



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0608287-4 B1



(22) Data do Depósito: 27/02/2006

(45) Data de Concessão: 24/03/2020

(54) Título: COMPOSIÇÃO ENDOPARASITICIDA, E USO DE EMODEPSÍDEO E PRAZIQUANTEL OU EPSIPRANTEL

(51) Int.Cl.: A61K 47/22; A61K 38/15; A61K 31/5513; A61K 31/495; A61K 9/00; (...).

(30) Prioridade Unionista: 11/03/2005 DE 10 2005 011 779.1.

(73) Titular(es): BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH.

(72) Inventor(es): VENKATA-RANGARAO KANIKANTI; MICHAEL TRÄUBEL.

(86) Pedido PCT: PCT EP2006001759 de 27/02/2006

(87) Publicação PCT: WO 2006/094664 de 14/09/2006

(85) Data do Início da Fase Nacional: 10/09/2007

(57) Resumo: AGENTE ENDOPARASITICIDA. A presente invenção refere-se a agentes aplicáveis externamente, contendo emodepsídeos e praziquantel ou pesiprantel assim como 1,2-isopropilidenoglicerol, sua preparação e seu emprego para o combate de endoparasitas.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "COMPOSIÇÃO ENDOPARASITICIDA, E USO DE EMODEPSÍDEO E PRAZIQUANTEL OU EPSIPRANTEL".

[001] A presente invenção se refere a um agente de aplicação externa contendo emodepsídeo e Praziquantel ou epsiprantel, assim como 1,2-isopropilidenoglicerol, sua preparação e seu emprego no combate a endoparasitas.

[002] A substância-ativa anti-helmíntica Praziquantel (US 4,001,411) e a substância-ativa estruturalmente relacionada epsiprantel (US 4,661,489) são comumente oralmente administradas, vide por exemplo DE-A- 199 41 024, WO 98/03157, US 2002/0081292 A1 e WO 97/25976. Na aplicação tópica de endoparasitídeos, a substância-ativa deve penetrar através da pele na circulação sangüínea para atingir os endoparasitas em questão. Já que praziquantel e epsiprantel são pouco apropriados para aplicação transdérmica, nessas substâncias-ativas a forma de aplicação transdérmica tópica não é usual devido às dificuldades esperadas. Um agente para tratamento dérmico de doenças parasitárias com Praziquantel é descrito no EP-A-267 404. O emprego desse agente, entretanto, é limitado a gatos, nos quais uma aplicação transdérmica eficaz é, em regra, essencialmente mais fácil de se conseguir do que por exemplo em cães.

[003] O WO 01/60380 (Phoenix Scientific, Inc.) divulga formulações parasitídeos para injeção ou para emprego pour-on que podem conter um solvente pirrolidona, um outro solvente e um composto parasitídeo. Na lista de substâncias-ativas alcançáveis/obteníveis, entre outros, também é mencionado Praziquantel.

[004] O EP-A 1 308 163 (Wyeth) divulga um agente endoparasitídeo na forma de gel que contém moxidectina, Praziquantel, álcool benzílico, etanol, dióxido de silício coloidal, um agente tensoativo e um óleo.

[005] O WO 95/23590 (Laboratórios Bomac) divulga um processo complicado para preparação de agentes anti-helmínticos para aplicação dérmica. Os agentes ativos contêm um veículo, um emulsificante, um óleo e um diluente. Como substâncias ativas interessam sobretudo benzimidazóis. Entre outros também são mencionadas lactonas macrocíclicas e Praziquan-tel.

[006] A SO 02/094288 descreve um medicamento para animais que contém um derivado de avermectina-oxima, particularmente selamectina, em combinação com Praziquantel. Também é aconselhada a aplicação tópica das respectivas formulações contendo um di(C₂₋₄-glicol)mono(C₁₋₄-alquil)éter e um solvente opcionalmente assimilável pela pele.

[007] O depsipeptídeo cíclico PF1022 e sua eficácia contra endoparasitas é conhecido do EP-A 382 173.

[008] Outros depsipeptídeos cíclicos e sua eficácia parasitocida são objeto dos EP-A 626 376; EP-A 626 375; EP-A 644 883.

[009] O depsipeptídeo emodepsídeo cíclico anti-helminticamente eficaz é conhecido do WO 93/19053.

[0010] Agentes endoparasitocidas contendo Praziquantel ou Epsiprantel e Depsipeptídeos cíclicos são descritos no EP 662 326.

[0011] Objeto da invenção do WO 96/38165 são agentes endoparasitocidas contendo avermectinas, ivermectina, milbemicina, em combinação com depsipeptídeos cíclicos, assim como opcionalmente Praziquantel ou epsiprantel.

[0012] Agentes para aplicação dérmica, que contêm os depsipeptídeos como por exemplo emodepsídeos, são descritos entre outros no WO 01/62268, assim como no pedido de patente WO 05/055973 da Requerente.

[0013] A extensão da eficácia e/ou duração da eficácia do agente previamente conhecido particularmente em determinados hospedeiros,

entretanto, não é totalmente satisfatória contra determinados organismos e/ou em baixas concentrações de emprego, em todos os locais de emprego.

[0014] Devido às diversas exigências quanto aos medicamentos modernos, por exemplo no que tange à extensão da eficácia (por exemplo concentração de plasma da substância ativa), duração da eficácia, espectro da eficácia, espectro de emprego, toxidez, combinação de substâncias-ativas, combinações com coadjuvantes de formulação e contra as possíveis ocorrências de resistências, o desenvolvimento de novos medicamentos não pode nunca ser considerado finalizado, e há constantemente uma alta necessidade de novos agentes, que pelo menos em aspectos parciais trazem vantagens perante os agentes conhecidos.

[0015] Para possibilitar em animais uma aplicação a mais simples possível do composto endoparasiticida ativo, além disso, é desejável colocar à disposição um agente externamente aplicável, sendo que a aplicação externa no quadro desse pedido de patente significa, em regra, aplicações sobre a pele ou o pêlo de animais.

[0016] Como é conhecida da literatura, moléculas com pesos moleculares > 1000 u são externamente piores de penetrar pela pele em aplicações tópicas. Particularmente peptídeos ou proteínas com grandes pesos moleculares (Cevc et al, Advanced Drug Delivery Reviews 18 (1996) 349-378; Bauer et al. Pharmazeutische Technologie, 1993, pág, 364, editora Thieme; Gurny et al. Dermal and Transdermal Drug Delivery, 1993, pág. 131, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft). A penetração em compostos endoparasiticidas ativos, entretanto é um pressuposto, já que eles devem ter eficácia contra endoparasitas, por exemplo no trato gastrointestinal.

[0017] Embora no estado da técnica tenha sido aconselhada a aplicação esporádica de Praziquantel ou depsipeptídeos cíclicos tópi-

cos, é do conhecimento do especialista que essas substâncias ativas aqui são pouco apropriadas, e as formulações conhecidas aqui não são totalmente satisfatórias, particularmente para os denominados vermes *purgantes*, como as trichuroideas *Trichuris vulpis* e/ou a tenia como a *Taenia canis*.

[0018] Encontrou-se então um agente endoparasiticida que em aplicações externas apresenta uma eficácia muito boa contra um amplo espectro de endoparasitas e ao mesmo tempo apresenta uma boa estabilidade.

[0019] Objetos da presente invenção são:

Agentes contendo como substâncias ativas

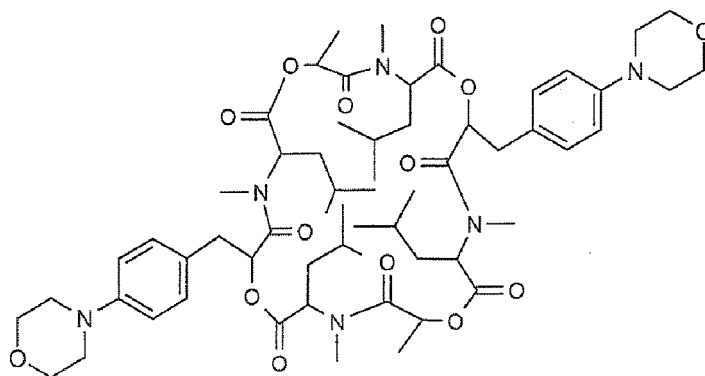
- Emodepsídeos assim como
- Praziquantel ou epsiprantel

e como solvente 1,2-isopropilidenoglicerol, sendo que o agente apresenta no máximo um teor de água de 1% em peso.

[0020] Além disso, é objeto da invenção um processo para preparação de um tal agente, no qual mistura-se as substâncias ativas com os solventes e opcionalmente outros coadjuvantes.

[0021] O emodepsídeo INN representa o composto com os nomes sistemáticos:

ciclo[(R)-lactoil-N-metil-1-leucil-(R)-3-(R-morfolinofenil)lactoil-N-metil-1-leucil-(R)-lactoil-N-metil-1-leucil-(R)-3-(p-morfolinofenil)lactoil-N-metil-1-leucil. Emodepsídeo é descrito na WO 93/19053 e tem a seguinte fórmula:



[0022] Praziquantel e epsiprantel são conhecidos há muito tempo como substâncias ativas contra endoparasitas (vide por exemplo US 4 661 489 para epsiprantel e US 4 001 411 para Praziquantel). Produtos contendo Praziquantel são, por exemplo, obteníveis no comércio sob a denominação Droncit®. No quadro dessa invenção é preferido o emprego de Praziquantel.

[0023] De acordo com a invenção tanto podem ser empregados estereoisômeros puros como também misturas de estereoisômeros. Desde que seja quimicamente possível, também é cogitável o emprego de sais farmaceuticamente ingeríveis. Além disso, também podem ser introduzidos pró-medicamentos das substâncias ativas, sendo que as próprias substâncias-ativas são liberadas deles após aplicação dos pró-medicamentos.

[0024] Os agentes ativos de acordo com a invenção são apropriados com toxicidade favorável para animais de sangue quente para o combate de endoparasitas patogênicos, que ocorrem em homens e na pecuária e na criação de animais, em animais úteis, animais de criação, animais de zoológico, animais de laboratório, e animais para hobby. Assim, eles são eficazes contra todos os estágios de desenvolvimento ou estágios individuais dos parasitas, bem como contra tipos resistentes e normalmente sensíveis. Através do combate dos endoparasitas patogênicos as doenças, os casos de morte, e a redução da capacidade, devem ser reduzidas (por exemplo, na produção de carne, leite, lã, peles, ovos, mel, etc), de modo que através do emprego das substâncias ativas é possível uma manutenção de animais mais econômica e mais simples. Dentre os endoparasitas patogênicos temos: os cestódios, os trematóides, os nematóides, os acantocéfalos:

[0025] Com Praziquantel ou epsiprantel são combatidos sobretudo os seguintes endoparasitas:

[0026] da ordem das Pseudophyllidea por exemplo: Diphylo-

bothrium spp., Spirometra spp., Schistocephalus spp., Schistocephalus spp., Ligula spp., Bothridium spp., Diphlogonoporus spp.

[0027] da ordem das Cyclophyllidea por exemplo: Mesocestoides spp., Anoplocephala spp., Paranoplocephala spp., Moniezia spp., Thysanosomus spp., Thysaniezia spp., Avitellina spp., Stilesia spp., Cittotaenia spp., Andrya 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., Diplopylilium spp.

[0028] da sub-classe das Monogenea por exemplo: Gyrodactylus spp., Dactylogyrus spp., Polystoma spp.

[0029] da subclasse das Digenea por exemplo: Diplostomum spp., Posthodiplostomum spp., Schistosomaspp., Trichobilharzia spp., Ornithobilharzia spp., Gigantobilharzia spp., Leucochloridium spp., Brachylaima spp., Echinostoma spp., Echinoparyphium spp., Echinochasmus spp., Hypoderaeum spp., Fasciola spp., Fasciolides spp., Fasciolopsis spp., Cycloelum spp., Typhlocoelum spp., Paramphistomum spp., Calicophoron spp., Cotylophoron spp., Gigantocotyle spp., Fiscoederius spp., Gastrothylacus spp., Notocotylus spp., Catatropis spp., Plagiorchis spp., Prothogonimus spp., Dicrocoelium spp., Eurytrema spp., Troglotrema spp., Paragonimus spp., Collyriclum spp., Nanophyetus spp., Opisthorchis spp., Clonorchis spp., Metorchis spp., Heterophyes spp., Metagonimus spp.,

[0030] Com Emodepsídeos são combatidos sobretudo os seguintes Endoparasitas:

[0031] da ordem da Enoplida por exemplo: Trichuris spp., Capillaria spp., Trichomosoides spp., Trichinella spp.

[0032] da ordem da Rhabditia por exemplo: Micronema spp., Strongyloides spp.

[0033] da ordem da Stronglyda por exemplo: Strongylus spp., Trio-

donatophorus spp., Oesophagodontus spp., Trichonema spp., Gyalocephalus spp., Cyliodropharynx spp., Poteriosomum spp., Cyclocercus spp., Cylicostephanus spp., Oesophagostomum spp., Chabertia spp., Stephanurus spp., Ancylostoma spp., Uncinaria spp., Bunostomum spp.

[0034] Globocephalus spp., Syngamus spp., Cyathostoma spp., Metastrongylus spp., Dictyocaulus spp., Muellerius spp., protosstrongylus spp., Neosstrongylus spp., Cystocaulus spp., Pneumosstrongylus spp., Spicocaulus spp., Elaphosstrongylus spp., Parelaphosstrongylus 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., Hyosstrongylus spp., Obeliscoides spp., Amidostomum spp., Ollulanus spp.

[0035] da ordem da Oxyurida por exemplo: Oxyuris spp., Enterobius spp., Passalurus spp., Syphacia spp., Aspiculuris spp., Heteracis spp.

[0036] da ordem da Ascaridia por exemplo: Ascaris spp., Toxascaris spp., Toxocara spp., Paraascaris spp., Anisakis spp., Ascaridia spp.

[0037] da ordem da Spirudida por exemplo: Gnathostoma spp., Physaloptera spp., Thelazia spp., Gongylonema spp., Habronema spp., Parabronema spp., Draschia spp., Dracunculus spp.,

[0038] da ordem da Filariida por exemplo: Stephanofilaria spp., Parafilaria spp., Setaria spp., Loa spp., dirofilaria spp., Litomosoides spp., Brugia spp., Wuchereria spp., Onchocerca spp.

[0039] da ordem da Gigantorhynchida por exemplo: Filicollis spp., Moniliformis spp., Macracanthorhynchus spp., Prosthenostrongylus spp.

[0040] No emprego de combinações apropriadas de substância ativa pode-se cobrir todo o espectro nos endoparasitas acima indicados. Particularmente preferido é o emprego dos agentes de acordo

com a invenção contra: *Toxocara cati*, *Toxascaris leonina*, *Ancylostoma tubaeforme*, *Dipylidium caninum*, *Taenia taeniaeformis* e *Echinococcus multilocularis*.

[0041] Pertencem aos mamíferos os animais úteis e animais de criação, como por exemplo bezerros, cavalos, carneiros, porcos, cabras, camelos, búfalos, asnos, coelhos, gamo de caça, veados, animais de pêlo, como por exemplo marta, chinchilla, ursos, aves, como por exemplo: galinhas, gansos, perús, patos, pavões.

[0042] Pertencem aos animais de laboratório e de ensaio ratos, ratazanas, porquinhos-da-Índia, hamsters, cães e gatos.

[0043] Pertencem aos animais para hobbys cães e gatos.

[0044] O emprego tanto pode ocorrer profilaticamente como também terapêuticamente.

[0045] Muito particularmente preferido é o emprego nos gatos.

[0046] Os agentes de acordo com a invenção são de preferência fluidos, por exemplo suspensões, emulsões, ou particularmente soluções. De acordo com a invenção como solventes são empregados 1,2-isopropilidenoglicerol, que pode ser empregado com outros solventes. Em tais misturas de solventes estão contidos de preferência pelo menos 60% em volume de 1,2 - isopropilidenoglicerol. Particularmente preferido é o emprego de 1,2-isopropilideno glicerol como solvente único.

[0047] Verificou-se surpreendentemente que tais agentes de acordo com a invenção contêm o solvente 1,2-isopropilidenoglicerol - de preferência em concentrações de pelo menos 60% em volume-, no emprego externo apresentam uma eficácia particularmente boa contra nematóides e cestóides, sem que seja necessário o emprego do denominado aumentador de penetração, como eles são comumente aconselhados no estado da técnica.

[0048] Como outros solventes nas misturas de solventes acima

mencionadas interessam solventes orgânicos farmacêuticamente compatíveis com um comportamento de solubilidade apropriado, por exemplo N-metil-2-pirrolidona (NMP).

[0049] Para minimizar o risco da hidrólise de 1,2-isopropilidenoglicerol e para aperfeiçoar visivelmente a estabilidade das formulações, é aconselhável manter o mínimo possível o teor de água do agente de acordo com a invenção, comumente o teor de água não deveria ser maior do que 1% em peso, de preferência não maior do que 0,5% em peso.

Um produto da hidrólise do 1,2-isopropilidenoglicerol é acetona, cuja concentração em medicamentos de acordo com as determinações internacionais deve ser tão baixa quanto possível. Além disso a acetona pode influenciar a absorção da substância ativa no corpo. A modificação dessas propriedades, por exemplo por hidrólise de 1,2-isopropilidenoglicerol durante o armazenamento, não é aceitável em um medicamento.

[0050] O teor de solventes do agente de acordo com a invenção é usualmente de 60 até 96% em peso, de preferência 70 até 96% em peso, particularmente preferido 80 até 90% em peso relativo ao peso total do agente pronto.

[0051] Pode ser vantajoso acrescentar os agentes de acordo com a invenção aos coadjuvantes usuais na medicina veterinária.

[0052] Coadjuvantes preferidos são, por exemplo, estabilizantes de oxidação como por exemplo butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT) e ácido ascórbico. Esses podem ser empregados em concentrações de 0,1 até 1% em peso, de preferência 0,3 até 0,7% em peso relativo ao peso total do agente pronto.

[0053] Outros coadjuvantes preferidos são estabilizadores, como por exemplo ácidos orgânicos, particularmente ácido láctico. Esses são empregados usualmente em quantidades de 1 até 5% em peso, de

preferência de 1 até 3% em peso relativo ao peso total do agente pronto.

[0054] Os agentes de acordo com a invenção também podem conter opcionalmente sinergistas ou outras substâncias ativas.

[0055] Preparados prontos para uso contêm as substâncias- ativas comumente em concentrações de 0,1 até 25% em peso, de preferência de 0,1 até 20% em peso, sendo que para concentrações de emodepsídeos de 0,5 até 5% em peso, particularmente 1 até 3% em peso, e para Praziquantel ou epsiprantel são preferidos 1 até 15% em peso, particularmente 5 até 10% em peso.

[0056] Os agentes ativos são preparados por misturação dos componentes nas respectivas quantidades em dispositivos apropriados, de preferência mistura-se até que uma solução clara surja.

[0057] Em geral mostrou-se vantajoso dosar os agentes de acordo com a invenção de tal modo que por emprego são aplicados cerca de 1 até cerca de 100 mg da respectiva substância ativa por kg de peso corporal. De preferência são empregados em emodepsídeos 1 até 20 mg, particularmente 1 até 10 mg de substância- ativa, cada qual por kg de peso corporal, e em Praziquantel ou epsiprantel 5 até 50 mg, particularmente 5 até 20 mg de substância ativa por kg de peso corporal.

Exemplo 1

100 g de solução consistindo em:

7,94 g	Prazinquantel
1,98 g	Emodepsídeo
87,58 g	1,2-isopropilidenoglicerol
2,00 g	Ácido láctico
0,50 g	Butilhidroxianisol

[0058] O agente de acordo com o exemplo 1, apresentou-se em verificações clínicas como muito bem eficazes contra infecções com *Toxocara cati*, *Toxascaris leonina*, *Ancylostoma tubaeforme*, *Dipyl-*

dium caninum, *Taenia taeniaeformis* e *Echinococcus multilocularis* em gatos.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende:

como compostos ativos:

- emodepsídeo, e

- praziquantel ou epsiprantel,

e, como único solvente, 1,2-isopropilidenoglicerol,

sendo que o teor de água das composições é no máximo 1% em peso.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende, como compostos ativos, emodepsídeo e praziquantel.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que apresenta um teor de solvente de 60 a 96% em peso, com base no peso total da composição acabada.

4. Composição, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que apresenta um teor de solvente de 70 a 96% em peso, com base no peso total da composição acabada.

5. Composição, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que apresenta um teor de solvente de 80 a 90% em peso, com base no peso total da composição acabada.

6. Processo para preparar uma composição, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que os compostos ativos são misturados com o solvente e, se apropriado, com outros auxiliares.

7. Uso de emodepsídeo e praziquantel ou epsiprantel, caracterizado pelo fato de que é para preparação de composições compreendendo 1,2-isopropilidenoglicerol, como único solvente, com um teor de água de no máximo 1% em peso, e sendo adequadas para aplicação externa no controle de endoparasitas.

8. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que é para uso no controle de endoparasitas.

9. Composição, de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que é para uso no controle de endoparasitas selecionados de: *Toxocara cati*, *Toxascaris leonina*, *Ancylostoma tubaeforme*, *Dipylidium caninum*, *Taenia taeniaeformis* e *Echinococcus multilocularis*.

10. Composição, de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que é para uso no controle de endoparasitas em gatos.