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

(21) **PI0615355-0 A2**

(22) Data de Depósito: 18/08/2006
(43) Data da Publicação: 17/05/2011
(RPI 2106)

(51) Int.Cl.:
A61K 9/00
A61K 47/08
A61K 47/14
A61K 47/34

(54) Título: **FORMULAÇÕES INJETÁVEIS DE LONGA AÇÃO**

(30) Prioridade Unionista: 19/08/2005 US 11/207,980

(73) Titular(es): Merial Limited

(72) Inventor(es): KRISHAN KUMAR, MARK D. SOLL, MONICA TEJWANI-MOTWANI, PETER HANSON

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006032407 de 18/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/024719de 01/03/2007

(57) Resumo: FORMULAÇÕES INJETÁVEIS DE LONGA AÇÃO. A presente invenção refere-se a formulações injetáveis de longa ação (LAI) para combater ectoparasitas e endoparasitas em mamíferos. Emparticular, esta invenção proporciona uma formulação injetável de longa ação compreendendo um solvente suboutaneamente volátil, um polímero biologicamente aceitável, alguns agentes bioativos e opelonalmente um ou mais aditivo ou excipiente antiectoparasiticamente ou antiendoparasiticamente aceitáveis. Surpreendentemente, as formulações líquidas injetáveis de longa ação da invenção resolvem os problemas associados com formulações injetáveis prévias tendo estabilidade de longo termo, sendo capazes de conciliar diâmetros de agulhas menores e atingindo efeitos de longa ação no controle de pragas em um mamífero. As formulações únicas da invenção também permitem combater ectoparasitas e endoparasitas os quais se tornaram resistentes a antibióticos de macrolídeos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"FORMULAÇÕES INJETÁVEIS DE LONGA AÇÃO"**.

PEDIDOS DE PATENTES RELACIONADOS E INCORPORAÇÃO POR REFERÊNCIA

Este pedido reivindica prioridade para o Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº 11/207.980 arquivado em 19 de agosto de 2005, cujo conteúdo é por este expressamente incorporado aqui, a este pedido de patente, por meio de referência.

É feita menção à Patente dos Estados Unidos Nº 6.733.767 intitulada "*Liquid Polymeric Compositions for Controlled Release of Bioactive Substances*" a qual é por este incorporada por meio de referência.

Quaisquer pedidos precedentes, e todos os documentos citados nos mesmos ou durante sua prossecução ("documentos citados no pedido") e todos os documentos citados ou referidos nos documentos citados no pedido, e todos os documentos citados ou referidos aqui, neste pedido de patente, ("documentos citados aqui, neste pedido de patente"), e todos os documentos citados ou referidos nos documentos citados aqui, neste pedido de patente, junto com quaisquer instruções dos fabricantes, descrições, especificações de produto, e planilhas de produtos para quaisquer produtos mencionados aqui, neste pedido de patente, ou em qualquer documento incorporado por meio de referência aqui, a este pedido de patente, são por este incorporados aqui, a este pedido de patente, por meio de referência, e podem ser empregados na prática da invenção.

CAMPO DA INVENÇÃO

Este pedido refere-se a formulações injetáveis de longa ação (LAI) para combater ectoparasitas e endoparasitas em mamíferos. Em particular, esta invenção proporciona uma formulação LAI compreendendo um solvente subcutaneamente volátil ou misturas dos mesmos, um polímero biologicamente aceitável, agentes bioativos incluindo opcionalmente um e/ou mais aditivo ou excipiente antiectoparasiticamente ou antiendoparasiticamente aceitáveis e opcionalmente um antioxidante.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os agentes bioativos que são usados nas formulações da invenção são de conhecimento geral do profissional ao qual diz respeito esta invenção. Classes de agentes bioativos contemplados pelas formulações de antibióticos da invenção incluem fármacos anti-helmínticos, inseticidas, acaricidas, parasiticidas, reforçadores do crescimento, e antiinflamatórios não-esteróides (NSAIDS). Classes específicas de compostos os quais estão dentro destas classes de agentes bioativos incluem, por exemplo, avermectinas, milbemicinas, ácido nodulispórico e seus derivados, estrogênios, progestinas, androgênios, derivados de piridilmetila substituídas, fenilpirazóis, e inibidores de COX-2.

As séries de compostos de avermectina e de milbemicina são potentes agentes anti-helmínticos e antiparasitários contra uma ampla gama de parasitas internos e externos. Os compostos que pretencem a esta série são ou produtos naturais ou são derivados semi-sintéticos dos mesmos. A estrutura destas duas séries de compostos são intimamente relacionadas e ambas partilham um anel de lactona macrocíclica de 16 membros complexo; no entanto, as milbemicinas não contêm o substituinte dissacarídeo na 13a. posição do anel de lactona. As avermectinas do produto natural são descritas na Patente dos Estados Unidos Nº 4.310.519 para Albers-Schonberg, et al., e os compostos de 22, 23-diidro avermectina são descritos em Chabala, et al., na Patente dos Estados Unidos Nº 4.199.569. Para uma discussão geral de avermectinas, a qual inclui uma discussão de seus usos em seres humanos e animais, vide "Ivermectin and Abamectin," W. C. Campbell, ed., Springer-Verlag, N.Y. (1989). Milbemicinas que ocorrem naturalmente são descritas por Aoki et al., na Patente dos Estados Unidos Nº 3.950.360 bem como nas várias referências citadas no "The Merck Index" 12th ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, N.J. (1996). Derivados semi-sintéticos destas classes de compostos são de conhecimento geral na técnica e são descritos, por exemplo, na Patente dos Estados Unidos Nº 5.077.308, na Patente dos Estados Unidos Nº 4.859.657, na Patente dos Estados Unidos Nº 4.963.582, na Patente dos Estados Unidos Nº 4.855.317,

na Patente dos Estados Unidos Nº 4.871.719, na Patente dos Estados Unidos Nº 4.874.749, na Patente dos Estados Unidos Nº 4.427.663, na Patente dos Estados Unidos Nº 4.310.519, na Patente dos Estados Unidos Nº 4.199.569, na Patente dos Estados Unidos Nº 5.055.596, na Patente dos Estados Unidos Nº 4.973.711, na Patente dos Estados Unidos Nº 4.978.677, e na Patente dos Estados Unidos Nº 4.920.148.

O Pedido de Patente Européia Nº 413.538 refere-se a uma formulação injetável contendo um composto de avermectina e triacetin. O Pedido de Patente Européia Nº 535.734 refere-se a uma formulação injetável contendo um composto de avermectina e óleo de rícino hidrogenado em um carregador hidrofóbico tal como triacetin. As formulações em ambos os Pedidos de Patente Européia são conhecidas por proporcionar eficácia contra parasitas externos e internos em animais somente por até 42 dias. Nenhum destes pedidos sugere ou ensina como manipular a composição da formulação de modo a obter eficácia além de 42 dias.

Ácido nodulispórico e seus derivados são uma classe de agentes acaricidas, antiparasitários, insecticidas e anti-helmíniticos de conhecimento de um profissional da técnica. Estes compostos são usados para tratar ou prevenir infecções em seres humanos e animais. Estes compostos são descritos, por exemplo, na Patente dos Estados Unidos Nº 5.399.582 e na publicação de patente internacional Nº WO 96/29073. Adicionalmente, os compostos podem ser administrados em combinação com outros inseticidas, parasiticidas, e acaricidas. As combinações referidas incluem agentes anti-helmíniticos, tais como os discutidos acima os quais incluem abamectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina e selamectina, bem como outros agentes tais como tiabendazol, febantel ou morantel; fenilpirazóis tais como fipronil; e reguladores do crescimento de insetos tais como lufenuron. As combinações referidas também são contempladas na presente invenção.

De modo geral, todas as classes de inseticidas são proporcionadas nesta invenção. Um exemplo desta classe inclui derivados de piridilmetila substituídas tais como imidacloprid. Agentes desta classe são descri-

tos, por exemplo, na Patente dos Estados Unidos Nº 4.742.060 ou no documento de Patente Européia Nº 892.060. Estaria bem dentro do nível de conhecimento do profissional decidir qual composto individual pode ser usado na formulação da invenção para tratar uma infecção particular de um inseto.

Fenilpirazóis são outra classe de inseticidas os quais possuem excelente ativitade inseticida contra todas as pragas de insetos inclusive pragas que sugam sangue tais como carrapatos, pulgas e etc., as quais são parasitas sobre animais. Esta classe de agentes mata insetos agindo sobre o receptor de ácido gama-butírico dos invertebratos. Os agentes referidos são descritos, por exemplo, na Patente dos Estados Unidos Nº 5,567,429, na Patente dos Estados Unidos Nº 5.122.530, e a publicação de Patente Européia Nº 295.117. Estaria bem dentro do nível de conhecimento do profissional decidir quais compostos individuais podem ser usados nas formulações da invenção.

Reguladores do crescimento de insetos são outra classe de inseticidas ou acaricidas, os quais também são proporcionados nas formulações da invenção. Compostos pertencentes a este grupo são de conhecimento geral do profissional e representam uma ampla gama de diferentes classes químicas. Estes compostos também agem interferindo com o desenvolvimento ou crescimento das pragas de insetos. Reguladores do crescimento de insetos são descritos, por exemplo, na Patente dos Estados Unidos Nº 3.748.356; na Patente dos Estados Unidos Nº 3.818.047; na Patente dos Estados Unidos Nº 4.225.598; na Patente dos Estados Unidos Nº 4.798.837; e na Patente dos Estados Unidos Nº 4.751.225, bem como na publicação de patente européia Nº 179.022 ou na publicação de patente do Reino Unido Nº 2.140.010. Novamente, estaria bem dentro do nível de conhecimento do profissional decidir quais compostos individuais podem ser usados na formulação da invenção.

Estrogênios, progestinas, e androgênios referem-se a classes de compostos químicos os quais também são de conhecimento geral de um profissional nesta técnica. De fato, estrogênios e progestinas estão entre os fármacos mais amplamente prescritos e são usados, por exemplo, sozinhos

ou em combinação para contracepção ou terapia de reposição hormonal em mulheres na pós menopausa. Estrogênios e progestinas ocorrem naturalmente ou são preparados sinteticamente. Esta classe de compostos também inclui antagonistas de receptores de progesterona ou estrogênios. Antiestrogênicos, tais como tamoxifen e clomifeno, são usados para tratar câncer de mama e infertilidade. Antiprogestivos são usados como fármacos contraceptivos e anticancerígenos, bem como para induzir trabalho de parto ou para terminar uma gravidez.

Os androgênios e antiandrogênicos se relacionam estruturalmente com os estrogênios e progestinas uma vez que também são biossintetizados a partir do colesterol. Estes compostos são à base de testosterona. Androgênios são usados para hipogonadismo e promover o desenvolvimento muscular. Antiandrogênicos são usados, por exemplo, no tratamento de hiperplasia e carcinoma da próstata, acne, e calvície padrão masculina bem como na inibição da orientação sexual em homens que são agressores sexuais. Estrogênio, progestinas, e androgênios são descritos, por exemplo, em "Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics," 10th ed., J. G. Hardman and Limbird, eds., Chapters 58 and 59, pp. 1597-1648, McGraw-Hill, N.Y. (2001) ou em "Principles of Medicinal Chemistry," ed., W. O. Foye, ed., Ch. 21, pp. 433-480, Lea & Febiger, Philadelphia (1989).

Estrogênios, progestinas e androgênios também são usados em agricultura animal como estimuladores de crescimento para animais para alimentação. É de conhecimento na técnica que compostos destas classes agem como esteróides estimuladores de crescimento em animais tais como gado bovino, carneiro, porcos, aves comestíveis, coelhos, e etc. Sistemas de liberação para promover o crescimento de animais são descritos, por exemplo, na Patente dos Estados Unidos Nº 5.401.507, na Patente dos Estados Unidos Nº 5.288.469, na Patente dos Estados Unidos Nº 4.758.435, na Patente dos Estados Unidos Nº 4.686.092, na Patente dos Estados Unidos Nº 5.072.716 e na Patente dos Estados Unidos Nº 5.419.910.

NSAIDS são de conhecimento geral na técnica. As classes de compostos os quais pertencem a este grupo incluem derivados do ácido sa-

licílico, derivados de para-aminofenol, ácidos indol e indeno acéticos, ácidos heteroaril acéticos, ácidos arilpropiônicos, ácidos antranílicos (fenamatos), ácidos enólicos, e alcanonas. NSAIDS exercem sua atividade interferindo com a biossíntese de prostaglandina inibindo irreversivelmente ou reversivelmente a cicloxigenase. Também estão incluídos inibidores de COX-2 os quais agem inibindo o COX-2 receptor. Compostos deste grupo possuem propriedades analgésicas, antipiréticas e antiinflamatórias não-esteroidais. Compostos pertencentes a estas classes são descritos, por exemplo, no Capítulo 27 de Goodman and Gilman às páginas 687 a 731 ou no Capítulo 22 de Foye às páginas 503 a 530 bem como na Patente dos Estados Unidos Nº 3.896.145; na Patente dos Estados Unidos Nº 3.337.570; na Patente dos Estados Unidos Nº 3.904.682; na Patente dos Estados Unidos Nº 4.009.197; na Patente dos Estados Unidos Nº 4.223.299; e na Patente dos Estados Unidos Nº 2.562.830, bem como os agentes específicos listados no The Merck Index.

Apesar dos agentes bioativos individuais serem de conhecimento geral na técnica, têm havido dificuldades na técnica para proporcionar uma formulação injetável de longa ação viável, fácil de usar, contendo estes agentes bioativos. Particularmente problemático é o uso de polímeros biologicamente aceitáveis (por exemplo, copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA)) para formulações injetáveis as quais são úteis para induzir liberação de longo termo do agente bioativo.

O Pedido de Patente Européia Nº 0537559 diz respeito a composições poliméricas tendo um polímero termoplástico, agente modificador de índice, material bioativo solúvel em água e solvente orgânico miscível em água. Na exposição a um ambiente aquoso (por exemplo, fluidos corporais) a composição líquida é capaz de formar uma matriz polimérica sólida microporosa biodegradável, para liberação controlada de materiais bioativos dispersíveis ou solúveis em água durante cerca de quatro semanas. O polímero termoplástico pode ser, entre muitos listados, polilactida, poliglicolídeo, policaprolactona ou copolímeros dos mesmos, e é usado em alta concentração (45 a 50%). O agente modificador de índice pode ser, entre muitos outros

listados, glicerol triacetato (triacetin); no entanto, somente é exemplificado heptanoato de etila; e a quantidade do agente modificador de índice é de não mais de 15%.

Na verdade, com respeito à literatura de patente, é feita referência a:

4.150.108	Graham
4.329.332	Couvreur et al.
4.331.652	Ludwig et al.
4.333.919	Kleber et al.
4.389.330	Tice et al.
4.489.055	Couvreur et al.
4.526.938	Churchill et al.
4.530.840	Tice et al.
4.542.025	Tice et al.
4.563.489	Urist
4.675.189	Kent et al.
4.677.191	Tanaka et al.
4.683.288	Tanaka et al.
4.758.435	Schaaf
4.857.335	Bohm
4.931.287	Bae et al.
5.178.872	Ohtsubo et al.
5.252.701	Jarrett et al.
5.275.820	Chang
5.478.564	Wantier et al.
5.540.912	Roorda et al.
5.447.725	Damani et al.
5.599.852	Scopelianos et al.
5.607.686	Totakura et al.
5.609.886	Wantier et al.
5.631.015	Bezwada et al.
5.654.010	Herbert et al.

5.700.485	Johnson et al.
5.702.717	Berde et al.
5.711.968	Tracy et al.
5.733.566	Lewis
4.938.763	Dunn et al.
5.077.049	Dunn et al.
5.278.201	Dunn et al.
5.278.202	Dunn et al.
5.288.496	Lewis
5.324.519	Dunn et al.
5.324.520	Dunn et al.
5.340.849	Dunn et al.
5.368.859	Dunn et al.
5.401.507	Lewis
5.419.910	Lewis
5.427.796	Lewis
5.487.897	Polson et al.
5.599.552	Dunn et al.
5.632.727	Tipton et al.
5.643.595	Lewis
5.660.849	Polson et al.
5.686.092	Lewis et al.
5.702.716	Dunn et al.
5.707.647	Dunn et al.
5.717.030	Dunn et al.
5.725.491	Tipton et al.
5.733.950	Dunn et al.
5.736.152	Dunn et al.
5.744.153	Yewey et al.
5.759.563	Yewey et al.
5.780.044	Yewey et al.

Estes documentos tendem a proporcionar composições que

formam um sólido, gel ou massa coagulada; por exemplo, uma quantidade significativa de polímero é contemplada nestes documentos, que de acordo com o Pedido de Patente Européia Nº 0537559, as torna totalmente inadequadas para formulações injetáveis.

Shah et al (J. Controlled Release, 1993, 27:139-147), com relação a formulações para liberação gradual de compostos bioativos contendo várias concentrações de copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA) dissolvido em veículos tais como triacetin; Lambert e Peck (J. Controlled Release, 1995, 33:189-195), como um estudo da liberação de proteína a partir de uma solução a 20% de PLGA em N-metilpirrolidona exposta a fluido aquoso; e Shivley et al (J. Controlled Release, 1995, 33:237-243), como um estudo do parâmetro de solubilidade de copolímero de poli(lactida-co-glicolídeo) em uma variedade de solventes, e a liberação in vivo de naltrexone a partir de dois implantes injetáveis (5% de naltrexone ou em 57% de PLGA e 38% de N-metilpirrolidona ou em 35% de PLGA e 60% de N-metilpirrolidona).

A liberação controlada de substância bioativa hidrofóbica *in vivo* durante um período de tempo prolongado é referida na Patente dos Estados Unidos Nº 6.733.767 a qual inclui um polímero tal como PLGA com uma mistura de solventes hidrofílicos e lipofílicos. No entanto, estas formulações também sofrem de problemas de estabilidade de armazenamento de longo termo e também com tamponamento das agulhas usadas para injetar a formulação.

Um problema adicional na técnica é que algumas cepas de ectoparasitas e endoparasitas se tornaram resistentes a agentes antiparasitários administrados em formulações convencionais tornando os mesmos inadequados para combater ectoparasitas e endoparasitas.

Ainda existe a necessidade na técnica de formulações de longa ação as quais são adequadas para injeção e as quais têm estabilidade de armazenamento de longo termo. Além disso, uma formulação injetável ideal não somente seria útil com menores diâmetros de agulha mas teria um efeito de longa ação que teria um efeito ao longo da estação durante o período de

reprodução para mamíferos de criação tais como gado bovino, carneiro e porcos ou minimizaria o número de injeções quando aplicada a mamíferos domésticos tais como cães e gatos. Também seria benéfico se pudessem ser desenvolvidas formulações as quais são capazes de tratar ectoparasitas e endoparasitas os quais se tornaram resistentes a agentes antiparasitários inclusive lactonas macrocíclicas.

A citação ou identificação de qualquer documento neste pedido não é um reconhecimento de que o documento referido está disponível como técnica anterior da presente invenção.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Um objetivo da invenção é proporcionar uma formulação injetável líquida de longa ação para combater ectoparasitas e/ou endoparasitas. Este objetivo é obtido por formulações as quais compreendem:

(a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente bioativo;

(b) um solvente subcutaneamente volátil ou mistura de solventes subcutaneamente voláteis;

(c) um polímero biologicamente aceitável;

(d) opcionalmente, no mínimo um aditivo, excipiente ou misturas dos mesmos antiectoparasiticamente ou antiendoparasiticamente aceitáveis; e

(e) opcionalmente, um antioxidante.

Surpreendentemente, as formulações líquidas injetáveis de longa ação da invenção resolvem os problemas associados com formulações injetáveis prévias tendo estabilidade de longo termo em uma forma líquida deste modo sendo capaz de conciliar menores diâmetros de agulha e proporcionando uma forma de dosagem conveniente para obter efeitos de longa ação no controle de pragas em um mamífero. As únicas formulações da invenção também possibilitam combater ectoparasitas e endoparasitas os quais se tornaram resistentes a agentes antiparasitários administrados em uma forma de dosagem de rotina.

Apesar de não desejar ser limitado por qualquer teoria em particular, acredita-se que os efeitos benéficos da invenção ocorram porque o

solvente subcutaneamente volátil tem a capacidde de dissolver suficientemente o polímero biologicamente aceitável e o agente bioativo mantendo este em solução antes da injeção. No entanto, na injeção da formulação, o solvente subcutaneamente volátil se dissipa e permite melhor distribuição dentro da matriz do polímero biologicamente aceitável o qual por sua vez possibilita melhor liberação do agente bioativo durante períodos de tempo mais longos do que previamente obtenível.

Para os fins deste pedido, o termo ao "longo da estação" define um período de tempo o qual é de no mínimo cerca de 4 meses até cerca de um ano. O termo "mês" conforme usado neste pedido é equivalente a cerca de 30 dias e "um ano" é equivalente a cerca de 365 dias.

Observa-se que nesta descoberta e particularmente nas reivindicações e/ou parágrafos, termos tais como "compreende", "consiste em", "compreendendo" e semelhantes têm o significado atribuído a estes na legislação de Patente dos Estados Unidos; por exemplo, podem significar "inclui", "incluído", "incluindo", e semelhantes; e que termos tais como "consistindo essencialmente em" e "consiste essencialmente em" têm o significado atribuído a estes na legislação de Patente dos Estados Unidos, por exemplo, eles permitem elementos não explicitamente mencionados, mas excluem elementos que são encontrados na técnica anterior ou que afetam uma característica básica ou nova da invenção.

Estas e outras modalidades são descritas ou são evidentes a partir de e englobadas por, a seguinte Descrição Detalhada.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A descrição detalhada seguinte, dada a título de exemplo, mas não pretendida para limitar a invenção somente às modalidades específicas descritas, pode ser melhor entendida em combinação com os desenhos anexados, nos quais:

A Figura 1 mostra o nível plasmático médio de eprinomectina depois de injetar a formulação injetável de longa ação atrás da orelha de gado bovino.

A Figura 2 mostra o nível plasmático médio de eprinomectina

depois de injetar a formulação injetável de longa ação à direita do pescoço na frente da espádua de gado bovino.

A Figura 3 mostra o nível plasmático médio de eprinomectina depois de injetar a formulação injetável de longa ação na espádua esquerda de gado bovino.

A Figura 4 mostra uma comparação dos níveis plasmáticos de eprinomectina entre injeção na orelha e na espádua.

A Figura 5 mostra a depleção plasmática de emamectina depois da injeção.

A Figura 6 mostra a depleção plasmática de moxidectina depois da injeção.

A Figura 7 mostra a depleção plasmática de eprinomectina em carneiro depois da injeção.

A Figura 8 mostra a depleção plasmática de eprinomectina em cães depois da injeção.

A Figura 9 mostra a depleção plasmática de ivermectina em cães depois da injeção.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Uma modalidade da invenção é uma formulação injetável líquida de longa ação para combater ectoparasitas e/ou endoparasitas a qual compreende:

(a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de no mínimo um agente bioativo;

(b) um solvente subcutaneamente volátil ou mistura de solventes subcutaneamente voláteis;

(c) um polímero biologicamente aceitável;

(d) opcionalmente, no mínimo um aditivo, excipiente ou misturas dos mesmos antiectoparasiticamente ou antiendoparasiticamente aceitáveis; e

(e) opcionalmente, um antioxidante.

Uma modalidade adicional da formulação injetável líquida de longa ação [e uma formulação a qual compreende:

(a) o agente bioativo é selecionado entre o grupo consistindo em avermectinas milbemicinas, derivados das mesmas e misturas das mesmas;

(b) o solvente subcutaneamente volátil é selecionado entre o grupo consistindo em álcoois, cetonas, éteres, ésteres, amidas e misturas dos mesmos;

(c) o polímero biologicamente aceitável é selecionado entre o grupo consistindo em polilactidas, poliglicolídeos, policaprolactonas, polianidridos, poliamidas, poliuretanos, poliesteramidas, poliortoésteres, polidioxanonas, poliacetais, policetais, policarbonatos, poliortocarbonatos, polifosfazenos, poliidroxibutiratos, poliidroxivaleratos, polialquileno oxalatos, polialquileno succinatos, poli(malicacid), poli(aminoácidos), poli(metil vinil éter), poli(maléico anidrido), quitina, quitosano, e copolímeros, terpolímeros, e misturas dos mesmos;

(d) opcionalmente, no mínimo um aditivo, excipiente ou misturas dos mesmos antiectoparasiticamente ou antiendoparasiticamente aceitáveis; e

(e) opcionalmente, um antioxidante.

Ainda uma modalidade adicional da formulação injetável líquida de longa ação é uma formulação a qual compreende:

(a) o agente bioativo é selecionado entre o grupo consistindo em abamectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectin, lepimectina, e selamectina, milbemectina, milbemicina D, milbemicina oxima moxidectina e misturas dos mesmos;

(b) o solvente subcutaneamente volátil é selecionado entre o grupo consistindo em etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 1-pentanol, 2-pentanol, 3-pentanol, propileno glicol, PEG 200, PEG 300, PEG 400, éter etílico de dietileno glicol, isopropilideno glicerol, dimetil isossorbeto, carbonato de propileno, glicerol, acetona, N-metil-pirrolidona, N-pirrolidona, metiletilcetona (MEK), dimetilsulfóxido (DMSO), 1-dodecilazacicloheptano, éter metílico de dipropileno glicol, acetato de metila, acetato de etila, lactato de etila, dimetilformamida,

N,N-dietil-m-toluamida, dimetilacetamida, etilacetamida, tetraidrofurano, caprolactama, decilmetilsulfóxido, triacetin, solcetal, carbonato de propileno, lactato de etila e misturas dos mesmos;

(c) o polímero biologicamente aceitável é selecionado entre o grupo consistindo em polilactidas, policaprolactonas, poliglicolídeos e copolímeros dos mesmos.

Ainda uma modalidade adicional da formulação injetável líquida de longa ação é uma formulação a qual compreende:

(a) o agente bioativo é selecionado entre o grupo consistindo em emamectina, eprinomectina, ivermectina, moxidectina e misturas dos mesmos;

(b) o solvente subcutaneamente volátil é selecionado entre o grupo consistindo em glicerol formal, N-metilpirrolidona (NMP), triacetin, dimetilacetamida, etilacetamida, solcetal, carbonato de propileno, lactato de etila, acetato de etila, e misturas dos mesmos;

(c) o polímero biologicamente aceitável é copolímero de ácido poli(lactico-co-glicólico) (PLGA).

Em outra modalidade da invenção, a formulação da invenção é para combater endoparasitas em que o endoparasita é um helminto selecionado entre o grupo consistindo em *Ancylostoma, Anecator, Ascaris, Capillaria, Cooperia, Dirofilaria, Dictyocaulus, Echinococcus, Fasciola, Haemonchus, Oesophagostomum, Ostertagia, Toxocara, Strongyloides, Toxascaris, Trichinella, Trichuris, Trichostrongylus* e misturas dos mesmos.

Em uma modalidade adicional da formulação para combater ectoparasitas, o ectoparasita é um inseto ou aracnídeo incluindo os dos gêneros *Ctenocephalides, Rhipicephalus, Dermacentor, Ixodes, Boophilus, Amblyomma, Hyalomma, Sarcoptes, Psoroptes, Otodectes, Chorioptes, Hypoderma, Damalinia, Linognathus, Hematopinus, Solenoptes* e misturas dos mesmos.

Em outra modalidade da invenção, a formulação da invenção tem um efeito terapêutico por um período de tempo selecionado entre o grupo consistindo em no mínimo cerca de quatro meses a cerca de um ano, no

mínimo cerca de quatro meses a cerca de seis meses e no mínimo cerca de quatro meses a cerca de cinco meses.

Outra modalidade da invenção refere-se a um processo para preparar a formulação injetável líquida de longa ação da invenção a qual compreende:

(i) dissolver o polímero biologicamente aceitável em um solvente subcutaneamente volátil para formar uma solução;

(ii) adicionar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente bioativo à solução para formar a formulação.

Em uma modalidade adicional da invenção dirigida para o processo para preparar a formulação injetável líquida de longa ação da invenção, a formulação injetável líquida de longa ação é livre de partículas as quais tamponam a agulha usada para injeção em que o calibre da agulha é selecionado entre o grupo consistindo em cerca de 18 a cerca de 30, cerca de 18 a cerca de 24 e cerca de 24 a cerca de 30.

Outra modalidade da invenção refere-se ao método para combater ectoparasitas e/ou endoparasitas em um mamífero o qual consiste em administração parenteral de uma quantidade terapeuticamente eficaz da formulação da invenção a um mamífero que necessite do mesmo.

Em uma modalidade adicional do método para combater ectoparasitas e/ou endoparasitas, o endoparasita é um helminto selecionado entre o grupo consistindo em *Anaplocepheda*, *Ancylostoma*, *Anecator*, *Ascaris*, *Capillaria*, *Cooperia*, *Dipyllidinum*, *Dirofilaria*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Haemonchus*, *Oesophagostumum*, *Ostertagia*, *Toxocara*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris*, *Trichostrongylus* e misturas dos mesmos e os ectoparasitas incluem aqueles dos gêneros *Damalina*, *Linognathus*, *Solenopotes*, *Sarcoptes*, *Psoroptes*, *Chorioptes*, *Hypoderma*, *Lucilia*, *Dermatobia*, *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes*, *Amblyomma*, *Boophilus*, *Hyalomma e misturas dos mesmos.*

Outra modalidade da invenção para combater ectoparasitas e/ou endoparasitas em um mamífero refere-se ao sítio de injeção sobre o mamífero o qual é selecionado entre o grupo consistindo na orelha; entre a espá-

dua próximo ao pescoço; e na espádua.

Outra modalidade da invenção para combater ectoparasitas e/ou endoparasitas em um mamífero refere-se a ter um efeito terapêutico por um período de tempo selecionado entre o grupo consistindo em no mínimo cerca de quatro meses a cerca de um ano, no mínimo cerca de quatro meses a cerca de seis meses e no mínimo cerca de quatro meses a cerca de cinco meses.

Outra modalidade da invenção para combater ectoparasitas e/ou endoparasitas em um mamífero é dirigida contra anti-helminto selecionado entre o grupo consistindo em *Cooperia, Ostertagia, Haemonchus*, e misturas dos mesmos em que o referido anti-helminto é resistente a antibióticos de macrolídeos quando não administrado pelo método da invenção.

Modalidades adicionais da invenção as quais são dirigidas a elementos específicos da invenção são descritas abaixo.

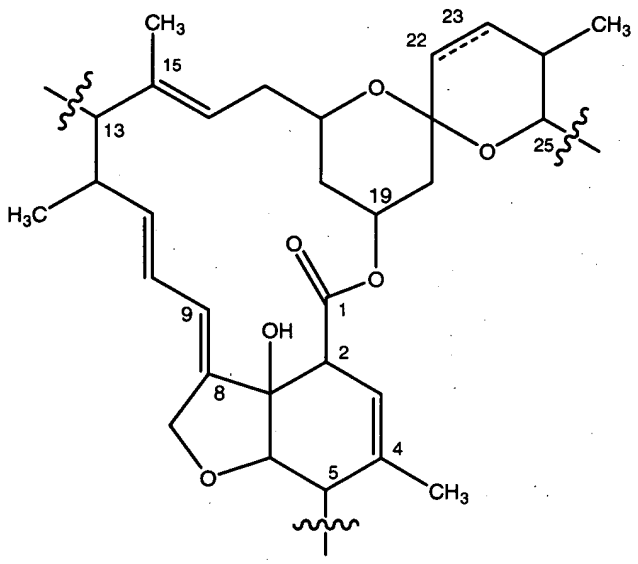
Os agentes bioativos os quais são usados nas formulações da invenção podem ser de conhecimento geral do profissional ao qual diz respeito esta invenção. Agentes bioativos adequados incluem substâncias úteis para prevenir infecção no sítio de administração, como por exemplo, substâncias antivirais, antibacterianas, antiparasitárias, antifúngicas e combinações das mesmas. O agente pode ser adicionalmente uma substância capaz de agir como um estimulante, sedativo, hipnótico, analgésico, anticonvulsivante, e semelhantes. O sistema de liberação pode conter um grande número de agentes biologicamente ativos quer unicamente ou em combinação. Exemplos destes agentes biologicamente ativos incluem, mas não estão limitados a: agentes antiinflamatórios tais como hidrocortisona, prednisona, fludrotisona, triancinolona, dexametasona, betametasona e semelhantes; agentes antibacterianos tais como penicilinas, cefalosporinas, vancomicina, bacitracina, polimicinas, tetraciclinas, cloranfenicol, macrolídeos incluindo azalidas, eritromicina, estreptomicina, e semelhantes; agentes antiparasitários tais como quinacrina, cloroquina, quinina, e semelhantes; agentes antifúngicos tais como nistatina, gentamicina, miconazol, tolnaftato, ácido undecíclico e seus sais, e semelhantes; agentes antivirais tais como vidarabina,

aciclovir, ribarivin, cloridrato de amantadina, iododeoxiuridina, dideoxiuridina, interferons e semelhantes; agentes antineoplásicos tais como metotrexato, 5-fluorouracila, bleomicina, fator de necrose tumoral, anticorpos específicos tumorais conjugados a toxinas, e semelhantes; agentes analgésicos tais como ácido salicílico, ésteres de salicilato e sais, acetaminofen, ibuprofen, morfina, fenilbutazona, indometacina, sulindac, tolmetin, zomepirac, e semelhantes; anestésicos locais tais como cocaína, benzocaína, novocaína, lidocaína, e semelhantes; vacinas, ou antígenos, epitopos, imunogênios de patógenos humanos ou animais, tais como hepatite, gripe, sarampo, cachumba, rubéola, *hemophilus*, difteria, tétano, raiva, polio, bem como vacinas veterinárias e semelhantes; agentes do sistema nervoso central tais como tranquilizantes, sedativos, anti-depressivos, hipnóticos, agentes bloqueadores β-adrenérgicos, dopamina, e semelhantes; fatores de crescimento tais como fator estimuladores de colônia, fator de crescimento epidérmico, eritropoietina, fator de crescimento de fibroblasto, fator de crescimento neural, hormônio de crescimento humano, fator de crescimento derivado de plaquetas, fator de crescimento semelhante a insulina, e semelhantes; hormônios tais como progesterona, estrogênio, testosterona, hormônio folículo estimulante, gonadotrofina coriônica, insulina, endorfinas, somatotropinas e semelhantes; anti-histamínicos tais como difenidramina, clorfeneramina, clorciclizina, prometazina, cimetidina, terfenadina, e semelhantes; agentes cardiovasculares tais como cloridrato de verapamil, digitalis, enalapril, benazepril, estreptoquinase, nitroglicerina paparefina, fosfato de disopiramida, dinitrato de isossorbeto, e semelhantes; agentes anti-úlcera tais como cloridrato de cimetidina, iodeto de sopropamida, brometo de propantelina, e semelhantes; broncodilatadores tais como metaproternal sulfato, aminofilina, albuterol, e semelhantes; e vasodilatadores tais como teofilina, niacina, ésteres de nicotinato, amilnitrato, minoxidil, diazoxida, nifedipina, e semelhantes.

Em outra modalidade da invenção, as classes de agentes bioativos contemplados pelas formulações da invenção incluem inseticidas, acaricidas, parasiticidas, reforçadores do crescimento, e fármacos antiinflamatórios não-esteróides (NSAIDs). Classes específicas de compostos os quais

estão dentro destas classes incluem, por exemplo, avermectinas, milbemicinas, ácido nodulispórico e seus derivados, estrogênios, progestinas, androgênios, derivados de piridilmetila substituídas, fenilpirazóis, e inibidores de COX-2.

As séries de compostos de avermectina e milbemicina são potentes agentes anti-helmínticos e antiparasitários contra uma ampla gama de parasitas internos e externos. Os compostos que pertencem a esta série são ou produtos naturais ou são derivados semi-sintéticos dos mesmos. A estrutura destas duas séries de compostos são intimamente relacionadas e ambas partilham um anel de lactona macrocíclica de 16 membros complexo, referido genericamente pela estrutura abaixo:

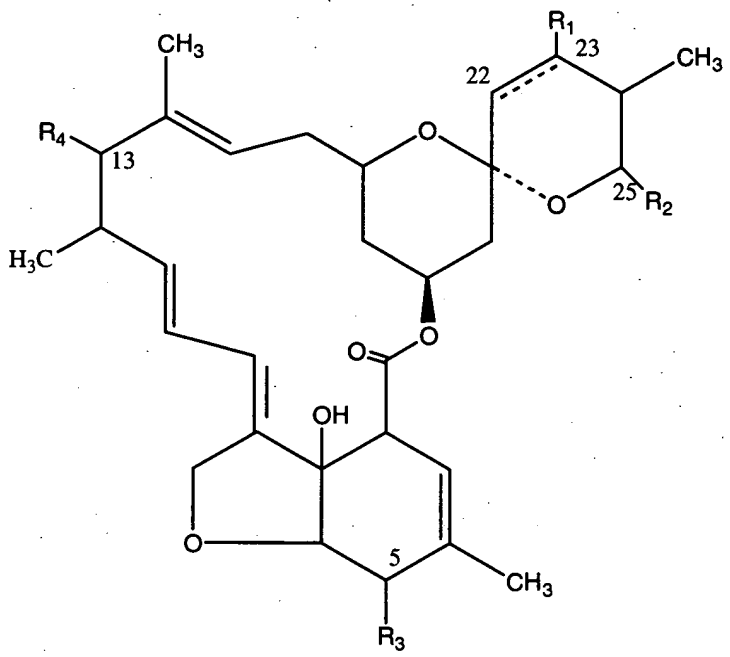


No entanto, as milbemicinas não contêm o substituinte de sacarídeo na 13a. posição do anel de lactona. O produto natural avermectinas é descrito na Patente dos Estados Unidos Nº 4.310.519 para Albers-Schonberg, et al., e os compostos de 22, 23-diidro avermectina são descritas em Chabala, et al., na Patente dos Estados Unidos Nº 4.199.569. Para uma discussão geral de avermectinas, que inclui uma discussão de seus usos em humanos e animais, vide "Ivermectin and Abamectin," W. C. Campbell, ed., Springer-Verlag, New York (1989). Além disso, agentes bioativos tais como avermectinas ou ivermectina podem ser usados em combinação com outros agentes bioativos; e, com respeito a avermectinas, ivermectina, e combinações de agentes bioativos, é feita referência a Kitano, na Patente dos Esta-

dos Unidos Nº 4.468.390, a Beuvry et al., na Patente dos Estados Unidos Nº 5.824.653, a von Bittera et al., na Patente dos Estados Unidos Nº 4.283.400, no Pedido de Patente Européia Nº 0 007 812 A1, publicado em 2 de junho de 1980, relatório descritivo de Patente do Reindo Unido Nº 1 390 336, publicada em 9 de abril de 1975, no Pedido de Patente Européia Nº 0 002 916 A2, Ancare Patente da Nova Zelândia Nº 237 086, Bayer Patente da Nova Zelândia Nº 176193, publicada em 19 de novembro de 1975, entre outros.

Milbemicinas que ocorrem naturalmente são descritas por Aoki et al., na Patente dos Estados Unidos Nº 3.950.360 bem como nas várias referências citadas no "The Merck Index" 12th ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, N.J. (1996). Derivados semi-sintéticos destas classes de compostos são de conhecimento geral na técnica e são descritos, por exemplo, na Patente dos Estados Unidos Nº 5.077.308, na Patente dos Estados Unidos Nº 4.859.657, na Patente dos Estados Unidos Nº 4.963.582, na Patente dos Estados Unidos Nº 4.855.317, na Patente dos Estados Unidos Nº 4.871.719, na Patente dos Estados Unidos Nº 4.874.749, na Patente dos Estados Unidos Nº 4.427.663, na Patente dos Estados Unidos Nº 4.310.519, na Patente dos Estados Unidos Nº 4.199.569, na Patente dos Estados Unidos Nº 5.055.596, na Patente dos Estados Unidos Nº 4.973.711, na Patente dos Estados Unidos Nº 4.978.677, e na Patente dos Estados Unidos Nº 4.920.148.

Compostos do tipo de avermectina e milbemicina são de particular interesse uma vez que apresentam atividade contra uma ampla gama de endoparasitas, incluindo nematódeos e nematelmintos, e também são eficazes contra ectoparasitas, incluindo piolhos, moscas-varejeiras, ácaros, larvas migrans de dípteros, e carrapatos.



Apesar de muitos compostos de avermectina serem conhecidos na técnica, uma estrutura representativa da classe de compostos é como se segue:

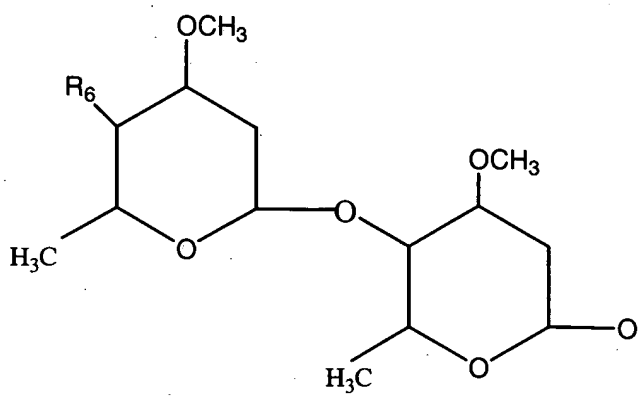
onde a linha quebrada indica uma ligação única ou uma ligação dupla nas posições 22,23;

R_1 é hidrogênio ou hidróxi contanto que R_1 esteja presente somente quando a linha quebrada indica uma ligação única;

R_2 é alquila de a partir de 1 até 6 átomos de carbono ou alquenila de a partir de 3 até 6 átomos de carbono ou cicloalquila de a partir de 3 até 8 átomos de carbono;

R_3 é hidróxi, metóxi ou = NOR_5 onde R_5 é hidrogênio ou alquila inferior; e

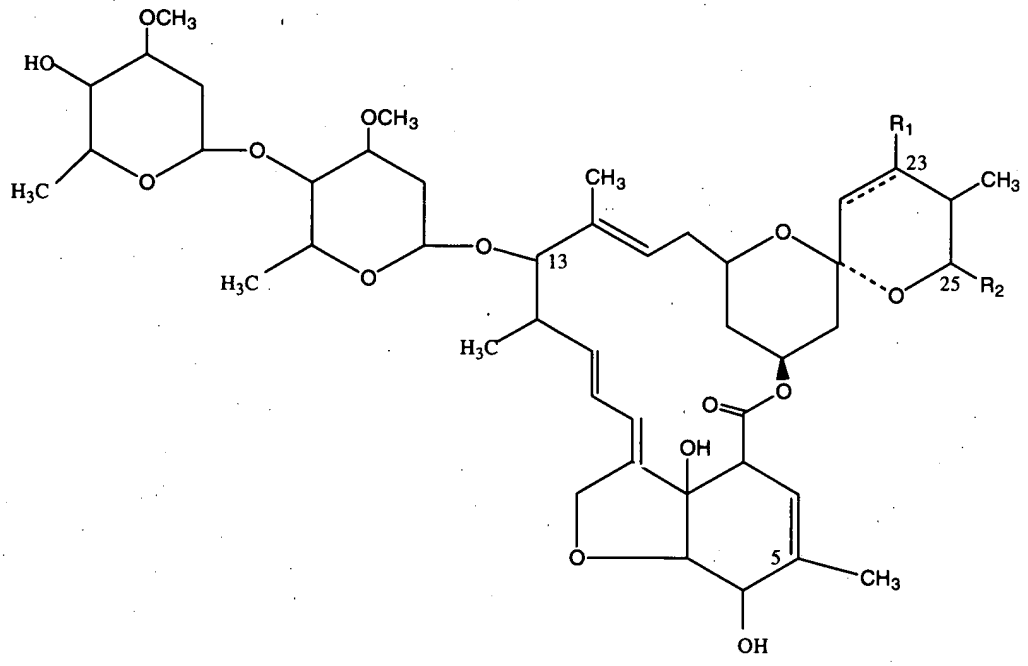
R_4 é hidrogênio, hidróxi ou



onde R_6 é hidróxi, amino, mono-ou di-inferior alquilamino ou alcanoilamino inferior.

Os compostos preferenciais são avermectina Bla/Blb (abamectina), 22,23-diidro avermectina Bla/Blb (ivermectina) e o derivado 4"-acetil-amino-5-cetoximino de avermectina Bla/Blb. Tanto abamectina quanto ivermectina são aprovadas como agentes antiparasitários de amplo espectro.

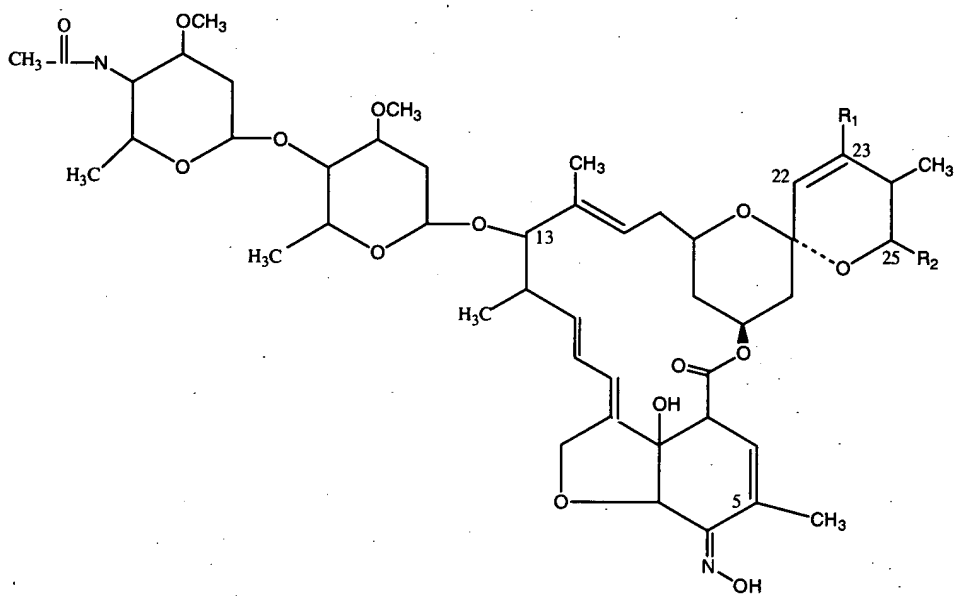
As estructuras de abamectina e ivermectina são como se segue:



em que para abamectina a linha quebrada representa uma ligação dupla e R_1 não está presente e para ivermectina a ligação dupla representa uma ligação única e R_1 é hidrogênio; e

R_2 é isopropila ou sec-butila.

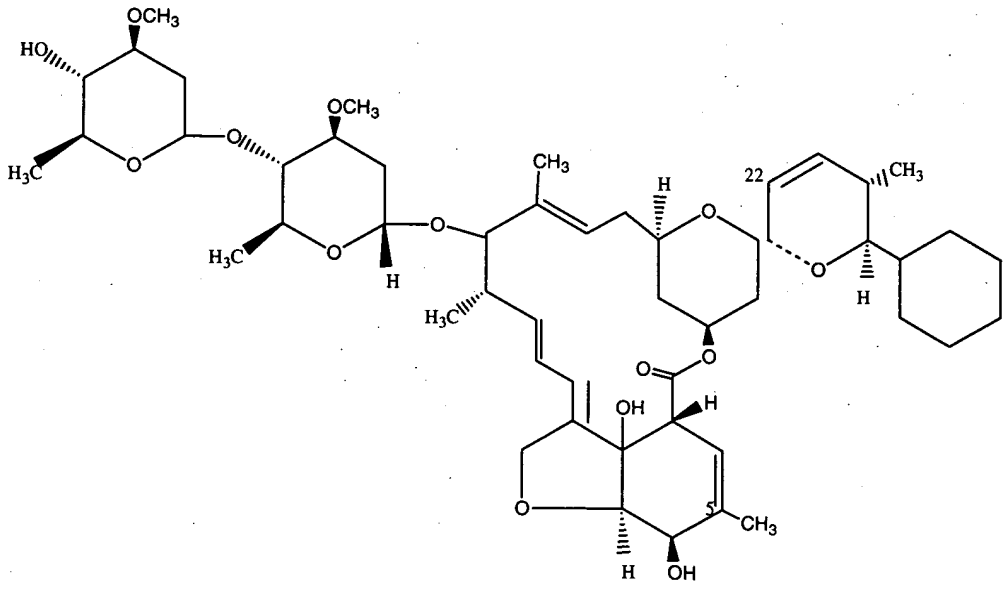
Os derivados 4"-acetil amino-5-cetoximino de avermectina Bla/Blb têm a seguinte fórmula estrutural:



onde R_2 é isopropila ou sec-butila.

Os produtos de avermectina são geralmente preparados como uma mistura de no mínimo 80% do composto onde R_2 é sec-butila e não mais de 20% do composto onde R_2 é isopropila.

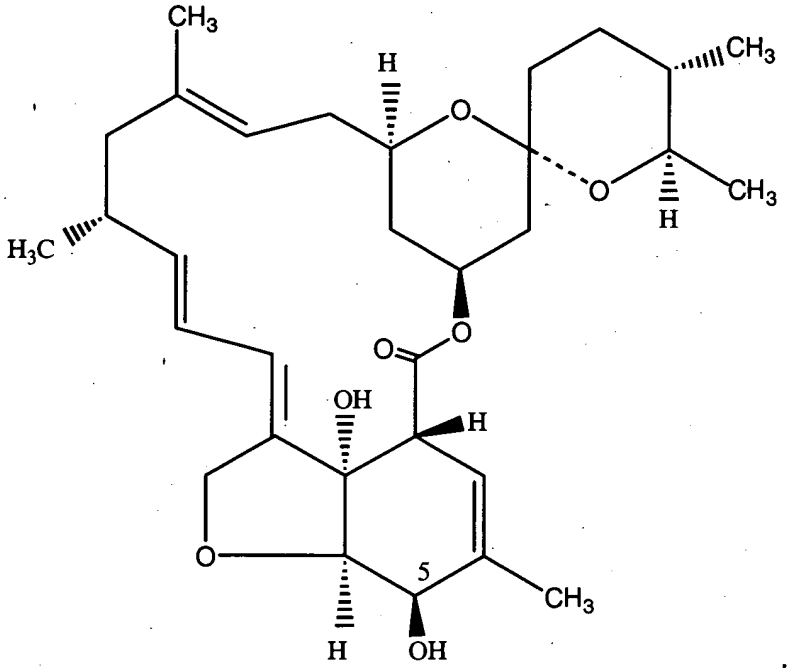
Outras avermectinas preferenciais, incluem emamectina, eprinomectina, latidectina, lepimectina, selamectina e doramectina. Doramectina é descrita na Patente dos Estados Unidos Nº 5.089.490 e na Publicação de Patente Européia Nº 214 738. Este composto tem a seguinte estrutura:



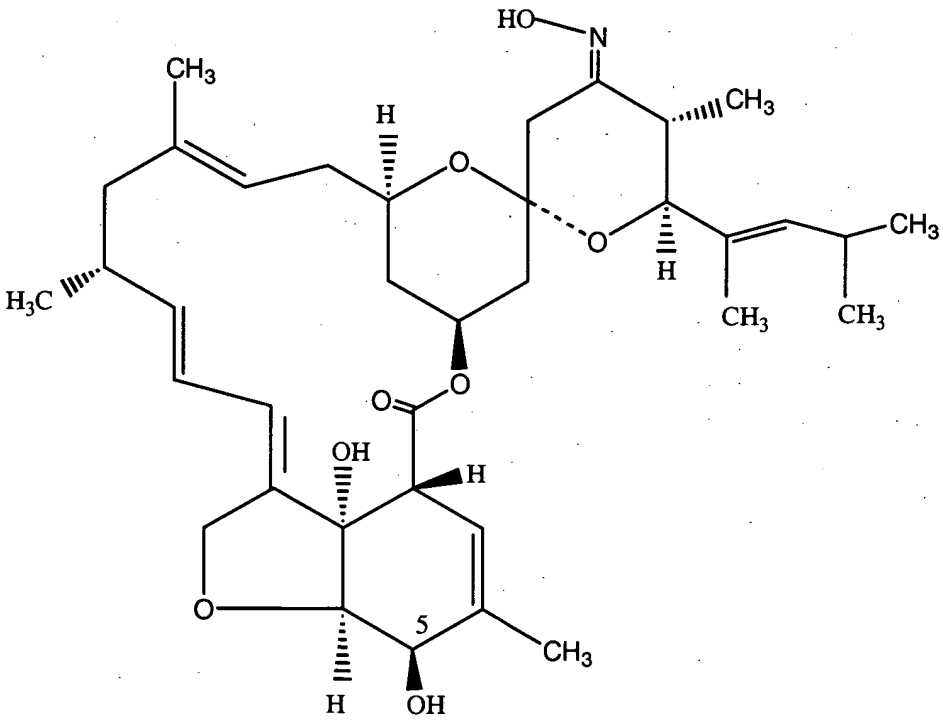
Nas presentes formulações, ivermectina e eprinomectina são especialmente preferenciais.

Uma estrutura representativa para uma milbemicina é a para

milbemicina α_1:



Uma milbemicina especialmente preferencial é moxidectina, cuja estrutura é como se segue:



O composto é descrito na Patente dos Estados Unidos Nº 5.089.490.

Os derivados do monossacarídeo avermectina também são pre-

ferenciais especialmente onde uma substituição oxima está presente sobre a 5a. posição do anel lactona. Os compostos referidos são descritos, por exemplo, na publicação de Patente Européia Nº 667.054. Selamectina é um composto especialmente preferencial desta classe de derivados.

Em uma modalidade preferencial da invenção, as avermectinas, milbemicinas e derivados das mesmas são selecionados entre o grupo que inclui mas não está limitado a, abamectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, e selamectina (avermectina e derivados da mesma), milbemectina, milbemicina D e moxidectina (milbemicina e derivados da mesma) e misturas das mesmas.

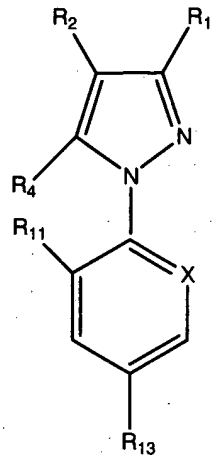
Em uma modalidade particularmente vantajosa da invenção, as avermectinas, milbemicinas e derivados das mesmas são selecionados entre o grupo consistindo em emamectina, eprinomectina, ivermectina, moxidectina e misturas dos mesmos.

Ácido nodulispórico e seus derivados são uma classe de agentes acaricidas, antiparasitários, insecticidas e anti-helmíniticos de conhecimento de um profissional da técnica. Estes compostos são usados para tratar ou prevenir infecções em seres humanos e animais. Estes compostos são descritos, por exemplo, na Patente dos Estados Unidos Nº 5.399.582 e na publicação de patente internacional Nº WO 96/29073. Adicionalmente, os compostos podem ser administrados em combinação com outros inseticidas, parasiticidas, e acaricidas. As combinações referidas incluem agentes anti-helmíniticos, tais como aqueles discutidos acima os quais incluem ivermectina, avermectina, eprinomectina e emamectina, bem como outros agentes tais como tiabendazol, febantel, praziquantel, pirantel ou morantel; sulfonamida tal como clorsulon, fenilpirazóis tais como fipronil; e reguladores do crescimento de insetos tais como lufenuron. As combinações referidas também são contempladas na presente invenção.

Geralmente, todas as classes de semelhantes inseticidas podem ser usadas nesta invenção. Um exemplo desta classe inclui derivados de piridilmetila substituída tais como imidacloprid. Agentes desta classe são descritos, por exemplo, na Patente dos Estados Unidos Nº 4.742.060 ou na

publicação de patente européia Nº 892,060.

Pirazóis tais como fenilpirazóis e N-arilpirazóis são outra classe de inseticidas os quais possuem excelente atividade inseticidal contra todas as pragas de insetos incluindo pragas que sugam sangue tais como carrapatos, pulgas e etc., os quais são parasitas em animais. Esta classe de agentes mata insetos agindo sobre o receptor do ácido gama-butírico de invertebrados. Os agentes referidos são descritos, por exemplo, na Patente dos Estados Unidos Nº 5.567.429, na Patente dos Estados Unidos Nº 5.122.530, na publicação de patente européia Nº 295.117, e na publicação do pedido de patente européia Nº 846686 A1 (ou Banks na publicação de patente da Grã Bretanha Nº GB 9625045, arquivada em 30 de novembro de 1996 que se acredita que também seja equivalente à Patente dos Estados Unidos Ser. Nº 309.229, arquivada em 17 de novembro de 1997). Em uma modalidade da invenção, os N-arilpirazóis incluem mas não estão limitados aos compostos da fórmula geral:



em que:

R_1 é um átomo de halogênio, CN ou metila;

R_2 é $S(O)_nR_3$ ou 4,5-dicianoimidazol-2-ila ou haloalquila;

R_3 é alquila ou haloalquila;

R_4 representa um átomo de hidrogênio ou halogênio ou um radical NR_5R_6, $S(O)_mR_7$, $C(O)R_7$ ou $C(O)OR_7$, alquila, haloalquila ou OR_8 ou um radical -N=C (R_9) (R_{10});

R_5 e R_6 representam de modo independente um átomo de hi-

drogênio ou um radical alquila, haloalquila, C(O)alquila, $S(O)_rCF_3$ ou alcoxicarbonila ou R_5 e R_6 podem formar juntos um radical alquileno divalente o qual é opcionalmente interrompido por um ou dois heteroátomos divalentes;

R_7 representa um radical alquila ou haloalquila;

R_8 representa um radical alquila ou haloalquila ou um átomo de hidrogênio;

R_9 representa um radical alquila ou um átomo de hidrogênio;

R_{10} representa um grupo opcionalmente substituído arila ou um grupo opcionalmente substituído heteroarila;

R_{11} e R_{12} representam, de modo independente um do outro, hidrogênio, halogênio CN ou NO_2;

R_{13} representa um átomo de halogênio ou um grupo haloalquila, haloalcóxi, $S(O)_qCF_3$ ou SF_5;

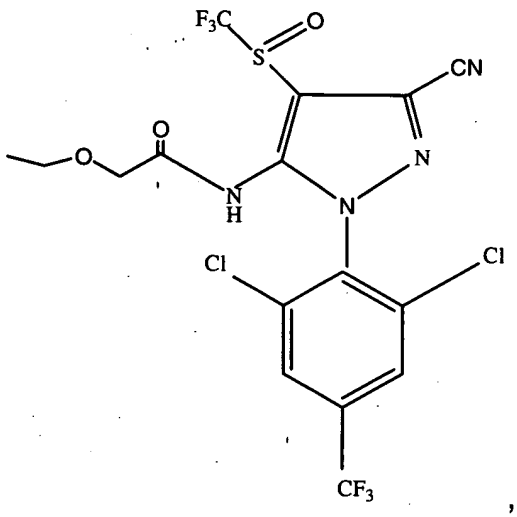
m, n, q e r representam, de modo independente um do outro, um inteiro igual a 0, 1 ou 2;

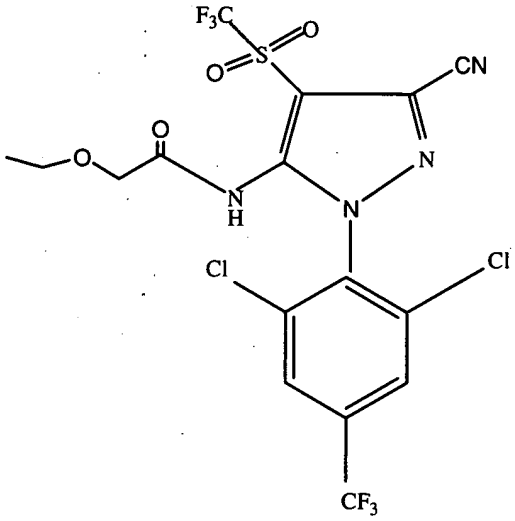
X representa um átomo de nitrogênio trivalente ou um radical C-R_{12}, as três outras valências do átomo de carbono formando parte do anel aromático;

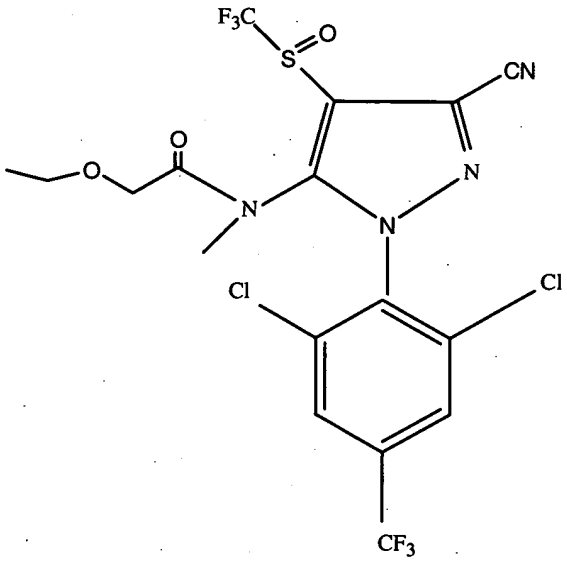
com a condição de que, quando R_1 é metila, então ou R_3 é haloalquila, R_4 é NH_2, R_{11} é Cl, R_{13} é CF_3 e X é N ou ainda R_2 é 4,5-dicianoimidazol-2-ila, R_4 é Cl, R_{11} é Cl, R_{13} é CF_3 e X é C-Cl;

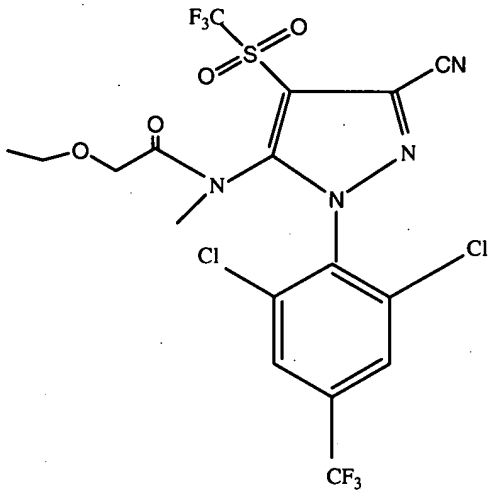
Em uma modalidade desta invenção particular, referência a alquila, haloalquila, halalcóxi descrevem porções com 1 a 8 átomos de carbono. Em outra modalidade desta invenção particular, referência a alquila, haloalquila, halalcóxi descrevem porções com 1 a 4 átomos de carbono.

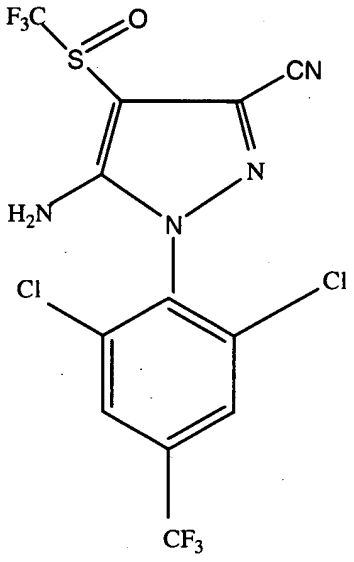
Fipronil é de conhecimento geral na técnica como um agente contra pulga e carrapato. Estaria bem dentro do nível de conhecimento do profissional decidir quais compostos individuais podem ser usados nas formulações da invenção. Outros fenil pirazóis preferenciais incluem os seguintes compostos:

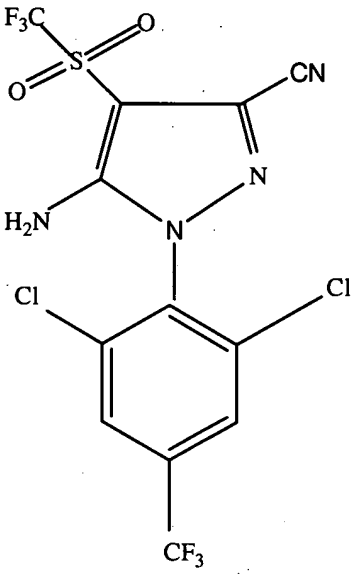


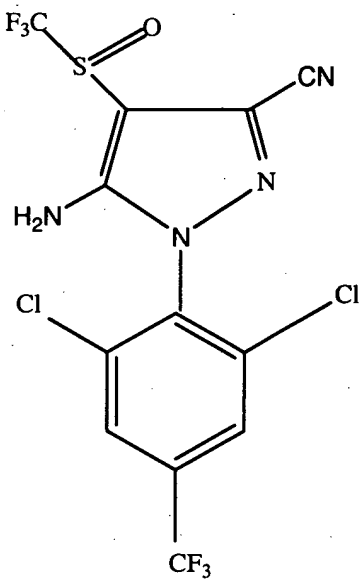


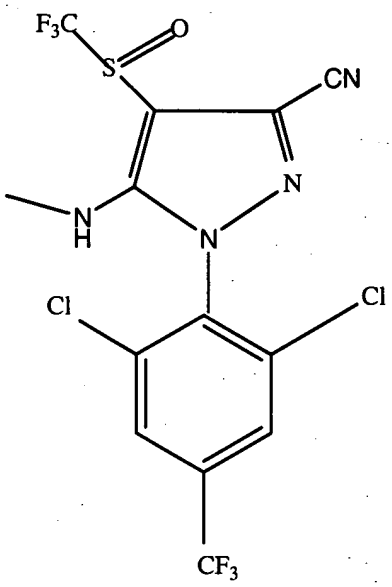


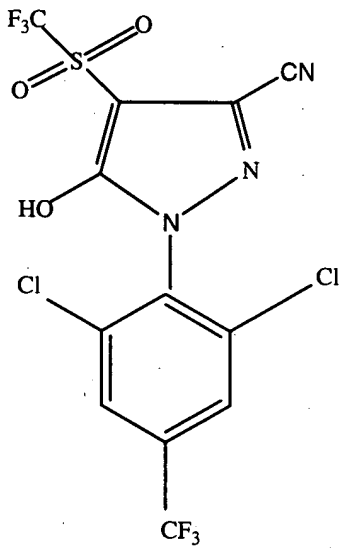




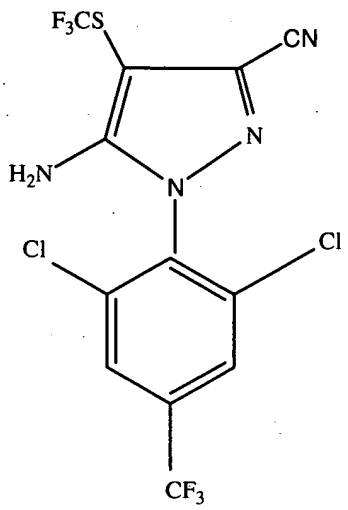




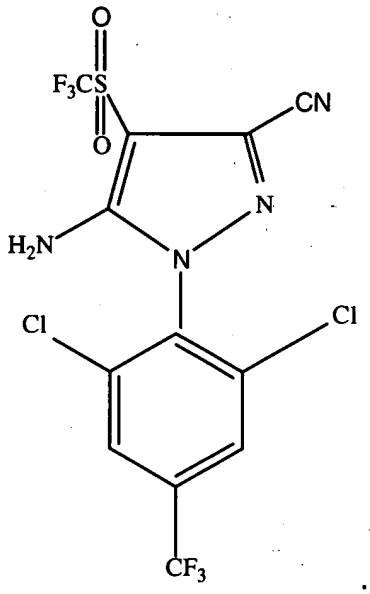




Fenilpirazóis especialmente preferenciais além de fipronil incluem fipronil tio



e fipronil sulfona



Reguladores do crescimento de insetos (IGRs) são outra classe de inseticidas ou acaricidas, os quais também são proporcionados nas formulações da invenção. Compostos pertencentes a este grupo são de conhecimento geral do profissional e representam uma ampla gama de diferentes classes químicas. Estes compostos também agem interferindo com o desenvolvimento ou crescimento das pragas de insetos. Reguladores do crescimento de insetos são descritos, por exemplo, na Patente dos Estados Unidos Nº 3.748.356; na Patente dos Estados Unidos Nº 3.818.047; na Patente dos Estados Unidos Nº 4.225.598; na Patente dos Estados Unidos Nº 4.798.837; e na Patente dos Estados Unidos Nº 4.751.225, bem como na publicação de patente européia Nº 179.022 ou na publicação de patente do Reino Unido Nº 2.140.010. Reguladores do crescimento de insetos especialmente vantajosos incluem diflubenzurona, lufenurona, metopreno, fenoxicarb, piriproxifeno, e ciromazine. Novamente, estaria bem dentro do nível de conhecimento do profissional decidir quais compostos individuais podem ser usados na formulação da invenção.

Estrogênios, progestinas, e androgênios referem-se a classes de compostos químicos as quais também são de conhecimento geral de um profissional nesta técnica. De fato, estrogênios e progestinas estão entre os

fármacos mais amplamente prescritos e são usados, por exemplo, sozinhos ou em combinação para contracepção ou terapia de reposição hormonal em mulheres na pós menopausa. Estrogênios e progestinas ocorrem naturalmente ou são preparados sinteticamente. Esta classe de compostos também inclui antagonistas de receptores de progesterona ou estrogênios. Antiestrogênicos, tais como tamoxifen e clomifeno, são usados para tratar câncer de mama e infertilidade. Antiprogestivos são usados como contraceptivos e fármacos anticancerígenos, bem como para induzir trabalho de parto ou para encerrar uma gravidez.

Os androgênios e antiandrogênicos se relacionam estruturalmente com os estrogênios e as progestinas uma vez que também são biossintetizados a partir do colesterol. Estes compostos se baseiam em testosterona. Androgênios são usados para hipogonadismo e promovem o desenvolvimento muscular. Antiandrogênicos são usados, por exemplo, no tratamento de hiperplasia e carcinoma da próstata, acne, e calvície padrão masculina bem como na inibição da orientação sexual em homens que são agressores sexuais. Estrogênio, progestinas, e androgênios são descritos, por exemplo, em "Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics," 10th ed., J. G. Hardman and L. E. Limbird, eds., Chapters 58 and 59, pp. 1597-1648, McGraw Hill, New York (2001) ou em "Principles of Medicinal Chemistry," 3rd ed., W. O. Foye, ed., Chapter 21, pp. 433-480, Lea & Febiger, Philadelphia (1989).

Estrogênios, progestinas e androgênios também são usados em agricultura animal como estimuladores do crescimento para animais para alimentação. É de conhecimento na técnica que compostos destas classes agem como esteróides estimuladores do crescimento em animais tais como gado bovino, carneiros, porcos, aves comestíveis, coelhos, e etc. Sistemas de liberação para estimular o crescimento de animais são descritos, por exemplo, na Patente dos Estados Unidos Nº 5.401.507, na Patente dos Estados Unidos Nº 5.288.469, na Patente dos Estados Unidos Nº 4.758.435, na Patente dos Estados Unidos Nº 4.686.092, na Patente dos Estados Unidos Nº 5.072.716 e na Patente dos Estados Unidos Nº 5.419.910.

NSAIDs são de conhecimento geral na técnica. As classes de compostos que pertencem a este grupo incluem derivados do ácido salicílico, derivados para-aminofenólicos, indol e ácidos indeno acéticos, ácidos heteroaril acéticos, ácidos arilpropiônicos, ácidos antranílicos (fenamatos), ácidos enólicos, e alcanonas. NSAIDs exercem sua atividade interferindo com a biossíntese de prostaglandinas inibindo irreversivelmente ou reversivelmente a cicloxigenase. Também são incluídos inibidores de COX-2 os quais agem inibindo o receptor de COX-2. Compostos deste grupo possuem propriedades analgésicas, antipiréticas e antiinflamatórias não-esteróides. Compostos pertencentes a estas classes são descritos, por exemplo, no Capítulo 27 de Goodman and Gilman às páginas 687 a 731 ou no Capítulo 23 de Foye às páginas 503 a 530 bem como na Patente dos Estados Unidos Nº 3.896.145; na Patente dos Estados Unidos Nº 3.337.570; na Patente dos Estados Unidos Nº 3.904.682; na Patente dos Estados Unidos Nº 4.009.197; na Patente dos Estados Unidos Nº 4.223.299; e na Patente dos Estados Unidos Nº 2.562.830, bem como os agentes específicos listados no The Merck Index. Exemplos de inibidores de COX-2 incluem firocoxib, deracoxib, rofecoxib, celecoxib, carprofen, meloxicam e nimesulide.

Macrolídeos são uma classe de antibióticos os quais contêm um anel lactona de muitos membros ao qual estão fixados um ou mais açúcares deóxi. Macrolídeos são geralmente bacteriostáticos, mas foi demonstrado que são bacteriocidas em alta concentração contra organismos muito suscetíveis. Macrolídeos são mais eficazes contra cocos e bacilos Gram-positivos, embora possuam alguma atividade contra alguns organismos Gram-negativos. Macrolídeos exercem sua atividade bacteriostática inibindo a síntese de proteína bacteriana ligando reversivelmente à subunidade 50 S ribossômica. ("Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics," 9th ed., J. G. Hardman & L. E. Limbird, eds., ch. 47, pp. 1135-1140, McGraw-Hill, New York (1996)).

Os macrolídeos como uma classe são incolores e geralmente cristalinos. Os compostos são geralmente estáveis em solução quase neutra, mas somente têm limitada estabilidade em soluções de ácido ou base. A

razão para isto é porque as ligações glicosídicas hidrolisam em ácido e o anel lactona saponifica em base ("Principles of Medicinal Chemistry," 2nd ed., W. F. Foye, ed., ch. 31, pp. 782-785, Lea & Febiger, Philadelphia (1981)). Portanto, existe a necessidade de composições farmacêuticas ou veterinárias para administração parenteral, por exemplo, intravenosa, intramuscular, subcutânea, de antibióticos de macrolídeos.

O agente bioativo na presente invenção pode ser um macrolídeo, uma vez que macrolídeos são solúveis em muitos solventes orgânicos mas somente são ligeiramente solúveis em água. Soluções de macrolídeos em sistemas solventes orgânicos são usadas na prática humana e veterinária para administração pelas vias intramuscular e subcutânea.

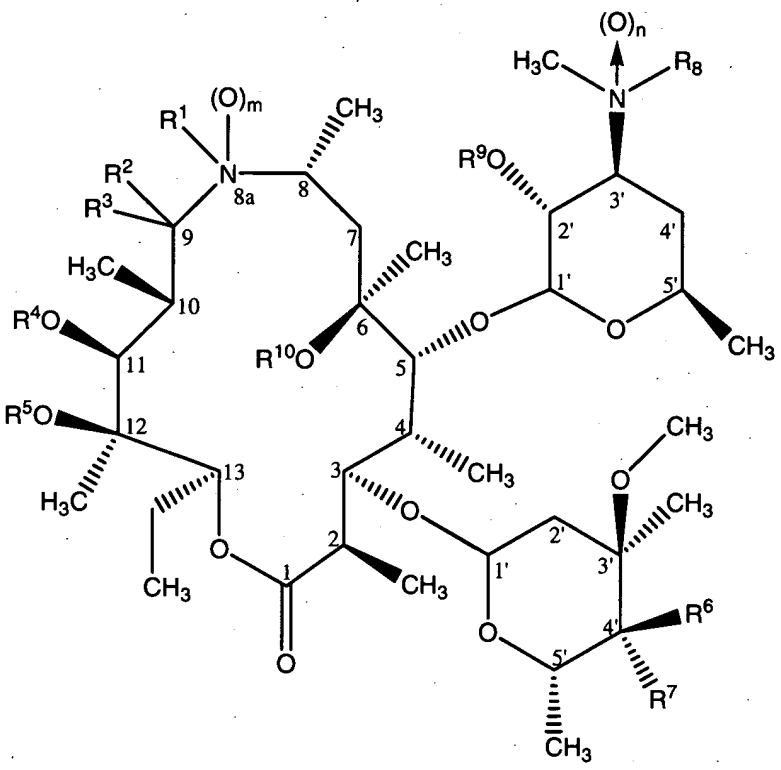
Macrolídeos como uma classe incluem a eritromicina e seus derivados bem como outros derivados tais como os azalídeos. Eritromicina (peso molecular de 733.94 daltons) é o nome comum para um antibiótico de macrolídeos produzido pelo crescimento de uma cepa de *Streptomyces erythreous*. É uma mistura de três eritromicinas, A, B e C consistindo largamente em eritromicina A. Seu nome químico é (3R*, 4S*, 5S*, 6R*, 7R*, 9R*,11R*,12R*,13S*,14R*)-4-[(2,6-dideóxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-ribo-hexopiranosil)óxi]-14-etil-7,12,13-triidróxi-3,5,7,9,11,13-hexametil-6[[3,4,6-trideóxi-3-(dimetilamino)-.beta.-D-xilo-hexapiranosil]óxi]oxaciclotetradecano-2,10-diona, ($C_{37}H_{67}NO_{13}$).

Eritromicina tem uma ação ampla e essencialmente bacteriostática contra muitas bactérias Gram-positivas e algumas Gram-negativas bem como outros organismos incluindo micoplasmas, espiroquetas, clamidias e riquétsias. Em seres humanos, encontra utilidade no tratamento de uma ampla variedade de infecções. Encontra ampla aplicação na prática veterinária no tratamento de doenças infecciosas tais como pneumonias, mastite, metrite, rinite, e bronquite em gado bovino, suíno e carneiros.

Outros derivados de eritromicinas incluem carbomicina, claritromicina, josamicina, leucomicinas, midecamicinas, mikamicina, miocamicina, oleandomicina, pristinamicina, rocitamicina, rosaramicina, roxitromicina, espiramicina, tilosina, troleandomicina, e virginiamicina. Como com as eri-

tromicinas, muitos destes derivados existem como misturas de componentes. Por exemplo, carbomicina é uma mistura de carbomicina A e carbomicina B. Leucomicina existe como uma mistura dos componentes A_1, A_2, A_3, A_9, B_1 -B_4, U e V em várias proporções. O componente A_3 também é conhecido como josamicina e leucomicina V também é conhecido como miocomicina. Os principais componentes das midecamicinas é midecamicina A e os menores componentes são midecamicinas A_2 A_3 e A_4. Igualmente, micamicina é uma mistura de vários componentes, micamicina A e B. Micamicina A também é conhecida como virginiamicina M_1 Pristinamicina é composta de pristinamicinas I_A, I_B, e I_C, as quais são idênticas a virginiamicinas B_2, B_{13} e B_2 respectivamente, e pristinamicina II_A e II_B, as quais são idênticas a virginiamicina M_1 e 26,27-diidrovirginiamicina M_1. Espiramicina consiste em três componentes, espiromicina I, II, e III. Virginiamicina é composta de virginiamicina S_1, e virginiamicina M_1. Todos estes componentes podem ser usados nesta invenção. Fontes destes macrolídeos são de conhecimento geral do profissional e são descritas na literatura em referências tais como "The Merck Index," 12th ed., S. Budarari, ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ (1996).

As azalidas são antibióticos de macrolídeos semi-sintéticos relacionados com eritromicina A e apresentam características de solubilidade similar. Azalidas são antibióticos macrolídeos semi-sintéticos relacionados com eritromicina A e apresentam características de solubilidade similar. Esta classe inclui compostos da estrutura geral:



e os sais farmaceuticamente aceitáveis e ésteres dos mesmos, e os complexos de metais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que

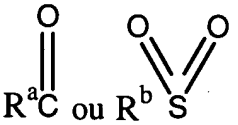
R^1 é hidrogênio; hidróxi; C_{1-4} alcóxi; formila; C_{1-10} alquilcarbonila, C_{1-10} alcoxicarbonila, ariloxicarbonila, C_{1-10} aralcoxicarbonila, C_{1-10} alquilsulfonila, ou arilsulfonila em que o grupo C_{1-10} alquila referido ou grupo arila é não substituído ou substituído por 1 a 3 grupos halo (F, Cl, Br), hidróxi, amino, C_{1-5} acilamino ou C_{1-4} alquila; ou

C_{1-10} alquila, C_{2-10} alquenila ou C_{2-10} alquinila não substituídos ou substituídos em que os referidos substituintes são de modo independente 1 a 3 de

(a) arila ou heteroarila opcionalmente substituída por 1 a 3 halo (F, Cl, Br, I), C_{1-4} alquila, C_{1-3} alcóxi, amino, C_{1-4} alquilamino, di(C_{1-4} alquil) amino ou hidróxi,

(b) heterociclila opcionalmente substituída por hidróxi, amino, C_{1-4} alquilamino, di(C_{1-4} alquil)amino, C_{1-4} alquilcarbonilóxi ou C_{1-4} alquilcarbonilamino,

(c) halo (F, Cl, Br ou I),

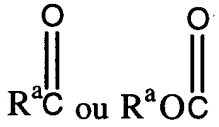
(d) hidróxi opcionalmente acilado por um grupo  em que

R^a é hidrogênio, C_{1-6} alquila, arila, heteroarila, aralquila, ou heteroaralquila e

R^b é C_{1-6} alquila ou arila,

(e) C_{1-10} alcóxi,

(f) arilóxi ou heterocarilóxi opcionalmente substituído por 1 a 3 grupos halo, hidróxi, amino ou C_{1-4} alquila,

(g) amino ou C_{1-10} alquilamino opcionalmente acilado por um grupo 

ou R^bSO_2, em que R^a e R^b são conforme definido acima,

(h) di(C_{1-10} alquil)amino,

(i) arilamino, heteroarilamino, aralquilamino ou heteroarilaquilamino em que o referido grupo arila ou heteroarila é opcionalmente substituída por 1 a 3 grupos halo, hidróxi, amino ou C_{1-4} alquila,

(j) mercapto,

(k) C_{1-10} alquiltio, alquilsulfinila ou alquilsulfonila, ariltio, arilsulfinila ou arilsulfonila em que o referido grupo arila é opcionalmente substituída por 1 a 3 grupos halo, hidróxi, amino ou C_{1-4} alquila,

(l) formila,

(m) C_{1-10} alquilcarbonila,

(n) arilcarbonila, heteroarilcarbonila, aralquilcarbonila ou heteroarilalquilcarbonila em que o referido grupo arila ou heteroarila é opcionalmente substituída por 1 a 3 grupos halo, hidróxi, amino ou C_{1-4} alquila,

(o) carbóxi,

(p) C_{1-10} alcoxicarbonila,

(q) ariloxicarbonila, heteroariloxicarbonila, aralcoxicarbonila ou heteroarilalcoxicarbonila em que o referido grupo arila ou heteroarila é opcionalmente substituída por 1 a 3 grupos halo, hidróxi, amino ou C_{1-4} alquila,

(r) carbamoíla ou sulfamoíla em que o N-átomo é opcionalmente substituído por 1 a 2 grupos C_{1-6} alquila ou por uma cadeia de C_{4-6} alquileno,

(s) ciano,

(t) isonitrila,

(u) nitro,

(v) azido,

(w) iminometila opcionalmente substituída sobre nitrogênio ou carbono com C_{1-10} alquila,

(y) oxo, ou

(x) tiono;

em que a referida cadeia alquila, se mais de dois carbonos de extensão, pode ser opcionalmente interrompida por 1 a 2 grupos oxa, tia ou aza (-NR- em que R é hidrogênio ou C_{1-3} alquil).

R^{10} é hidrogênio ou

R^1 e R^{10} juntos são C_1-C_3 alquileno opcionalmente substituído por um grupo oxo;

R^1 e R^4 juntos são C_1-C_3 alquileno opcionalmente substituído por um grupo oxo

R^2 e R^3 são hidrogênio, C_{1-10} alquila, arila

R^2 e R^3 juntos são oxo e tiono;

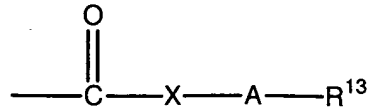
R^4 e R^5 são de modo independente hidrogênio e alquilcarbonila;

R^4 e R^5 são juntos carbonila;

R^6 e R^7 são ambos hidrogênio ou um de R^6 e R^7 é hidrogênio e o outro é hidróxi, um aciloxi derivado tomado entre o grupo consistindo em formilóxi,

C_{1-10} alquilcarbonilóxi, arilcarbonilóxi e aralquilcarbonilóxi, ou

$-NHR^{12}$ em que R^{12} é hidrogênio, arilsulfonila ou heteroarilsulfonila opcionalmente substituída por 1 a 3 grupos halo ou C_{1-3} alquila,

alquilsulfonila, ou 

onde

X é uma ligação de conexão, O ou NH,

A é uma ligação de conexão ou C_1-C_3 alquileno

R^{13} é hidrogênio, C_1-C_{10} alquila, arila, aralquila, heteroarila, heterociclila, ou C_3-C_7 cicloalquila, qualquer um dos cujos grupos R^{13} diferentes de hidrogênio pode ser substituído por um ou mais entre halogênio, oxidrila, C_1-C_3 alcóxi, ciano, isonitrila, nitro, amino, mono- ou di-(C_1-C_3)alquilamino, mercapto, C_1-C_3 alquiltio, C_1-C_3 alquilsulfinila, C_1-C_3 alquilsulfonila, ariltio, arilsulfinila, sulfamoíla, arilsulfonila, carbóxi, carbamoíla, C_1-C_3 alquilcarbonila, ou C_1-C_3 alcoxicarbonila;

R^6 e R^7 são juntos oxo, hidroxiimino, alcoxiimino, aralcoxiimino ou aminoimino;

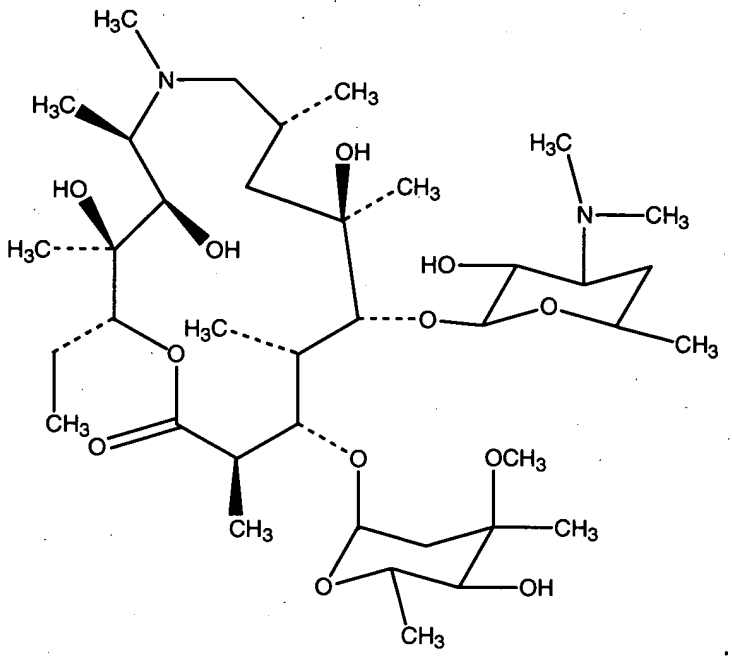
R^8 é metila, aralcoxicarbonila, e arilsulfonila;

R^9 é hidrogênio, formila, C_{1-10} alquilcarbonila, C_{1-10} alcoxicarbonila, e arilalcoxicarbonila;

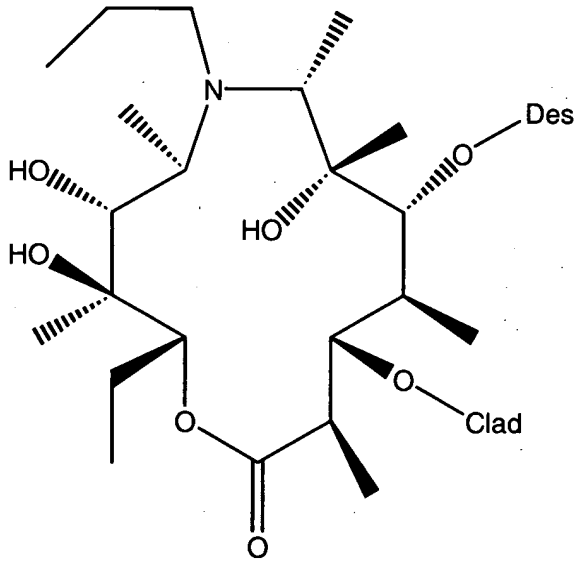
m e n são de modo independente inteiros de zero ou um; e o referido complexo de metal é tomado entre o grupo consistindo em cobre, zinco, cobalto, níquel e cádmio.

Estes compostos são descritos na publicação de patente européia Nº 568 699, aqui, a este pedido de patente, incorporada por meio de referência. Azalides como uma classe de componentes é de conhecimento geral na técnica e derivados adicionais são descritos, por exemplo, na Patente dos Estados Unidos Nº 5.869.629; na Patente dos Estados Unidos Nº 5.629.296; na Patente dos Estados Unidos Nº 5.434.140; na Patente dos Estados Unidos Nº 5.332.807; na Patente dos Estados Unidos Nº 5.250.518; na Patente dos Estados Unidos Nº 5.215.890; e na Patente dos Estados Unidos Nº 5.210.235, todas incorporadas aqui, a este pedido de patente, por meio de referência.

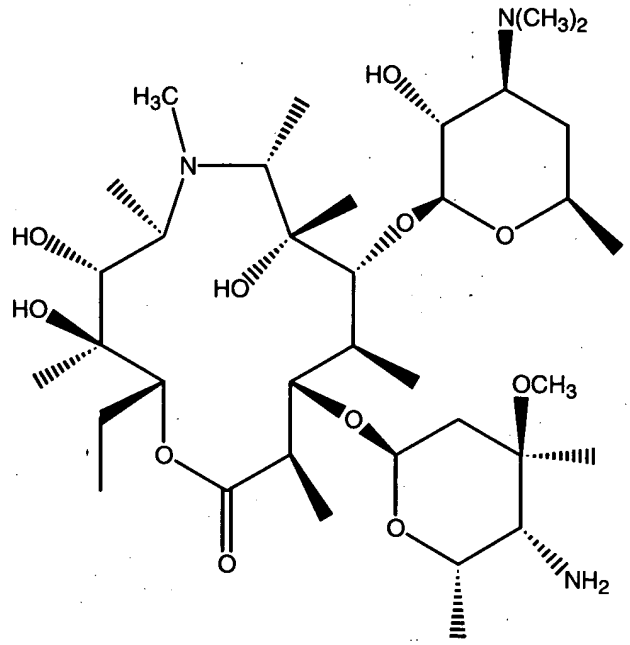
Particularmente preferencial é azithromicina. A estrutura da azithromicina é



Compostos denominados aqui, neste pedido de patente, fórmula I e fórmula II têm as seguintes estruturas:

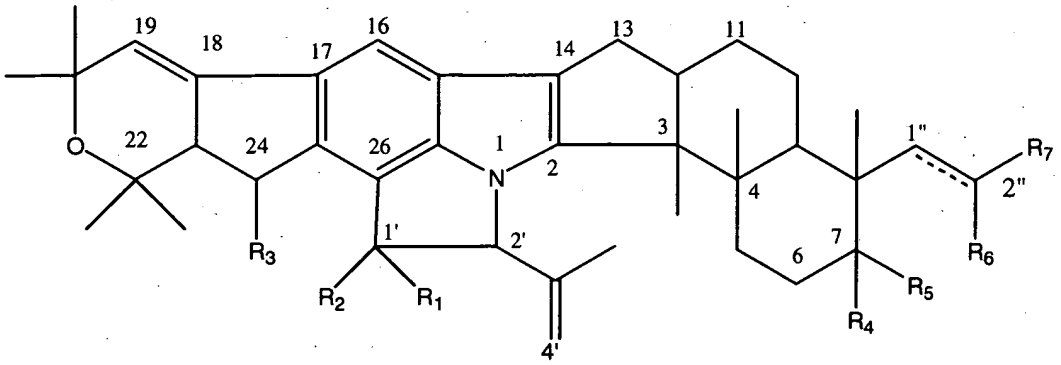


em que Des é desosomina e Clad é cladinose (fórmula I) e



(fórmula II). O composto de fórmula II também é conhecido como 8a-azalídeo. Estes compostos são descritos na publicação de patente européia Nº 508 699, aqui, a este pedido de patente, incorporada por meio de referência. Os sais de adição de ácido e básicos correspondentes e derivados ésteres dos macrolídeos, incluindo os compostos de azalídeos, também são contemplados. Estes sais são formados a partir dos ácidos ou bases orgânicos ou inorgânicos correspondentes. Estes derivados incluem os sais de fosfato e cloridrato habituais bem como os ésteres de acetato, propionato e butirato. Estes derivados podem ter diferentes nomes. Por exemplo, o sal de fosfato de oleandomicina é matromicina e o triacetila derivado é troleandomicina. Rokitamycin é leucomicina V 4-B-butanoato, 3B-propionato.

Esta invenção inclui todos os derivados do ácido nodulispórico conhecidos na técnica, incluindo todos os esteroisômeros, tais como os descritos na publicação anterior descrita acima, os quais são expressamente incorporados por meio de referência. Especialmente preferenciais são formulações para pincelar compreendendo derivados do ácido nordulispórico da fórmula:



I

em que

R_1 é

(1) hidrogênio,

(2) alquila opcionalmente substituída,

(3) alquenila opcionalmente substituída,

(4) alquinila opcionalmente substituída,

(5) cicloalquila opcionalmente substituída,

(6) cicloalquenila opcionalmente substituída,

onde os substituintes sobre a alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila e cicloalquenila são 1 a 3 grupos selecionados de modo independente entre

(i) alquila,

(ii) alquila, onde X é O ou $S(O)_m$.

(iii) cicloalquila,

(iv) hidróxi,

(v) halogênio,

(vi) ciano,

(vii) carbóxi,

(viii) NY^1Y^2, onde Y^1 e Y^2 são de modo independente H ou alquila,

(ix) alcanoilamino, e

(x) aroilamino em que a referida aroíla é opcionalmente substituída por 1 a 3 grupos selecionados de modo independente entre R^f

(7) arila ou arilalquila, em que a referida arila é opcionalmen-

te substituída por 1 a 3 grupos selecionados de modo independente entre R^f,

(8) perfluoroalquila

(9) um heterociclo de 5 ou de 6 membros contendo de 1 a 4 heteroátomos selecionados de modo independente entre átomos de oxigênio, enxofre e nitrogênio opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de modo independente entre hidróxi, oxo, alquila e halogênio, e os quais podem ser saturados ou parcialmente insaturados,

R_2, R_3, e R_4 são de modo independente OR^a, OCO_2R^b, $OC(O)NR^cR^d$; ou

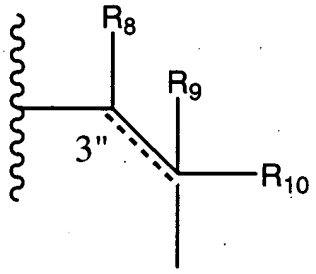
R_1 e R_2 representam =O, $=NOR^a$ ou $=N\text{-}NR^cR^d$;

R_5 e R_6 são H; ou

R_5 e R_6 juntos representam -O-;

R_7 é (1) CHO, ou

(2) o fragmento



R_8 é (1) H,

(2) OR^a, ou

(3) NR^cR^d

R_9 é (1) H, ou

(2) OR^a;

R_{10} é (1) CN,

(2) $C(O)OR^b$,

(3) $C(O)N(OR^b)R^c$,

(4) $C(O)NR^cR^d$,

(5) $NHC(O)OR^b$,

(6) $NHC(O)NRCR^d$,

(7) CH_2OR^a,

(8) $CH_2OCO_2R^b$,

(9) $CH_2OC(O)NR^cR^d$,

(10) $C(O)NR^cNR^cR^d$, ou

(11) $C(O)NR^cSO_2R^b$;

------ representa uma ligação única ou uma ligação dupla;

R^a é (1) hidrogênio,

(2) alquila opcionalmente substituída,

(3) alquenila opcionalmente substituída,

(4) alquinila opcionalmente substituída,

(5) alcanoíla opcionalmente substituída,

(6) alquenoíla opcionalmente substituída,

(7) alquinoíla opcionalmente substituída,

(8) aroíla opcionalmente substituída,

(9) arila opcionalmente substituída,

(10) cicloalcanoíla opcionalmente substituída,

(11) cicloalquenoíla opcionalmente substituída,

(12) alquilsulfonila opcionalmente substituída

(13) cicloalquila opcionalmente substituída

(14) cicloalquenila opcionalmente substituída

onde os substituintes sobre a alquila, alquenila, alquinila, alcanoíla, alquenoíla, alquinoíla, aroíla, arila, cicloalcanoíla, cicloalquenoíla, alquilsulfonila, cicloalquila e cicloalquenila são de 1 a 10 grupos selecionados de modo independente entre hidróxi, alcóxi, cicloalquila, arilalcóxi, NR^gR^h, CO_2R_b, $CONR^cR^d$ e halogênio,

(15) perfluoroalquila,

(16) arilsulfonila opcionalmente substituída por 1 a 3 grupos selecionados de modo independente entre alquila, perfluoroalquila, nitro, halogênio e ciano,

(17) um heterociclo de 5 ou 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos selecionados entre oxigênio, enxofre e nitrogênio opcionalmente substituído por 1 a 4 grupos selecionados de modo independente entre alquila, alquenila, perfluoroalquila, amino, $C(O)NR^cR^d$, ciano, CO_2R^b e ha-

logênio, e os quais podem ser saturados ou parcialmente insaturados;

R^b é (1) H,

(2) arila opcionalmente substituída,

(3) alquila opcionalmente substituída,

(4) alquenila opcionalmente substituída,

(5) alquinila opcionalmente substituída,

(6) cicloalquila opcionalmente substituída,

(7) cicloalquenila opcionalmente substituída, ou

(8) heterociclo opcionalmente substituído contendo de 1 a 4 heteroátomos selecionados de modo independente entre oxigênio, enxofre e nitrogênio; onde os substituintes sobre a arila, alquila, alquenila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, ou alquinila são de 1 a 10 grupos selecionados de modo independente entre

(i) hidróxi,

(ii) alquila,

(iii) oxo,

(iv) $SO_2NR^gR^h$,

(v) arilalcóxi,

(vi) hidroxialquila,

(vii) alcóxi,

(viii) hidroxialcóxi,

(ix) aminoalcóxi,

(x) ciano,

(xi) mercapto,

(xii) alquil-$S(O)_m$,

(xiii) cicloalquila opcionalmente substituída por 1 a 4 grupos selecionados de modo independente entre R^e,

(xiv) cicloalquenila,

(xv) halogênio,

(xvi) alcanoilóxi,

(xvii) $C(O)NR^gR^h$,

(xviii) CO_2R^i,

(xix) formila,

(xx) $-NR^gR^h$,

(xxi) heterociclo de 5 a 9 membros, os quais podem ser saturados ou parcialmente insaturados, contendo de 1 a 4 heteroátomos selecionados de modo independente entre oxigênio, enxofre e nitrogênio, e opcionalmente substituídos por 1 a 5 grupos selecionados de modo independente entre R^e,

(xxii) arila opcionalmente substituída, em que os substituintes arila são 1,2-metilenodióxi ou 1 a 5 grupos selecionados de modo independente entre R^e,

(xxiii) arilalcóxi opcionalmente substituído,

em que os substituintes arila são 1,2-metilenodióxi ou 1 a 5 grupos selecionados de modo independente entre R^e, e

(xxiv) perfluoroalquila;

R^c e R^d são de modo independente selecionado entre R^b; ou

R^c e R^d junto com o N ao qual estão fixados formam um anel de 3 a 10 membros contendo 0 a 2 heteroátomos adicionais selecionados entre O, $S(O)_m$, e N, opcionalmente substituído por 1 a 3 grupos selecionados de modo independente entre R^g, hidróxi, tioxo e oxo;

R^e é

(1) halogênio,

(2) alquila,

(3) perfluoroalquila,

(4) $-S(O)_mR^i$,

(5) ciano,

(6) nitro,

(7) $R_{10}(CH_2)v-$,

(8) $R^iCO_2(CH_2)v-$,

(9) $R^iOCO(CH_2)v$-,

(10) arila opcionalmente substituída onde os substituintes são de 1 a 3 de halogênio, alquila, alcóxi, ou hidróxi,

(11) $SO_2NR^gR^h$, ou

(12) amino;

R^f é (1) alquila,

(2) X-C_1-C_4 alquila, onde X é O ou $S(O)_m$,

(3) alquenila,

(4) alquinila,

(5) perfluoroalquila,

(6) NY^1Y^2, onde Y^1 e Y^2 são de modo independente H ou alquila,

(7) hidróxi,

(8) halogênio, e

(9) alcanoilamino,

R^g e R^h são de modo independente

(1) hidrogênio,

(2) alquila opcionalmente substituída por hidróxi, amino, ou CO_2R^i

(3) arila opcionalmente substituída por halogênio, 1,2-metilenodióxi, alcóxi, alquila ou perfluoroalquila,

(4) arilalquila, em que a arila é opcionalmente substituída por perfluoroalquila ou 1,2-metilenodióxi;

(5) alcoxicarbonila,

(6) alcanoíla,

(7) alcanoilalquila,

(9) aril alcoxicarbonila,

(10) aminocarbonila,

(11) monoalquilaminocarbonila

(12) dialquilaminocarbonila; ou

R^g e R^h junto com o N ao qual estão fixados formam um anel de 3 a 7 membros contendo 0 a 2 heteroátomos adicionais selecionados

entre O, $S(O)_m$, e N, opcionalmente substituído por 1 a 3 grupos selecionados de modo independente entre R^e e oxo;

R^i é (1) hidrogênio,

(2) perfluoroalquila,

(3) alquila,

(4) arila ou arilalquila opcionalmente substituída, onde os substituintes arila são de 1 a 3 grupos selecionados de modo independente entre halogênio, alquila, alcóxi, e hidróxi;

m é 0 a 2; e

v é 0 a 3; ou

um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

Em uma modalidade preferida, a presente invenção proporciona compostos de Fórmula I em que

R_1 é (1) hidrogênio,

(2) alquila opcionalmente substituída,

(3) alquenila opcionalmente substituída,

(4) alquinila opcionalmente substituída,

5) cicloalquila opcionalmente substituída,

(6) cicloalquenila opcionalmente substituída onde os substituintes sobre a alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila e cicloalquenila são 1 a 3 grupos selecionados de modo independente entre

(i) alquila,

(ii) X-C_1-C_6 alquila, onde X é O ou $S(O)_m$,

(iii) cicloalquila,

(iv) hidróxi,

(v) halogênio,

(vi) ciano,

(vii) carbóxi, e

(viii) NY^1Y^2, onde Y^1 e Y^2 são de modo independente H ou alquila,

(7) arila ou arilalquila em que a referida arila é opcionalmente substituída por 1 a 3 grupos selecionados de modo independente entre R^f,

(8) perfluoroalquila,

(9) um heterociclo de 5 ou de 6 membros contendo de 1 a 4 heteroátomos selecionados de modo independente entre átomos de oxigênio, enxofre e nitrogênio opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de modo independente entre hidróxi, oxo, alquila e halogênio, e o qual pode ser saturado ou parcialmente insaturado,

R_8 é (1) H,

(2) OH, ou

(3) NH_2;

R_9 é (1) H ou

(2) OH;

R_{10} é (1) $C(O)OR^b$,

(2) $C(O)N(OR^b)R^c$,

(3) $C(O)NR^cR^d$,

(4) $NHC(O)OR^b$,

(5) $NHC(O)NR^cR^d$,

(6) CH_2OR^a,

(7) $CH_2OCO_2R^b$,

(8) $CH_2OC(O)NR^cR^d$,

(9) $C(O)NR^cNR^cR^d$, ou

(10) $C(O)NR^cSO_2R^b$;

R^a é (1) hidrogênio,

(2) opcionalmente alquila,

(3) alquenila opcionalmente substituída,

(4) alquinila opcionalmente substituída,

(5) alcanoíla opcionalmente substituída,

(6) alquenoíla opcionalmente substituída,

(7) alquinoíla opcionalmente substituída,

(8) aroíla opcionalmente substituída,

(9) arila opcionalmente substituída,

(10) cicloalcanoíla opcionalmente substituída,

(11) cicloalquenoíla opcionalmente substituída,

(12) alquilsulfonila opcionalmente substituída

(13) cicloalquila opcionalmente substituída

(14) cicloalquenila opcionalmente substituída onde os substituintes sobre a alquila, alquenila, alquinila, alcanoíla, alquenoíla, alquinoíla, aroíla, arila, cicloalcanoíla, cicloalquenoíla, alquilsulfonila, cicloalquila e cicloalquenila são de 1 a 10 grupos selecionados de modo independente entre hidróxi, alcóxi, cicloalquila, arila alcóxi, NR^gR^h, CO_2R^b, $CONR^cR^d$ e halogênio,

(15) perfluoroalquila,

(16) arilsulfonila opcionalmente substituída por 1 a 3 grupos selecionados de modo independente entre alquila, perfluoroalquila, halogênio e ciano,

(17) um heterociclo de 5 ou de 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos selecionados entre oxigênio, enxofre e nitrogênio opcionalmente substituído por 1 a 4 grupos selecionados de modo independente entre alquila, alquenila, perfluoroalquila, amino, $C(O)NR^cR^d$, ciano, CO_2R^b e halogênio, e os quais podem ser saturados ou parcialmente insaturados;

R^b é (1) H,

(2) arila opcionalmente substituída,

(3) alquila opcionalmente substituída,

(4) alquenila opcionalmente substituída,

(5) alquinila opcionalmente substituída,

(6) cicloalquila opcionalmente substituída,

(7) cicloalquenila opcionalmente substituída, ou

(8) heterociclo de 5 a 10 membros opcionalmente substituído

contendo de 1 a 4 heteroátomos selecionados de modo independente entre oxigênio, enxofre e nitrogênio; onde os substituintes sobre a arila, alquila, alquenila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, ou alquinila são de 1 a 10 grupos selecionados de modo independente entre

(i) hidróxi,

(ii) C_1-C_3 alquila,

(iii) oxo,

(iv) $SO_2NR^gR^h$,

(v) aril alcóxi,

(vi) hidróxi alquila,

(vii) alcóxi,

(viii) hidroxialcóxi,

(ix) aminoalcóxi,

(x) ciano,

(xi) perfluoroalquila,

(xii) alquil-$S(O)_m$,

(xiii) cicloalquila opcionalmente substituída por 1 a 4 grupos selecionados de modo independente entre R^e,

(xiv) cicloalquenila,

(xv) halogênio,

(xvi) alcanoilóxi,

(xvii) $C(O)NR^gR^h$,

(xviii) CO_2R^i,

(xix) arilalcóxi opcionalmente substituído,

em que os substituintes arila são 1,2-metilenodióxi ou 1 a 5 grupos selecionados de modo independente entre R^e,

(xx) $-NR^gR^h$,

(xxi) heterociclo de 5 a 6 membros, o qual pode ser saturado ou parcialmente insaturado, contendo de 1 a 4 heteroátomos selecionados de modo in-

dependente entre oxigênio, enxofre e nitrogênio, e opcionalmente substituído por 1 a 5 grupos selecionados de modo independente entre R^e, e

(xxii) arila opcionalmente substituída, em que os substituintes arila são 1,2-metilenodióxi ou 1 a 5 grupos selecionados de modo independente entre R^e;

R^e é (1) halogênio,

(2) alquila,

(3) perfluoroalquila,

(4) $-S(O)_mR^i$,

(5) ciano,

(6) amino,

(7) $R^iO(CH_2)_v-$,

(8) $R^iCO_2(CH_2)_v-$,

(9) $R^iOCO(CH_2)_v-$,

(10) arila opcionalmente substituída onde os substituintes são de 1 a 3 de halogênio, alquila, alcóxi, ou hidróxi, ou

(11) $SO_2NR^gR^h$;

R^f é (1) metila,

(2) X-C1-C2 alquila, onde X é O ou $S(O)_m$,

(3) halogênio,

(4) acetilamino,

(5) trifluorometila,

(6) NY^1Y^2, onde Y^1 e Y^2 são de modo independente H ou metila, e

(7) hidróxi;

R^g e R^h são de modo independente

(1) hidrogênio,

(2) alquila opcionalmente substituída por hidróxi, amino, ou CO_2R^i

(3) arila opcionalmente substituída por halogênio, 1,2-metilenodióxi, alcóxi, alquila ou perfluoroalquila,

(4) arilalquila, em que a arila é opcionalmente substituída por perfluoroalquila ou 1,2-metilenodióxi;

(5) alcoxicarbonila,

(6) alcanoíla,

(7) alcanoil alquila,

(9) arilalcoxicarbonila,

(10) aminocarbonila,

(11) monoalquilaminocarbonila

(12) dialquilaminocarbonila; ou

R^g e R^h junto com o N ao qual estão fixados formam um anel de 5 a 6 membros contendo 0 a 2 heteroátomos adicionais selecionados entre O, $S(O)_m$, e N, opcionalmente substituído por 1 a 3 grupos selecionados de modo independente entre R^e e oxo;

R^i é (1) hidrogênio,

(2) perfluoroalquila,

(3) alquila,

(4) arilalquila opcionalmente substituída, onde os substituintes arila são de 1 a 3 grupos selecionados de modo independente entre halogênio, alquila, alcóxi, e hidróxi; todas as outras variáveis são conforme definido em Fórmula I.

Em outra modalidade preferencial, a presente invenção proporciona compostos de Fórmula I em que

R^i é (1) hidrogênio,

(2) alquila opcionalmente substituída,

(3) alquenila opcionalmente substituída,

(4) alquinila opcionalmente substituída,

onde os substituintes sobre a alquila, alquenila, e alquinila são 1 a 3 grupos selecionados de modo independente entre

(i) metila,

(ii) X-metila, onde X é O ou $S(O)_m$ e

(iii) halogênio,

(5) arila ou arilalquila em que a referida arila é opcionalmente

substituída por 1 a 3 grupos selecionados de modo independente entre R^f.

(6) trifluorometila

R_8 é (1) H,

(2) OH, ou

(3) NH_2

R_9 é (1) H, ou

(2) OH;

R_{10} é (1) $C(O)OR^b$,

(2) $C(O)N(OR^b)R^c$,

(3) $C(O)NR^cR^d$,

(4) $NHC(O)OR^b$,

(5) $NHC(O)NR^cR^d$,

(6) CH_2OR^a,

(7) $CH_2OCO_2R^b$,

(8) $CH_2OC(O)NR^cR^d$,

(9) $C(O)NR^cNR^cR^d$, ou

(10) $C(O)NR^cSO_2R^b$;

R^a é (1) hidrogênio,

(2) alquila opcionalmente substituída,

(3) alquenila opcionalmente substituída,

(4) alquinila opcionalmente substituída,

(5) alcanoíla opcionalmente substituída,

(6) aroíla opcionalmente substituída,

(7) cicloalcanoíla opcionalmente substituída,

(8) cicloalquenoíla opcionalmente substituída,

(9) alquilsulfonila opcionalmente substituída

onde os substituintes sobre a alquila, alquenila, alquinila, alcanoíla, aroíla, cicloalcanoíla, cicloalquenoíla, e alquilsulfonila, são de 1 a 5 grupos selecionados de modo independente entre hidróxi, alcóxi, aril alcóxi, NR^gR^h, CO_2R^b, $CONR^cR^d$ e halogênio,

(10) trifluorometila,

(11) arilsulfonilopcionalmente substituído por 1 a 3 grupos selecionados de modo independente entre metila, trifluorometila e halogênio,

(12) um heterociclo de 5 ou de 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos selecionados entre oxigênio, enxofre e nitrogênio opcionalmente substituído por 1 a 4 grupos selecionados de modo independente entre metila, trifluorometila, $C(O)NR^cR^d$, CO_2R^b e halogênio, e o qual pode ser saturado ou parcialmente insaturado;

R_b é

(1) H,

(2) arila opcionalmente substituída,

(3) alquila opcionalmente substituída,

(4) alquenila opcionalmente substituída,

(5) alquinila opcionalmente substituída,

(6) cicloalquila opcionalmente substituída,

(7) cicloalquenila opcionalmente substituída, ou

(8) heterociclo de 5 a 6 membros opcionalmente substituído contendo de 1 a 4 heteroátomos selecionados de modo independente entre oxigênio, enxofre e nitrogênio; onde os substituintes sobre a arila, alquila, alquenila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, ou alquinila são de 1 a 10 grupos selecionados de modo independente entre

(i) hidróxi,

(ii) alquila,

(iii) oxo,

(iv) $SO_2NR^gR^h$,

(v) arilalcóxi,

(vi) hidroxialquila,

(vii) alcóxi,

(viii) hidróxi alcóxi,

(ix) amino alcóxi,

(x) ciano,

(xi) alquil-$S(O)_m$,

(xii) cicloalquila opcionalmente substituída por 1 a 4 grupos selecionados de modo independente entre R^e,

(xiii) cicloalquenila,

(xiv) halogênio,

(xv) alcanoilóxi,

(xvi) $C(O)NR^gR^h$,

(xvii) CO_2R^i,

(xvii) $-NR^gR^h$,

(xix) heterociclo de 5 a 6 membros, o qual pode ser saturado ou parcialmente insaturado, contendo de 1 a 4 heteroátomos selecionados de m"odo independente entre oxigênio, enxofre e nitrogênio, e opcionalmente substituído por 1 a 5 grupos selecionados de modo independente entre R^e,

(xx) opcionalmente substituído arila, em que os substituintes arila são 1,2-metilenodióxi ou 1 a 5 grupos selecionados de modo independente entre R^e,

(xxi) opcionalmente substituído aril alcóxi, em que os substituintes arila são 1,2-metilenodióxi ou 1 a 5 grupos selecionados de modo independente entre R^e, e

(xxii) perfluoroalquila;

R^e é (1) halogênio,

(2) alquila,

(3) perfluoroalquila,

(4) $-S(O)_mR^i$,

(5) ciano,

(6) $R^iO(CH_2)_v$-,

(7) $R^iCO2(CH_2)_v$-,

(8) $R_{10}CO(CH_2)_v$-,

(9) opcionalmente substituído arila onde os substituintes são de 1 a 3 de halogênio, alquila, alcóxi, ou hidróxi,

(10) $SO_2NR^gR^h$, ou

(11) amino;

R^f é (1) metila,

(2) X-C_1-C_2 alquila, onde X é O ou $S(O)_m$,

(3) trifluorometila,

(4) NY^1Y^2, onde Y^1 e Y^2 são de modo independente H ou metila,

(5) hidróxi,

(6) halogênio, e

(7) acetilamino,

R^g e R^h são de modo independente

(1) hidrogênio,

(2) alquila opcionalmente substituída por hidróxi, amino, ou CO_2R^i

(3) arila opcionalmente substituída por halogênio, 1,2-metilenodióxi, alcóxi, alquila ou perfluoroalquila,

(4) arilalquila, em que a arila é opcionalmente substituída por perfluoroalquila ou 1,2-metilenodióxi;

(5) alcoxicarbonila,

(6) alcanoíla,

(7) alcanoilalquila,

(9) arilalcoxicarbonila,

(10) aminocarbonila,

(11) monoalquilaminocarbonila

(12) dialquilaminocarbonila; ou

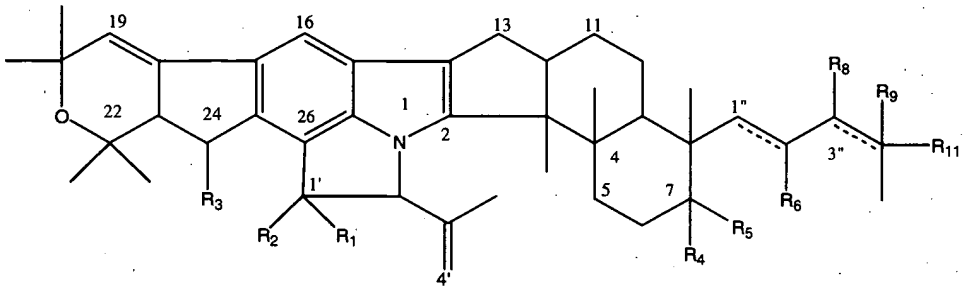
R^g e R^h junto com o N ao qual estão fixados formam um anel de 5 a 6 membros contendo 0 a 2 heteroátomos adicionais selecionados entre O, $S(O)_m$, e N, opcionalmente substituído por 1 a 3 grupos selecionados de modo independente entre R^e e oxo;

R^i é (1) hidrogênio,

(2) perfluoroalquila,

(3) alquila,

(4) arilalquila ou arila opcionalmente substituída, onde os substituintes de arila são de 1 a 3 grupos selecionados de modo independente entre halogênio, alquila, alcóxi, e hidróxi; e todas as outras variáveis são conforme definido na Fórmula I. Em outro aspecto da presente invenção são proporcionados compostos tendo a fórmula



X

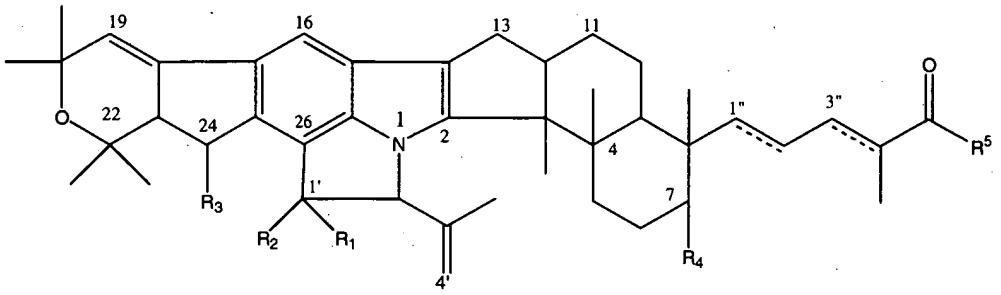
onde R_1- R_6, R_8 e R_9 são conforme definido em Fórmula I; e

R_{11} é (1) COCl,

(2) CON_3, ou

(3) NCO.

O mais especialmente preferenciais são composições para pincelar, em que a composição compreende derivados de ácido nodulispórico os quais são nodulisporamidas, os quais são compostos da fórmula



R_1 é (1) hidrogênio,

(2) C_1–C_{10} alquila opcionalmente substituída,

(3) C_2–C_{10} alquenila opcionalmente substituída,

(4) C_2–C_{10} alquinila opcionalmente substituída,

(5) C_3–C_8 cicloalquila opcionalmente substituída,

(6) C_5–C_8 cicloalquenila opcionalmente substituída

onde os substituintes sobre a alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila e cicloalquenila são 1 a 3 grupos selecionados de modo independente entre C_1-C_5 alquila, C_1-C_{10} alcóxi, C_1-C_{10} alquiltio, C_1- C_{10} alquilsulfonila, C_3-C_8 cicloalquila, hidróxi, halogênio, ciano, carbóxi, amino, C_1-C_{10} monoalquilamino, C_1-C_{10} dialquilamino, C_1-C_{10} alcanoil amino e benzoil amino em que o referido benzoíla é opcionalmente substituída por 1 a 3 grupos selecionados de modo independente entre C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alquiltio, C_2-C_4 alquenila, C_2-C_4 alquinila, C_1-C_3- perfluoroalquila, amino, hidróxi, halogênio, C_1-C_5 monoalquilamino, C_1-C_5 dialquilamino e C_1-C_5 alcanoil amino,

(7) fenil C_0-C_5 alquila em que o referido fenila é opcionalmente substituída por 1 a 3 grupos selecionados de modo independente entre C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alquiltio, C_2-C_4 alquenila, C_2-C_4 alquinila, C_1- C_3- perfluoroalquila, amino, hidróxi, carbóxi, halogênio, C_1-C_5 monoalquilamino, C_1-C_5 dialquilamino e C_1-C_5 alcanoil amino,

(8) C_1-C_5 perfluoroalquila,

(9) um anel de 5 ou de 6 membros selecionado entre morfolino, piridila e piperazino, opcionalmente substituído por 1 a 3 grupos selecionados de modo independente entre hidróxi, oxo, C_1-C_{10} alquila e halogênio,

R^2, R^3, e R^4 são de modo independente OR^a, OCO_2R^b, $OC(O)NR^cR^d$; ou

R^1 e R^2 juntos representam =O, =NOR^a ou =N–NR^{c}R^d ;

R^5 é NR^cR^d,

R^a é

(1) hidrogênio,

(2) C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída,

(3) C_3-C_{10} alquenila opcionalmente substituída,

(4) C_3-C_{10} alquinila opcionalmente substituída,

(5) C_1-C_{10} alcanoíla opcionalmente substituída,

(6) C_1-C_{10} alquenoíla opcionalmente substituída,

(7) C_1-C_{10} alquinoíla opcionalmente substituída,

(8) benzoíla opcionalmente substituída,

(9) fenila opcionalmente substituída,

(10) C_1-C_7 cicloalcanoíla opcionalmente substituída,

(11) C_4-C_7 cicloalquenoíla opcionalmente substituída,

(12) C_1-C_{10} alquilsulfonila opcionalmente substituída

(13) C_3-C_8 cicloalquila opcionalmente substituída

(14) C_5-C_8 cicloalquenila opcionalmente substituída

onde os substituintes sobre a alquila, alquenila, alquinila, alcanoíla, alquenoíla, alquinoíla, benzoíla, fenila, cicloalcanoíla, cicloalquenoíla, alquilsulfonila, cicloalquila e cicloalquenila são a partir de 1 até 5 grupos selecionados de modo independente entre hidróxi, C_1-C_6 alcóxi, C_3-C_7 cicloalquila, aril C_1-C_3 alcóxi, $NR^g R^h$, CO_2R^b, $CONR^c R^d$ e halogênio,

(15) C_1-C_5 perfluoroalquila,

(16) fenilsulfonila opcionalmente substituída por 1 a 3 grupos selecionados de modo independente entre C_1-C_5 alquila, C_1-C_5 perfluoroalquila, nitro, halogênio ou ciano,

(17) um anel de 5 ou de 6 membros selecionado entre piperidino, morfolino, piridila e piperazino opcionalmente substituído por 1 a 4 grupos selecionados de modo independente entre C_1-C_5 alquila, C_1-C_5 alquenila, C_1-C_5 perfluoroalquila, amino, $C(O)R^c R^d$, ciano, CO_2R^b ou halogênio;

R^b é (1) H,

(2) fenila opcionalmente substituída,

(3) C_1-C_{10} alquila opcionalmente substituída,

(4) C_3-C_{10} alquenila opcionalmente substituída, ou

(5) C_3-C_{10} alquinila opcionalmente substituída,

onde os substituintes sobre o fenila, alquila, alquenila ou alquinila são a partir de 1 até 5 grupos selecionados de modo independente entre hidróxi, C_1-C_6 alcóxi, C_3-C_7 cicloalquila, halogênio, C_1-C_5 alcanoilóxi, $C(O)NR^cR^d$, CO_2R^b, formila, $-NR^g R^h$, fenila opcionalmente substituída, e fenila opcionalmente substituída

C_1-C_3 alcóxi, em que os substituintes fenila são 1 a 3 grupos selecionados de modo independente entre R^e ;

R^c e R^d são de modo independente R^b ; ou

R^c e R^d junto com o N ao qual estão fixados formam um piperidino, morfolino ou piperazino opcionalmente substituído por 1 a 3 grupos selecionados de modo independente entre R^g e oxo;

R^e é

(1) halogênio,

(2) C_1-C_7 alquila,

(3) C_1-C_3 perfluoroalquila,

(4) $-S(O)_mR^i$,

(5) ciano,

(6) nitro,

(7) $R^iO(CH_2)_v$ -,

(8) R^iCO_2 $(CH_2)_v$-,

(9) R^j $OCO(CH_2)_v$-,

(10) fenila opcionalmente substituída onde os substituintes são a partir de 1 até 3 halogênio, C_1 - C_6 alquila, C_1-C_6 alcóxi, ou hidróxi;

v é 0 a 3;

R^g e R^h são de modo independente

(1) hidrogênio,

(2) C_1-C_6 alquila,

(3) arila,

(4) aril C_1-C_6 alquila,

(5) C_1-C_5 alcoxicarbonila,

(6) C_1-C_5 alquilcarbonila, ou

(7) C_1-C_5 alcanoil C_1-C_5 alquila; ou

R^g e R^h junto com o N ao qual são fixados formam um piperidino, morfolino ou piperazino opcionalmente substituído por 1 a 3 grupos selecionados de modo independente entre R^g e oxo;

R^i e R^j são de modo independente

(1) hidrogênio,

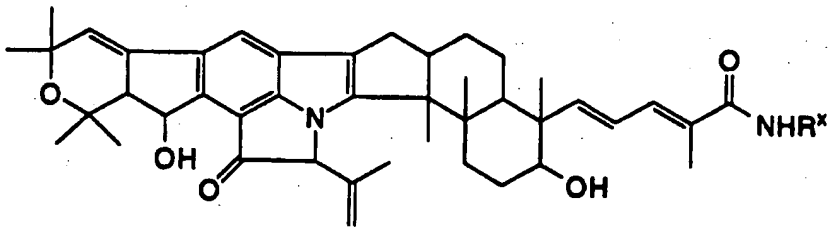
(2) C_1-C_3 perfluoroalquila,

(3) C_1-C_6 alquila opcionalmente substituída, onde os substituintes são arila ou fenila substituída;

(4) fenila ou fenila substituída onde os substituintes são a partir de 1 até 3 grupos selecionados de modo independente entre halogênio, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alcóxi, ou hidróxi;

m é 0 a 2; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

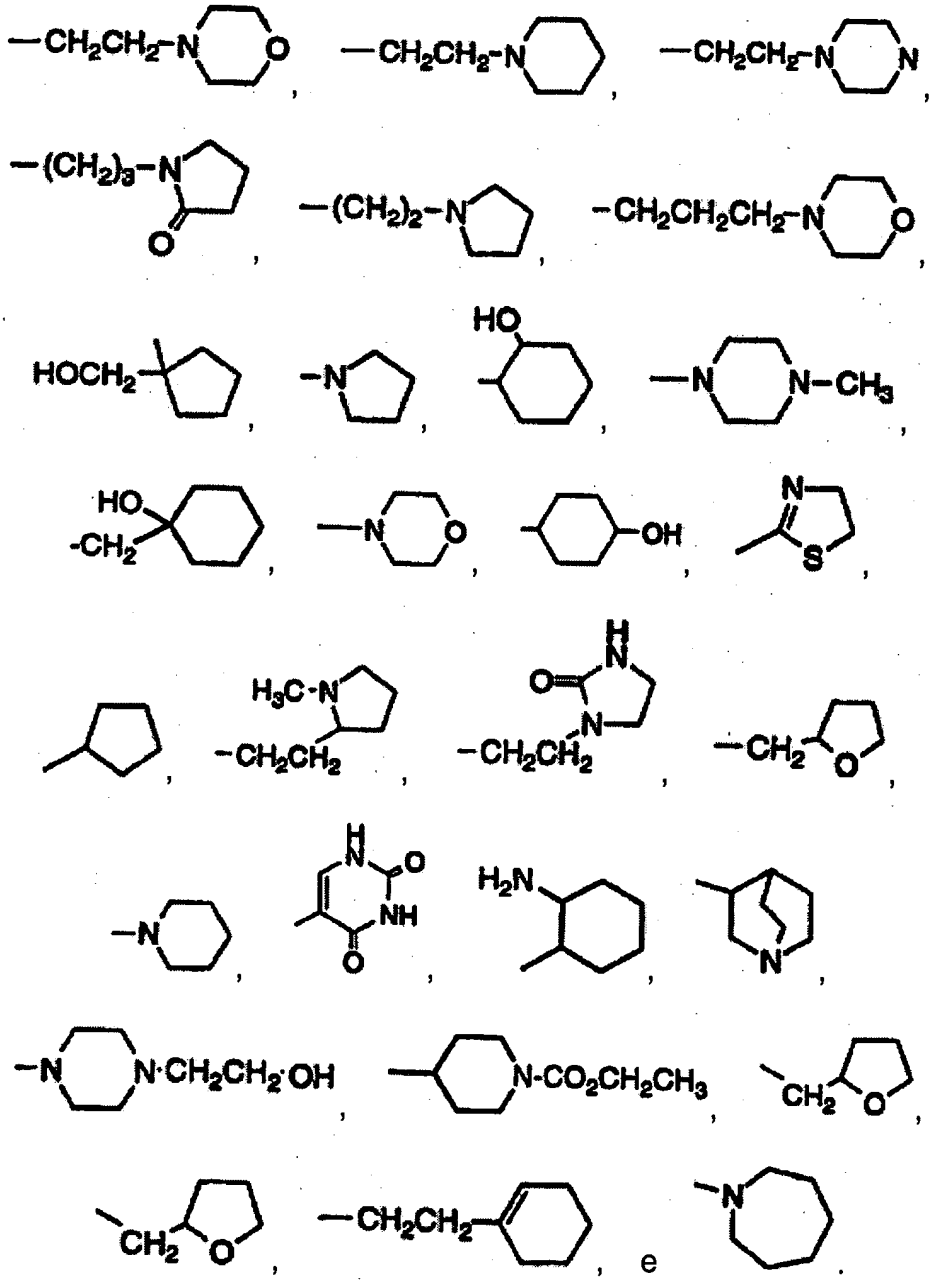
Ainda mais especialmente preferenciais são compostos da fórmula



em que R^x é selecionado entre o grupo consistindo em:

H, CH_3, CH_2CH_3, $C(CH_3)_3$, $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2OH, $CH(CO_2CH_3)CH_2OH$, $CH_2CO_2CH_3$, $CH_2CH(OCH_2CH_3)_2$, $CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $CH(CH_3)(CH_2)_3C(CH_3)_2OH$, $(CH_2)_3OH$, $(CH_2)_4OH$, $(CH_2)SOH$, $CH(CH_2OH)CH_2CH_3$, $NHC(CH_3)_3$, CH_2CN, $(CH_2)_6OH$, $CH_2CH(OH)CH_3$, $CH(CH_2OH)CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2SCH_3$, $CH_2CH_2SCH_2CH_3$, CH_2CONH, $CH(CH_3)(CH_2OH)_2$, $CH_2CH_2NHCH_2CH_2OH$, $CH(CH_2OH)(CH_2)_3CH_3$, $CH(CH_2OCH_3)CH_3$, $(CH_2)_2SH$, $(CH_2)_4NH_2$, $CH_2CH_2SO_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)CH_3$, $CH(CH(CH_3)_2)CH_2OH$, $(CH_2)_3NH_2$, $(CH_2)_3N(CH_2CH_3)_2$, $(CH_2)_3N(CH_3)_2$, OCH_2CH_3, $CH_2CH(OH)CH_2OH$, OCH_3, $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2NHC(O)CH_3$, $C(CH_3)_2CH_2OH$, c-C_3H_5, c-C_6H_{11}, $(CH_2)_3OCH_2CH_3$, $CH_2CH{\equiv}CH_2$, $C(CH_2CH_3)(CH_2OH)_2$, $CH_2C{\equiv}CH$, $CH_2CO_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2F, $(CH_2)_3OCH_2)_{11}$ CH_3, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $CH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, CH_2CF_3, $NHCH_2CO_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)CO_2CH_3$, $C(CH_3)_2CH_2C(O)CH_3$, $CH(CO_2CH_2CH_3)_2$, CH_2CH_3, $CH(CH_2CH_2CH_3)CO_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $C(CH_3)_2C{\equiv}CH$, $(CH_2)_4CH_3$, $CH(CH_2CH_2CH_3)_2$, $(CH_2)_5CH_3$,$CH_2CH_2CO_2H$, $CH(CH(CH_3)_2)CO_2CH_3$, OCH_2CO_2H,

$CH(CH(CH_3)_2)CH_2OH$, $CH(CH(CH_3)_2)CH_2OH$, $CH(CH_3)CH_2OH$, $CH(CH_3)CH_2OH$, $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, $(CH_2)CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)OH$, $(CH_2)_3CH_3$, $(CH_2)_2OCH_2CH_3$, 1-adamantila, $(CH_2)_8CH_3$, $CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $(CH_2)_3NHCH_3$, $(CH_2)_2N(CH_2CH_3)_2$,



e

Um derivado de nodulisporamida o mais especialmente preferencial é um em que R^X é hidrogênio.

Outros antibióticos também podem ser usados como um agente bioativo na prática desta invenção.

O agente bioativo pode ser, por exemplo um peptídeo ou proteí-

na. O agente biologicamente ativo também pode ser uma substância, ou precursor metabólico da mesma, o qual é capaz de promover o crescimento e a sobrevida de células e tecidos, ou aumentar a atividade de células funcionantes, cómo por exemplo, células sangüíneas, neurônios, músculo, medula óssea, células e tecidos ósseos, e semelhantes. Por exemplo, o agente biologicamente ativo pode ser uma substância estimuladora de crescimento nervoso, como por exemplo, um gangliosídeo, fosfatidilserina, um fator de crescimento nervoso, fator neurotrófico derivado do cérebro, um fator de crescimento de fibroblastos, e semelhantes. Para estimular o crescimento tecidual, o agente biologicamente ativo pode ser ou uma substância estimuladora de tecido duro ou mole ou combinações das mesmas. Agentes estimuladores de crescimento de tecido adequados incluem, por exemplo, fibronectina (FN), fator de crescimento de células endoteliais (ECGF), extratos de fixação de cimento (CAE), hormônio de crescimento humano (HGH), um fator de crescimento de células do ligamento Periodontal, fator de crescimento de fibroblastos (FGF), hormônios de crescimento animal, fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento protéico interleuquina-1 (IL-1), fator de crescimento transformante (TGF.beta.-2), fator de crescimento semelhante a insulina II (ILGF-II), alfa trombina humana (HAT), fator osteoindutivo (OIF), proteína morfogenética óssea (BMP) ou proteína derivada da mesma, matriz óssea desmineralizada, e fatores de liberação dos mesmos. Adicionalmente, o agente pode ser uma substância estimuladora de crescimento ósseo tal como hidroxiapatita, fosfato tricálcico, um ácido di- ou polifosfônico, um antiestrogênio, uma preparação de fluoreto de sódio, uma substância tendo uma proporção de fosfato para cálcio similar ao osso natural, e semelhantes. Uma substância estimuladora de crescimento ósseo pode estar sob a forma, como por exemplo, de lascas ósseas, cristais ósseos ou frações minerais de osso e/ou dentes, uma hidroxiapatita sintética, ou outra forma adequada. O agente pode ser adicionalmente capaz de tratar distúrbios ósseos metabólicos tais como metabolismo anormal de cálcio e fosfato, por exemplo, inibindo a reabsorção óssea, promovendo a mineralização óssea, ou inibindo a

calcificação. Vide, por exemplo, a Patente dos Estados Unidos Nº 4.939.131 para Benedict et al., a Patente dos Estados Unidos Nº 4.942.157 para Gall et al., a Patente dos Estados Unidos Nº 4.894.373 para Young, a Patente dos Estados Unidos Nº 4.904.478 para Walsdorf et al., e a Patente dos Estados Unidos Nº 4.911.931 para Baylink, a Patente dos Estados Unidos Nº 4.916.241 para Hayward et al., a Patente dos Estados Unidos Nº 4.921.697 para Peterlik et al., a Patente dos Estados Unidos Nº 4.902.296 para Bolander et al., a Patente dos Estados Unidos Nº 4.294.753 para Urist, a Patente dos Estados Unidos Nº 4.455.256 para Urist, a Patente dos Estados Unidos Nº 4.526.909 para Urist, a Patente dos Estados Unidos Nº 4.563.489 para Urist, a Patente dos Estados Unidos Nº 4.596.574 para Urist, a Patente dos Estados Unidos Nº 4.619.989 para Urist, a Patente dos Estados Unidos Nº 4.761.471 para Urist, a Patente dos Estados Unidos Nº 4.789.732 para Urist, a Patente dos Estados Unidos Nº 4.795.804 para Urist, e a Patente dos Estados Unidos Nº 4.857.456 para Urist, cujas descobertas são incorporadas por meio de referência aqui, a este pedido de patente. Outros peptídeos e proteínas biologicamente ativos incluem depsipeptídeos os quais agem na junção neuromuscular estimulando receptores pré-sinápticos pertencentes à família de receptores de secretina resultando na paralisia e morte dos parasitas. Um depsipeptídeo preferencial é emodepsídeo. Estes depsipeptídeos também podem ser combinados com um composto de pirazinoisoquinolina com uma modalidade preferencial sendo emodepsídeo e praziquantel.

Ainda adicionalmente, o agente bioativo pode ser um agente antineoplásico, antitumoral ou anticancerígeno. Exemplos incluem mas não estão limitados a Erbitux, metotrexato, taxol, mercaptopurina, tioguanina, hidroxiuréia, citarabina, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosouréias, cisplatina, carboplatina, mitomicina, dacarbazina, procarbizina, etoposídeos, campatecinas, bleomicina, doxorrubicina, idarrubicina, daunorrubicina, dactinomicina, plicamicina, mitoxantrona, asparaginase, vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel, e docetaxel, γ-radiação, agentes alquilantes incluindo mostarda de nitrogênio tais como ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida, clorambucil, nitrosouréias tais como carmustina (BCNU), e lomustina (CCNU), alquilsul-

fonatos tais como bussulfan, e treossulfan, triazenos tais como dacarbazina, compostos contendo platina tais como cisplatina e carboplatina, alcalóides vegetais incluindo vinca alcalóides, vincristina, vinblastina, vindesina, e vinorelbina, taxóides incluindo paclitaxel, e docetaxol, inibidores da DNA topoisomerase incluindo epipodofilinas tais como etoposídeo, teniposídeo, topotecan, 9-aminocamptotecina, campto irinotecan, e crisnatol, mitomicinas tais como mitomicina C, antimetabólitos, incluindo antifolatos tais como DHFR inibidores, metotrexato e trimetrexato, inibidores da IMP deidrogenase incluindo ácido micofenólico, tiazofurin, ribavirin, EICAR, inibidores da ribonucleotídeo redutase tais como hidroxiuréia, deferoxamina, análogos de pirimidina incluindo uracil análogos 5-fluorouracil, floxuridina, doxifluridina, e ratitrexed, análogos de citosina tais como citarabina (ara C), citosina arabinosídeo, e fludarabina, análogos de purina tais como mercaptopurina, tioguanina, terapias hormonais incluindo antagonistas de receptores, os antiestrogênicos tamoxifen, raloxifeno e megestrol, LHRH agonistas tais como goscrclin, e acetatode leuprolídeo, antiandrogênios tais como flutamida, e bicalutamida, retinóides/deltóides, análogos da Vitamina D3 incluindo EB 1089, CB 1093, e KH 1060, terapias fotodinâmicas incluindo vertoporfin (BPD-MA), ftalocianina, fotossensibilizante Pc4, Demethoxy-hypocrellin A, (2BA-2-DMHA), citocinas incluindo Interferon, α-Interferon, γ-interferon, fator de necrose tumoral, bem como outros compostos tendo atividade anti-tumoral incluindo inibidores de isoprenilação tais como lovastatina, neurotoxinas dopaminérgicas tais como íon 1-metil-4-fenilpiridínio, inibidores do ciclo celular tais como estaurosporina, alsterpaulona, butirolactona I, Cdk2 inibidor, Peptídeo Inibitório I Cdk2/Ciclina, Peptídeo Inibitório II Cdk2/Ciclina, Composto 52 [2-(2-hidroxietilamino)-6-(3-cloroanilino)-9-isopropilpurina], Indirubin-3'-monoxima, cenpaulona, olomoucina, Iso-olomoucina, N^9-isopropil-olomoucina, purvalanol A, roscovitina, (*S*)-isômero roscovitina e WHI-P180 [4-(3'-hidroxifenil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, actinomicinas tais como actinomicina D e dactinomicina, bleomicinas tais como bleomicina A2, bleomicina B2, e peplomicina, antraciclinas tais como daunorrubicina, doxorrubicina (adriamicina), idarrubicina, epirrubicina, pirarrubicina, zorrubicina, e mitoxantrona, MDR inibidores

incluindo verapamil, e Ca^{2+} ATPase inibidores tais como tapsigargin.

O agente biologicamente ativo pode ser incluído nas composições sob a forma de, por exemplo, uma molécula não-carregada, um complexo molecular, um sal, um éter, um éster, uma amida, ou outra forma para proporcionar a atividade biológica ou fisiológica eficaz. O termo "agente farmacêutico" ou "agente terapêutico" também inclui os sais de ácido ou base farmaceuticamente ou veterinários aceitáveis, onde aplicável, destes compostos. O termo "ácido" contempla todos os ácidos inorgânicos ou orgânicos farmaceuticamente ou veterinários aceitáveis. Ácidos inorgânicos incluem ácidos minerais tais como ácidos halídricos, tais como ácidos bromídricos e clorídricos, ácidos sulfúricos, ácidos fosfóricos e ácidos nítricos. Ácidos orgânicos incluem todos os ácidos farmaceuticamente ou veterinários aceitáveis alifáticos, alicíclicos e aromáticos carboxílicos, ácidos dicarboxílicos ácidos tricarboxílicos e ácidos graxos. Ácidos preferenciais são ácidos carboxílicos C_1-C_{20} alifáticos de cadeia reta ou ramificada, saturada ou insaturada, os quais são opcionalmente substituídos por halogênio ou por grupos hidroxila, ou ácidos carboxílicos C_6-C_{12} aromáticos. Exemplos de tais ácidos são ácido carbônico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido acético, ácido propiônico, ácido isopropiônico, ácido valérico, α-hidróxi ácidos, tais como ácido glicólico e ácido láctico, ácido cloroacético, ácido benzóico, ácido metano sulfônico, e ácido salicílico. Exemplos de ácidos dicarboxílicos incluem ácido oxálico, ácido málico, ácido succínico, ácido tatárico e ácido maléico. Um exemplo de um ácido tricarboxílico é ácido cítrico. Ácidos graxos incluem todos os ácidos carboxílicos alifáticos ou aromáticos saturados ou insaturados farmaceuticamente ou veterinários aceitáveis tendo 4 a 24 átomos carbono. Exemplos incluem ácido butírico, ácido isobutírico, ácido sec-butírico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oléico, ácido linoléico, ácido linolênico, e ácido fenilestérico. Outros ácidos incluem ácido glucônico, ácido glicoheptônico e ácido lactobiônico.

O termo "base" contempla todas as bases inorgânicas ou orgânicas farmaceuticamente ou veterinárias aceitáveis. As bases referidas incluem, por exemplo, o sais de metais de álcali e de metais alcalino-terrosos,

tais como os sais de lítio, sódio, potássio, magnésio ou cálcio. Bases orgânicas incluem os sais de amina heterocíclica e hidrocarbila comuns, os quais incluem, por exemplo, os sais de morfolina e piperidina.

Os derivados de éster e amida destes compostos, onde aplicável, também são contemplados. Compostos específicos os quais pertencem a estas classes de agentes terapêuticos são de conhecimento geral do profissional desta técnica.

Em uma modalidade da invenção o solvente subcutaneamente volátil é selecionado entre um grupo o qual inclui mas não está limitado a álcoois, aldeídos, cetonas, éteres, ésteres, amidas e misturas dos mesmos. Solventes vantajosos subcutaneamente voláteis incluem etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 1-pentanol, 2-pentanol, 3-pentanol, propileno glicol, PEG 200, PEG 300, PEG 400, éter etílico de dietileno glicol, isopropilideno glicerol, isossorbeto de dimetila, carbonato de propileno, glicerol, acetona, N-metil-pirrolidona, N-pirrolidona, metiletilcetona (MEK), dimetilsulfóxido (DMSO), 1-dodecilazacicloheptano, éter metílico de dipropileno glicol, acetato de metila, acetato de etila, lactato de etila, dimetilformamida, N,N-dietil-m-toluamida, dimetilacetamida, etilacetamida, tetraidrofurano, caprolactama, decilmetilsulfóxido, triacetin e misturas dos mesmos. Um solvente ainda mais vantajoso subcutaneamente volátil é o grupo selecionado entre o grupo consistindo em glicerol, N-metilpirrolidona (NMP), triacetin, dimetilacetamida, etilacetamida, acetato de etila e misturas dos mesmos.

Em uma modalidade da invenção, o polímero biologicamente aceitável pode ser qualquer polímero biologicamente aceitável, tal como um polímero biologicamente aceitável reconhecido em documentos citados aqui, a este pedido de patente. Por exemplo, o polímero biologicamente aceitável pode ter uma ou mais ou todas as seguintes características: ser bioerodível por ação celular, biodegradável por ação de componentes de fluido corporal não-vivo, amolecer quando exposto ao calor mas retornar ao estado original quando esfriado e ser capaz de substancialmente dissolver ou dispersar em um carregador ou solvente miscível em água para formar uma solução ou dispersão. No contato com um fluido aquoso e o polímero são capazes de

auxiliar na formação do líquido encapsulado ou revestido com filme. Os tipos de polímeros adequados para a presente composição geralmente incluem qualquer um tendo as seguintes características. Exemplos são polilactidas, poliglicolídeos, policaprolactonas, polianidridos, poliamidas, poliuretanos, poliesteramidas, poliortoésteres, polidioxanonas, poliacetais, policetais, policarbonatos, poliortocarbonatos, polifosfazenos, poliidroxibutiratos, poliidroxivaleratos, polialquileno oxalatos, polialquileno succinatos, poli(ácido málico), poli(aminoácidos), poli(metil vinil éter), poli(anidrido maléico), quitina, quitosano, e copolímeros, terpolímeros, ou combinações ou misturas dos mesmos. Polilactidas, policaprolactonas, poliglicolídeos e copolímeros dos mesmos são polímeros vantajosos, com copolímero de poli(lactida-co-glicolídeo) ("PLGA") altamente vantajoso.

Em uma modalidade vantajosa da invenção, quando o polímero bioativo é PLGA, a proporção de PL para GA é cerca de 60:40 a cerca de 99:1. Em uma modalidade vantajosa adicional da invenção, o polímero bioativo é PLGA, a proporção de PL para GA é cerca de 70:30 a cerca de 80:20. Em uma modalidade vantajosa ainda adicional da invenção, o polímero bioativo é PLGA, a proporção de PL para GA é cerca de 75:25.

Uma forma vantajosa para as formulações injetáveis acima é onde o agente bioativo está presente em uma quantidade de cerca de 0,1 a cerca de 10,0% em p/vol. Ainda mais vantajosas são formulações injetáveis em que o agente bioativo está presente em uma quantidade de cerca de 0,5 a cerca de 5,0% em p/v. Especialmente vantajosas são formulações injetáveis em que o agente bioativo está presente em uma quantidade de cerca de 0,5 a cerca de 1,0% em p/v. Uma quantidade especialmente vantajosa para produtos para gado bovino é onde o agente bioativo está presente em uma quantidade de cerca de 4% a cerca de 6%, ainda mais vantajosamente, cerca de 5%.

Alternativamente, a quantidade de agente bioativo para as formulações injetáveis acima também pode ser medida pela quantidade de agente bioativo por peso do mamífero sendo tratado. Nesta modalidade da invenção, a quantidade de agente bioativo pode variar a partir de cerca de

0,01 a cerca de 100 mg/kg, onde mg refere-se ao peso do agente bioativo e kg refere-se ao peso do mamífero sendo tratado. Em uma modalidade vantajosa da invenção, a quantidade de agente bioativo varia a partir de cerca de 0,05 mg/kg a cerca de 10 mg/kg. Em uma modalidade particularmente vantajosa da invenção, a quantidade de agente bioativo varia a partir de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 5 mg/kg.

Uma vez que é vantajoso ter uma formulação pronta para injetar como parte da invenção, a quantidade de agente bioativo também pode ser medida pela quantidade de agente bioativo presente em uma unidade de volume de formulação injetável. Nesta modalidade da invenção, a quantidade de agente bioativo pode variar a partir de cerca de 0,01 mg/mL a cerca de 100 mg/mL. Em uma modalidade vantajosa da invenção, a quantidade de agente bioativo varia a partir de cerca de 0,1 mg/mL a cerca de 50 mg/mL. Em uma modalidade particularmente vantajosa da invenção, a quantidade de agente bioativo varia a partir de cerca de 5 mg/mL a cerca de 50 mg/mL.

Uma modalidade vantajosa da invenção é algumas formulações injetáveis de longa ação em que

(a) o agente bioativo é uma avermectina, milbemicina ou mistura das mesmas;

(b) o solvente subcutaneamente volátil ou mistura de solventes subcutaneamente voláteis,

(c) o polímero biologicamente aceitável é PLGA;

(d) opcionalmente, no mínimo um aditivo ou excipiente bioativo aceitável; e

(e) opcionalmente, um antioxidante.

Uma forma vantajosa da modalidade acima da invenção é onde a avermectina ou milbemicina é selecionada entre o grupo consistindo em eprinomectina, ivermectina, e moxidectina.

A formulação injetável de longa ação da presente invenção pode ser preparada acrescentando (i) dissolver o polímero biologicamente aceitável em um solvente subcutaneamente volátil para formar uma solução;

(ii) adicionar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um a-

gente bioativo à solução para formar a formulação.

A presente formulação é igualmente aplicável a outros compostos usados para injeção na medida que os compostos referidos sejam solúveis na mistura do solvente subcutaneamente volátil e polímero biologicamente aceitável. Compostos adicionais que podem ser usados nesta formulação são outros agentes antiparasitários e antibióticos, suplementos minerais e vitamínicos terapêuticos, e outros agentes que são auxiliados em seu efeito terapêutico por terem seus efeitos estendidos por um período de tempo prolongado. Novamente, os compostos referidos seriam de conhecimento geral do clínico.

As formulações injetáveis de longa ação da invenção são usadas para controlar pragas em mamíferos, aves e peixe. Exemplos particulares de mamíferos incluem seres humanos, gado bovino, cavalos, porcos, carneiros, cães e gatos. Exemplos das pragas que podem ser controladas pelo ingrediente ativo são geralmente descritos no Pedido de Patente Européia Nº EP-A-0 295 117 e por Hatton et al na Patente dos Estados Unidos Nº 5.232.940, incorporados e baseados por meio de referência aqui, a este pedido de patente, em sua totalidade. Exemplos de parasitas específicos de vários animais hospedeiros os quais podem ser controlados pela presente invenção incluem artrópodes tais como ácaros (por exemplo, mesostigmatídeos, sarna, rabugem, escabiose, micuins), carrapatos (por exemplo, de corpo mole e de corpo duro), piolhos (por exemplo, que sugam, que picam), pulgas (por exemplo, pulga do cão, pulga do gato, pulga do rato oriental, pulga humana), percevejos verdadeiros (por exemplo, ácaros, percevejos triatomídeos (barbeiro), moscas adultas que sugam sangue (por exemplo, mosca do chifre, mutuca do cavalo, mosca de estábulo, borrachudo, mosca do cervo, Hippoboscidae (*louse fly*), mosca tsé-tsé, mosquitos), e larvas de moscas parasitas (por exemplo, mosca-pica-boi, mosca varejeira, larva da mosca varejeira, berne do gado bovino, ("*fleeceworm*")); helmintos tais como nematódeos (por exemplo, *filária*, parasita pulmonar, ancilóstomo, *Trichuris trichiura*, verme nodular, estrôngilos, nematelminto, oxiúro, parasita encontrado no coração, cestódeos (por exemplo, tênias) e trematódeos (por e-

xemplo, Fascíola hepática, Fascíola do sangue); protozoários tais como coccídios, tripanossomas, tricomonas, amebas e plasmódios; acantocéfalos tais como vermes de cabeça espinhosa (por exemplo, lingulatulida); e pentastomídeos tais como "*tongueworms*".

Vantajosamente, as formulações injetáveis da invenção são dirigidas para o tratamento de nematódeos em gado bovino, carneiro e porcos. Ainda mais vantajosamente, os nematódeos são selecionados entre o grupo consistindo em *Cooperia oncophora/surnabada; Cooperia pectinata; Cooperia punctata; Ostertagia ostertagi/lyrata; Ostertagia circumcincta, Trichuris suis, Oesophagostumum spp., Haemonchus contortus, Haemonchus phacei, Trichostronglyus axei, Trichostronglyus columbriformis* e misturas dos mesmos. Surpreendentemente, as formulações injetáveis da invenção também apresentam contra cepas de nematódeos resistentes a macrolídeos. Um aspecto particularmente vantajoso desta invenção é onde o método de tratar nematódeos é dirigida contra *Ostertagia* resistente a macrolídeos.

A eficácia muito elevada do método e da composição de acordo com a invenção apresenta não somente alta eficácia instantânea mas também uma eficácia de duração muito longa depois do tratamento do animal. Em uma modalidade da invenção, a eficácia das formulações injetáveis de longa ação da invenção contra pragas é a partir de cerca de 1 dia a cerca de 60 dias. Em uma modalidade vantajosa da invenção, a eficácia das formulações injetáveis de longa ação da invenção contra pragas é a partir de cerca de 1 dia a cerca de 120 dias. No contexto de mamíferos comerciais tais como gado bovino, porcos ou carneiro, cerca de 120 dias representa um tratamento ao longo da estação.

Em uma modalidade vantajosa adcional da invenção, a eficácia das formulações injetáveis de longa ação da invenção contra pragas é a partir de cerca de 1 dia a cerca de 180 dias. Em uma modalidade vantajosa ainda adicional da invenção, a eficácia das formulações injetáveis de longa ação da invenção contra pragas é a partir de cerca de 1 dia a cerca de 365 dias.

Devido à delicada sensibilidade de alguns nematódeos tais co-

mo os níveis relativamente baixos de parasita encontrado no coração (*Dirofilaria immitis*), o agente ativo proporciona altos níveis de eficácia possibilitando proteção contra doença por parasita encontrado no coração por períodos de tempo de até um ano depois do tratamento.

Em outra modalidade da invenção, o método para tratar pragas com as formulações injetáveis de longa ação consiste em injetar a formulação por via subcutânea no mamífero. Em uma modalidade vantajosa da invenção, a localização da administração subcutânea é na base da orelha ou no pescoço cranial à espádua do mamífero.

As formulações injetáveis de longa ação da invenção também são surpreendentes porque são adequadas como formulações prontas para uso. Um problema de outras formulações injetáveis de longa ação é a necessidade de reconstituição/suspensão antes de administração ou o fato de que somente estão disponíveis como formas de dosagens sólidas. Nestes casos, um maior tamanho de agulha se torna necessário para administrar a formulação injetável de longa ação. Os números do calibre das agulhas são inversamente proporcionais ao diâmetro da agulha, isto é, um maior calibre da agulha representa uma agulha com um menor diâmetro. A medida do calibre da agulha para uso em mamíferos são comumente de calibre 18 a 22 em mamíferos pequenos e aumentando gradualmente de tamanho à medida que o tamanho do mamífero aumenta (por exemplo, calibre 16 para gado bovino). Surpreendentemente, a formulação injetável de longa ação da invenção permite agulhas com maiores calibres de agulha. Em uma modalidade vantajosa da invenção, as formulações injetáveis de longa ação da invenção pode conciliar calibre de agulha de cerca de 18 a cerca de 24 em mamíferos adultos e cerca de 24 a cerca de 30 em mamíferos recém-nascidos.

A invenção será agora adicionalmente descrita por meio dos exemplos não limitantes seguintes. Não devem ser considerados como uma limitação da invenção.

EXEMPLOS

Exemplo 1 - *Estudo da Concentração Plasmática de Eprinomectina em Gado Vacuum Depois de Injeção Atrás da Orelha*

Foram avaliados os níveis plasmáticos de eprinomectina (B1a) em bezerro tratado com eprinomectina quando administrada por via subcutânea no dorso da orelha a 1,0 mg/kg de peso corporal como uma solução de longa ação e a eficácia preventiva contra infecção induzida de larvas de nematódeo infecciosas no 3º estágio (L3) 120 dias depois do tratamento.

Cinco replicatas de quatro bezerros cada foram formadas com base em pesos corporais decrescentes Dia -1. Dentro das replicatas, os bezerros foram alocados aleatoriamente aos Grupos de Tratamento 1, 2, 3 ou 4:

Grupo 1 - veículo (controle) a 1 mL/50 kg de peso corporal;

Grupo 2 - eprinomectina 5% em p/v de solução a 5% de PLGA LAI a 1 mL/50 kg de peso corporal (1,0 mg/kg) administrada caudal à orelha;

Grupo 3 - eprinomectina 10% em p/v de solução a 5% de PLGA LAI a 1 mL/100 kg de peso corporal (1,0 mg/kg) administrada caudal à orelha;

Grupo 4 - eprinomectina 5% em p/v de solução a 5% de PLGA (baixo peso molecular) LAI a 1 mL/50 kg de peso corporal (1,0 mg/kg) administrada na frente da espádua.

Os tratamentos foram administrados uma vez por injeção subcutânea no Dia 0 no dorso da orelha direita - Grupos 1, 2, e 3 - ou na frente da espádua direita - Grupo 4. A localização no dorso da orelha direita foi o tecido frouxo distal à extremidade inferior da cartilagem auricular. O volume da dose apropriada para cada animal foi administrado por injeção subcutânea usando uma seringa estéril de 5 mL equipada com uma agulha hipodérmica de 19G x 1¼ polegada para assegurar liberação subcutânea. Quando necessário, os volumes das doses foram arrredondados para o próximo 0,1 mL acima da dose calculada conforme determinado com base nos pesos corporais individuais no Dia -1.

Amostras de sangue foram coletadas de todos os animais e o plasma foi recuperado nos Dias -14, 0 (antes do tratamento) e em seguida nos Dias 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 e semanalmente depois disso até o Dia 140 e no Dia 148. Amostras de plasma foram testadas para concentração de eprinomectina B1a.

Os níveis plasmáticos de Eprinomectina (componente B1a) foram determinados para cada animal dos Grupos 2, 3, e 4 em cada momento de amostragem. As amostras do Grupo 1, foram testadas infreqüentemente somente para demonstrar ausência de eprinomectina B1a. Os níveis plasmáticos médios foram calculados por grupo de tratamento para cada ponto de tempo.

Contagens de nematódeos para cada espécie foram transformadas para ln (count +1) para cálculo de média geométrica para cada grupo de tratamento. A eficácia foi determinada para cada espécie de nematódeo calculando a percentagem de eficácia como 100[(C-T)/C], onde C é a contagem média geométrica entre controles tratados com Veículo e T é a contagem média geométrica entre animais tratados com eprinomectina LAI. Os grupos de tratamento foram comparados com o grupo de Veículo (Controle) usando Testes de Soma da Classificação de Wilcoxon. Foi usado um nível de significância bilateral de 0,05.

As concentrações plasmáticas médias de eprinomectina B1a dos Grupos 2 e 3 foram muito similares com os picos das concentrações de 23,5 ng/mL ou 22,0 ng/mL, respectivamente, observados no Dia 2 seguidos por uma contínua depleção até o Dia 126 (últimos testes). Nos bezerros do Grupo 4, as concentrações médias de eprinomectina B1a atingiram o pico no plasma em 14,1 ng/mL no Dia 1; um segundo pico foi visto em 11,9 ng/mL no Dia 63 seguido por uma contínua depleção até o Dia 126 (últimos testes). A Figura 1 apresenta uma representação gráfica destes resultados.

Não foi observada reação no sítio de injeção em qualquer animal de qualquer Grupo. Todos os bezerros aceitaram bem o tratamento. Não foram observados problemas de saúde.

Exemplo 2 - *Comparação do Efeito do Sítio da Injeção sobre a Concentração Plasmática*

Os perfis observados da concentração plasmática média-tempo e parâmetros farmacocinéticos médios para bezerros tratados na base da orelha e os tratados por injeção no pescoço ou na espádua são mostrados na Tabela 1 e na Figura 4.

Tabela 1 - Comparação de dados dos Exemplos 1 e 2

Sítio da Injeção	$AUC_{0-119\,d}$ dia*ng/mL	$AUC_{0-\infty}$ dia*ng/mL	C_{max} ng/mL	T_{max} dia	Conc. Direta ng/mL	C_{last} ng/mL	T_{Last} dia	$T_{1/2}$ dia
Exemplo 1 Orelha	700,0 ± 89,6	783,1 ± 102,9	24,8 ± 8,7	2,8	NA	1,99	119	27,1
Exemplo 2 Orelha	720,8 ± 160,2	789,4 ± 145,0	22,7 ± 6,3	3,0	NA	1,80	119	26,0
Exemplo 3 Pescoço	767,2 ± 260,5	832,8 ± 233,3	30,6 ± 18,8	3,5	2,61	1,08	140	14,2
Exemplo 4 Pescoço	623,4 ± 187,4	713,1 ± 153,0	25,2 ± 8,3	2,0	1,34	0,95	147	11,7
Exemplo 2 Espádua	715,5 ± 87,1	816,7 ± 66,5	27,3 ± 9,3	3,0	2,23	0,66	167	19,3
Exemplo 2 Espádua	694,0 ± 213,1	890,5 ± 157,8	46,8 ± 20,4	2,3	2,43	0,98	175	16,5
Valor de P	0,4912	0,6528						3,102 E-06

$AUC_{0-119\,d}$ = Área Sob a Curva, calculada pelo método trapezoidal linear do dia 0 ao dia 119
$AUC_{0-\infty}$ = Área Sob a Curva, calculada pelo método trapezoidal linear extrapolado até o infinito
C_{MAX} = Pico da Concentração
T_{max} = Tempo para Pico da Concentração
Conc. Direta = concentração aproximada no platô entre a primeira e a segunda concentrações máximas
Clast = última concentração plasmática quantificável
Tlast = tempo para última concentração plasmática quantificável
$T_{1/2}$ = Meia-vida plasmática terminal
Valor de P = Probabilidade de que os parâmetros da espádua e da orelha sejam estatisticamente equivalentes. Determinado por teste t de variância igual de duas amostras. $P \geq 0,05$ (95% de confiança) é definido como estatisticamente equivalente.

Depois da injeção de eprinomectina LAI na orelha do bezerro, concentrações máximas médias de entre 23 e 25 ng/mL foram observadas a partir de 1 até 7 dias depois da injeção. Em seguida as concentrações de eprinomectina declinaram multiexponencialmente. Amostras foram atualmente coletadas em 119 dias depois da injeção. A área sob as curvas da concentração plasmática versus tempo de 0 a 119 dias foram em média de 700,0 e 720,8 ng.dia/mL para os animais do Exemplo 1 do Grupo 2 e Grupo 3, respectivamente. As concentrações declinaram lentamente entre o dia 28 e o dia 81 com concentrações durante este período de tempo variando de 6,9 a 3.9 ng/mL. As meias-vidas durante este período de tempo foram 60,1 e 53,0 dias para o Grupo 2 e 3 do Exemplo 1, respectivamente. Um declínio mais rápido ocorreu do dia 98 até o dia 119 com meias-vidas variando de 14 a 35 dias. Estas meias-vidas mais curtas são um tanto maiores com as determinadas depois de administração de eprinomectina LAI no pescoço/espádua de gado bovino. Deve ser observado no entanto que as meias-vidas para estas formulações podem ser indicativas da absorção de eprinomectina e a meia-vida terminal também pode ser atingida por volta do dia 119 no gado bovino injetado na orelha.

Depois da injeção de eprinomectina LAI na espádua do bezerro foram observadas concentrações plasmáticas máximas médias de 25 a 47 ng/mL 1 a 5 dias depois da injeção. Os perfis de concentração plasmática versus tempo diferiram significativamente daqueles depois de injeção na orelha. As concentrações plasmáticas declinaram até aproximadamente o dia 63 quando ocorreu um aumento na concentração plasmática levando a um segundo máximo de entre 8 e 10 ng/mL no dia 91 a 98 do estudo. As concentrações plasmáticas então declinaram com meias-vidas plasmáticas terminais médias de 12 a 19 dias. As concentrações plasmáticas foram abaixo do limite de quantificação por volta do dia 189 do estudo. As concentrações diretas médias observadas entre o dia 28 e o dia 63 do estudo foram entre 1,34 e 2,61 ng/mL.

As AUCs entre 0 e 119 dias foram comparadas entre animais injetados na orelha e os injetados na espádua usando um teste t de duas

amostras de igual variância. Não foi encontrada diferença estatística entre as AUCs depois de injeção na orelha e injeção na espádua indicando que a extensão da absorção é inalterada pela localização da administração. Resultados similares foram obtidos usando AUCs extrapoladas até o infinito com menos de 15% extrapolado para todos os animais. O perfil da concentração plasmática versus tempo é, no entanto, muito diferente entre as duas localizações de injeção conforme pode ser visto na Figura 4. As concentrações plasmáticas depois de injeção na orelha são em média maiores do que as depois de injeção na espádua.

Exemplo 3 - *Estudoda da Concentração Plasmática de Emamectina em Gado Bovino Usando Formulações Injetáveis de Longa Ação da Invenção*

O estudo do Exemplo 1 foi replicado usando uma formulação contendo emamectina ao invés de eprinomectina. Os resultados deste teste são apresentados na Figura 5.

Exemplo 4 - *Estudo da Concentração Plasmática de Moxidectina em Gado Bovino Usando Formulações Injetáveis de Longa Ação da Invenção*

Foram avaliados os níveis plasmáticos de moxidectina em gado bovino tratado com moxidectina quando administrada por via subcutânea na frente da espádua direita a 1,0 mg/kg de peso corporal como uma solução de longa ação e a eficácia preventiva contra infecção induzida de larvas de nematódeo infecciosas do 3º estágio (L3) 120 dias depois do tratamento.

Dez bezerros machos, saudáveis, ruminantes Braunvieh (Brown Swiss) foram usados neste estudo. Tinham aproximadamente sete a oito meses de idade e pesavam 176,5 a 229,5 kg no Dia -1. Os bezerros estavam livres de vermes conforme confirmado por exame fecal 15 dias antes do tratamento e foram alojados sob condições as quais foram designadas para excluir infecção por nematódeos.

Cinco replicatas de dois bezerros cada foram formadas com base em pesos corporais decrescentes no Day -1. Dentro das replicatas, os bezerros foram alocados aleatoriamente ao Grupo de Tratamento 1 ou 2: Grupo 1 - veículo (controle) a 1 mL/50 kg de peso corporal; Grupo 2 - moxidectina a 5% em p/v de solução de LAI a 1 mL/50 kg de peso corporal (1,0

mg/kg). Os tratamentos foram administrados uma vez por injeção subcutânea no Dia 0 na frente da espádua direita.

Amostras de sangue foram coletadas de todos os animais e o plasma foi recuperado nos Dias -6, 0 (antes do tratamento) e em seguida nos Dias 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 e semanalmente depois disso até o Dia 140 e no Dia 148. Amostras de plasma foram testadas para concentração de moxidectina.

O sítio de injeção foi grosseiramente observado sem manipulação manual no Dia 0 (antes do tratamento) no Dia 7, e semanalmente depois disso até o Dia 140 e no Dia 148.

Os animais foram pesados no Dia -1 para alocação e cálculo da dose, e no Dia 148.

Infecções gastrointestinais por nematódeo (10.000 larvas infecciosas do terceiro estágio por espécie) foram induzidas experimentalmente no Dia 120: *Cooperia oncophora/surnabada*, *C. punctata*, *Ostertagia ostertagi/lyrata*, e *Trichostrongylus axei*.

Foram observadas reações de tumefações não-quentes no sítio da injeção, em três dos animais tratados com veículo (controle) e em todos os cinco tratados com moxidectina LAI em sete dias depois do tratamento. No entanto, todas as reações se resolveram dentro de quatro semanas de a partir do Dia 28 em diante, não foi observada reação em qualquer animal.

Tratamento com Moxidectina LAI levou a uma eficácia muito elevada (>99%) contra *O. ostertagi* e uma alta eficácia (94%) contra *T. axei* enquanto a eficácia contra todas as três espécies *Cooperia* foi menor do que 90%.

As concentrações plasmáticas médias de moxidectina atingiram o pico (C_{max}) a 18,7 ng/mL. O tempo para concentração plasmática máxima depois do tratamento foi de aproximadamente 24 horas (T_{max}). Este primeiro pico foi seguido por um segundo e um terceiro pico a 11,8 e 6,22 ng/mL nos Dias 14 e 77, respectivamente. A área sob a curva da concentração plasmática para o último ponto de tempo observado ($AUC_{0\text{-}last}$ (ng • dia)/mL) foi 735 (última coleta no Dia 148).

Todos os bezerros aceitaram bem o tratamento. Não foram observados problemas de saúde. Os resultados deste teste são apresentados na Figura 6.

Exemplo 5 - *Estudo da Concentração Plasmática de Eprinomectina em Porcos Usando Formulações Injetáveis de Longa Ação da Invenção*

Dez porcos híbridos foram usados em um estudo para determinar o perfil plasmático para eprinomectina em soluções injetáveis de longa ação. Os dez porcos foram classificados a partir da maior para menor contagem de ovos de *Strongylid* em fezes colhidas no Dia -4. Os três animais com a maior contagem de ovos formaram a Replicata 1, as três maiores seguintes formaram a Replicata 2 e as três seguintes formaram a Replicata 3. Os porcos foram alocados aleatoriamente ao grupo de tratamento dentro da replicata. No Dia -57 todos os porcos foram inoculados por via oral com 3.000 ovos infecciosos de *Trichuris suis* e no Dia 0 foram inoculados por via oral com 15.000 *Oesophagostumum* spp. L_3 infecciosos.

No Dia 0:

(1) Os porcos no Grupo de Tratamento 1 foram não-tratados e serviram como controles;

(2) Aos porcos no Grupo de Tratamento 2 foram administrados uma solução a 5% em p/v de eprinomectina em 5% em p/v de um polímero de PLGA 6535 baixo IV contido em um solvente de triacetin/glicerol formal em uma proporção a 1:1. A dose foi administrada a 1,5 mg/kg de peso corporal;

(3) Aos porcos no Grupo de Tratamento 3 foram administrados uma solução a 5% em p/v de eprinomectina em 5% em p/v de um polímero ZEIN 6000 contido em um solvente de triacetin/glicerol formal em uma proporção a 2:8. A dose foi administrada a 1,5 mg/kg de peso corporal.

Os tratamentos foram administrados por via subcutânea no pescoço. Amostras de sangue foram coletadas dos porcos do Grupo de Tratamento 2 e 3 nos Dias 3, 7, 14, 28, 42, 56 e 63 e do Grupo de Tratamento 2 somente nos Dias 70, 77 e 84. A concentração de fármacos de eprinomecti-

na no plasma foi medida por cromatografia líquida de alta performance (H-PLC). Porcos nos Grupos de Tratamento 1 e 3 foram necropsiados no Dia 63 e porcos no Grupo 2 foram necropsiados no Dia 84. Os sítios de injeção foram examinados na necrópsia e os intestinos delgado e grosso de cada porco foram examinados para nematódeos.

Os valores plasmáticos são listados na Tabela 2. A contagem de ovos fecais é listada na Tabela 3. Dados da contagem de vermes são listados na Tabela 4.

Grupo de Tratamento 1 = Controle não medicado

Grupo de Tratamento 2 = 50 mg/mL dosados a 1,5 mg/kg

Grupo de Tratamento 3 = 50 mg/mL dosados a 1,5 mg/kg

Tabela 2 - Dados da Concentração Plasmática

	Número de dias depois de inoculados por via oral com 15.000 *Oesophagostumum* spp. L_3 infecciosos e tratamento com formulação injetável de longa ação contendo eprinomectina (concentração em ng/mL)									
Grupo de Tratamento 2 ID do Animal	**3**	**7**	**14**	**28**	**42**	**56**	**63**	**70**	**77**	**84**
156	15,1	11,0	5,6	4,9	6,8	3,4	1,8	0,9	<0,5	<0,5
160	18,3	13,8	8,0	3,2	3,3	2,9	1,8	1,2	<0,5	<0,5
154	17,3	10,1	3,7	2,0	3,6	3,3	2,3	1,3	<0,5	<0,5
163	16,3	9,8	6,0	2,6	3,8	2,9	2,7	1,8	<0,75	<0,75
Média	16,8	11,2	5,8	3,2	4,4	3,1	2,2	1,3		
Grupo de Tratamento 3 ID do Animal	**3**	**7**	**14**	**28**	**42**	**56**	**63**	**70**	**77**	**84**
161	19,3	14,3	7,6	3,6	1,9	<0,5	<0,5	NS	NS	NS
155	17,2	9,3	6,2	2,3	1,7	<0,5	<0,5	NS	NS	NS
153	17,6	13,6	5,6	1,6	0,8	<0,75	<0,5	NS	NS	NS
Média	18,0	12,4	6,5	2,5	1,5					
NS = não amostrado; LOD = 0,5 ng/mL; LOQ = 0,75 ng/mL										

Tabela 3 - Contagens de endoparasitas

ID do Animal	Grupo de Tratamento	*Ascaris suum*	*Oesophagostomum* spp.	*Trichuris* spp.
157	1	18	4310	0
162	1	0	2780	0
158	1	19	2830	0
156	2	0	0	0
160	2	0	0	0
154	2	0	0	0
163	2	0	0	0
161	3	0	10	0
155	3	0	10	0
153	3	0	20	0

Exemplo 6 - *Estudo da Concentração Plasmática de Eprinomectina em Carneiro Usando Formulações Injetáveis de Longa Ação da Invenção*

Foi conduzido um estudo para determinar a eficácia endoparasitária curativa de uma formulação injetável de longa ação de eprinomectina administrada por via subcutânea a 1 mg/kg contra cepas de *Haemonchus contortus* e de *Ostertagia circumcincta* resistentes a lactona macrocíclica (resistentes a ML). Foram usadas doze ovelhas fêmeas Merino saudáveis com idade entre 18 e 24 meses, pesando entre 35,5 e 45 kg no Dia -1. Fenbendazol combinado com levamisol foram administrados às ovelhas por via oral com no mínimo duas vezes a freqüência da dose recomendada no Dia -50, e estavam livres de vermes antes do começo do estudo com base em contagens de ovos de nematódeos fecais a partir de amostras fecais colhidas no Dia -31. Foram induzidas infecções por nematódeos no Dia -28 com aproximadamente 3.000 *Haemonchus contortus* (Resistentes a ML), 8.000 *Ostertagia circumcincta* (moderadamente resistente a ML) e 6.000 *Trichostrongylus colubriformis* (suscetíveis a ML) por cabeça. Os animais do estudo foram classificados por pesos corporais decrescentes do Dia -1 e alocados consecutivamente para seis replicatas de dois animais cada. Dentro das re-

plicatas, um animal foi alocado aleatoriamente para cada grupo de tratamento. As replicatas foram alocadas aleatoriamente para cercados. Os Grupos de Tratamento foram como se segue: Grupo de Tratamento 1 - controle não-tratado ou Grupo de Tratamento 2 - eprinomectina administrada por via subcutânea em uma freqüência de dose de 1 mg/kg, uma vez no Dia 0. As ovelhas foram mantidas em cercados externos por replicata sob condições que excluíram infecção não-intencional por nematódeos. As ovelhas foram pesadas nos Dias -50, -29, -1 e 29. Foram observados os sítios de injeção no Dia 0 antes do tratamento e em seguida diariamente para reações do Dia 1 a 7. As fezes foram colhidas no Dia 29 para contagens de ovos de nematódeos individuais e culturas de larvas por grupo de tratamento. Os animais foram eutanizados e necropsiados por replicata no Dia 29 para contagens de vermes totais.

Ovelhas tratadas com eprinomectina de longa ação injeção a 1 mg/kg por via subcutânea tiveram significativamente ($p<0,01$) menos de *O. circumcincta* e *T. colubriformis* do que o controle com reduções de 100,0%.

Estes resultados indicam que a injeção de longa ação de eprinomectina teve um alto nível de eficácia curativa contra uma cepa de *T. colubriformis* suscetível a ML, e uma cepa de *O. circumcincta* moderadamente resistente a ML. No entanto, as coletas insatisfatórias do *H. contortus* resistente a ML em controles não-tratados torna difícil uma avaliação definitiva da atividade variável da injeção de longa ação de eprinomectina observada em carneiro tratado contra esta cepa. O tratamento foi bem aceito.

Vide a Figura 7 para representação gráfica da concentração plasmática.

Tabela 4 - Sumário dos Dados de Contagem de Parasitas

Parasita	Controle Não-tratado	Eprinomectina a 1 mg/kg subcutânea		
	GM[1]	GM	Eff[2]	Prob[3]
Ostertagia circumcincta (ML-R)	413,2	0,0	**100,0**	<0,01
Trichostrongylus colubriformis (ML-S)	3351,7	0,0	**100,0**	<0,01

[1] Média geométrica (GM), com base na transformação para ln (contagem+1): 6 animais por tratamento

[2] Percentagem da eficácia (Eff)

[3] Valores da probabilidade (Prob) do teste da soma da classificação de Wilcoxon comparando tratamento ativo com controle

[4] Não significativo (ns) em $\alpha = 0,05$

Eficácias de 90% ou mais com diferenças significativas em **negrito.**

Exemplo 7 - *Estudo da Concentração Plasmática de Eprinomectina em Cães Depois de Injetar Formulações Injetáveis de Longa Ação*

Foi conduzido um estudo para avaliar os níveis plasmáticos de eprinomectina depois de tratamento de cães com a formulação de eprinomectina de longa ação da invenção em uma dose de 200 ou 500 mcg/kg. As formulações foram 0,5 a 1,0% em p/v de eprinomectina, 30% em v/v de NMP, 5% em p/v de PLGA (proporção a 90:10 de polilactida : glicolídeo), 0,02% em p/v de BHT, e q.s.t. 100% em v/v de triacetin. Conforme pode ser visto na Figura 8, concentrações plasmáticas eficazes são detectadas nos cães por no mínimo 180 dias.

Exemplo 8 - *Formulações de PLGA Contendo Ivermectina para Experimentação com Cães*

As formulações injetáveis de longa ação da invenção também podem ser aplicadas a cães. Vantajosamente, algumas modalidades destas formulações incluem:

(1) 85% de PL: 15% de GA (5% em p/p de PLGA) em 5% de NMP: 95% de triacetin, 0,6% em p/p de ivermectina;

(2) 85% de PL: 15% de GA (5% em p/p de PLGA) em 5% de Etilacetamida: 95% de triacetin, 0,6% em p/p de ivermectina;

(3) 90% de PL: 10% de GA (5% em p/p de PLGA) em 5% de NMP: 95% de triacetin, 0,6% em p/p de ivermectina;

(4) 90% de PL: 10% de GA (5% em p/p de PLGA) em 5% de Etilacetamida: 95% de triacetin, 0,6% em p/p de ivermectina;

(5) 85% de PL: 15% de GA (5% em p/p de PLGA) em 5% de NMP: 95% de triacetin, 1,0% em p/p de ivermectina;

(6) 85% de PL: 15% de GA (5% em p/p de PLGA) em 5% de Etilacetamida: 95% de triacetin, 1,0% em p/p de ivermectina;

(7) 85% de PL: 15% de GA (10% em p/p de PLGA) em 5% de Etilacetamida: 95% de triacetin, 1,0% em p/p de ivermectina;

(8) 85% de PL: 15% de GA (5% em p/p de PLGA) em 30% de NMP: 70% de triacetin, 0,6% em p/p de ivermectina;

(9) 85% de PL: 15% de GA (5% em p/p de PLGA) em 30% de Etilacetamida: 70% de triacetin, 0,6% em p/p de ivermectina;

(10) 90% de PL: 10% de GA (5% em p/p de PLGA) em 30% de NMP: 70% de triacetin, 0,6% em p/p de ivermectina;

(11) 90% de PL: 10% de GA (5% em p/p de PLGA) em 30% de Dimetilacetamida: 70% de triacetin, 0,6% em p/p de ivermectina;

Outras modalidades vantajosas usando dimetilacetamida incluem:

Ivermectina (em p/v)	Polímero (PL:GA)	DMAC:TA	Volume da dose (mL/20 kg)	Nível da dose (mcg/kg)
0,6	90:10	30:70	1	300
0,6	90:10	50:50	1	300
1	90:10	30:70	1	500
1	90:10	50:50	1	500
0,6	95:5	30:70	1	300
0,6	95:5	50:50	1	300
1	95:5	30:70	1	500
1	95:5	50:50	1	500

Ainda mais vantajosamente, podem ser preparadas soluções de 250 mL com base nas modalidades descritas acima:

Formulação para Cães Nº 1

Ingrediente	%	Quantidade para 250 mL de solução
Ivermectina	0,60 em p/v	1,64 g
PLGA (85:15)	5,00 em p/v	12,50 g
BHT	0,02 em p/v	0,05 g
Pharmasolve (NMP)	5,00 em v/v	12,50 mL
Triacetin	q.s.t. 100% em v/v	q.s.t. 250 mL

Formulação para Cães Nº 2

Ingrediente	%	Quantidade para 250 mL de solução
Ivermectina	0,60 em p/v	1,64 g
PLGA (85:15)	5,00 em p/v	12,50 g
BHT	0,02 em p/v	0,05 g
Acetato de etila	5,00 em v/v	12,50 mL
Triacetin	q.s.t. 100% em v/v	q.s.t. 250 mL

Formulação para Cães Nº 3

Ingrediente	%	Quantidade para 250 mL de solução
Ivermectina	0,60 em p/v	1,64 g
PLGA (90:10)	5,00 em p/v	12,50 g
BHT	0,02 em p/v	0,05 g
Pharmasolve (NMP)	5,00 em v/v	12,50 mL
Triacetin	q.s.t. 100% em v/v	q.s.t. 250 mL

Formulação para Cães Nº 4

Ingrediente	%	Quantidade para 250 mL de solução
Ivermectina	0,60 em p/v	1,65 g
PLGA (90:10)	5,00 em p/v	12,50 g
BHT	0,02 em p/v	0,05 g
Acetato de etila	5,00 em v/v	12,50 mL
Triacetin	q.s.t. 100% em v/v	q.s.t. 250 mL

Formulação para Cães Nº 5

Ingrediente	%	Quantidade para 250 mL de solução
Ivermectina	1,00 em p/v	2,75 g
PLGA (85:15)	5,00 em p/v	12,50 g
BHT	0,02 em p/v	0,05 g
Pharmasolve (NMP)	5,00 em v/v	12,50 mL
Triacetin	q.s.t. 100% em v/v	q.s.t. 250 mL

Formulação para Cães Nº 6

Ingrediente	%	Quantidade para 250 mL de solução
Ivermectina	1,00 em p/v	2,75 g
PLGA (85:15)	5,00 em p/v	12,50 g
BHT	0,02 em p/v	0,05 g
Acetato de etila	5,00 em v/v	12,50 mL
Triacetin	q.s.t. 100% em v/v	q.s.t. 250 mL

Formulação para Cães Nº 7

Ingrediente	%	Quantidade para 250 mL de solução
Ivermectina	1,00 em p/v	2,75 g
PLGA (85:15)	10,00 em p/v	25,00 g
BHT	0,02 em p/v	0,05 g
Acetato de etila	5,00 em v/v	12,50 mL
Triacetin	q.s.t. 100% em v/v	q.s.t. 250 mL

Formulação para Cães Nº 8

Ingrediente	%	Quantidade para 250 mL de solução
Ivermectina	0,60 em p/v	1,65 g
PLGA (85:15)	5,00 em p/v	12,50 g
BHT	0,02 em p/v	0,05 g
Pharmasolve (NMP)	30,00 em v/v	75,00 mL
Triacetin	q.s.t. 100% em v/v	q.s.t. 250 mL

Formulação para Cães Nº 9

Ingrediente	%	Quantidade para 250 mL de solução
Ivermectina	0,60 em p/v	1,65 g
PLGA (85:15)	5,00 em p/v	12,50 g
BHT	0,02 em p/v	0,05 g
Acetato de etila	30,00 em v/v	75,00 mL
Triacetin	q.s.t. 100% em v/v	q.s.t. 250 mL

Vide a Figura 9 para representação gráfica de dados.

Exemplo 9 - *Formulações LAI com solventes alternativos*

	Ingrediente	%
Formulação 1	Eprinomectina	5,00 em p/v
	PLGA (75:25)	5,00 em p/v
	BHT	0,02 em p/v
	Triacetin	q.s.t. 100% em v/v
Formulação 2	Eprinomectina	5,00 em p/v
	PLGA (75:25)	5,00 em p/v
	BHT	0,02 em p/v
	Solcetal	30,00% em p/v
	Triacetin	q.s.t. 100% em v/v
Formulação 3	Eprinomectina	5,00 em p/v
	PLGA (75:25)	5,00 em p/v
	BHT	0,02 em p/v
	Carbonato de propileno	30,00% em p/v
	Triacetin	q.s.t. 100% em v/v
Formulação 4	Eprinomectina	5,00 em p/v
	PLGA (75:25)	5,00 em p/v
	BHT	0,02 em p/v
	Lactato de etila	30,00% em p/v
	Triacetin	q.s.t. 100% em v/v

Exemplo 10 - *Formulações LAI em combinação com outros ativos (clorsulon)*

	Ingrediente	%
Formulação 1	Eprinomectina	5,00 em p/v
	Clorsulon	10,00 em p/v
	PLGA (75:25)	5,00 em p/v
	BHT	0,02 em p/v
	Solcetal	30,00 em p/v
	Triacetin	q.s.t. 100% em v/v
Formulação 2	Eprinomectina	5,00 em p/v
	Clorsulon	10,00 em p/v
	PLGA (75:25)	5,00 em p/v
	BHT	0,02 em p/v
	Carbonato de propileno	30,00% em p/v
	Triacetin	q.s.t. 100% em v/v
Formulação 3	Ivermectina	1,00 em p/v
	Clorsulon	10,00 em p/v
	PLGA (75:25)	5,00 em p/v
	BHT	0,02 em p/v
	Solcetal	30,00% em p/v
	Triacetin	q.s.t. 100% em v/v
Formulação 4	Ivermectina	1,00 em p/v
	Clorsulon	10,00 em p/v
	PLGA (75:25)	5,00 em p/v
	BHT	0,02 em p/v
	Carbonato de propileno	30,00% em p/v
	Triacetin	q.s.t. 100% em v/v

As formulações injetáveis de longa ação (LAI) da invenção nos exemplos acima todas incluíram PLGA e um solvente e foram capazes de liberar seus agentes ativos respectivos (eprinomectina, ivermectina, moxidectina e emamectina) por longos períodos de tempo. As formulações da invenção podem carregar múltiplos ativos e foi demonstrado que são úteis em múltiplas espécies nos exemplos proporcionados acima (gado bovino, carneiro, porcos e cães). Além disso, os exemplos adicionalmente mostram que as formulações injetáveis de longa ação da invenção podem ser administradas na espádua, no pescoço ou caudais à orelha com duração similar (vide os Exemplos 1 a 4) e surpreendentemente que a eficácia das formulações da invenção são eficazes contra cepas endoparasitárias as quais são resistentes a formulações convencionais (por exemplo, lactonas macrocíclicas (vide o Exemplo 5).

Tendo descrito deste modo em detalhes várias modalidades da presente invenção, deve ser entendido que a invenção definida pelos parágrafos acima não está limitada a detalhes particulares estabelecidos na descrição acima uma vez que são possíveis muitas variações evidentes das mesmas sem se afastar do espírito ou do âmbito da presente invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação injetável líquida de longa ação para combater ectoparasitas e/ou endoparasitas em um mamífero compreendendo:

(a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de no mínimo um agente bioativo;

(b) um solvente subcutaneamente volátil ou mistura de solvente subcutaneamente volátil;

(c) um polímero biologicamente aceitável;

(d) opcionalmente, no mínimo um aditivo antiectoparasiticamente ou antiendoparasiticamente aceitável, excipiente ou misturas dos mesmos;

(e) opcionalmente, um antioxidante.

2. Formulação de acorco com a reivindicação 1, em que:

(a) o agente bioativo é selecionado entre o grupo consistindo em avermectinas milbemicinas, derivados das mesmas e misturas das mesmas;

(b) o solvente subcutaneamente volátil é selecionado entre o grupo consistindo em álcoois, aldeídos, cetonas, éteres, ésteres, amidas e misturas dos mesmos;

(c) o polímero biologicamente aceitável é selecionado entre o grupo consistindo em polilactidas, poliglicolídeos, policaprolactonas, polianidridos, poliamidas, poliuretanos, poliesteramidas, poliortoésteres, polidioxanonas, poliacetais, policetais, policarbonatos, poliortocarbonatos, polifosfazenos, poliidroxibutiratos, poliidroxivaleratos, oxalatos de polialquileno, succinatos de polialquileno, poli(ácido málico), poli (aminoácidos), éter poli(metil vinílico), poli(anidrido maléico), quitina, quitosano, e copolímeros, terpolímeros, e misturas dos mesmos.

3. Formulação de acorco com a reivindicação 2, em que:

(a) o agente bioativo é selecionado entre o grupo consistindo em abamectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectin, lepimectina, e selamectina, milbemectina, milbemicina D, milbemicina oxima moxidectina e misturas das mesmas;

(b) o solvente subcutaneamente volátil é selecionado entre o grupo con-

sistindo em etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 1-pentanol, 2-pentanol, 3-pentanol, propileno glicol, PEG 200, PEG 300, PEG 400, éter etílico de dietileno glicol, isopropilideno glicerol, dimetila isossorbeto, carbonato de propileno, glicerol, acetona, N-metil-pirrolidona, N-pirrolidona, metiletilcetona (MEK), dimetilsulfóxido (DMSO), 1-dodecilazaciclohepta no, éter metílico de dipropileno glicol, acetato de metila, acetato de etila, lactato de etila, dimetilformamida, N,N-dietil-m-toluamida, dimetilacetamida, etilacetamida, tetraidrofurano, caprolactama, decilmetilsulfóxido, triacetin, solcetal, carbonato de propileno, lactato de etila e misturas dos mesmos

(c) o polímero biologicamente aceitável é selecionado entre o grupo consistindo em polilactidas, policaprolactonas, poliglicolídeos e copolímeros dos mesmos.

4. Formulação de acorco com a reivindicação 3, em que:

(a) o agente bioativo é selecionado entre o grupo consistindo em emamectina, eprinomectina, ivermectina, moxidectina e misturas das mesmas;

(b) o solvente subcutaneamente volátila é selecionado entre o grupo consistindo em glicerol formal, N-metilpirrolidona (NMP), triacetin, dimetilacetamida, etilacetamida, acetato de etila, solcetal, carbonato de propileno, lactato de etila e misturas dos mesmos;

(c) o polímero biologicamente aceitável é copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA).

5. Formulação de acorco com a reivindicação 1, a qual é para combater endoparasitas em que o endoparasita é um helminto selecionado entre o grupo consistindo em *Ancylostoma, Anecator, Ascaris, Capillaria, Cooperia, Dirofilaria, Dictyocaulus, Echinococcus, Fasciola, Haemonchus, Oesophagostomum, Ostertagia, Toxocara, Strongyloides, Toxascaris, Trichinella, Trichuris, Trichostrongylus* e misturas dos mesmos.

6. Formulação de acorco com a reivindicação 1, a qual é para combater ectoparasitas em que o ectoparasita é selecionado entre o grupo consistindo em *Ctenocephalides, Rhipicephalus, Dermacentor, Ixodes, Boo-*

philus, Ambylomma, Hyalomma, Sarcoptes, Psoroptes, Otodectes, Chorioptes, Hypoderma, Damalinia, Linognathus, Hematopinus, Solenoptes e misturas dos mesmos.

7. Formulação de acorco com a reivindicação 1, em que a formulação tem um efeito terapêutico por um período de tempo selecionado entre o grupo consistindo em no mínimo cerca de quatro meses a cerca de um ano, no mínimo cerca de quatro meses a cerca de seis meses e no mínimo cerca de três meses a cerca de cinco meses.

8. Processo para preparar a formulação injetável líquida de longa ação como definido na reivindicação 1, o qual compreende:

(i) dissolver o polímero biologicamente aceitável em um solvente subcutaneamente volátila para formar uma solução;

(ii) adicionar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente bioativo à solução para formar a formulação.

9. Processo de acorco com a reivindicação 8, em que a formulação injetável líquida de longa ação é livre de partículas as quais tamponam a agulha usada para injeção em que o calibre da agulha é selecionado entre o grupo consistindo em cerca de 16 a cerca de 30, cerca de 18 a cerca de 24 e cerca de 24 a cerca de 30.

10. Método para combater ectoparasitas e/ou endoparasitas em um mamífero o qual consiste em administração parenteral de uma quantidade terapeuticamente eficaz da formulação como definida na reivindicação 1, a um mamífero que necessite do mesmo.

11. Método de acorco com a reivindicação 10, em que o endoparasita é um anti-helminto selecionado entre o grupo consistindo em *Ancylostoma, Anecator, Ascaris, Capillaria, Cooperia, Dirofilaria, Dictyocaulus, Echinococcus, Fasciola, Haemonchus, Oesophagostomum, Ostertagia, Toxocara, Strongyloides, Toxascaris, Trichinella, Trichuris, Trichostrongylus* e misturas dos mesmos.

12. Método de acorco com a reivindicação 10, em que o ectoparasita é selecionado entre o grupo consistindo em *Ctenocephalides, Rhipicephalus, Dermacentor, Ixodes, Boophilus, Ambylomma, Hyalomma, Sarcop-*

tes, Psoroptes, Otodectes, Chorioptes, Hypoderma, Damalinia, Linognathus, Hematopinus, Solenoptes e misturas dos mesmos.

13. Método de acorco com a reivindicação 10, em que o sítio de injeção sobre o mamífero é subcutâneo e é selecionado entre o grupo consistindo na orelha; base da orelha entre a espádua, no pescoço; e a espádua.

14. Método de acorco com a reivindicação 10, em que o combate de ectoparasitas e/ou endoparasitas tem um efeito terapêutico por um período de tempo selecionado entre o grupo consistindo em no mínimo cerca de quatro meses a cerca de um ano, no mínimo cerca de quatro meses a cerca de seis meses e no mínimo cerca de três meses a cerca de cinco meses.

15. Método de acorco com a reivindicação 10, em que o endoparasita é um helminto selecionado entre o grupo consistindo em *Ostertagia, Haemonchus*, e misturas dos mesmos em que o referido anti-helminto é resistente a antibióticos de macrolídeos quando não administrado pelo método de acorco com a reivindicação 10.

16. Formulação de acorco com a reivindicação 4, a qual compreende adicionalmente um segundo agente bioativo.

17. Formulação de acorco com a reivindicação 16, em que o segundo agente bioativo é clorsulon.

FIG 1

Níveis Plasmáticos de Eprinomectina depois de Injeção Atrás da Orelha do Bezerro

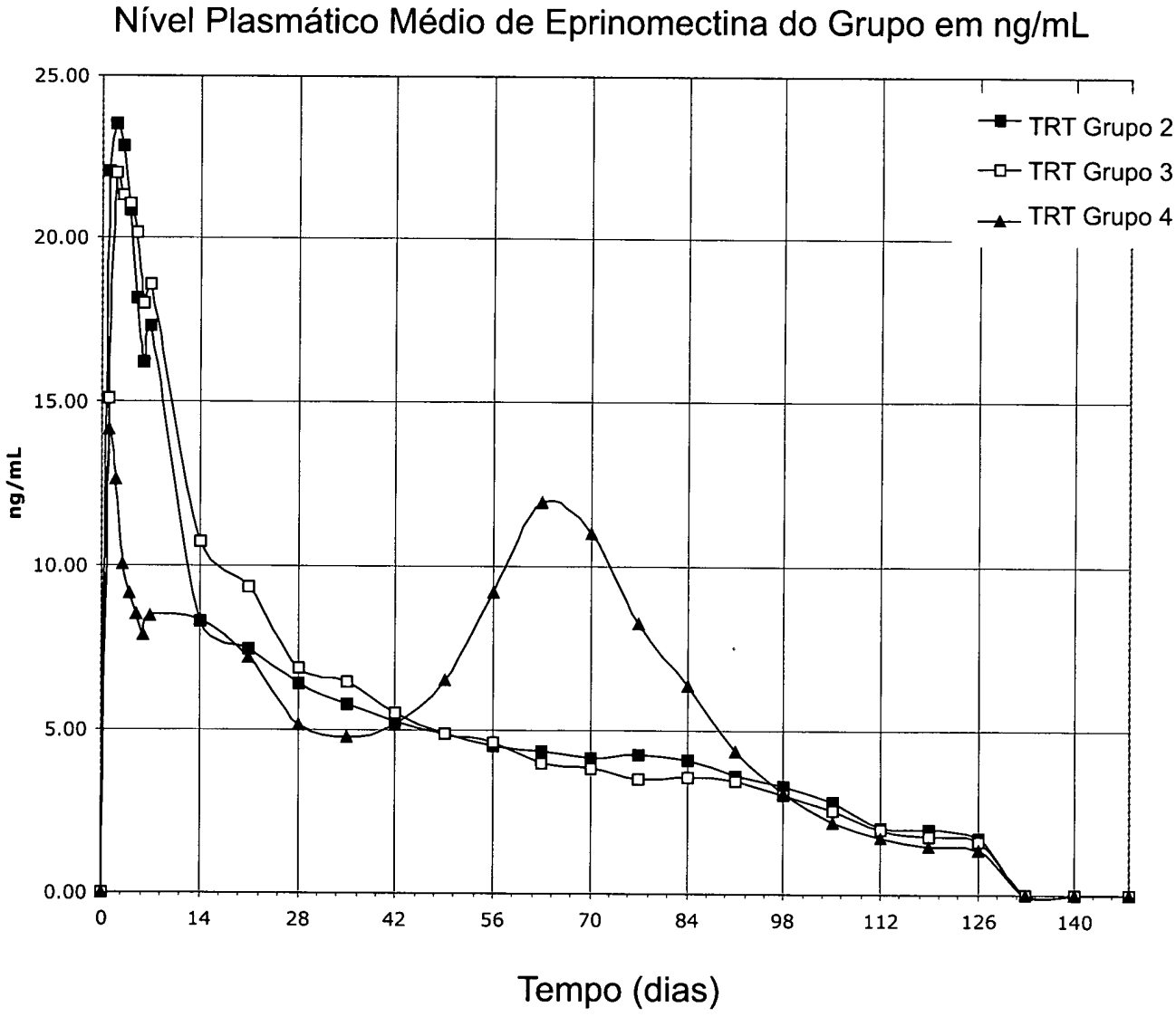
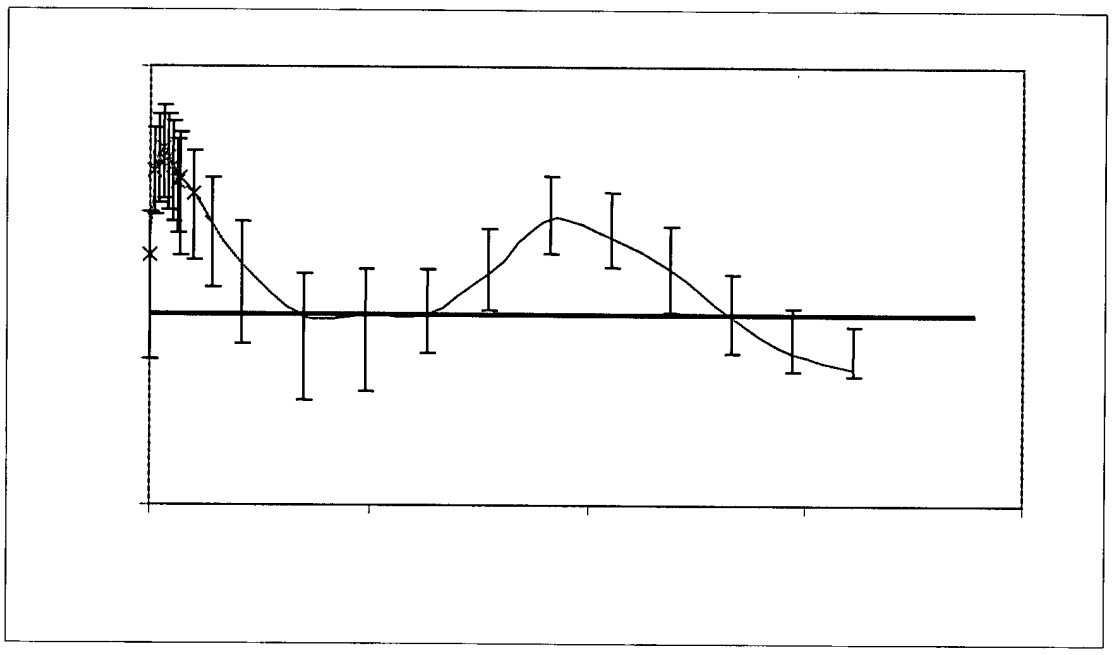


FIG 2

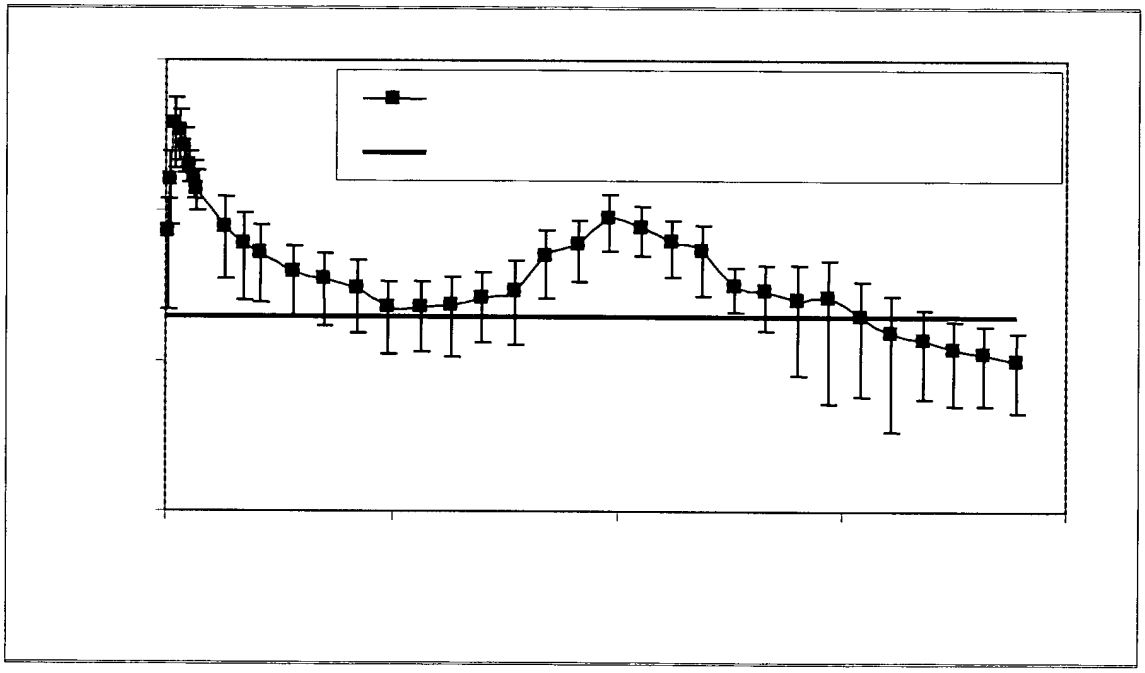
Concentrações Plasmáticas Médias de Eprinomectina Depois da Administração de 1 mg/kg de Eprinomectina Formulação Injetável de Longa Ação à Direita do Pescoço na frente da Espádua do Bezerro



Barras de erro são ± desvio padrão

FIG 3

Concentrações Plasmáticas Médias de Eprinomectina Depois da Administração de 1 mg/kg de Eprinomectina Formulação Injetáve de Longa Ação na Espádua Esquerda do Bezerro



Barras de erro são ± desvio padrão

FIG 4

Concentrações Plasmáticas Médias de Eprinomectina Depois da Administração de 1 mg/kg de Eprinomectina Formulações Injetáveis de Longa Ação na Orelha ou Espádua do Bezerro

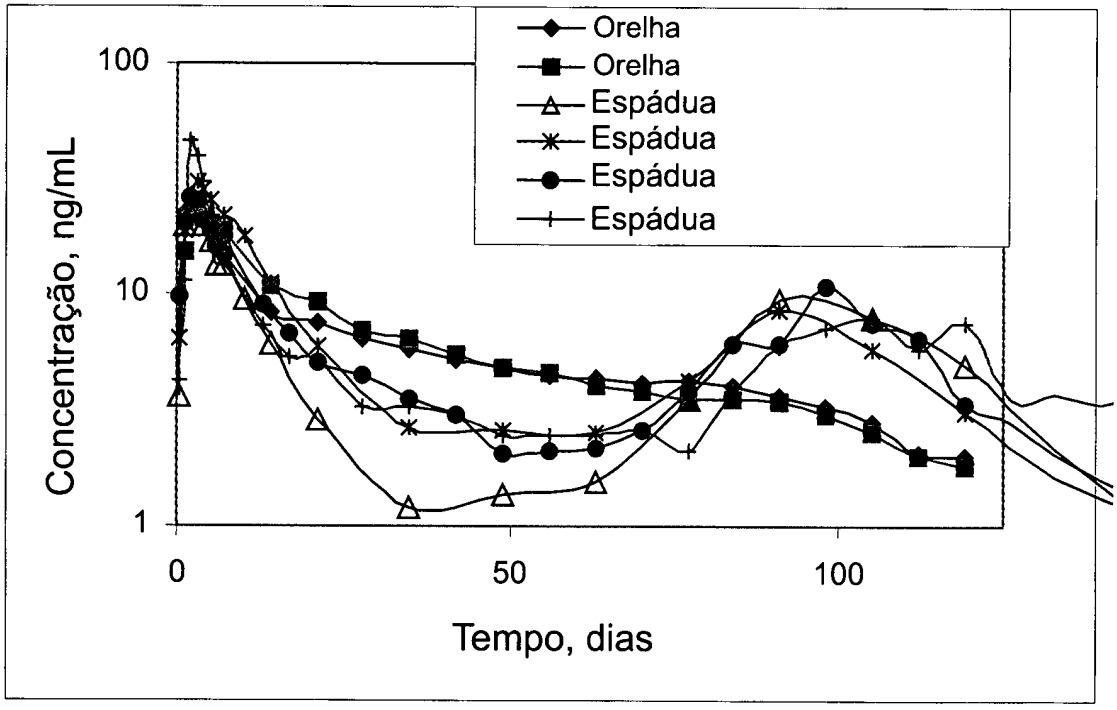


FIG 5

Eliminação Plasmática de Diferentes Formulações de Emamectina LAI

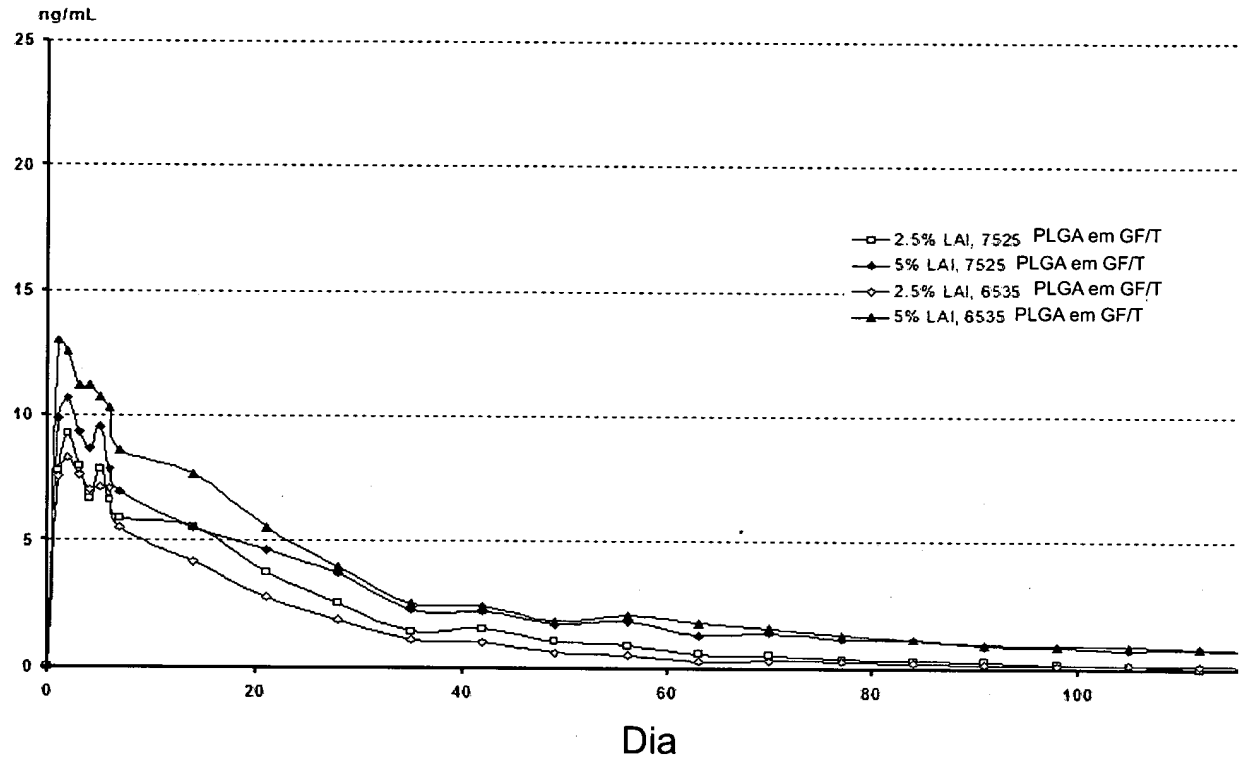
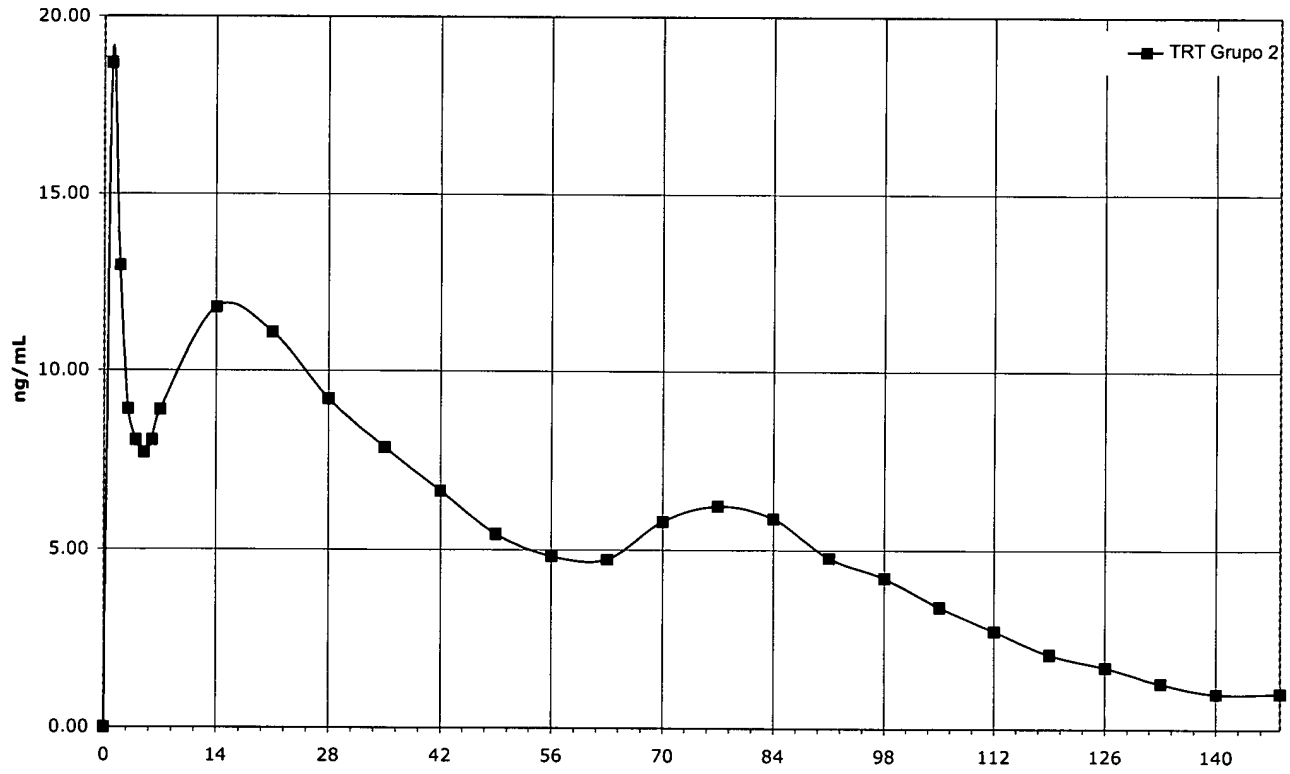


FIG 6

Eliminação Plasmática de Formulações de Moxidectina LAI



Grupo 2 = Moxidectina em solução a 5% em peso/ vol LAI a 1 mL/50 kg de peso corporal (1,0 mg/kg) por via subcutânea na frente da espádua direita

FIG 7

Eliminação Plasmática de Eprinomectina em Carneiro

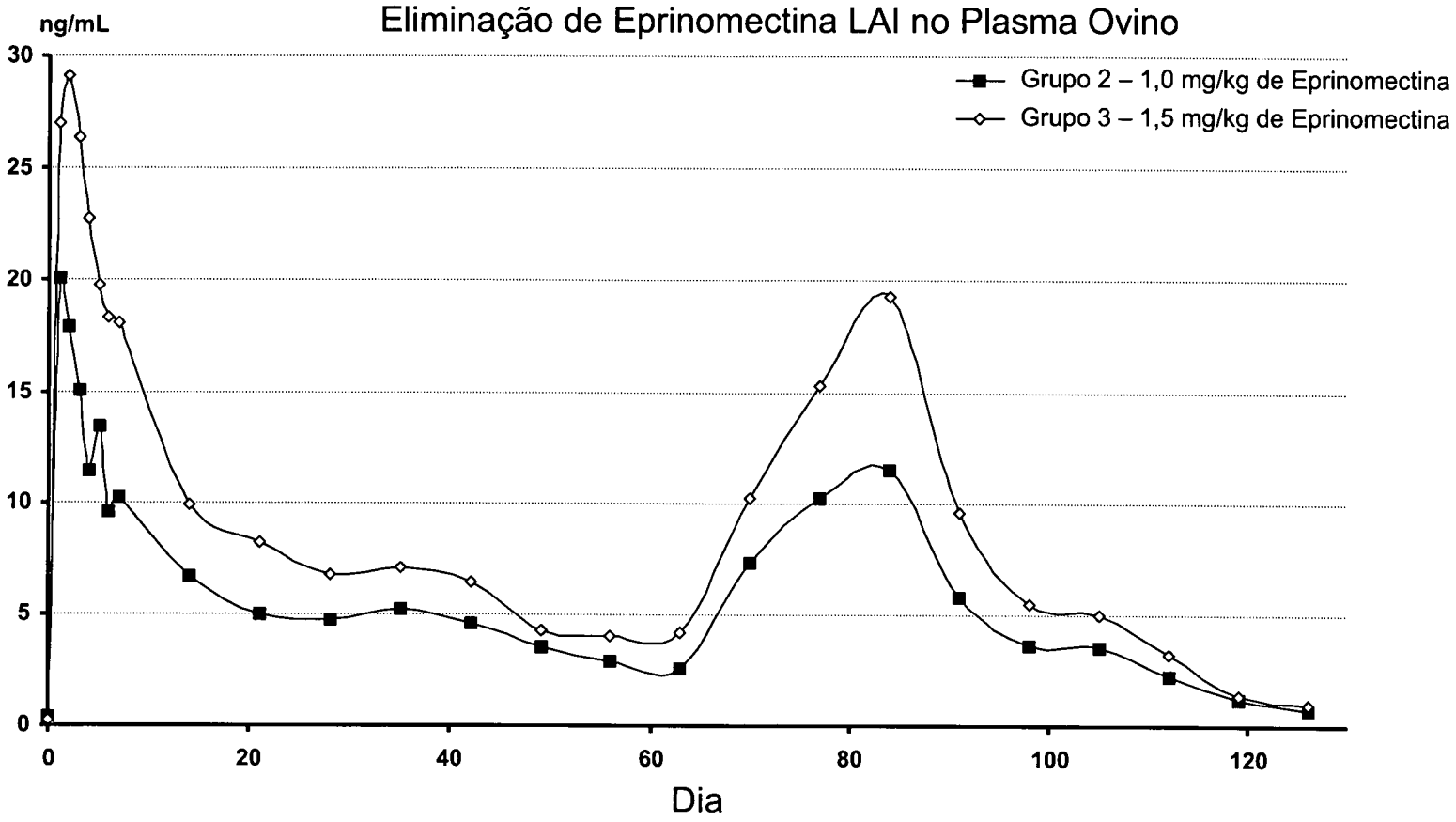


FIG 8

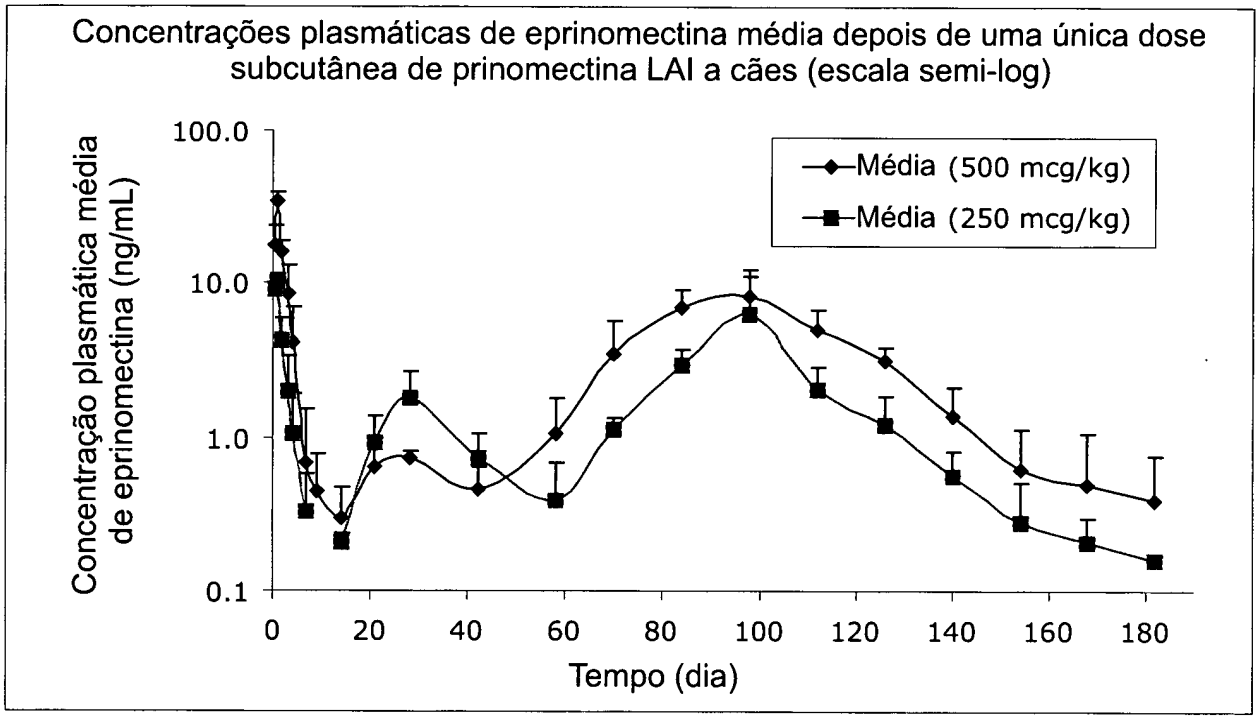
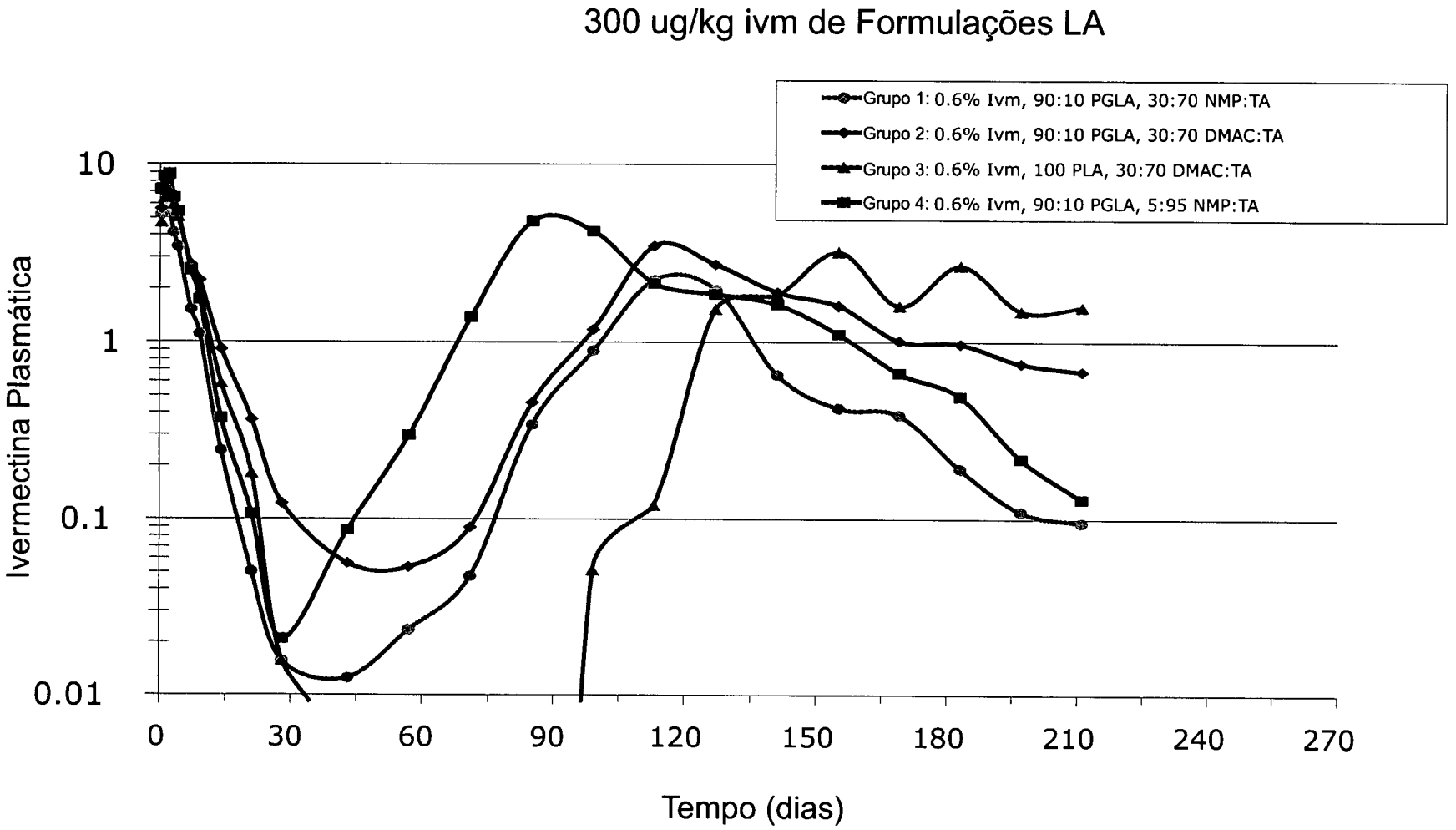

Concentrações plasmáticas de eprinomectina média depois de uma única dose subcutânea de prinomectina LAI a cães (escala semi-log)
Concentração plasmática média de eprinomectina (ng/mL)
100.0
10.0
1.0
0.1
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
Tempo (dia)
Média (500 mcg/kg)
Média (250 mcg/kg)

FIG 9


300 ug/kg ivm de Formulações LA
Grupo 1: 0.6% Ivm, 90:10 PGLA, 30:70 NMP:TA
Grupo 2: 0.6% Ivm, 90:10 PGLA, 30:70 DMAC:TA
Grupo 3: 0.6% Ivm, 100 PLA, 30:70 DMAC:TA
Grupo 4: 0.6% Ivm, 90:10 PGLA, 5:95 NMP:TA
Ivermectina Plasmática
10
1
0.1
0.01
0
30
60
90
120
150
180
210
240
270
Tempo (dias)

PI 0615355-0

RESUMO

Patente de Invenção: **"FORMULAÇÕES INJETÁVEIS DE LONGA AÇÃO".**

A presente invenção refere-se a formulações injetáveis de longa ação (LAI) para combater ectoparasitas e endoparasitas em mamíferos. Em particular, esta invenção proporciona uma formulação injetável de longa ação compreendendo um solvente subcutaneamente volátil, um polímero biologicamente aceitável, alguns agentes bioativos e opcionalmente um ou mais aditivo ou excipiente antiectoparasiticamente ou antiendoparasiticamente aceitáveis. Surpreendentemente, as formulações líquidas injetáveis de longa ação da invenção resolvem os problemas associados com formulações injetáveis prévias tendo estabilidade de longo termo, sendo capazes de conciliar diâmetros de agulhas menores e atingindo efeitos de longa ação no controle de pragas em um mamífero. As formulações únicas da invenção também permitem combater ectoparasitas e endoparasitas os quais se tornaram resistentes a antibióticos de macrolídeos.