



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

(21) PI 0919293-0 A2



(22) Data do Depósito: 02/10/2009

(43) Data da Publicação Nacional: 01/12/2020

(54) Título: COMPOSIÇÕES ANTI-HELMÍNTICAS DE BENZIMIDAZOL.

(51) Int. Cl.: A61K 9/08; A61K 31/4184.

(30) Prioridade Unionista: 08/10/2008 US 61/103.675.

(71) Depositante(es): WYETH LLC.

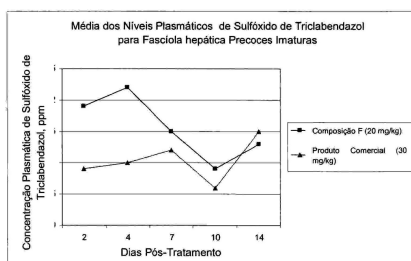
(72) Inventor(es): ROBERT BRUCE ALBRIGHT; MOSES COLUMBUS LAWRENCE; SHOBHAN SHASHIKANT SABNIS; SIVAJA RANJAN.

(86) Pedido PCT: PCT US2009059320 de 02/10/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/042395 de 15/04/2010

(85) Data da Fase Nacional: 24/03/2011

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO PARA A PREVENÇÃO OU TRATAMENTO DA AIDS QUE COMPREENDE A LINHAGEM DE CÉLULAS DO TRONCO DA PLANTA DERIVADA DO CÂMBIO DA PANAX GINSENG INCLUINDO GINSENG OU GINSENG SELVAGEM COMO INGREDIENTE ATIVO. A presente invenção se refere a uma composição para a prevenção ou tratamento de síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), compreendendo um ou mais do que segue: uma linhagem de células homogêneas, e um lisado, um extrato e uma cultura destes como um ingrediente ativo. A linhagem de células homogêneas, o lisado, o extrato e a cultura deste, os quais são derivados de uma produto natural, minimiza os adversos efeitos colaterais de antes dos agentes terapêuticos e sem perigo para o corpo humano. Além disso, eles efetivamente aumentam a contagem das células T, tal como, células T CD4+ e diminuem o número de HIVs, desse modo prevenindo a infecção oportunista, disneúria, e neoplasia causadas por meio da incompetência imune, e no final das contas o risco de morte. Por esse motivo, são úteis na prevenção e no tratamento da AIDS, e alívio dos sistemas da AIDS.



## “COMPOSIÇÕES ANTIHELMÍNTICAS DE BENZIMIDAZOL”

### Antecedente da invenção

Helmintíase é uma doença de ampla ocorrência que afeta animais, particularmente animais de sangue quente, causando perdas econômicas substanciais. Particularmente susceptíveis às infecções são ovelhas, gado, cabras, cavalos e outro herbívoros domesticados. Muitos agentes anti-helmínticos têm sido descobertos possuindo graus variáveis de eficácia nos particulares helmintos causando infecções. Certas classes de anti-helmínticos têm um espectro de atividade maior ou menor, isto é, elas são capazes de tratar infecções envolvendo uma variedade maior ou menor de parasitas.

Uma classe de helmínticos particularmente útil são aquelas das classes avermectina e milbemicina, exemplificadas por abamectina, ivermectina, doramectina, milbemicina D e moxidectina. Estas têm atividade contra nematódeos parasíticos e também contra alguns ectoparasitas, mas falta de atividade contra cestóides e trematóides (“*flukes*”).

Fasciolose é uma doença global que infecta principalmente gado e ovelhas mas também pode se desenvolver em muitos outros animais incluindo cavalos, porcos, cabras, coelhos e pelo mesmo na Austrália, animais nativos tais como cangurus e *wombats*. Humanos também podem ser infectados pela Fasciola hepática. A Fasciola hepática pode causar sérias perdas econômicas. Perdas globais devido a doença causada por Fasciola hepática estão estimadas acima de três bilhões de dólares americanos por ano. Em ovelha, a infecção com Fasciola hepática reduz a produção, incluindo crescimento de lã e qualidade da lã. Em ovelhas, infecções com Fasciola hepática reduz a produção incluindo crescimento de lã e qualidade da lã, percentagem de partos e a taxa de crescimento do cordeiro. Ovelhas podem também morrer como resultado de infecção com Fasciola hepática.

Benzimidazóis, incluindo triclabendazóis, são bem conhecidos por sua atividade anti-helmíntica. Triclabendazóis são anti-helmínticos particularmente úteis, tendo atividade primeiramente em relação a trematodos, e particularmente contra Fasciola hepática. Triclabendazol é descrita na Patente dos EUA 4.197.307, e também é conhecido como 5-cloro-6-(2 3-diclorofenóxi)-2-metiltio-1H-benzimidazol. Triclabendazol é altamente efetivo contra Fasciola hepática e todos os estágios do seu ciclo de vida, incluindo Fascíolas precoces imaturas, Fascíolas imaturas e Fasciola hepática adulta.

Uma combinação de anti-helmínticos ativos, os quais podem ter o espectro de atividade da avermectina/milbemicinas e triclabendazol é desejado. Entretanto, combinações de formulação de sucesso devem prover a estabilidade física da formulação por um período de tempo comercial razoável; estabilidade química dos mesmos ativos; manter ou exceder o nível de atividade farmacológica dos ativos individuais e ser administrável ao animal em uma forma de dosagem adequada.

É vantajoso ter formulações líquidas as quais contêm os ativos anti-helmínticos e

que sejam facilmente administráveis ao animal por serem derramados nas costas do animal. Formações líquidas de agentes terapêuticos podem estar na forma de uma solução ou uma suspensão. Devido a natureza altamente insolúvel do triclabendazol, tem sido difícil prover formulações líquidas contendo triclabendazol. Como resultado, formulações anti-helmínticas contendo triclabendazol têm sido usualmente preparadas como suspensões. Entretanto, formulações em suspensão têm várias desvantagens. Por sua própria natureza, o material particulado em uma suspensão pode liquidar ou sedimentar ao fundo do recipiente em pé. Tais sedimentações podem também levar ao endurecimento e solidificação do sedimento com um resultado de dificuldade em redispersar a suspensão por agitação. A sedimentação causa ainda mais problemas a medida que resulta em diferenças na concentração do agente ativo na formulação. Isto por sua vez leva a dificuldades em determinar e obter uma dose segura e efetiva para o tratamento de animais. Suspensões são também menos capazes de serem absorvidas quando aplicadas por meio de administração “*pour-on*”.

Por estas razões, seria desejável prover formulações líquidas “*pour-on*”, a qual contém triclabendazol na forma de uma solução, ao invés de na forma de suspensão. Soluções são, às vezes requeridas para obter biodisponibilidade suficiente. Soluções são preparações líquidas que contêm uma ou mais substâncias químicas dissolvidas em solvente adequado ou mistura de solventes mutualmente miscíveis. Entretanto, substâncias em soluções são sempre mais suscetíveis à instabilidade química do que aquelas no estado sólido.

Quando formulando composições anti-helmínticas, é necessário que as composições mantenham ambas, as atividades químicas dos componentes ativos, bem como a estabilidade física da formulação. Isto permite que as composições sejam preparadas bem em antecedência do seu uso, e também para que tenham uma vida de estocagem útil como um produto comercial.

Além disso, uma formulação “*pour-on*” líquida adequada incluiria preferivelmente solventes que tivessem a habilidade de efetivamente penetrar a pele, assim fazendo o anti-helmíntico ativo mais tendente a ser sistematicamente absorvido pelo animal. Preferivelmente, uma formulação “*pour-on*” adequada teria um ponto de congelamento baixo e baixa tensão de superfície para ajudar a administração como um “*pour-on*”, e poderia ser altamente repelente a água para inibir lavagens do animal durante chuvas ou outras exposições à água.

#### RESUMO DA INVENÇÃO

A presente invenção provê uma composição veterinária anti-helmíntica que inclui pelo menos 10% p/v [preferivelmente 10-40% p/v, por exemplo, 15-25% p/v] de um anti-helmíntico benzimidazol em um sistema de solventes imiscível, o qual compreende um solvente lactona, um óleo essencial e um tensoativo.

Além disso, esta invenção provê uma composição anti-helmíntica veterinária, inclu-

indo 40% p/v, e preferivelmente, cerca de 15% a cerca de 25% p/v de triclabendazol em um sistema de solventes imiscível em água, o qual compreende  $\gamma$ -hexalactona, 1,8-cineol, e glicerídeos de polietilenoglicol caprílico/cáprico.

Também é fornecido um método para tratamento de parasitas em um animal homeotérmico. O método inclui administração ao animal homeotérmico de uma composição anti-helmíntica veterinária incluindo pelo menos 10% p/v [preferivelmente 10-40% p/v, por exemplo, 15-25% p/v] de um anti-helmíntico benzimidazol em um sistema de solvente imiscível em água, o qual compreende um solvente lactona, um óleo essencial e um tensoativo.

A invenção provê ainda mais um método de tratamento de parasitas em um animal homeotérmico. O método inclui administração ao animal uma composição anti-helmíntica veterinária compreendendo pelo menos 10% p/v [preferivelmente 10-40% p/v, por exemplo, 15-25% p/v] de triclabendazol em um sistema de solvente imiscível em água, o qual compreende  $\gamma$ -hexalactona, 1,8-cineol, e glicerídeos de polietilenoglicol caprílico/cáprico.

Além disso, a invenção fornece um processo de preparação de uma composição veterinária. O processo inclui a combinação de um anti-helmíntico benzimidazol com um sistema solvente imiscível em água, o qual compreende um solvente lactona, um óleo essencial e um tensoativo.

#### BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

FIGURAS de 1 a 4 são gráficos da quantidade de sulfóxido de triclabendazol (o metabólito farmacologicamente ativo de triclabendazol) presente no plasma do gado tratado com composições dos Exemplos 3 e 4 por 14 dias após tratamento.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A invenção relaciona-se com composições veterinárias, incluindo anti-helmíntico benzimidazol. Os benzimidazóis são utilizados para tratar doenças endoparasíticas em animais domésticos e são caracterizados por um amplo espectro de atividade e baixa toxicidade. Em uma modalidade, a composição inclui um benzimidazol em combinação com outro componente anti-helmíntico, tal como lactona macrocíclica.

A composição anti-helmíntica veterinária compreende pelo menos 10% p/v de um anti-helmíntico benzimidazol em um sistema de solvente imiscível em água, o qual compreende um solvente lactona, um óleo essencial e um tensoativo. Em uma modalidade, a composição é uma composição "pour-on".

Em uma modalidade, a composição anti-helmíntica veterinária inclui cerca de 15% a cerca de 25% p/v de triclabendazol em um sistema de solvente imiscível em água, o qual compreende  $\gamma$ -hexalactona, 1,8-cineol, e glicerídeos de polietilenoglicol caprílico/cáprico.

Como utilizado aqui, o termo "sistema solvente imiscível em água" tem a intenção de significar um sistema não aquoso de três ou mais solventes, cujos solventes quando combinados são substancialmente incapazes de misturar ou atingir homogeneidade com



água. Em geral, o sistema de solvente imiscível em água tem um baixo grau de solubilidade em água, por exemplo, a solubilidade da mistura solvente em água é menor que 10% p/p, especialmente menor que 5% p/p.

O termo “composição *“pour-on”*” e semelhantes, como aqui utilizados, têm a intenção de significar uma composição onde uma via de administração particularmente preferida é a administração *“pour-on”*. Tipicamente, formulações *“pour-on”* são referidas como tal porque estão colocadas nas costas do animal, usualmente da cernelha a ponta da cauda do animal, tal como gado, ovelhas ou cavalos.

Como aqui utilizado, “benzimidazol” designa um composto veterinário da família química do benzimidazol tal como tiabendazol, cambendazol, parabendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, oxiabendazol, albendazol, sulfóxido de albendazol, tiofanato, febantel, netobimin, triclabendazol, seus sais, ou suas combinações.

O termo “lactona macrocíclica” como aqui utilizado designa um composto farmacêutico na família avermectina ou milbermicina de componentes incluindo avermectinas tais como ivermectina, abamectina ou doramectina e milbermicinas tais como milbermicina D ou moxidectina, ou suas combinações.

Como aqui utilizado, o termo “p/p” designa peso/peso, o termo “p/v” designa peso/volume, e o termo “mg/kg” designa miligramas por quilograma do peso corpóreo.

Como descrito acima, as composições podem incluir um composto benzimidazol em combinação com outro componente anti-helmíntico, tal como uma lactona macrocíclica. É desejável administrar o componente benzimidazol em combinação com uma lactona macrocíclica para aumentar o espectro de parasitas a serem controlados. Idealmente, composições veterinárias contendo ambos, um benzimidazol e uma lactona macrocíclica seriam estáveis, biodisponíveis e fáceis de administrar como *“pour-on”*.

Benzimidazóis, quando usados em combinação com pelo menos um anti-helmíntico adicional, tal como lactonas macrocíclicas ou aminoacetonitrilas, oferecem controle complementar de parasita em animais homeotérmicos. Por exemplo, triclabendazol é ativo contra Fasciola hepática, mas apenas modestamente ativo contra nematódeos ou ectoparasitas, e moxidectina (uma lactona macrocíclica) é altamente ativa contra nematódeos e ectoparasitas, mas com atividade mínima contra Fasciola. Além disso, decapeptídeos, tais como emodepsídio e aminoacetonitrilas, tal como monepantel, são ativos contra nematódeos.

Surpreendentemente, tem sido encontrado que um componente benzimidazol e uma lactona macrocíclica podem ser formulados como uma clara, homogênea, solução imiscível a água adequada para administração *“pour-on”* a um animal homeotérmico. Vantajosamente, a composição é auto emulsificadora, de forma que o ingrediente benzimidazol ativo permanece em solução e é biodisponível. A composição anti-helmíntica é efetiva con-

tra todos os estágios da Fasciola e tem excelente penetração transférmica. Além disso, a composição tem baixa tensão superficial, boa repelência à água e um baixo ponto de congelamento, a qual tem todas as características desejáveis para uma formulação “pour-on”.

5 Benzimidazóis adequados para uso em composições incluem tiabendazol, cambendazol, parbendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, oxiabendazol, albendazol, sulfóxido de albendazol, tiofanato, febantel, netobimin, tricabendazol e suas combinações. Em uma modalidade preferida, o anti-helmíntico benzimidazol é triclabendazol. Triclabendazol é altamente efetivo contra Fasciola hepática em todos os estágios do seu ciclo de vida.

10 Solventes lactona adequados para uso em composições anti-helmínticas incluem, mas não se limitam aos seguintes:  $\gamma$ -hexalactona, butirolactona,  $\delta$ -hexalactona,  $\gamma$ -dodecalactona,  $\delta$ -nonalactona,  $\delta$ -decalactona,  $\gamma$ -decalactona, e  $\delta$ -dodecalactona e outras alquil lactonas e suas combinações. Triclabendazol possui solvência impressionantemente boa nestas lactonas, e similares lactonas e combinações. Em uma modalidade preferida, o solvente de lactona é  $\gamma$ -hexalactona.

15 O componente oleoso da composição é preferivelmente um óleo essencial selecionado de, mas não limitado aos seguintes: 1,8-cinenol, (também conhecido como Eucaliptol), 1,4-cineol, Euganol, óleo limoneno, óleo de árvore de chá, citronelol e suas combinações. Em uma modalidade, o componente óleo essencial é o 1,8-cineol.

20 Tensoativos adequados para uso na composição incluem, mas não se limitam as seguintes classes de emulsificantes ou tensoativos: ésteres do ácido graxo de polietilenoglicol, ésteres do ácido graxo glicerol de polietilenoglicol, produtos de transesterificação de óleos alcoóis, ácidos graxos poliglicerinados, ésteres do ácido graxo propileno glicol, mono-, di- e triglicerídeos, e suas combinações. Tensoativos não iônicos podem ser preferidos.

25 Em uma modalidade preferida, o tensoativo é uma mistura de mono-, di-, e triglicerídeos e mono- e di-ésteres de ácido graxo de polietilenoglicol. Por exemplo, um tensoativo adequado é Labrasol® (Gattefossé, Saint-Priest, França), o qual é composto principalmente de ésteres PEG e glicerídeos com cadeias acilas médias. Labrasol® também é conhecido como glicerídeos PEG-8 caprílico/cáprico. Outro tensoativo adequado é o glicerídeo PEG-6 caprílico/cáprico. Outros tensoativos adequados para uso nas composições são aqueles tais  
30 quais monolaurato de polietilenoglicol, dilaurato de polietilenoglicol, monooleato de polietilenoglicol, dioleato de polietilenoglicol ou glicerina polietilenoglicol de óleo de côco.

Como descrito acima, a composição pode, opcionalmente, incluir pelo menos um anti-helmíntico em adição ao componente benzimidazol. Em uma modalidade, pelo menos um anti-helmíntico adicional é selecionado dos seguintes: lactonas macrocíclicas, tetramisol, levamisol, depsipeptídeos (por exemplo, emodepside), aminoacetoneitrilas (por exemplo, monepantel) e suas combinações.  
35

Em uma modalidade, a composição pode incluir uma lactona macrocíclica, ou uma

aminoacetonitrila. Lactonas macrocíclicas adequadas para uso na composição da invenção incluem milbemicina D, avermectina, ivermectina, abamectina, doramectina, moxidectina e suas combinações. Aminoacetonitrilas incluem monepantel. Em uma modalidade preferida, a composição inclui moxidectina.

5 As quantidades efetivas de componentes anti-helmínticos, tais como benzimidazol, lactona macrocíclica e/ou componentes aminoacetonitrilas, podem variar de acordo com a potência dos componentes, o método de aplicação, o animal hospedeiro, o parasita alvo, o grau de infestação, ou semelhantes. Em uma modalidade, um benzimidazol está presente em uma quantidade de cerca de 10% a cerca de 40% p/v. Em geral, quantidades de cerca  
10 de 15-25% p/v, de um benzimidazol tal como triclabendazol são preferidos, e quantidades de cerca de 0.01%-2.0% p/v, preferivelmente 0.5% p/v de uma lactona macrocíclica, tal como moxidectina são adequadas.

A composição inclui sistema de solvente imiscível em água compreendendo um solvente lactona, um óleo essencial e um tensoativo. O solvente lactona pode estar presente  
15 na composição em uma quantidade de cerca de 10% a cerca de 40% p/v. O óleo essencial pode estar presente em uma quantidade de cerca de 5% a cerca de 50% p/v. em uma modalidade preferida, o óleo essencial está presente em uma quantidade de cerca de 10% a cerca de 35% p/v. O tensoativo está presente em uma quantidade de cerca de 30% a cerca de 60% p/v. em uma modalidade preferida, o tensoativo está presente na quantidade de  
20 cerca de 40% a cerca de 50% p/v.

Vantajosamente, a composição veterinária provê administração facilitada e biodisponibilidade efetiva dos ingredientes anti-helmínticos. Consequentemente, a presente invenção provê um método de tratamento de parasitas em um animal homeotérmico, o qual compreende administração ao referido animal de uma composição compreendendo pelo menos  
25 10% p/v de um anti-helmíntico benzimidazol e um sistema solvente imiscível em água, o qual compreende um solvente lactona, um óleo essencial e um tensoativo.

Em uma modalidade, o método de tratamento inclui administração ao animal de uma composição anti-helmíntica veterinária compreendendo cerca de 15% a cerca de 25% p/v de triclabendazol em sistema solvente imiscível em água, o qual compreende  $\gamma$ -hexalactona, 1,8-cineol, e glicerídeos de polietilenoglicol caprílico/cáprico.  
30

Em uma modalidade dos métodos, o anti-helmíntico benzimidazol é triclabendazol. O triclabendazol pode estar presente na composição administrada em uma quantidade de cerca de 10% a cerca de 40% p/v.

Em uma outra modalidade dos métodos, a composição mais administrada ainda inclui pelo menos um anti-helmíntico adicional selecionado a partir de, mas não limitado aos  
35 seguintes: lactona macrocíclica, tetramisol, levamisol, depsipeptídeos, aminoacetonitrilas e suas combinações. Em uma modalidade preferida, o anti-helmíntico adicional é a moxidecti-

na. A moxidectina está preferivelmente presente na quantidade de cerca de 0.01 a cerca de 2% p/v.

Em uma modalidade dos métodos, a composição inclui solvente  $\gamma$ -hexalactona como o solvente lactona. O solvente lactona pode estar presente em uma quantidade de cerca de 10% a cerca de 40% p/v.

Em uma modalidade adicional dos métodos, o componente óleo essencial é 1,8-cineol. O óleo essencial pode estar presente na quantidade de cerca de 5% a cerca de 50% p/v.

Em ainda outra modalidade dos métodos, o tensoativo é uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e mono- e di-ésteres de ácido graxo de polietilenoglicol. O tensoativo pode estar presente em uma quantidade de cerca de 30% a cerca de 60% p/v.

Em uma modalidade, as composições podem ser administradas ao animal como composições “pour-on”. Tipicamente, uma composição “pour-on” é administrada à pele do animal a partir da cernelha do animal à ponta do rabo.

Animais homeotérmicos adequados para o tratamento do método incluem: suínos, gado, ovelhas, cavalos, caprinos, camelos, búfalos de água, burros, antílope), renas, ou semelhantes, preferivelmente suínos, gado, cavalos ou ovelhas.

Na prática atual, a composição da invenção pode ser administrada em taxas de dosagem de mg de ingredientes anti-helmínticos ativos por kg do peso corporal do animal hospedeiro. Taxas de dosagem adequadas para uso no método da invenção irão variar dependendo do modo da administração, das espécies, e da saúde do animal hospedeiro, do parasita alvo, do grau de infecção ou infestação, do habitat de reprodução, da potência do componente parasítico adicional e semelhantes.

A presente invenção também provê um processo de preparação da composição veterinária. O processo inclui combinação de i) um anti-helmíntico benzimidazol com ii) um sistema solvente imiscível em água compreendendo um solvente lactona, um óleo essencial e um tensoativo. Em uma modalidade, a combinação referida compreende dissolução do anti helmíntico benzimidazol em uma solução do tensoativo para formar um benzimidazol/solução tensoativa; e mistura de benzimidazol/solução tensoativa com um óleo essencial e o solvente lactona para forma a composição.

Em uma modalidade, o processo ainda inclui adição de pelo menos um anti-helmíntico adicional à composição. Em uma modalidade, pelo menos um anti-helmíntico adicional é uma lactona macrolítica, uma aminoacetonitrila ou uma de suas combinações. Em outra modalidade do processo, um agente estabilizador pode ser adicionado à composição. Em uma modalidade, o agente estabilizador é butilidroxitolueno (BHT).

Lactonas macrocíclicas adequadas para uso no processo de preparação incluem milbermicina D, avermectina, ivermectina, abamectina, doramectina, moxidectina ou suas

combinações, preferivelmente moxidectina.

Aminoacetonitrilas adequadas para uso no processo de preparação inclui monepatel. Benzimidazóis adequados para uso no processo de preparação incluem tiabendazol, cambendazol, parabendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, oxibendazol, albendazol, sulfóxido de albendazol, tiofanato, febantel, netobimin, triclabendazol, ou suas combinações, preferivelmente triclabendazol.

Como será claro para os versados na técnica, onde composições de acordo com a presente invenção não são para serem usadas, ou são para serem preparadas para uso na medicina veterinária, elas podem também conter veículos adicionais, agentes estabilizadores, agentes tamponantes, conservantes ou excipientes bem conhecidos na técnica.

Para um entendimento mais claro da invenção, os seguintes exemplos são revelados aqui abaixo. Este exemplos são meramente ilustrativos e não são entendidos limitar o objetivo ou princípios subjacentes da invenção em qualquer modo. De fato, várias modificações da invenção, em adição às mostradas e descritas aqui, virão a ser aparentes para aqueles que são versados na técnica, a partir de exemplos estabelecidos aqui abaixo e na descrição precedente. Tais modificações também têm a intenção de abranger o objetivo das reivindicações anexadas.

#### EXEMPLOS

##### Exemplo 1: Processo de Preparação de Composições Anti-helmínticas

Uma composição anti-helmíntica veterinária pode ser preparada de acordo com o seguinte procedimento. Labrasol (um tensoativo) foi adicionado a um tanque de mistura e o tensoativo foi aquecido a cerca de 60°C. Posteriormente, triclabendazol foi adicionado ao tensoativo aquecido. O aquecimento foi descontinuado uma vez que a solução foi formada. A solução foi então permitida arrefecer para cerca de 40°C, após tal tempo 1,8-cineol (um óleo essencial) foi adicionado ao tanque de mistura com agitação contínua. Quando a solução arrefeceu até cerca de 30°C,  $\gamma$ -hexalactona foi adicionada com agitação contínua. Um estabilizador, tal como hidroxitolueno butilado (BHT), foi então adicionado ao recipiente de mistura e misturado até dissolver. Posteriormente, moxidectina foi adicionada e misturada até dissolver. A solução resultante foi filtrada através de um cartucho de filtro 2  $\mu$ m (Pall Corporation, East Hills, NI) e colocada em garrafas adequadas para aplicações veterinárias "pour-on".

Enquanto o anterior descreve uma modalidade preferida do processo, está bem dentro da contemplação da presente invenção que os componentes podem ser adicionados em uma ordem diferente. Por exemplo, em outra modalidade, o solvente lactona é adicionado primeiro ao tanque de mistura, seguido pela adição do óleo essencial com mistura contínua. Posteriormente, o anti-helmíntico benzamizadol é adicionado, seguido pelo tensoativo. Aquecimento pode ser aplicado para facilitar a formação de uma solução em um ou mais

passos durante o processo. Subsequentemente, a solução é permitida arrefecer a cerca de 25-30° C, e o estabilizador é então adicionado e misturado até dissolver. Moxidectina, ou outro agente anti-helmíntico adequado é então adicionado e misturado até dissolver. A composição resultante é filtrada e empacotada similarmente ao descrito acima.

5            Exemplo 2 Composições Veterinárias “pour-on”

A Tabela I abaixo ilustra várias modalidades de composições anti-helmínticas representativas da presente invenção. Estas composições são adequadas para administração como um “pour-on” em animais homeotérmicos, tal como gado, veado e/ou ovelha.

Tabela I. Modalidades de Composições Anti-Helmínticas

| <u>Componente</u> | Composição A<br>(% p/v) | Composição B<br>(% p/v) | Composição C<br>(% p/v) | Composição D<br>(% p/v) |
|-------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Triclabendazol    | 25,0                    | 25,0                    | 20,0                    | 20,0                    |
| Moxidectina       | 0,42                    | 0,42                    | 0,5                     | 0,5                     |
| BHT               | 0,5                     | 0,5                     | 0,5                     | 0,5                     |
| □-Hexalactona     | q.s. ad                 | 34,0                    | q.s. ad                 | 34,0                    |
| 1,8-Cineol        | 7,0                     | q.s. ad                 | 7,0                     | q.s. ad                 |
| PEG400 laurato    | 45,0                    | ---                     | 45,0                    | ----                    |
| Labrasol          | ----                    | 45,0                    | ----                    | 45,0                    |

10            Exemplo 3 Teste de Fasciola hepática

Um teste com gado infectado com *Fasciola hepática* foi conduzido de forma a comparar a eficácia das modalidades adicionais da presente invenção contendo: i) moxidectina a 0,42% p/v ou 0,5% p/v e ii) ou 15, 20 ou 25% de triclabendazol, com dois outros tratamentos e um controle. A Tabela II abaixo provê modalidades das composições empregadas para o

15            presente teste de *Fasciola hepática*.

Tabela II. Composições para Teste de *Fasciola hepática* do Exemplo 3

| Componente     | Composição E<br>(% w/v) | Composição F<br>(% w/v) | Composição G<br>(% w/v) |
|----------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Triclabendazol | 15                      | 20                      | 25                      |
| Moxidectina    | 0,5                     | 0,5                     | 0,42                    |
| BHT            | 0,5                     | 0,5                     | 0,5                     |
| γ-Hexalactona  | 14,0                    | 14,0                    | 34,0                    |
| 1,8-Cineol     | 29,0                    | 29,0                    | q.s. ad                 |
| Labrasol       | q.s. ad                 | q.s. ad                 | 45,0                    |

Os animais foram divididos em doze grupos de tratamento de oito animais. Animais nos Grupos de 1 a 3 receberam a Composição E. Animais nos Grupos de 4 a 6 receberam a Composição F. Animais nos Grupos 7 e 8 receberam a Composição G. Animais nos Grupos 9 e 10 receberam a um fasciolicida contendo 0,5% p/v de abamectina e 30% p/v de triclabendazol. Animais no Grupo 11 receberam uma composição comercial contendo 0,5% p/v moxidectina para avaliar apenas a eficácia do nematóide. Animais do Grupo 12 não receberam qualquer tratamento. Todos os animais foram experimentalmente infectados com *Fasciola hepática* no dia 0. Os tratamentos ocorreram nos dias 28 (inicialmente imaturos), dia 42 (imaturado) e dia 84 (adulto). Gados foram sacrificados entre os dias 96 e 100 do estudo, quando a contagem de *Fasciola hepática* foi feita. As composições dos tratamentos foram administradas como um “pour-on” nas costas do animal da cernelha do animal a ponta da cauda.

Durante o teste de *Fasciola hepática*, a quantidade de sulfóxido de triclabendazol (um metabólito ativo do triclabendazol) presente no plasma foi medida por 14 dias pós tratamento usando análise de cromatografia líquida de alta performance de acordo com métodos conhecidos. A presença de sulfóxido de triclabendazol no plasma do animal indicou o fármaco parental foi sendo absorvido através da pele no animal e metabolizado pelo fígado. A fim de tratar efetivamente a infecção de *Fasciola hepática*, o anti-helmíntico triclabendazol precisa alcançar seu receptor específico dentro da célula parasitária para exercer sua ação. A contagem de trematodo total foi realizada usando-se procedimentos bem conhecidos na técnica.

As linhas de orientação usadas para avaliar a eficácia das composições anti-helmínticas são descritas nas seguintes referências: World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP) 2ª edição de linhas de orientação para avaliação da eficácia dos anti-helmínticos em ruminantes (bovino, ovinos, caprinos) I. B Wood *et al*, Veterinary Parasitology, 58 181-213 (1995); e Good Clinical Practices. VICH GL9. International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products.

Sulfóxido de triclabendazol foi determinado no plasma dos grupos de tratamento, os quais receberam as Composições E, F ou G, tão bem quanto os grupos de tratamento que receberam um fasciolicida comercial. Surpreendentemente, níveis mais altos do metabólito sulfóxido foi encontrado no plasma de animais tratados com a Composição F em uma taxa de dosagem de 20 mg/kg de triclabendazol, como comparado com o fasciolicida comercial a uma taxa de dosagem de 30 mg/kg de triclabendazol. Ver Figuras 1 e 2, as quais mostram os perfis farmacocinéticos para sulfóxido de triclabendazol onde o tratamento ocorreu no dia 28 para *Fasciola hepática* inicialmente imaturas (Figura 1) ou dia 42 para *Fasciola hepática* imaturas (Figura 2). Enquanto não seja vinculado a qualquer outra teoria, é muito provável que o sistema solvente usado nas composições presentes aumente a penetração na pele do animal, fazendo o ativo mais propenso a ser absorvido e metabolizado pelo fígado.

A eficácia dos resultados dos testes de Fasciola hepática são mostrados na Tabela III onde a eficácia do grupo é calculada relativamente ao grupo de animal que não recebeu qualquer tratamento. Na Tabela III, “moxi”, “tricla” e “Tx” são abreviações para “moxidectina”, “triclabendazol” e “tratamento”, respectivamente. Um dia de tratamento de 28 dias corresponde ao tratamento por 4 semanas de Fasciola hepática inicialmente imaturas. Um dia de tratamento de 42 dias corresponde ao tratamento de 6 semanas de Fasciola hepática imaturas. Além disso, um dia de tratamento de 84 dias corresponde ao tratamento de 12 semanas de Fasciola hepática adultas.

Tabela III Eficácia do Grupo de Animais

| Grupo | Composição do Tratamento        | Taxa de Dosagem                        | Dia de Tx | Estágio da Fasciola hepática | Eficácia (%) |
|-------|---------------------------------|----------------------------------------|-----------|------------------------------|--------------|
| 1     | E                               | Moxi 0,5 mg/kg + Tricla 15 mg/kg       | 28        | Inicialmente imatura         | 77,8         |
| 2     | E                               | Moxi 0,5 mg/kg + Tricla 15 mg/kg       | 42        | Imatura                      | 92,5         |
| 3     | E                               | Moxi 0,5 mg/kg + Tricla 15 mg/kg       | 84        | Adulta                       | 99,7         |
| 4     | F                               | Moxi 0,5 mg/kg + Tricla 20 mg/kg       | 28        | Inicialmente Imatura         | 89,7         |
| 5     | F                               | Moxi 0,5 mg/kg + Tricla 20 mg/kg       | 42        | Imatura                      | 99,5         |
| 6     | F                               | Moxi 0,5 mg/kg + Tricla 20 mg/kg       | 84        | Adulta                       | 99,8         |
| 7     | G                               | Moxi 0,5 mg/kg + Tricla 30 mg/kg       | 28        | Inicialmente Imatura         | 92,4         |
| 8     | G                               | Moxi 0,5 mg/kg + Tricla 30mg/kg        | 42        | Imatura                      | 99,4         |
| 9     | Comparativo (abamectina/tricla) | abamectina 0,5 mg/kg + Tricla 30 mg/kg | 28        | Inicialmente Imatura         | 88,1         |
| 10    | Comparativo (abamectina/tricla) | abamectina 0,5 mg/kg + Tricla 30 mg/kg | 42        | Imatura                      | 99,0         |

Os resultados apresentados na tabela III mostram que as Composições E, F e G foram efetivas contra estágios de Fasciola hepática inicialmente imaturos, imaturos e adultos,



com Composições F e G mostrando a melhor eficácia.

- Além disso, os resultados indicam ainda mais que a Composição F administrada em uma taxa de dosagem de 20 mg/kg de triclabendazol (Grupos 4-6), foi tão efetiva contra ambas Fascíolas, inicialmente imaturas e imaturas como um fasciolicida comercial administrado em uma taxa de dosagem de 30mg/kg de triclabendazol (Grupos 9-10).

#### Exemplo 4 Resumo de Resultados Obtidos de Outros Testes de Gado

A Tabela IVa abaixo mostra as composições usadas em um estudo de nível plasmático comparativo em gado.

Tabela IVa

|                       | % P/V |      |      |                                                            |
|-----------------------|-------|------|------|------------------------------------------------------------|
| Componente            | AA    | BB   | CC   | Produto Comercial Comparativo                              |
| Triclabendazol        | 20    | 20   | 20   | 30 %p/vTriclabendazol<br><br>Contém 0,5% p/v de Abamectina |
| Moxidectina,          | 0,5   | 0,5  | 0,5  |                                                            |
| BHT                   | 0,5   | 0,5  | 0,5  |                                                            |
| $\gamma$ -Hexalactona | 34    | 14   | 14   |                                                            |
| Cineol                | q.s.  | 29   | 45   |                                                            |
| Labrasol              | 45    | q.s. | q.s. |                                                            |

- A figura 3 acompanhante é um gráfico da quantidade de sulfóxido de triclabendazol presente no plasma de animais a partir de 14 pós tratamento. Como descrito mais cedo, a presença de sulfóxido de triclabendazol no plasma de animais indica que o triclabendazol está sendo absorvido através da pele do animal e metabolizado pelo fígado. O acompanhamento da Figura 3 resume as diferenças vistas entre as diferentes formulações delineadas na Tabela IVa. Note os níveis equivalentes ou melhores com Formulações AA, BB e CC, todas dosadas a 20 mg/kg de triclabendazol (TBZ) comparadas ao produto comercial dosado a 30 mg/kg de triclabendazol. Isto indica que as composições na presente invenção foram mais capazes de penetrar através da pele.

- Outro exemplo de absorção transdérmica superior da invenção é ressaltada na Tabela IVb abaixo que mostra as composições utilizadas em outro estudo de Fasciola hepática comparativo.

Tabela IVb

|                   | % p/v |    |    |    |
|-------------------|-------|----|----|----|
| <u>Componente</u> | DD    | EE | FF | GG |
| Triclabendazol    | 25    | 25 | 20 | 20 |

|                       |      |      |      |     |
|-----------------------|------|------|------|-----|
| Moxidectin            | 0,42 | 0,42 | 0,5  | 0,5 |
| BHT                   | 0,5  | 0,5  | 0,5  | 0,5 |
| $\gamma$ -Hexalactone | q.s. | 34   | q.s. | 34  |
| Cineole               | 7    | q.s  | 7    | q.s |
| PEG400 laurate        | 45   | -    | 45   | -   |
| Labrasol              | -    | 45   | -    | 45  |

A figura 4 acompanhante é um gráfico da quantidade de sulfóxido de triclabendazol presente no plasma de gado a partir do teste de Fasciola hepática por 14 pós tratamento. Como descrito mais cedo, a presença de sulfóxido de triclabendazol no plasma de animais indica que o triclabendazol está sendo absorvido através da pele do animal e metabolizado pelo fígado. O acompanhamento da Figura 4 resume as diferenças vistas entre as diferentes formulações delineadas na Tabela IVb. Formulações DD e EE foram dosadas a 30 mg/kg, a dose recomendada para o produto comercial, embora Formulações EE e FF foram dosadas na taxa de 20 mg/kg. Formulações FF e GG sobrepõem o perfil farmacocinético plasmático do produto comercial com somente dois terços da dose. Isto indica que as composições na presente invenção foram mais capazes de penetrar através da pele.

#### Exemplo 5 Estudos de Estabilidade.

Estudos de estabilidade foram conduzidos para garantir que uma composição de acordo com a presente invenção fosse estável. A Composição F do Exemplo 3 foi preparada de acordo com o processo descrito no Exemplo 1 e estocada quer no ambiente (25°C) ou 40°C por um período total de 6 meses. Na conclusão de cada período de estoque mostrado na Tabela V abaixo, amostras foram testadas para níveis totais de moxidectina e triclabendazol.

Tabela V Resultados de Estudos de Estabilidade

|         | % p/v Moxidectina |       | % p/v Triclabendazol |       |
|---------|-------------------|-------|----------------------|-------|
|         | 25°C              | 40°C  | 25°C                 | 40°C  |
| Inicial | 0.504             | --    | 20,01                | --    |
| 1 mês   | 0,498             | 0,498 | 19,86                | 19,97 |
| 3 meses | 0,508             | 0,511 | 20,30                | 20,88 |
| 6 meses | 0,494             | 0,486 | 19,92                | 19,89 |

Os resultados apresentados na Tabela V claramente demonstram que o triclabendazol permaneceu em solução durante a estocagem. Além disso, ambos, triclabendazol e moxidectina permaneceram estáveis e ativos pelos 6 meses inteiros do período de estocagem.

#### Exemplo 6 Características Físicas

As características físicas da Composição F foram medidas e os resultados são mostrados na Tabela IV abaixo.

Tabela VI Características Físicas

| Característica Física            | Composition F |
|----------------------------------|---------------|
| Ponto de Congelamento, °C        | -20           |
| Viscosidade, cP                  | 39,2          |
| Tensão de Superfície,<br>Dyne/cm | 36,3          |
| Ponto de Inflamação, °C (°F)     | >65,5 (>150)  |
| Repelência de Água,<br>% lavagem | 1             |
| Ângulo de Contato                | 0°            |

Os resultados na tabela VI indicam que as características físicas de uma composição de acordo com a presente invenção provê características ideais para uso em uma composição pour-on. Em particular, a Composição F tem baixo ponto de congelamento (-20°C), o qual ajuda com a administração pour-on. Além disso, a baixa superfície de tensão da Composição F permite a composição a espalhar facilmente no corpo do animal. Além disso, a Composição F é altamente repelente de água, fazendo a quantidade capaz de ser lavada com chuva ou outra exposição à água baixa, o que é também uma característica desejável para uma composição pour-on.

#### Exemplo 7 Modalidades Adicionais de Composições Anti-Helmínticas

A Tabela VII abaixo ilustra modalidades adicionais de composições anti helmínticas representativas da presente invenção. Estas modalidades são preparadas de acordo com o processo descrito no Exemplo 1, exceto que a composição é ou preparada de acordo com o processo descrito no Exemplo 1, exceto que a composição é ou preparada sem moxidectina (Composição I) quer um agente anti-helmíntico outro que moxidectina, *por exemplo*, abamectina, é adicionada (Composição J).

Tabela VII Modalidades Adicionais de Composições Anti-Helmínticas

| Componente     | Composição I<br>(% p/v) | Composição J<br>(% p/v) |
|----------------|-------------------------|-------------------------|
| Triclabendazol | 20                      | 20                      |
| Abamectina     | 0                       | 0,5                     |
| BHT            | 0,5                     | 0,5                     |

|                       |         |         |
|-----------------------|---------|---------|
| $\gamma$ -Hexalactona | 14,0    | 14,0    |
| 1,8-Cineol            | 29,0    | 29,0    |
| Labrasol              | q.s. ad | q.s. ad |

#### Exemplo 8 Ainda Modalidades Adicionais de Composições Anti-Helmínticas

Ainda modalidades adicionais de composições anti-helmínticas representativas da presente invenção são preparadas de acordo com o processo descrito no Exemplo 1 acima, exceto que os solventes lactona outros que  $\gamma$ -hexalactona são empregados. Em particular, as composições são preparadas com um dos seguintes solventes lactonas: butirolactona  $\delta$ -hexalactona,  $\gamma$ -dodecalactona,  $\delta$ -nonalactona,  $\delta$ -decalactona,  $\gamma$ -decalactona,  $\delta$ -dodecalactona. Quantidades adequadas de triclabendazol, moxidectina, o agente estabilizador (por exemplo, BHT), o óleo essencial (por exemplo, 1,8-cienol), o tensoativo (por exemplo, Labrasol), e o solvente lactona são os mesmos descritos acima. Triclabendazol foi encontrado ter surpreendentemente boa solvência nestes solventes lactona (ver Tabela VIII abaixo) e lactonas similares de suas combinações.

Tabela VIII Solubilidade de Triclabendazol em Vários Solventes Lactona

| Solvente                 | Solubilidade do Triclabendazol (% p/p) |
|--------------------------|----------------------------------------|
| $\gamma$ -hexalactona.   | 16,8                                   |
| $\gamma$ -butirolactona, | >18,0                                  |
| $\gamma$ -dodecalactona  | 11,8                                   |
| $\gamma$ -nonalactona,   | 16,7                                   |
| $\delta$ -decalactona,   | 28,1                                   |
| $\gamma$ -decalactona,   | 15,2                                   |
| $\delta$ - dodecalactona | 21,5                                   |

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição anti-helmíntica veterinária, **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender:

a) pelo menos 10% p/v de um anti-helmíntico benzimidazol; e b) um sistema solvente imiscível em água, que compreende um solvente lactona, um óleo essencial e tensoativo.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o anti-helmíntico benzimidazol é triclabendazol.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o triclabendazol está presente em uma quantidade de cerca de 10% a cerca de 40% p/v.

4. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o triclabendazol está presente em uma quantidade de cerca de 15% a cerca de 25% p/v.

5. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o solvente lactona é selecionado a partir do grupo consistindo de  $\gamma$ -hexalactona, butirolactona,  $\delta$ -hexalactona,  $\gamma$ -dodecalactona,  $\delta$ -nonalactona,  $\delta$ -decalactona,  $\gamma$ -decalactona, e  $\delta$ -dodecalactona e outras alquil lactonas e combinações das mesmas.

6. Composição, de acordo com a reivindicação 5, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o solvente lactona é  $\gamma$ -hexalactona.

7. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o solvente lactona está presente em uma quantidade de cerca de 10% a cerca de 40% p/v.

8. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o óleo essencial é selecionado a partir do grupo consistindo de 1,8-cineol, 1,4-cineol, Euganol, óleo limoneno, óleo de Árvore de Chá, citrônolol, e combinações dos mesmos.

9. Composição, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o óleo essencial componente é 1,8-cineol.

10. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o óleo essencial está presente em uma quantidade de cerca de 5% a cerca de 50% p/v.

11. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o óleo essencial está presente em uma quantidade de cerca de 10% a cerca de 35% p/v.

12. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o tensoativo é selecionado a partir do grupo consistindo

de ésteres do ácido graxo com polietilenoglicol, ésteres do ácido graxo com glicerol e polietilenoglicol, produtos da transesterificação álcool-óleo, ácidos graxos poliglicerizados, ésteres de ácido graxo com propilenoglicol, mono-, di- e triglicerídeos e combinações dos mesmos.

13. Composição, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o tensoativo é uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e mono- e di-ésteres de ácido graxo de polietilenoglicol.

14. Composição, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o tensoativo é glicerídeos PEG-8 caprílico/cáprico ou glicerídeos PEG-6 caprílico/cáprico.

15. Composição, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o tensoativo é monolaurato de polietilenoglicol, dilaurato de polietilenoglicol, monooleato de polietilenoglicol, dioleato de polietilenoglicol ou glicerina polietilenoglicol de óleo de côco.

16. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o tensoativo está presente em uma quantidade de cerca de 30% a cerca de 60% p/v.

17. Composição, de acordo com a reivindicação 16, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o tensoativo está presente em uma quantidade de cerca de 40% a cerca de 50% p/v.

18. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de incluir pelo menos um anti-helmíntico adicional selecionado a partir do grupo consistindo de lactonas macrocíclicas, tetramisol, levamisol, depsipeptídeos, aminoacetonitrilas e combinações dos mesmos.

19. Composição, de acordo com a reivindicação 18, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a lactona macrocíclica é moxidectina.

20. Composição anti-helmíntica veterinária, **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender:

a) cerca de 15% a cerca de 25% p/v de triclabendazol; e

b) um sistema de solvente imiscível em água, que compreende  $\gamma$ -hexalactona, 1,8-cineol, e glicerídeos polietilenoglicol caprílico/cáprico.

21. Composição, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADA** ainda pelo fato de compreender moxidectina.

22. Composição, de acordo com a reivindicação 21, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a moxidectina está presente em uma quantidade de cerca de 0,01 a cerca de 2% p/v.

23. Método de tratar parasitas em um animal homeotérmico, o referido método sendo **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender a administração ao referido animal de uma composição anti-helmíntica veterinária compreendendo:

a) pelo menos 10% p/v de um anti-helmíntico benzimidazol; e b) sistema solvente imiscível em água, que compreende um solvente lactona, um óleo essencial e tensoativo.

24. Método, de acordo com a reivindicação 23, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o anti-helmíntico benzimidazol é triclabendazol.

5 25. Método, de acordo com a reivindicação 23 ou reivindicação 24, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o triclabendazol está presente em uma quantidade de cerca de 10% a cerca de 40% p/v.

26. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 25, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o solvente lactona é  $\gamma$ -hexalactona.

10 27. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 26, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o solvente lactona está presente em uma quantidade de cerca de 10% a cerca de 40% p/v.

28. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 27, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o componente óleo essencial é 1,8-cineol.

15 29. Método, de acordo com a reivindicação 28, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o óleo essencial está presente em uma quantidade de cerca de 5% a cerca de 50% p/v.

30. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 29, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o tensoativo é uma mistura de mono-, di- e triglicerídeos e mono-, e di-ésteres de ácido graxo de polietilenoglicol.

20 31. Método, de acordo com a reivindicação 30, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o tensoativo está presente em uma quantidade de cerca de 30% a cerca de 60% p/v.

32. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 31, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a composição administrada ainda inclui pelo menos um anti-helmíntico adicional selecionado a partir do grupo consistindo de lactonas macrocíclicas, tetramisol, levamisol, depsipeptídeos, aminoacetônitrilas tal como monepantel e combinações dos mesmos.

33. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 32, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a composição é administrada como um "pour-on".

30 34. Método de tratar parasitas em um animal homeotérmico, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido método compreende a administração ao referido animal de uma composição anti-helmíntica veterinária compreendendo:

a) cerca de 15% a cerca de 25% p/v de triclabendazol; e

b) um sistema solvente imiscível em água, que compreende  $\gamma$ -hexalactona, 1,8-cineol, e glicerídeos polietilenoglicol caprílico/cáprico.

35 35. Método, de acordo com a reivindicação 34, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a composição administrada ainda compreende moxidectina.

36. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34 e 35,

**CARACTERIZADO** pelo fato de que a moxidectina está presente em uma quantidade de cerca de 0,01 a cerca de 2% p/v.

37. Processo de preparar uma composição veterinária, o referido processo sendo **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender: combinação de i) um anti-helmíntico benzimidazol com ii) um sistema de solvente imiscível em água, que compreende um solvente lactona, um óleo essencial, e tensoativo.

38. Processo, de acordo com a reivindicação 37, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a referida combinação compreende dissolver o anti-helmíntico benzimidazol em uma solução do tensoativo para formar uma solução benzimidazol/tensoativo; e misturar a solução benzimidazol/tensoativo com o óleo essencial e o solvente lactona para formar a composição.

39. Processo, de acordo com a reivindicação 38, **CARACTERIZADO** ainda pelo fato de compreender adição de pelo menos um anti-helmíntico adicional à composição.

40. Processo, de acordo com a reivindicação 39, **CARACTERIZADO** pelo fato de que pelo menos um anti-helmíntico adicional é uma lactona macrocíclica, uma aminoacetonitrila ou uma combinação das mesmas.

41. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 a 40, **CARACTERIZADO** ainda pelo fato de compreender a adição de um agente estabilizante à composição.

42. Processo, de acordo com a reivindicação 41, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente estabilizante é hidroxitolueno butilado (BHT).



Figura 1

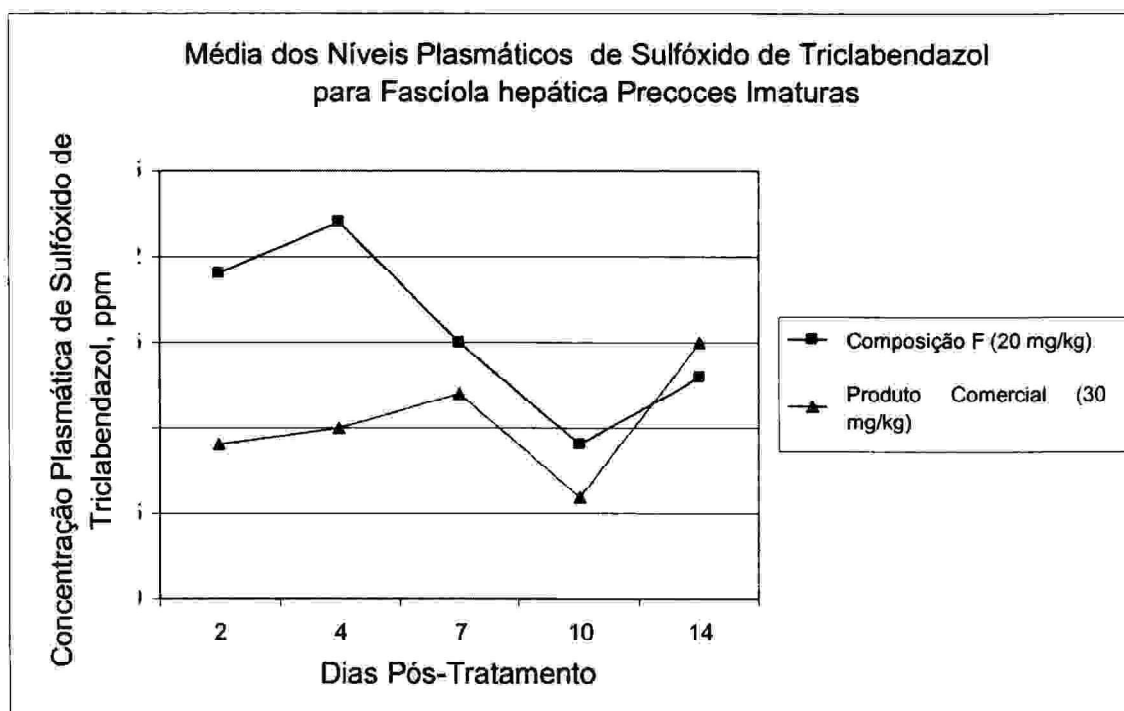


Figura 2

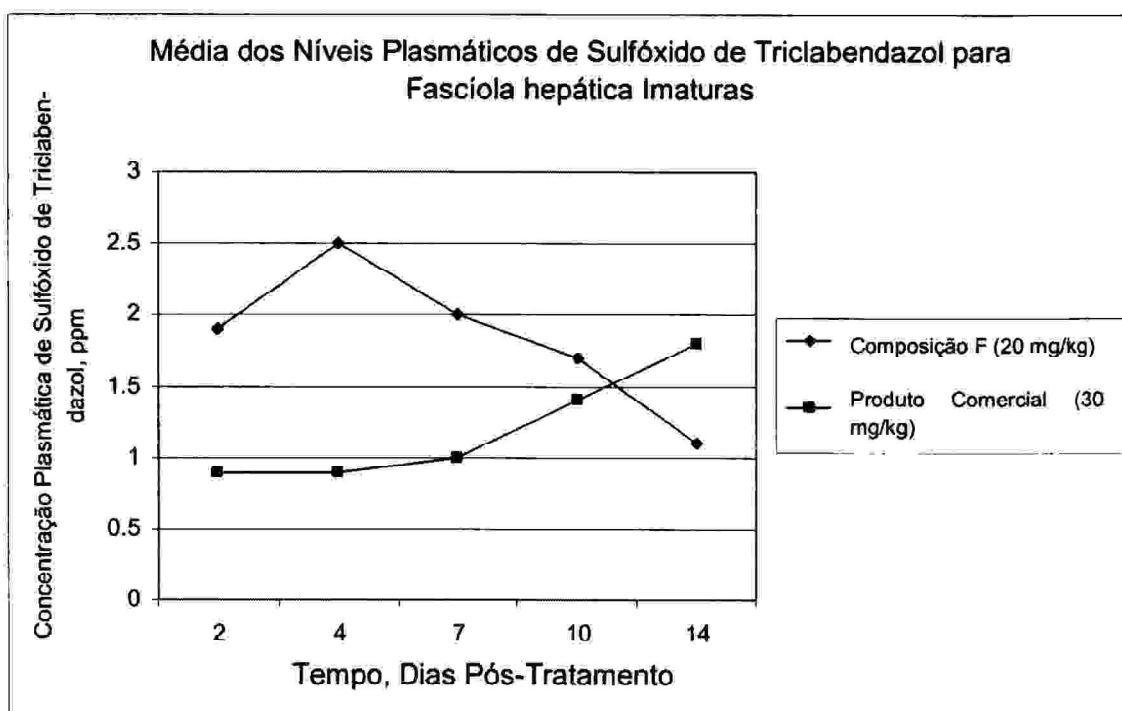


Figura 3

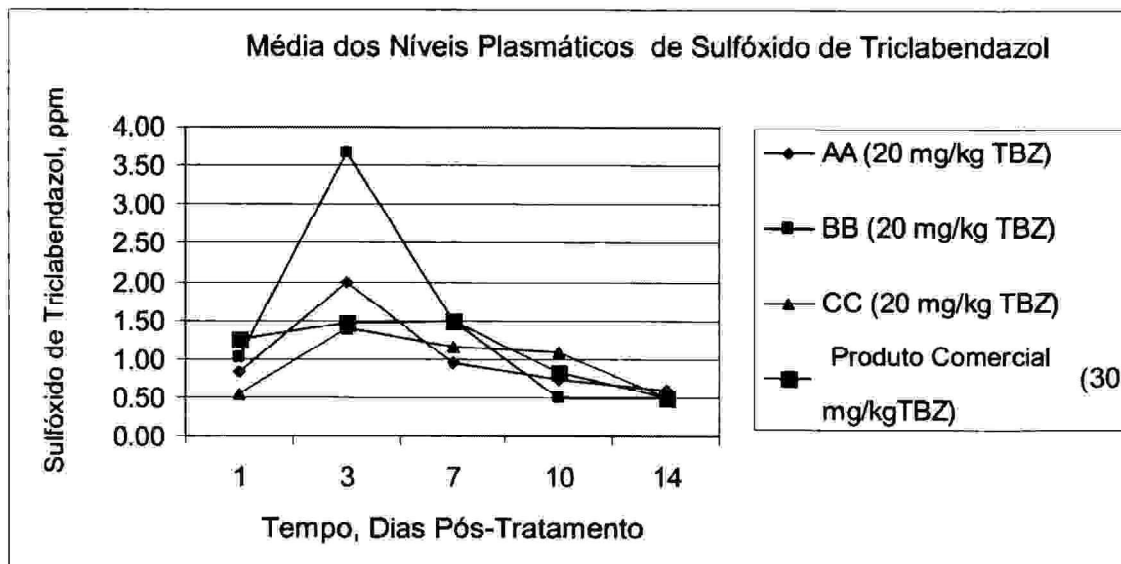
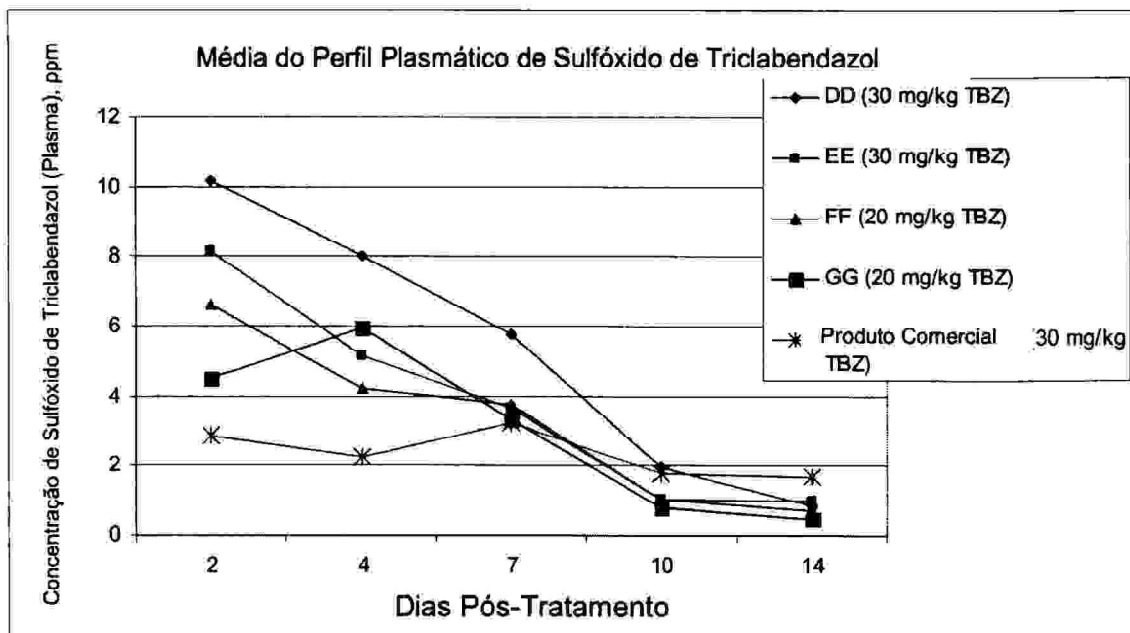


Figura 4



## RESUMO

### **"COMPOSIÇÕES ANTI-HELMÍNTICAS DE BENZIMIDAZOL"**

A presente invenção provê uma composição anti-helmíntica veterinária que inclui: pelo menos 10% p/v de um anti-helmíntico benzimidazol; e b) um sistema solvente imiscível em água, que compreende um solvente lactona, um óleo essencial, e tensoativo.

5