



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

(21) **PI 1001593-0 A2**

(22) Data de Depósito: 12/05/2010
(43) Data da Publicação: 03/01/2012
(RPI 2139)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 9/08

A61K 31/7048

A61P 33/00

(54) Título: PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE FORMULAÇÃO INJETÁVEL A BASE DE EPRINOMECTINA 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 A BASE DE EPRINOMECTINA PARA CONTROLE E PREVENÇÃO DE ENDO E ECTOPARASITAS EM ANIMAIS que tem como ingrediente ativo, em porcentagens específicas, uma formulação para uso veterinário que contenha eprinomectina combinado ou não com Fluzuron e/ou diflubenzuron. Também, relaciona ao uso destes componentes na produção de medicamentos veterinários, na forma farmacêutica solução, suspensão, micro-suspensão, nano formulação e emulsão e administrado pela via injetável, 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, lplGO, 1p300, migliol 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, gaiato de propila, butil galato, butóxido de piperonila, butilhidróxitolueno, nipagim, nipazol e butilhidróxianizole.

**“PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE FORMULAÇÃO INJETÁVEL A
BASE DE EPRINOMECTINA PARA CONTROLE E PREVENÇÃO DE
ENDO E ECTOPARASITAS EM ANIMAIS”**

Trata o presente relatório descritivo da patente
5 de invenção de um inédito processo de fabricação de formulação
injetável a base de eprinomectina associada ou não a um regulador
de crescimento de larvas de insetos e ácaros da família dos
benzoilfenilureias, para o controle e prevenção de endo e
ectoparasitas em animais. As formulações injetáveis contendo
10 eprinomectina isolada ou associada são de concepção inovadora e
dotadas de importantes melhoramentos tecnológicos e funcionais,
segundo os mais modernos conceitos de produtos desenvolvidos para
a medicina veterinária. As formulações estão de acordo com normas e
especificações exigidas, revestindo-se de características próprias e
15 dotadas com requisitos fundamentais de novidade e atividade
inventiva, fazendo resultar uma série de reais e extraordinárias
vantagens técnicas, práticas e econômicas, principalmente por se
tratar de um composto injetável de ação prolongada em comparação a
única formulação registrada de eprinomectina a qual é de uso externo,
20 pour-on. Existem relatos de trabalhos com produtos não registrados a
base de eprinomectina injetável na concentração de 1% m/v.

Existe, atualmente no mercado, uma
dificuldade crescente na ação de síntese ou isolamento de novos
ativos que possuam função terapêutica e que tenham efeitos
25 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 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: *Haemonchus placei*, *Ostertagia ostertagi*, *Trichostrongylus axei*, *Cooperia oncophora*, *Cooperia punctata*, *Cooperia sumabada*, *Cooperia spp*, *Oesophagostomum radiatum*, *Bunostomum phlebotomum* e *Dictyocaulus viviparous*. Os principais parasitos externos (ectoparasitas) são os carrapatos da família *Ixodidae* dos 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*.

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 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.

5 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
10 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
15 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
20 resultado, foram desenvolvidas formulações que possam ser administrada pela via injetável com ação prolongada. A eprinomectina não possui nenhum registro de uso veterinário administrado pela via injetável até a presente data, quer seja individual ou associado.

 Um dos objetivos da presente patente é prover
25 uma formulação para uso veterinário que contenha eprinomectina combinado ou não com *Fluazuron* e/ou *Diflubenzuron*. Também, relaciona ao uso destes componentes na produção de medicamentos veterinários, na forma farmacêutica solução, suspensão, micro suspensão, nano formulação, emulsão e administrado pela via

injetável, 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 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, 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, fomaldeído sódio sulfoxilado, galato de propila, butil galato, butóxido de piperonila, butilhidróxitolueno, nipagim, nipazol e butilhidróxianizole.

O produto em questão possui como ingrediente ativo a eprinomectina molécula do grupo das Avermectinas em concentrações maiores que 1%, 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* e *Diflubenzuron* compreendendo a
5 concentração entre 1% a 25%.

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

3. 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,
15 compreendendo concentrações que podem variar de 1 a 99% m/v isolados ou combinados entre si em quaisquer proporções.

4. Excipientes, representados pelos 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
20 5% m/v isolados ou combinados entre si em quaisquer proporções.

5. 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
25 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.

6. 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* isolados ou combinados entre si em quaisquer proporções.

5 7. 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.

10 A combinação da molécula eprinomectina com os ativos do item 1 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 isoladamente.

15 Os intervalos de doses terapêuticas de cada formulação levarão em conta o peso corporal, espécie destinada e o parasito alvo. A via utilizada será a via injetável compreendida como intramuscular, intramuscular profunda, subcutânea, endovenosa e subcutânea.

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

25 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 2 ou um ou mais óleos fixos descritos no item 5.

2º. Em seguida aumentar a agitação e adicionar a eprinomectina até a completa solubilização, podendo ser adicionado co-solventes descritos no item 3.

3°. Sob constante agitação adicionar os conservantes específicos para cada formulação que estão descritos no item 6 e aguardar até completa homogeneização.

4°. Averiguar o pH e caso necessário fazer o seu ajuste com os produtos descritos no item 7.

5°. Completar o volume com a quantidade suficiente para 1000mL com os produtos descritos nos itens 2, 3, 4 e 5 e liberar o produto para o envase.

6°. No caso de associação da eprinomectina com o item 1, esse item deverá ser solubilizado por produtos descritos no item 2.

7°. No caso das formulações estéreis o processo deverá ser realizado em área estéril ou o produto deverá ser esterilizado por filtração antes do envase ou radiação gama após o envase.

Até a presente data não se tem conhecimento de nenhum produto de uso veterinário de uso injetável a base de eprinomectina associado ou não a inibidor de desenvolvimento de insetos e ácaros do grupo *benzoilfenil(acil)uréia* 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 A BASE DE EPRINOMECTINA PARA CONTROLE E PREVENÇÃO DE ENDO E ECTOPARASITAS EM ANIMAIS” caracterizada pelo fato de possuir

5 como ingrediente ativo a molécula eprinomectina do grupo da Avermectina, em concentração superiores a 1%, podendo ser formulado isoladamente em formas farmacêuticas estáveis ou possuir entre si as seguintes combinações:

1. *Benzoil fenil/aril* uréias, representados pelos
10 seguintes produtos: *Fluazuron* e *Diflubenzuron* compreendendo a concentração entre 1% a 25%.

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

3. 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, Ip100, Ip300, migliol etanol e água, compreendendo concentrações que podem variar de 1 a 99%*m/v* isolados ou combinados entre si em quaisquer proporções.

4. Excipientes, representados pelos seguintes produtos: metilcelulose, etilcelulose, propilcelulose, talco,
25 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.

5. 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 6. Conservantes e estabilizantes, representados pelos seguintes produtos: álcool benzílico, formaldeído, 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
10 isolados ou combinados entre si em quaisquer proporções.

7. 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 da molécula eprinomectina com os ativos do item 1 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 isoladamente.

2 – “PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE FORMULAÇÃO INJETÁVEL A BASE DE EPRINOMECTINA PARA CONTROLE E PREVENÇÃO DE ENDO E ECTOPARASITAS EM ANIMAIS” caracterizado pelo fato de 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 2 ou um ou mais óleos fixos descritos no item 5º.

2º. Em seguida aumentar a agitação e adicionar a eprinomectina até a completa solubilização. Podendo ser adicionado co-solventes descritos no item 3º.

5 3º. Sob constante agitação adicionar os conservantes específicos para cada formulação que estão descritos no item 6º e aguardar até completa homogeneização.

4º. Averiguar o pH e caso necessário fazer o seu ajuste com os produtos descritos no item 7º.

10 5º. Completar o volume com a quantidade suficiente para 1000mL com os produtos descritos nos itens 2º, 3º, 4º e 5º e liberar o produto para o envase.

15 6º. No caso de associação da eprinomectina com o item 1º, esse item deverá ser solubilizado por produtos descritos no item 2º.

3 - “EPRINOMECTINA ASSOCIADA A DIFLUBENZURON PARA FORMULAÇÃO DE PRODUTOS DE USO VETERINÁRIO PELA VIA INJETÁVEL”, caracterizada por resultar da associação da eprinomectina com diflubenzuron em formulação de produtos de uso veterinário administrado pela via injetável;

20

4 - “EPRINOMECTINA ASSOCIADA A FLUAZURON PARA FORMULAÇÃO DE PRODUTOS DE USO VETERINÁRIO PELA VIA INJETÁVEL”, caracterizada por resultar da associação da eprinomectina com fluazuron em formulação de produtos de uso veterinário administrado pela via injetável;

25

RESUMO**“PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE FORMULAÇÃO INJETÁVEL A BASE DE EPRINOMECTINA PARA CONTROLE E PREVENÇÃO DE ENDO E ECTOPARASITAS EM ANIMAIS”** que

5 tem como ingrediente ativo, em porcentagens específicas, uma formulação para uso veterinário que contenha eprinomectina combinado ou não com *Fluazuron e/ou diflubenzuron*. Também, relaciona ao uso destes componentes na produção de medicamentos veterinários, na forma farmacêutica solução, suspensão, micro-

10 suspensão, nano formulação e emulsão e administrado pela via injetável, salientando que sua finalidade básica é controlar ecto e endoparasitas em animais. Tem como como solventes e excipientes os seguintes produtos: Solventes: 2-pirrolidona, N-metil-pirrolidona, dimetilacetamida, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, capril pirrolidone,

15 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, Ip100, Ip300, migliol e água; Excipientes: etil celulose, talco, lactose, magnésio estearato, dióxido de silicone, gelatina, ácido

20 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:

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