



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

(21) **PI 1003278-9 A2**

(22) Data de Depósito: 04/02/2010
(43) Data da Publicação: 10/04/2012
(RPI 2153)



(51) Int.Cl.:

A61K 31/15
A61K 31/4406
A61K 31/365
A61K 31/4164
A61P 33/00

(54) Título: PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE FORMULAÇÃO, INJETÁVEL, POUR-ON E ORAL A BASE DE UM REGULADOR DE CRESCIMENTO DE LARVAS DE INSETOS E ÁCAROS DO GRUPO DIACILHIDRAZINAS PARA CONTROLE E PREVENÇÃO DE ENDO E ECTOPARASITAS EM ANIMAIS

(73) Titular(es): Clarion Biociências LTDA.

(72) Inventor(es): Gladstone Santos de Souza

(57) Resumo: PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE FORMULAÇÃO, INJETÁVEL, POUR-ON E ORAL A BASE DE UM REGULADOR DE CRESCIMENTO DE LARVAS DE INSETOS E ÁCAROS DO GRUPO DIACILHIDRAZINAS PARA CONTROLE E PREVENÇÃO DE ENDO E ECTOPARASITAS EM ANIMAIS que tem como ingredientes ativos, em porcentagens específicas, uma formulação para uso veterinário que contenha metoxifenoside tebufenoside, cromafenozone, halofenozone ou combinado ou não com Fluazuron, combinado ou não com vermífugo a base de Ivermectina, Abamectina, Doramectina, e Eprinomectina e Milbemicina. Também relaciona ao uso destes componentes na produção de medicamentos veterinários, na forma farmacêutica solução ou suspensão e administrado pela via injetável, pour-on ou oral, salientando que sua finalidade básica é controlar ecto e endoparasitas em animais. Tem como solventes e excipientes os seguintes produtos; Solventes: 2-Pirrolidona N-metil-pirrolidona, dimetilacetamida, dimetilformamida, dimetilsulfóxido capril pirrolidone, lauril pirrolidone; Co-solventes: propileno glicol polietileno glicol, oleato de etila, éster de ácido cáprico, benzoato de benzila, polissorbato, miristato de isopropila, álcool isopropílico glicerol formol, etanol e água; Excipientes: etil celulose, talco, lactose, magnésio estearato, dióxido de silicone, gelatina, ácido esteárico e metilcelulose; Óleos fixos: óleo de sésamo, óleo de algodão, óleo de milho, óleo de coco, óleo de carnaúba, óleo de mamona e óleo de neem; Conservantes e estabilizantes; álcool benzílico, formaldeído sódio sulfoxilado, galato de propila, butil galato butóxido de piperolina, butilhidróxitolueno, nipagim, nipazol e butilhidróxianizole.



PI1003278-9

**“PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE FORMULAÇÃO, INJETÁVEL,
POUR-ON E ORAL A BASE DE UM REGULADOR DE
CRESCIMENTO DE LARVAS DE INSETOS E ÁCAROS DO GRUPO
DIACILHIDRAZINAS PARA CONTROLE E PREVENÇÃO DE ENDO
E ECTOPARASITAS EM ANIMAIS”**

Trata o presente relatório descritivo da patente de invenção de um inédito processo de fabricação de formulação injetável, pour-on e oral a base de um regulador de crescimento de larvas de insetos e ácaros da família diacilhidrazinas podendo estar associado a avermectinas e/ou milbemicinas e/ou fluazuron, para o controle e prevenção de endo e ectoparasitas em animais. As formulações contendo diacilhidrazinas isolada ou associada são de concepção inovadora e dotadas de importantes melhoramentos tecnológicos e funcionais, segundo os mais modernos conceitos de produto desenvolvido para a medicina veterinária. As formulações estão de acordo com normas e especificações exigidas, revestindo-se de características próprias e dotadas com requisitos fundamentais de novidade e atividade inventiva, fazendo resultar uma série de reais e extraordinárias vantagens técnicas, práticas e econômicas.

Existe, atualmente no mercado, uma dificuldade crescente na ação de síntese ou isolamento de novos ativos que possuam função terapêutica e que tenham efeitos colaterais mínimos ou toleráveis para o tratamento de doenças que acometem os animais domésticos. Os principais ingredientes ativos disponíveis para o mercado veterinário mostram uma atividade específica contra determinado grupo de parasitos. Aquelas moléculas que apresentam dupla ação contra endo e ectoparasitas, acabam tendo sua performance comprometida contra um ou outro parasito, o que implica numa sobreposição de tratamentos que acarretam na

elevação dos custos de produção, diminuição da produtividade em função do estresse da movimentação dos animais, principalmente animais de rebanho, e elevação do número de resíduos, em forma de ativos, excipientes e veículos nos produtos de origem animal, que os
 5 quais, em maior ou menor grau, afetam diretamente o ser humano o qual esta no topo da cadeia alimentar.

ESTADO DA TÉCNICA

Como é do conhecimento dos técnicos no assunto, os principais parasitos internos (endoparasitas) são:
 10 *Haemonchus placei*, *Ostertagia ostertagi*, *Trichostrongylus axei*, *Cooperia oncophora*, *Cooperia punctata*, *Cooperia surnabada*, *Cooperia spp*, *Oesophagostomum radiatum*, *Bunostomum phlebotomum* e *Dictyocaulus viviparus*. Os principais parasitos externos (ectoparasitas) são os carrapatos da família *Ixodidae* dos
 15 seguintes gêneros: *Boophilus*, *Amblyomma*, *Dermacentor*, *Ixodes* e *Haemaphysalis*; os carrapatos da família *Argasidae* dos seguintes gêneros: *Argas*, *Ornithodoros* e *Otobius*; Berne: *Dermatobia hominis*; Bicheira: *Cochliomyia hominivorax*, pulga: *Ctenocephalides spp*, e a Mosca-dos-chifres: *Haematobia irritans*.

20 Sendo assim em vez de procurar o desenvolvimento de novos princípios ativos, que demandariam exaustivas pesquisas durante anos, foi preferível investir no desenvolvimento de moléculas existentes que possam ser utilizadas em novas aplicações de forma isolada ou por meio de associações de
 25 moléculas de grupos químicos diferentes, cada uma com sua alta eficiência para determinado grupo de parasitos e que quando associadas em um mesmo produto, possam controlar um maior número de endo e ectoparasitas com um menor número de tratamentos, reduzindo assim os custos de produção, níveis de

resíduos, nos produtos de origem animal, e fundamentalmente, o aumento da produtividade de gêneros de origem animal.

Essas moléculas possuem níveis de solubilidade e estabilidade diferentes entre si, que requerem um elevado grau de conhecimento de formulação e um elevado investimento na busca dos solventes, co-solventes, excipientes, conservantes e estabilizantes necessários para que o produto formulado permaneça estável, não possua efeitos colaterais indesejáveis para os animais, que são objeto do tratamento, nem para o homem que realiza a aplicação do produto ou num segundo momento, se alimentar de produtos de origem animal, oriundos de animais tratados. Outro item de extrema importância é que o produto em si e os dejetos de animais tratados venham a contaminar o meio ambiente ou causar danos a espécies que não são alvo do tratamento.

Em vista disso, ao longo do tempo foram procedidos estudos visando eliminar esses problemas e, como resultado, foram desenvolvidas formulações que podem ser administradas aos animais pelas vias injetável, pour-on e oral. Os produtos da família *diacilhidrazinas* não possuem nenhum registro de uso veterinário até a presente data, quer seja individual ou associado.

Um dos objetivos da presente patente é prover uma formulação para uso veterinário que contenha metoxifenoside, tebufenoside, cromafenozide, halofenozide ou combinado ou não com *Fluazuron*, combinado ou não com vermífugo a base de *Ivermectina*, *Abamectina*, *Doramectina*, e *Eprinomectina* e *Milbemicina*. Também, relaciona ao uso destes componentes na produção de medicamentos veterinários, na forma farmacêutica solução ou suspensão e administrado pela via injetável, pour-on ou oral, salientando que sua

finalidade básica é controlar ecto e endoparasitas em animais.

Outro objetivo da presente patente é alcançado na medida em que a formulação tem por finalidade o combate, controle e prevenção de infestações pelos principais ecto e
5 endoparasitas que acometem os animais.

No contexto da presente patente de invenção, os ingredientes ativos acima citados, terão como solventes e excipientes os seguintes produtos:

Solventes: 2-pirrolidona, N-metil-pirrolidona,
10 dimetilacetamida, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, capril pirrolidone, lauril pirrolidone.

Co-solventes: propileno glicol, polietileno glicol, oleato de etila, éster de ácido cáprico, benzoato de benzila, polissorbato, miristato de isopropila, álcool isopropílico, glicerol formol,
15 etanol e água.

Excipientes: etil celulose, talco, lactose, magnésio estearato, dióxido de silicone, gelatina, ácido esteárico e metilcelulose.

Óleos fixos: óleo de sésamo, óleo de algodão,
20 óleo de soja, óleo de milho, óleo de coco, óleo de carnaúba, óleo de mamona e óleo de neem.

Conservantes e estabilizantes: álcool benzílico, fomaldeído sódio sulfoxilado, galato de propila, butil galato, butóxido de piperonila, butilhidróxitolueno, nipagim, nipazol e
25 butilhidróxianizole.

O produto em questão possui como ingrediente ativo moléculas do grupo das Diacilhidrazinas, representadas pelos seguintes produtos: metoxifenoside, tebufenoside, cromafenozide, halofenozide em concentração entre 0,5% a 50%. Podendo ser

formulado isoladamente em formas farmacêuticas estáveis ou possuir entre si as seguintes combinações:

1. *Benzoil fenil/aril* uréias. Representados pelos seguintes produtos: *Fluazuron* compreendendo a concentração entre
5 1% a 25%.

2. *Avermectinas*. Representados pelos seguintes produtos: *Abamectina*, *Ivermectina*, *Eprinomectina* e *Doramectina*, compreendendo concentração entre 1% a 12%.

3. *Milbemicinas* compreendendo
10 concentração entre 1% a 12%.

4. *Solventes*. Representados pelos seguintes produtos: 2-pirrolidona, N-metil-pirrolidona, dimetilacetamida, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, capril pirrolidone, lauril pirrolidone, compreendendo concentrações que podem variar de
15 1 a 99%*m/v* isolados ou combinados entre si em quaisquer proporções.

5. *Co-solventes*. Representados pelos seguintes produtos: propileno glicol, polietileno glicol, oleato de etila, éster de ácido cáprico, benzoato de benzila, polissorbato, miristato de
20 isopropila, álcool isopropílico, glicerol formol, etanol e água, compreendendo concentrações que podem variar de 1 a 99%*m/v* isolados ou combinados entre si em quaisquer proporções.

6. *Excipientes*. Representados pelos seguintes produtos: metilcelulose, etilcelulose, propilcelulose, talco, lactose, magnésio estearato, dióxido de silicone, gelatina e ácido
25 esteárico, compreendendo concentrações que podem variar de 0,01 a 5%*m/v* isolados ou combinados entre si em quaisquer proporções.

7. *Óleos fixos*. Representados pelos seguintes produtos: óleo de sésamo, óleo de algodão, óleo de soja,

óleo de milho, óleo de coco, óleo de carnaúba, óleo de mamona, óleo de oliva, óleo de canola, óleo de girassol e óleo de neem, compreendendo concentrações que podem variar de 1 a 99%*m/v* isolados ou combinados entre si em quaisquer proporções.

5 8. Conservantes e estabilizantes.

Representados pelos seguintes produtos: álcool benzílico, formaldeído sódico sulfoxilado, galato de propila, butil galato, butóxido de piperonila, butilhidróxitolueno, nipagim, nipazol e butilhidróxianizole, compreendendo concentrações que podem variar de 0,001 a 3% m/v isolados ou combinados entre si em quaisquer proporções.

9. Ajustadores de pH. Representados pelos seguintes produtos: Ácido clorídrico, Hidróxido de sódio, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina em quantidades suficientes para estabilizar o produto e acordo com o pKa de cada ativo, levando em conta a dissociação ácida ou alcalina.

A combinação das moléculas do grupo Diacilhidrazinas com os ativos do item 1, 2 e 3 elevam o espectro de ação e melhoram a performance do produto final deixando-o numa condição de eficácia superior contra endo e ectoparasitas do que o uso de qualquer uma das substâncias descritas nos itens 1, 2 e 3 isoladamente.

Os intervalos de doses terapêuticas de cada formulação levarão em conta o peso corporal, espécie destinada e o parasito alvo. As vias utilizadas serão a via injetável compreendida como intramuscular, intramuscular profunda, subcutânea, endovenosa e subcutânea auricular, via pour-on compreendida por perfusão transdérmica e pela via oral.

Para cada 1.000mL do produto o processo de fabricação se realiza da seguinte forma:

1º. Em um reator de material inerte ao solvente com a agitação e tipo de hélice apropriados ou por turbilhonamento de gases, ou por rotação por tombamento ou giro em eixo fixo deverá ser adicionado um ou mais solventes descritos no item 4 ou um ou mais óleos fixos descritos no item 7.

2º. Em seguida aumentar a agitação e adicionar o produto do grupo Diacilhidrazinas até a completa solubilização. Podendo ser adicionado co-solventes descritos no item 5.

3º. Sob constante agitação adicionar os conservantes específicos para cada formulação que estão descritos no item 8 e aguardar até completa homogeneização.

4º. Averiguar o pH e caso necessário fazer o seu ajuste com os produtos descritos no item 9.

5º. Completar o volume com a quantidade suficiente para 1000mL com os produtos descritos nos itens 4, 5, 6 e 7 e liberar o produto para o envase.

6º. No caso de associação do Diacilhidrazinas com o item 1, esse item deverá ser solubilizado por produtos descritos no item 4.

7º. No caso de associação do Diacilhidrazinas com o item 2 ou o item 3, esse item deverá ser solubilizado por produtos descritos no item 4 e 5.

8º. No caso de associação do Diacilhidrazinas com o item 1 mais o 2 ou o item 3, esses itens deverão ser solubilizado por produtos descritos no item 4, 5 e/ou 7.

9º. No caso das formulações estéreis o processo deverá ser realizado em área estéril ou o produto deverá ser esterilizado por radiação gama.

Até a presente data não se tem conhecimento de nenhum produto de uso veterinário a base de regulador de crescimento de larvas de insetos e ácaros da família *diacilhidrazinas* associado ou não a inibidor de desenvolvimento de insetos e ácaros do grupo *benzoilfenil(acil)uréia*, associado ou não a *avermectinas* ou *milbemicinas* para o controle e prevenção de endo e ectoparasitas em animais domésticos, que reúna conjuntamente, todas as características construtivas e funcionais acima relatadas, e que diretamente ou indiretamente, é ou foi tão efetivo quanto a formulação objeto da presente patente.

Tendo sido descrita e ilustrada a presente invenção, é para ser compreendido que a mesma pode sofrer inúmeras modificações e variações em sua forma de realização, desde que tais modificações e variações não se afastem a partir do espírito e escopo da invenção, tal como definidos nas reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1 – “FORMULAÇÃO, INJETÁVEL, POUR-ON
E ORAL A BASE DE UM REGULADOR DE CRESCIMENTO DE
LARVAS DE INSETOS E ÁCAROS DO GRUPO
5 DIACILHIDRAZINAS PARA CONTROLE E PREVENÇÃO DE ENDO
E ECTOPARASITAS EM ANIMAIS” caracterizada pelo fato de

possuir como ingrediente ativo moléculas do grupo das
Diacilhidrazinas, representadas pelos seguintes produtos:
metoxifenoside, tebufenoside, cromafenozide, halofenczide em
10 concentração entre 0,5% a 50%, podendo ser formulado isoladamente
em formas farmacêuticas estáveis ou possuir entre si as seguintes
combinações:

1. *Benzoil fenil/aril* uréias. Representados pelos
seguintes produtos: *Fluazuron* compreendendo a concentração entre
15 1% a 25%.

2. *Avermectinas*. Representados pelos
seguintes produtos: *Abamectina*, *Ivermectina*, *Eprinomectina* e
Doramectina, compreendendo concentração entre 1% a 12%.

3. *Milbemicinas* compreendendo
20 concentração entre 1% a 12%.

4. *Solventes*. Representados pelos
seguintes produtos: 2-pirrolidona, N-metil-pirrolidona,
dimetilacetamida, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, capril pirrolidone,
lauril pirrolidone, compreendendo concentrações que podem variar de
25 1 a 99%*m/v* isolados ou combinados entre si em quaisquer
proporções.

5. *Co-solventes*. Representados pelos
seguintes produtos: propileno glicol, polietileno glicol, oleato de etila,
éster de ácido cáprico, benzoato de benzila, polissorbato, miristato de

isopropila, álcool isopropílico, glicerol formol, etanol e água, compreendendo concentrações que podem variar de 1 a 99%*m/v* isolados ou combinados entre si em quaisquer proporções.

6. Excipientes. Representados pelos
5 seguintes produtos: metilcelulose, etilcelulose, propilcelulose, talco, lactose, magnésio estearato, dióxido de silicone, gelatina e ácido esteárico, compreendendo concentrações que podem variar de 0,01 a 5%*m/v* isolados ou combinados entre si em quaisquer proporções.

7. Óleos fixos. Representados pelos
10 seguintes produtos: óleo de sésamo, óleo de algodão, óleo de soja, óleo de milho, óleo de coco, óleo de carnaúba, óleo de mamona, óleo de oliva, óleo de canola, óleo de girassol e óleo de neem, compreendendo concentrações que podem variar de 1 a 99%*m/v* isolados ou combinados entre si em quaisquer proporções.

15 8. Conservantes e estabilizantes. Representados pelos seguintes produtos: álcool benzílico, fomaldeído sódio sulfoxilado, galato de propila, butil galato, butóxido de piperonila, butilhidróxitolueno, nipagim, nipazol e butilhidróxianizole, compreendendo concentrações que podem variar de 0,001 a 3%*m/v*
20 isolados ou combinados entre si em quaisquer proporções.

9. Ajustadores de pH. Representados pelos
seguintes produtos: Ácido clorídrico, Hidróxido de sódio, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina em quantidades
suficientes para estabilizar o produto e acordo com o *pKa* de cada
25 ativo, levando em conta a dissociação ácida ou alcalina.

A combinação das moléculas do grupo Diacilhidrazinas com os ativos do item 1, 2 e 3 elevam o espectro de ação e melhoram a performance do produto final deixando-o numa condição de eficácia superior contra endo e ectoparasitas do que o

uso de qualquer uma das substâncias descritas nos itens 1, 2 e 3 isoladamente.

2 – “PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE FORMULAÇÃO, INJETÁVEL, POUR-ON E ORAL A BASE DE UM REGULADOR DE CRESCIMENTO DE LARVAS DE INSETOS E ÁCAROS DO GRUPO DIACILHIDRAZINAS PARA CONTROLE E

PREVENÇÃO DE ENDO E ECTOPARASITAS EM ANIMAIS”
caracterizada pelo fato de para cada 1.000mL do produto o processo de fabricação se realiza da seguinte forma:

10 1º. Em um reator de material inerte ao solvente com a agitação e tipo de hélice apropriados ou por turbilhonamento de gases, ou por rotação por tombamento ou giro em eixo fixo deverá ser adicionado um ou mais solventes descritos no item 4 ou um ou mais óleos fixos descritos no item 7º.

15 2º. Em seguida aumentar a agitação e adicionar o produto do grupo Diacilhidrazinas até a completa solubilização. Podendo ser adicionado co-solventes descritos no item 5º.

20 3º. Sob constante agitação adicionar os conservantes específicos para cada formulação que estão descritos no item 8º e aguardar até completa homogeneização.

 4º. Averiguar o pH e caso necessário fazer o seu ajuste com os produtos descritos no item 9º.

25 5º. Completar o volume com a quantidade suficiente para 1000mL com os produtos descritos nos itens 4º, 5º, 6º e 7º e liberar o produto para o envase.

 6º. No caso de associação do Diacilhidrazinas com o item 1º, esse item deverá ser solubilizado por produtos descritos no item 4º.

7º. No caso de associação do Diacilhidrazinas com o item 2º ou o item 3º, esse item deverá ser solubilizado por produtos descritos no item 4º e 5º.

8º. No caso de associação do Diacilhidrazinas com o item 1º mais o 2º ou o item 3º, esses itens deverão ser solubilizado por produtos descritos no item 4º, 5º e/ou 7º.

3 - "MOLÉCULAS DO GRUPO DIACILHIDRAZINAS ASSOCIADAS A FLUAZURON PARA FORMULAÇÃO DE PRODUTOS DE USO VETERINÁRIO PELA VIA INJETÁVEL, POUR-ON E ORAL", caracterizada por resultar da associação de qualquer substância do grupo da diazilhidrazinas com fluazuron em formulação de produtos de uso veterinário administrado pela via injetável, pour-on e oral;

4 - "MOLÉCULAS DO GRUPO DIACILHIDRAZINAS ASSOCIADAS A AVERMECTINAS OU MILBEMICINAS PARA FORMULAÇÃO DE PRODUTOS DE USO VETERINÁRIO PELA VIA INJETÁVEL, POUR-ON E ORAL", caracterizada por resultar da associação de qualquer substância do grupo da diazilhidrazinas com qualquer substância do grupo das avermectinas ou milbemicinas em formulação de produtos de uso veterinário administrado pela via injetável, pour-on e oral;

5 - "DIACILHIDRAZINAS ASSOCIADAS A FLUAZURON, AVERMECTINAS OU MILBEMICINAS PARA FORMULAÇÃO DE PRODUTOS DE USO VETERINÁRIO PELA VIA INJETÁVEL, POUR-ON E ORAL", caracterizada por resultar da associação de qualquer substância do grupo da diazilhidrazinas com qualquer substância do grupo das avermectinas ou milbemicinas e fluazuron em formulação de produtos de uso veterinário administrado pela via injetável, pour-on e oral.

RESUMO

“PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE FORMULAÇÃO, INJETÁVEL, POUR-ON E ORAL A BASE DE UM REGULADOR DE CRESCIMENTO DE LARVAS DE INSETOS E ÁCAROS DO GRUPO DIACILHIDRAZINAS PARA CONTROLE E PREVENÇÃO DE ENDO E ECTOPARASITAS EM ANIMAIS” que tem como ingredientes ativos, em porcentagens específicas, uma formulação para uso veterinário que contenha metoxifenoside, tebufenoside, cromafenozide, halofenozide ou combinado ou não com *Fluazuron*, combinado ou não com vermífugo a base de *Ivermectina*, *Abamectina*, *Doramectina*, e *Eprinomectina* e *Milbemicina*. Também relaciona ao uso destes componentes na produção de medicamentos veterinários, na forma farmacêutica solução ou suspensão e administração pela via injetável, pour-on ou oral, salientando que sua finalidade básica é controlar ecto e endoparasitas em animais. Tem como solventes e excipientes os seguintes produtos: Solventes: 2-pirrolidona, N-metil-pirrolidona, dimetilacetamida, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, capril pirrolidone, lauril pirrolidone; Co-solventes: propileno glicol, polietileno glicol, oleato de etila, éster de ácido cáprico, benzoato de benzila, polissorbato, miristato de isopropila, álcool isopropílico, glicerol formol, etanol e água; Excipientes: etil celulose, talco, lactose, magnésio estearato, dióxido de silicone, gelatina, ácido esteárico e metilcelulose; Óleos fixos: óleo de sésamo, óleo de algodão, óleo de soja, óleo de milho, óleo de coco, óleo de carnaúba, óleo de mamona e óleo de neem; Conservantes e estabilizantes: álcool benzílico, formaldeído sódio sulfoxilado, galato de propila, butil galato, butóxido de piperonila, butilhidróxitolueno, nipagim, nipazol e butilhidróxianizole.