kollidon, Polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry", 9ª edição revista, BASF Pharma Ingredients, Alemanha, 2008.

É possível ajustar a taxa de libertação das formulações de acordo com a invenção por meio da utilização de excipientes solúveis em água, tais como, por exemplo, polietileno-glicol, lactose (em particular, sob a forma de mono-hidrato de lactose) ou álcoois poli-hídricos, *v.g.*, manitol, sorbitol, xilitol ou misturas dos excipientes supramencionados; estes excipientes estão presentes, quando adequado, em quantidades compreendidas normalmente entre 1% e 20% (m/m) e de preferência entre 5% e 15% (m/m).

As características de libertação das preparações de acordo com a invenção podem ainda variar preferencialmente por meio da incorporação de desintegrantes, tais como, por exemplo, amido, carboximetil-celulose de sódio reticulada

(croscarmelose de sódio), glicolato de amido de sódio, polivinilpirrolodina reticulada (crospovidonas, tais como, por exemplo, Kollidon[®] CL). A utilização dos excipientes solúveis em água supramencionados não é então absolutamente necessária. Um desintegrante preferido é a croscarmelose de sódio e um outro desintegrante preferido é a crospovidona. No caso de se utilizarem desintegrantes, então estes estão normalmente presentes em quantidades até 5% (m/m), de preferência entre 0,1% e 3% (m/m) e mais preferencialmente entre 0,5% e 1,5% (m/m).

Para melhorar o sabor, de acordo com uma variante, são adicionados aromatizantes e/ou edulcorantes.

Como aromatizantes de carne adequados refere-se pós de fígado seco de gado, aves, ovelhas ou porcos, de preferência de aves e porcos, e outras preparações aromatizantes. De acordo com uma variante preferida, como edulcorantes e aromatizantes adequados refere-se misturas de proteínas, gorduras e hidratos de carbono, as quais são processadas de um modo especial; sendo possível fazer uma referência particular a 'Artificial Beef Flavor[®]' da empresa Pharma Chemie (Syracuse, Nebraska, EUA). O 'Artificial Beef Flavor[®]' é um extracto de fígado de porco ao qual se adicionam outras proteínas. De acordo com outra variante preferida, também é possível utilizar pós de fígado anidros. Os edulcorantes ou aromatizantes são utilizados nas formulações farmacêuticas da invenção numa quantidade compreendida entre 1% e 40% em peso com base no peso total das formulações farmacêuticas, de preferência entre 5% e 30% em peso e mais preferencialmente entre 10% e 25% em peso. Neste caso, os dados em percentagem são uma percentagem em peso em relação à formulação terminada.

As formulações de acordo com a invenção podem ser preparadas, por exemplo, por mistura ou granulação dos ingredientes e subsequente compressão em comprimidos. São preferidos os processos de granulação a húmido. Os aromatizantes ou edulcorantes, desintegrantes, agentes de deslizamento e lubrificantes são preferencialmente misturados após a granulação, sendo depois a mistura preparada em comprimidos.

A libertação *in vitro* das formulações de acordo com a invenção pode ser determinada em aparelhos de libertação convencionais e, mais especificamente, por meio do ensaio de pás da Farmacopeia EUA (USP), sob condições de imersão. A expressão "condições de imersão" designa uma expressão habitual na especialidade farmacêutica e diz respeito à natureza e à quantidade de meio de libertação utilizado, o qual é seleccionado de modo que três vezes a quantidade de ingrediente activo relevante seja nele dissolvido. O volume máximo de meio de libertação é de 900 mL. O meio compreende água como componente essencial, à qual se adiciona um agente tensioactivo, quando adequado, para melhorar a solubilidade. Os tampões convencionais são utilizados para ajustar o pH até um valor para o qual o ingrediente activo relevante é mais estável. Com as formulações de acordo com a invenção pretende-se alcançar pelo menos 80%, de preferência pelo menos 85% e mais preferencialmente pelo menos 90% de libertação *in vitro* do ingrediente activo num intervalo de tempo de 1 hora a 6 horas, de preferência de 1 hora a 5 horas e mais preferencialmente de 1,5 horas a 5 horas. As medições são efectuadas a 37°C e 75 r.p.m.. No caso da libertação de depsipéptidos, tais como emodepside, a partir de formulações que contêm depsipéptidos, o meio de

libertação possui um pH de 3,0 (tampão de di-hidrato de hidrogeno-fosfato dissódico/mono-hidrato de ácido cítrico) e adiciona-se 0,5% de lauril-sulfato de sódio. O volume para as formulações que contêm até 10 mg de emodepside por unidade é de 500 mL. As condições de imersão deverão satisfazer para unidades (v.g., comprimidos) com um teor superior em emodepside. Assim, são necessários 900 mL de meio para unidades de 30 mg.

No caso das formulações com metamizol, as condições para a determinação da libertação *in vitro* são as seguintes: pH de 6,8 (tampão de fosfato, meio de libertação convencional USP), 900 mL.

As formulações de acordo com a invenção são adequadas para utilização em seres humanos e na gestão de animais e criação de animais para a produção e criação de gado, animais de zoológicos, animais de laboratório, animais para ensaios e animais de companhia.

Como animais de produção e criação de gado refere-se mamíferos, tais como, por exemplo, vacas, cavalos, ovelhas, porcos, cabras, camelos, búfalos asiáticos, burros, coelhos, gamos persas, renas, animais para a produção de peles, tais como, por exemplo, martas, chinchilas, guaxinim, aves, tais como galinhas, gansos, perus, patos, avestruzes.

Como animais de laboratório e de ensaios refere-se murganhos, ratos, cobaias, hamsters dourados, cães e gatos.

Como animais de companhia refere-se cães e gatos. A utilização em gatos e, em especial, em cães é particularmente preferida.

De acordo com uma variante preferida, as formulações compreende ingredientes activos antelmínticos conforme aqui

descrito antes. Estas formulações são assim adequadas para o controlo de endoparasitas patogénicos que surgem em seres humanos e na gestão de animais e criação de animais para a produção e criação de gado, animais de zoológico, animais de laboratório, animais para ensaios e animais de companhia. Neste sentido, em função do ingrediente activo utilizado, são eficazes para todos ou para alguns dos estágios de desenvolvimento de pragas, bem como de tipos de pragas resistentes e normalmente sensíveis. A intenção de controlar os parasitas patogénicos consiste na redução de doenças, de mortes e de diminuição do desempenho (v.g., na produção de carne, leite, lã, peles de ovino, ovos, mel, etc.), de modo que a utilização dos ingredientes activos faça com que seja possível uma gestão de gado mais económica e simples. Os endoparasitas patogénicos compreendem cestodas, trematodas, nematodas, acantocefalos: da ordem de *Pseudophyllidea*, v.g.: *Diphyllobothrium* spp., *Spirometra* spp., *Schistocephalus* spp., *Ligula* spp., *Bothridium* spp., *Diphlogonoporus* spp.;

da ordem de *Cyclophyllidea*, v.g.: *Mesocestoides* spp., *Anoplocephala* spp., *Paranoplocephala* spp., *Moniezia* spp., *Thysanosoma* spp., *Thysaniezia* spp., *Avitellina* spp., *Stilesia* spp., *Cittotaenia* spp., *Andyra* spp., *Bertiella* spp., *Taenia* spp., *Echinococcus* spp., *Hydatigera* spp., *Davainea* spp., *Raillietina* spp., *Hymenolepis* spp., *Echinolepis* spp., *Echinocotyle* spp., *Diorchis* spp., *Dipylidium* spp., *Joyeuxiella* spp., *Diplopylidium* spp.;

da subclasse de *Monogenea*, v.g.: *Gyrodactylus* spp., *Dactylogyrus* spp., *Polystoma* spp.;

da subclasse de *Digenea*, v.g.: *Diplostomum* spp., *Posthodiplostomum* spp., *Schistosoma* spp., *Trichobilharzia*

spp., *Omithobilharzia spp.*, *Austrobilharzia spp.*,
Gigantobilharzia spp., *Leucochloridium spp.*, *Brachylaima*
spp., *Echinostoma spp.*, *Echinoparyphium spp.*, *Echinochasmus*
spp., *Hypoderaeum spp.*, *Fasciola spp.*, *Fasciolides spp.*,
Fasciolopsis spp., *Cyclocoelum spp.*, *Typhlocoelum spp.*,
Paramphistomum spp., *Calicophoron spp.*, *Cotylophoron spp.*,
Gigantocotyle spp., *Fischoederius spp.*, *Gastrothylacus*
spp., *Notocotylus spp.*, *Catatropis spp.*, *Plagiorchis spp.*,
Prosthogonimus spp., *Dicrocoelium spp.*, *Eurytrema spp.*,
Troglorema spp., *Paragonimus spp.*, *Collyriclum spp.*,
Nanophyetus spp., *Opisthorchis spp.*, *Clonorchis spp.*
Metorchis spp., *Heterophyes spp.*, *Metagonimus spp.*;
da ordem de *Enoplida*, v.g.: *Trichuris spp.*, *Capillaria*
spp., *Trichomosoides spp.*, *Trichinella spp.*;
da ordem de *Rhabditia*, v.g.: *Micronema spp.*, *Strongyloides*
spp.;
da ordem de *Strongylida*, v.g.: *Strongylus spp.*,
Triodontophorus spp., *Oesophagodontus spp.*, *Trichonema*
spp., *Gyalocephalus spp.*, *Cylindropharynx spp.*,
Poteriostomum spp., *Cyclococercus spp.*, *Cylicostephanus*
spp., *Oesophagostomum spp.*, *Chabertia spp.*, *Stephanurus*
spp., *Ancylostoma spp.*, *Uncinaria spp.*, *Bunostomum spp.*,
Globocephalus spp., *Syngamus spp.*, *Cyathostoma spp.*,
Metastrongylus spp., *Dictyocaulus spp.*, *Muellerius spp.*,
protostrongylus spp., *Neoststrongylus spp.*, *Cystocaulus spp.*,
Pneumoststrongylus spp., *Spicocaulus spp.*, *Elaphoststrongylus*
spp. *Parelaphoststrongylus spp.*, *Crenosoma spp.*,
Paracrenosoma spp., *Angiostrongylus spp.*, *Aelurostrongylus*
spp., *Filaroides spp.*, *Parafilaroides spp.*,
Trichostrongylus spp., *Haemonchus spp.*, *Ostertagia spp.*,
Marshallagia spp., *Cooperia spp.*, *Nematodirus spp.*,

Hyostromylus spp., *Obeliscoides spp.*, *Amidostomum spp.*,
Ollulanus spp.;

da ordem de *Oxyurida*, v.g.: *Oxyuris spp.*, *Enterobius spp.*,
Passalurus spp., *Syphacia spp.*, *Aspicularis spp.*, *Heterakis*
spp.;

da ordem de *Ascaridia*, v.g.: *Ascaris spp.*, *Toxascaris spp.*,
Toxocara spp., *Parascaris spp.*, *Anisakis spp.*, *Ascaridia*
spp.;

da ordem de *Spirurida*, v.g.: *Gnathostoma spp.*, *Physaloptera*
spp., *Thelazia spp.*, *Gongylonema spp.*, *Habronema spp.*,
Parabronema spp., *Draschia spp.*, *Dracunculus spp.*;

da ordem de *Filariida*, v.g.: *Stephanofilaria spp.*,
Parafilaria spp., *Setaria spp.*, *Loa spp.*, *Dirofilaria spp.*,
Litomosoides spp., *Brugia spp.*, *Wuchereria spp.*, *Onchocerca*
spp.;

da ordem de *Gigantorhynchida*, v.g.: *Filicollis spp.*,
Moniliformis spp., *Macracanthorhynchus spp.*, *Prosthenorchis*
spp..

As composições de acordo com a invenção são preferencialmente utilizadas contra: *Toxocara cati*, *Toxascaris leonina*, *Ancylostoma tubaeforme*, *Dipylidium caninum*, *Taenia taeniaeformis* e *Echinococcus multilocularis*.

Em princípio, as formulações também são adequadas com outros ingredientes activos para o tratamento de indicações sobre as quais se sabe que os ingredientes activos respectivos são adequados.

Os analgésicos, tais como metamizol, podem ser utilizados, por exemplo, para o tratamento de dor suave e moderada a grave, tal como, por exemplo: dor pós-traumática (v.g., traumas hemostáticos, distorções), dor perioperatória, dor pós-operatória, dor tumoral, dor

osteoartrítica, tendopatias, dor dos tecidos moles abdominais, dor de dentes geriátrica.

É possível uma utilização profiláctica e terapêutica.

Exemplos

A. Exemplos de formulação

Os exemplos seguintes são preparados por mistura de hidrogeno-fosfato de cálcio anidro, povidona 90 (e, quando adequado, copovidona 64) e uma parte da quantidade total de povidona 25 e de celulose microcristalina, sendo depois misturados o emodepside e o praziquantel. Submete-se a mistura a granulação com uma solução aquosa da segunda parte de povidona 25 e seca-se num granulador de leito fluidificado a uma temperatura inferior a 110°C. Submete-se os grânulos a crivagem e mistura-se com 'Artificial Beef Flavour' (aroma artificial de carne de vaca), croscarmelose de sódio, dióxido de silício coloidal anidro e estearato de magnésio.

O material assim obtido pode ser submetido a compressão para se obter comprimidos.

Exemplo 1

3,00 mg	Emodepside
15,00 mg	Praziquantel
19,20 mg	Hidrogeno-fosfato de cálcio anidro
37,80 mg	Celulose microcristalina
31,50 mg	Artificial beef flavour (PC 0125, Pharma Chemie Inc., Syracuse/EUA)
36,00 mg	Povidona 90 (polivinilpirrolidona com valor K de 90)
12,90 mg	Povidona 25 (polivinilpirrolidona com valor K de 25)
0,90 mg	Dióxido de silício coloidal anidro

1,20 mg Carboximetil-celulose de sódio reticulada
(croscarmelose de sódio)
1,50 mg Estearato de magnésio

Exemplo 2

10,00 mg Emodepside
50,00 mg Praziquantel
64,00 mg Hidrogeno-fosfato de cálcio anidro
126,00 mg Celulose microcristalina
105,00 mg Artificial beef flavour (PC 0125, Pharma Chemie
Inc., Syracuse/EUA)
120,00 mg Povidona 90 (polivinilpirrolidona com valor K de 90)
43,00 mg Povidona 25 (polivinilpirrolidona com valor K de 25)
3,00 mg Dióxido de silício coloidal anidro
4,00 mg Carboximetil-celulose de sódio reticulada
(croscarmelose de sódio)
5,00 mg Estearato de magnésio

Exemplo 3

10,00 mg Emodepside
50,00 mg Praziquantel
64,00 mg Hidrogeno-fosfato de cálcio anidro
126,00 mg Celulose microcristalina
37,50 mg Artificial beef flavour (PC 0125, Pharma Chemie
Inc., Syracuse/EUA)
40,00 mg Povidona 90 (polivinilpirrolidona com valor K de 90)
42,00 mg Povidona 25 (polivinilpirrolidona com valor K de 25)
2,00 mg Dióxido de silício coloidal anidro
4,00 mg Carboximetil-celulose de sódio reticulada
(croscarmelose de sódio®)
3,75 mg Estearato de magnésio

Exemplo 4

500,00 mg Metamizol de sódio
300,00 mg Celulose microcristalina
300,00 mg Povidona 90 (polivinilpirrolidona com valor K de 90)
10,00 mg Dióxido de silício coloidal anidro
10,00 mg Estearato de magnésio

Exemplo 5

1000,00 mg Metamizol de sódio
600,00 mg Celulose microcristalina
600,00 mg Povidona 90 (polivinilpirrolidona com valor K de 90)
20,00 mg Dióxido de silício coloidal anidro
20,00 mg Estearato de magnésio
278,00 mg Ração de fígado anidra

Exemplo 6

10,00 mg Emodepside
50,00 mg Praziquantel
64,00 mg Hidrogeno-fosfato de cálcio anidro
126,00 mg Celulose microcristalina
105,00 mg Artificial beef flavour (PC 0125, Pharma Chemie
Inc., Syracuse/EUA)
90,00 mg Povidona 90 (polivinilpirrolidona com valor K de 90)
30,00 mg Copovidona 64 (Kollidon® VA 64 da empresa BASF,
copolímero de vinilpirrolidona e acetato de vinilo
numa proporção de 6:4)
43,00 mg Povidona 25 (polivinilpirrolidona com valor K de 25)
3,00 mg Dióxido de silício coloidal anidro
4,00 mg Carboximetil-celulose de sódio reticulada
(croscarmelose de sódio)
5,00 mg Estearato de magnésio

Exemplo 7

10,00 mg	Emodepside
50,00 mg	Praziquantel
64,00 mg	Hidrogeno-fosfato de cálcio anidro
126,00 mg	Celulose microcristalina
105,00 mg	Artificial beef flavour (PC 0125, Pharma Chemie Inc., Syracuse/EUA)
30,00 mg	Povidona 90 (polivinilpirrolidona com valor K de 90)
90,00 mg	Copovidona 64 (Kollidon® VA 64 da empresa BASF, copolímero de vinilpirrolidona com acetato de vinilo numa proporção de 6:4)
43,00 mg	Povidona 25 (polivinilpirrolidona com valor K de 25)
3,00 mg	Dióxido de silício coloidal anidro
4,00 mg	Carboximetil-celulose de sódio reticulada (croscarmelose de sódio)
5,00 mg	Estearato de magnésio

Exemplo de comparação (formulação que não está de acordo com a invenção)

5,00 mg	Emodepside
50,00 mg	Praziquantel
30,00 mg	Hidrogeno-fosfato de cálcio anidro
63,00 mg	Celulose microcristalina
35,00 mg	Artificial beef flavour
92,00 mg	Hidroxipropil-celulose M (HPC-M, empresa Nisso, Japão)
1,00 mg	Dióxido de silício coloidal anidro
3,00 mg	Estearato de magnésio

Os comprimidos produzidos com a formulação da exemplo de comparação alcançaram uma libertação > 80% de ingrediente activo durante 12 horas no ensaio de libertação de acordo com a USP. Em experiências com cães, foram encontrados comprimidos não dissolvidos completamente e

resíduos de comprimidos nas fezes. No caso da administração de diversos comprimidos, observou-se adesão e agregação.

Libertação *in vitro*

Determinou-se a libertação *in vitro* das formulações de acordo com a invenção utilizando o teste de pás em conformidade com a farmacopeia EUA (USP), sob condições de imersão.

A fig. 1 mostra os resultados para diversos comprimidos de emodepside/praziquantel:

“pequeno” designa os comprimidos do exemplo 1

“médio” designa os comprimidos do exemplo 2

“grande” designa os comprimidos grandes com 30 mg de emodepside e 150 mg de praziquantel por comprimido. Os comprimidos possuem a mesma composição percentual dos comprimidos dos exemplos 1 e 2.

Condições de medição: 37°C, 75 r.p.m., meio aquoso com um pH de 3,0 (tampão de di-hidrato de hidrogeno-fosfato dissódico/mono-hidrato de ácido cítrico), com 0,5% de lauril-sulfato de sódio. Utilizou-se 500 mL de meio de libertação para os comprimidos pequenos e médios e 900 mL para os comprimidos grandes.

A fig. 1 mostra que se alcançou uma libertação superior a 90% após 1 a 5 horas com todos os comprimidos.

A. Exemplos biológicos

I. Ensaio farmacocinéticos

Administrou-se o medicamento que se pretende testar a cães em jejum. Determinou-se o nível de ingrediente activo

ou de ingredientes activos no plasma para diversos instantes.

A fig. 2 mostra os resultados após a administração de um comprimido do exemplo 2. Parece ser possível observar para o praziquantel e, em particular, para o emodepside uma queda retardada distinta na concentração no plasma.

II. Comparação de uma formulação em comprimido de metamizol com uma solução comercialmente disponível para administração por via intravenosa

Dividiu-se 6 cães (peso corporal de 9,9 a 11,1 kg) em dois grupos, cada um deles com 3 cães. A um grupo foi administrado metamizol por via intravenosa sob a forma de uma formulação para injeção comercialmente disponível, Metapyrin® numa dose de 500 mg/cão. Ao segundo grupo foi administrado metamizol por via oral sob a forma de uma formulação do exemplo 4, igualmente numa dosagem de 500 mg/cão. Os cães estavam em jejum quando a administração foi efectuada.

A fig. 3 mostra os níveis no plasma de metamizol após a administração, sendo a concentração de metamizol indicada [4-MAA + 4-AA] um valor calculado, o qual é determinado a partir do total das concentrações no soro dos dois metabolitos principais activos, 4-MAA e 4-AMINOÁCIDO, tomando em consideração a massa molecular destes dois metabolitos.

III. Concentração no plasma após administração por via oral de um ou dois comprimidos de metamizol

A fig. 4 mostra a concentração média em metamizol [4-MAA + 4-AA] no soro de cães em jejum após a administração

por via oral de um ou dois comprimidos de metamizol do exemplo 4. É evidente que os níveis no plasma apresentam uma muito boa correlação com a dose administrada.

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

A presente listagem de referências citadas pela requerente é apresentada meramente por razões de conveniência para o leitor. Não faz parte da patente de invenção europeia. Embora se tenha tomado todo o cuidado durante a compilação das referências, não é possível excluir a existência de erros ou omissões, pelos quais o EPO não assume nenhuma responsabilidade.

Patentes de invenção citadas na descrição

- WO 2004014346 A [0003]
- EP 0439858 A1 [0004]
- EP 0382173 A [0026]
- WO 9319053 A [0027] [0028]
- EP 382173 A [0030] [0035]
- DE 4317432 A [0030] [0035]
- DE 4317457 A [0030] [0035]
- DE 4317458 A [0030] [0035]
- EP 634408 A [0030] [0035]
- EP 718293 A [0030] [0035]
- EP 872481 A [0030] [0035]
- EP 685469 A [0030] [0035]
- EP 626375 A [0030] [0035]
- EP 664297 A [0030] [0035]
- EP 669343 A [0030] [0035]
- EP 787141 A [0030] [0035]
- EP 865498 A [0030] [0035]
- EP 903347 A [0030] [0035]
- US 4661489 F [0037]
- US 4001411 F [0037]

Literatura citada na descrição, para além das patentes de invenção

- **S.C. SUTTON.** *Adv. Drug delivery reviews*, vol. 56, 1383-1398 [0002]
- **DRESSMAN.** *Pharm Res.*, 1986, vol. 3, 123-131 [0002]
- **SCHNEIDER et al.** *J. Med. Chem.*, 1999, vol. 42, 5072 [0002]
- **B. FIX et al.** *Pharm. Res.*, 1993, vol. 10, 1087-1089 [0005]
- **MCINNES et al.** *Pharm Res.*, Outubro de 2007 [0011]
- Kollidon, Polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry. **V. BÜHLER.** BASF Pharma Ingredients. 2008 [0066]

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação farmacêutica sólida com libertação retardada, que compreende:

a. pelo menos um ingrediente farmacêuticamente activo,
b. entre 15% e 40% em peso de polivinilpirrolidona e/ou um derivado de polivinilpirrolidona, tratando-se de um copolímero de vinilpirrolidona e acetato de vinilo numa proporção de 6:4, em que a polivinilpirrolidona e/ou o derivado de polivinilpirrolidona é uma mistura de

i. uma polivinilpirrolidona de cadeia curta, ou um derivado de polivinilpirrolidona de cadeia curta, com um valor K compreendido entre 17 e 30 e

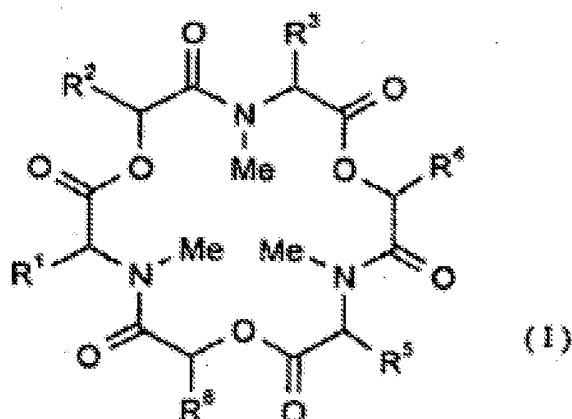
ii. uma polivinilpirrolidona de cadeia longa, ou um derivado de polivinilpirrolidona de cadeia longa, com um valor de K de 40,

c. pelo menos uma carga.

2. Formulação farmacêutica sólida de acordo com a reivindicação 1, que compreende ainda um desintegrante.

3. Formulação farmacêutica sólida de acordo com a reivindicação 2, que compreende o desintegrante numa quantidade até 5% (m/m).

4. Formulação farmacêutica sólida de acordo com uma qualquer das reivindicações anteriores, que compreende enquanto depsipéptido um composto de fórmula estrutural (I):

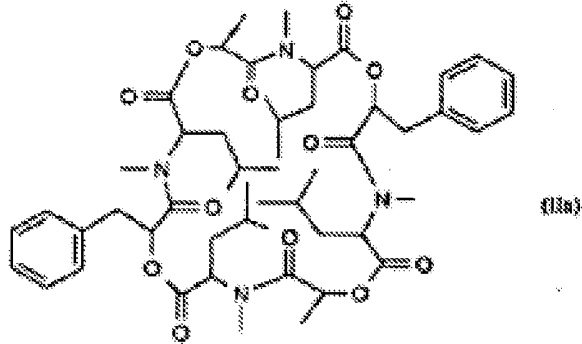


em que

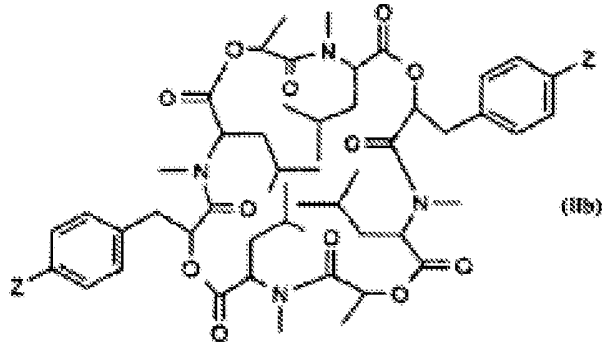
cada um dos símbolos R^1 , R^3 e R^5 representa independentemente hidrogênio, alquilo de cadeia linear ou ramificada que possui até 8 átomos de carbono, hidroxialquilo, alcanoiloxialquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, mercaptoalquilo, alquiltioalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, arilalcoxicarbonilalquilo, carbamoilalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, guanidinoalquilo, os quais podem ser substituídos com um ou dois radicais benziloxicarbonilo ou com um, dois, três ou quatro radicais alquilo, alcoxilcarbonilaminoalquilo, 9-fluorenilmetoxicarbonil(Fmoc)-aminoalquilo, alcenilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo e arilalquilo facultativamente substituído, em que é possível referir enquanto substituintes halogéneo, hidroxilo, alquilo e alcoxi,

cada um dos símbolos R^2 , R^4 e R^6 representa independentemente hidrogênio, alquilo de cadeia linear ou ramificada que possui até 8 átomos de carbono, hidroxialquilo, mercaptoalquilo, alcanoiloxialquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, alquiltioalquilo, alquilsulfinilalquilo,

alquilsulfonilalquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, arilalcoxicarbonilalquilo, carbamoilalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxicarbonilaminoalquilo, alcenilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo ou arilalquilo facultativamente substituídos, em que é possível referir enquanto substituintes halogéneo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, ou o composto PF 1022 que satisfaz a seguinte fórmula estrutural (IIa)



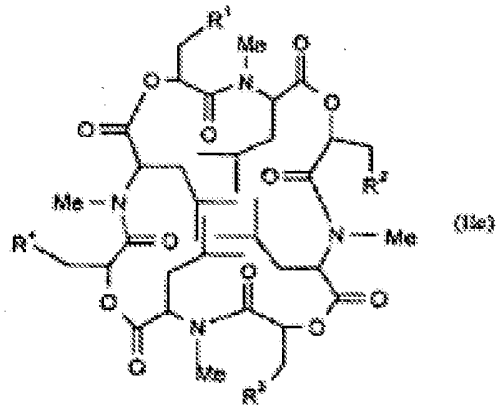
ou um composto de fórmula estrutural (IIb):



em que

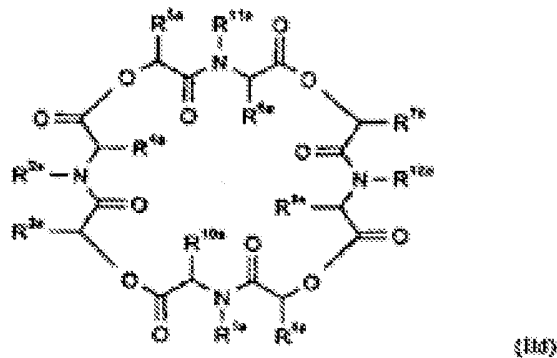
o símbolo Z representa N-morfolinilo, amino, mono- ou dimetilamino ou

um composto que satisfaz a seguinte fórmula estrutural (IIc):



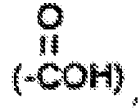
em que

cada um dos símbolos R^1 , R^2 , R^3 e R^4 representa independentemente hidrogénio, alquilo(C_1 - C_{10}) ou arilo, em particular fenilo, os quais são facultativamente substituídos com hidroxilo, alcoxi(C_1 - C_{10}) ou halogéneo ou um composto de fórmula estrutural (IId)

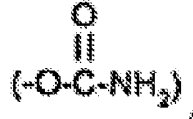


em que

cada um dos símbolos R^{1a} , R^{2a} , R^{11a} e R^{12a} representa independentemente alquilo(C_1 - C_8), haloalquilo(C_1 - C_8), cicloalquilo(C_3 - C_6), aralquilo, arilo, cada um dos símbolos R^{3a} , R^{5a} , R^{7a} e R^{9a} representa independentemente hidrogénio ou alquilo(C_1 - C_8) de cadeia linear ou ramificada que pode ser facultativamente substituído com hidroxilo, alcoxi(C_1 - C_4), carboxilo,



carboxamida,



imidazolilo, indolilo, guanidino, -SH ou alquil(C₁-C₄)-tio, e representa ainda arilo ou aralquilo que podem ser substituídos com halogéneo, hidroxilo, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄),

cada um dos símbolos R^{4a}, R^{6a}, R^{8a} e R^{10a} representa independentemente hidrogénio, alquilo(C₁-C₅) de cadeia linear, alcenilo(C₂-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cada um dos quais pode ser facultativamente substituído com hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), carboxilo, carboxamida, imidazolilo, indolilo, guanidino, SH ou alquil(C₁-C₄)-tio, e representa arilo ou aralquilo que podem ser facultativamente substituídos com halogéneo, hidroxilo, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), e seus isómeros ópticos e racematos.

5. Formulação farmacêutica sólida de acordo com a reivindicação 4, que compreende emodepside.

6. Formulação farmacêutica sólida de acordo com a reivindicação 5, que compreende emodepside e praziquantel.

7. Formulação farmacêutica sólida de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 3, que compreende um analgésico.

8. Formulação farmacêutica sólida de acordo com a reivindicação 7, que compreende metamizol.

9. Formulação farmacêutica sólida de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 6, que compreende uma lactona macrocíclica.

10. Formulação farmacêutica sólida de acordo com a reivindicação 9, que compreende ivermectina.

11. Formulação farmacêutica sólida de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 3, que compreende um derivado de ácido fosfónico farmacologicamente aceitável seleccionado entre toldimfos e butafosfano.

12. Formulação farmacêutica sólida de acordo com a reivindicação 11, que compreende butafosfano.

13. Formulação farmacêutica sólida de acordo com uma qualquer das reivindicações 4, 5 ou 6, **caracterizada pelo facto de** libertar 80% do depsipéptido no ensaio de pás da farmacopeia EUA (USP) a 37°C e 75 r.p.m. sob condições de imersão durante 1 a 6 horas, sendo o meio de libertação utilizado o tampão de di-hidrato de hidrogeno-fosfato dissódico/mono-hidrato de ácido cítrico, pH 3,0, com 0,5% de lauril-sulfato de sódio.

14. Formulação farmacêutica sólida de acordo com a reivindicação 8, **caracterizada pelo facto de** libertar 80% de metamizol no ensaio de pás da farmacopeia EUA a 37°C e 75 r.p.m. sob condições de imersão durante 1 a 6 horas,

sendo o meio de libertação utilizado o tampão de fosfato, pH 6,8 (meio de libertação convencional USP).

Fig. 1

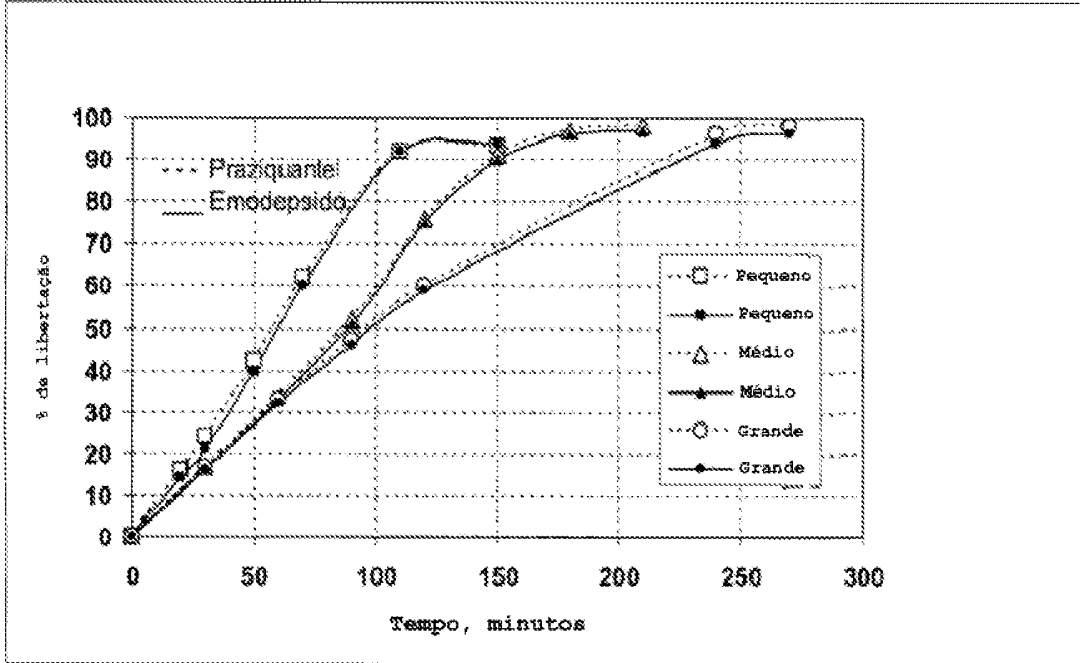


Fig. 2

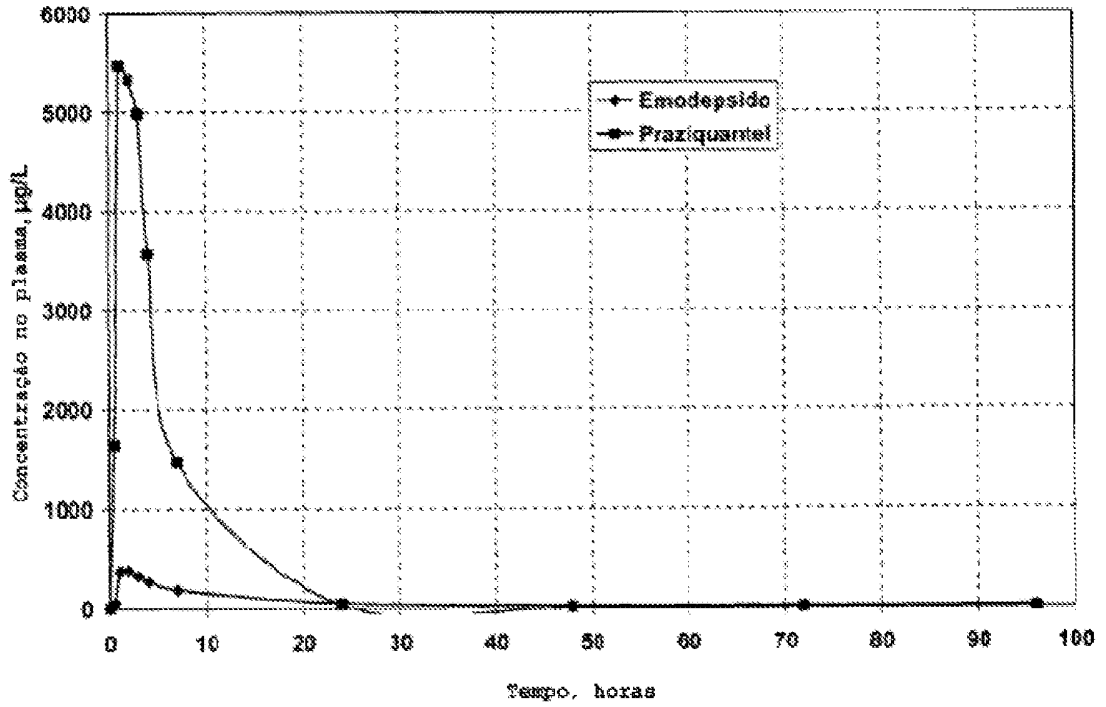


Fig. 3

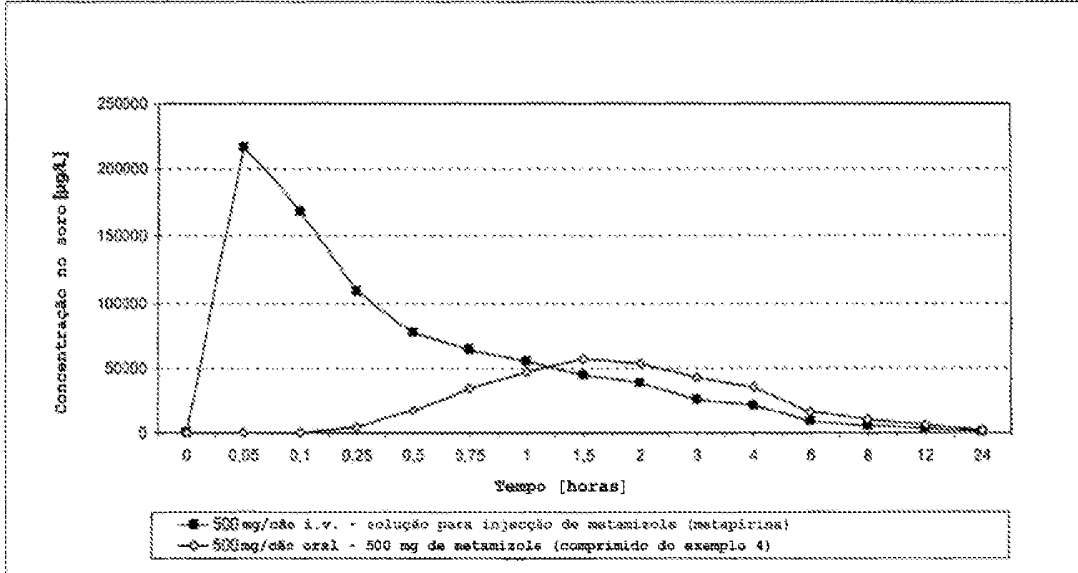


Fig. 4

