



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

(11) PI 1102809-2 B1



* B R P I 1 1 0 2 8 0 9 B 1 *

(22) Data do Depósito: 10/06/2011

(45) Data de Concessão: 30/10/2018

(54) Título: COMPOSIÇÕES REPELENTE DE INSETOS E ÁCAROS, MÉTODO PARA A FABRICAÇÃO DE COMPOSIÇÕES REPELENTE DE INSETOS E ÁCAROS, E PREPARADOS PARA REPELIR INSETOS E ÁCAROS

(51) Int.Cl.: A01N 47/16; A01P 7/02; A01P 7/04.

(30) Prioridade Unionista: 12/06/2010 DE 1020100235865.

(73) Titular(es): SALTIGO GMBH.

(72) Inventor(es): BURKHARD KOCH; ANDREAS JOB; NIKOLAUS MULLER.

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES REPELENTE DE INSETOS E ÁCAROS, MÉTODO PARA A FABRICAÇÃO DE COMPOSIÇÕES REPELENTE DE INSETOS E ÁCAROS E SEU USO, PREPARADOS PARA REPELIR INSETOS E ÁCAROS E MÉTODO PARA A FABRICAÇÃO DE UM PREPARADO PARA REPELIR INSETOS E ÁCAROS. São descritas composições repelentes de insetos e ácaros, contendo pelo menos 2 enantiômeros, selecionados do grupo 1-[(S)-sec-butiloxicarbonil]-2-(S)-(2-hidroxi-etil)-piperidina (a seguir chamado S,S), 1-[(R)-sec-butiloxicarbonil]-2-(R)-(+)-(2-hidroxi-etil)-piperidina (a seguir chamado R,R), 1-[(S)-sec-butiloxicarbonil]-2-(R)-(+)-(2-hidroxi-etil)-piperidina (a seguir chamado de S,R), 1-[(R)-sec-butiloxicarbonil]-2-(S)-(+)-(2-hidroxi-etil)-piperidina (a seguir chamado de R,S), excetuando-se, aqui, a mistura racêmica destes, um método para sua fabricação e seu uso em preparados repelentes de insetos e ácaros

Na EP-A-2086327 é descrita a fabricação e uso de derivados individuais de α,ω -aminoalcoóis enriquecidos com enantiômeros como agentes repelentes de insetos e ácaros. O emprego de enantiômeros individuais mostrou, parcialmente, em relação ao racemato, uma eficácia prolongada. Entretanto, apenas enantiômeros individuais foram examinados quanto à sua eficácia em comparação à mistura racêmica.

A forma de ação sinérgica de misturas de enantiômeros individuais é conhecida na farmacologia e toxicologia, em casos isolados, a partir da literatura. Assim, por exemplo, em Proc Natl Acad Sci 1979, 76 (9), 4280-4 é descrita a forma de ação sinérgica citotóxica e mutagênica das misturas de enantiômeros de 4,5-óxido de benzo[a]pireno.

Um exemplo de forma de ação complementar de enantiômeros se encontra, por outro lado, em Pharmacol Exp Ther 1993, 267 (1), 331-40. Os enantiômeros da substância ativa Tramadol mostram em comparação ao racemato, parcialmente, uma ação nitidamente reduzida (interação complementar).

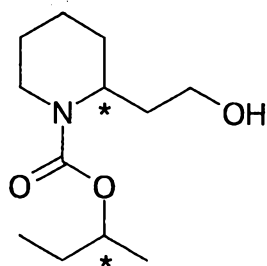
A forma de ação sinérgica de misturas de enantiômeros como repelentes de insetos e ácaros é, entretanto, até então desconhecida.

Tarefa da presente invenção é a de encontrar repelentes de insetos e ácaros os quais, em comparação aos até então conhecidos repelentes, possuem uma duração de ação mais longa.

É revelado que determinadas misturas de enantiômeros individuais de derivados de α,ω -aminoalcoóis da fórmula (1) possuem uma ação sinérgica com relação ao tempo de ação como agente repelente de insetos e ácaros em relação à mistura racêmica. O prolongamento do tempo de ação em comparação à mistura racêmica é, aqui, nitidamente mais alto do que o esperado por simples adição do tempo de ação dos enantiômeros individuais.

Objeto da invenção são, portanto, composições repelentes de insetos e ácaros, contendo pelo menos 2 enantiômeros, selecionados do grupo 1-[(S)-sec-butiloxycarbonil]-2-(S)-(2-hidroxi-*etil*)-piperidina, 1-[(R)-sec-butiloxycarbonil]-2-(R)-(+)-(2-hidroxi-*etil*)-piperidina, 1-[(S)-sec-butiloxycarbonil]-2-(R)-(+)-(2-hidroxi-*etil*)-piperidina e 1-[(R)-sec-butiloxycarbonil]-2-(S)-(+)-(2-hidroxi-*etil*)-piperidina, excetuando-se, aqui, a mistura racêmica destes.

1-sec-butiloxycarbonil-2-(2-hidroxi-*etil*)-piperidina possui 2 átomos de carbono opticamente ativos, os quais são identificados com (*) na fórmula (1).



(1).

Correspondentemente, este composto possui 4 enantiômeros com as denominações acima indicadas. Os enantiômeros individuais serão, a seguir, denominados, em relação à sua configuração, com as abreviações S,S; R,R, S,R e R,S.

Além da elevação da eficácia em comparação à mistura racêmica que contém todos os 4 enantiômeros na relação de peso (1:1:1:1), nas composições de acordo com a invenção é evitado que enantiômeros não ativos ou menos ativos sejam utilizados, o que pode ser vantajoso com relação à tolerância em humanos.

Preferencialmente, a composição de acordo com a invenção possui 2 ou 3 enantiômeros, em que, nas misturas de 2 ou 3 componentes, os respectivos enantiômeros podem estar contidos nas mais variadas relações de peso entre si.

Preferenciais são, nas misturas de 2 componentes de acordo com a invenção, aquelas que contêm os enantiômeros S,S/R,S; S,R/R,S; R,S/R,R; S,S/S,R ou S,R/R,R, na relação de peso de 1:1. Especialmente preferenciais são, aqui, as misturas de 2 componentes que contêm os enantiômeros R,S/R,R; S,S/S,R ou S,R/R,R. Em comparação à mistura racêmica, estas composições de acordo com a invenção mostram um tempo de ação aumentado em 21%, em 15% ou 18%.

Preferenciais são, nas misturas de 3 componentes de acordo com a invenção, aquelas que contêm os enantiômeros R,R/R,S/S,R; S,S/R,S/S,R; S,S/S,R/R,R ou S,S/R,R/R,S na relação de peso de 1:1:1. Especialmente preferenciais são, aqui, as misturas de 3 componentes que contêm os enantiômeros S,S/S,R/R,R; S,S/R,R/R,S ou S,S/R,S/S,R. Em comparação à mistura racêmica, estas composições de acordo com a invenção mostram um tempo de ação aumentado em 28%, em 25% ou 13%.

Os enantiômeros individuais são obtidos por meio da reação de α,ω -aminoalcoóis opticamente ativos (por exemplo, (S)- ou (R)-2-(2-hidroxietil)-piperidina) com ésteres de ácido clorocarbônico, a princípio conhecidos, que possuem um resto de (R)- ou (S)-sec-butil opticamente ativo, como descrito, por exemplo, em EP-A-2086327.

Alternativamente, pode-se isolar também os enantiômeros individuais a partir da mistura racêmica por meio de métodos a princípio conhecidos, por exemplo, cromatograficamente em portadores opticamente ativos apropriados. As composições de acordo com a invenção são então fabricadas por mistura dos enantiômeros individuais na relação de peso desejada.

Outro objeto da invenção é um método para a fabricação de composições repelentes de insetos e ácaros, as quais contêm 2 ou 3 enantiômeros, selecionados do grupo 1-[(S)-sec-butiloxicarbonil]-2-(S)-(2-hidroxietil)-piperidina, 1-[(R)-sec-butiloxicarbonil]-2-(R)-(+)-(2-hidroxietil)-piperidina, 1-[(S)-sec-butiloxicarbonil]-2-(R)-(+)-(2-hidroxietil)-piperidina e 1-[(R)-sec-butiloxicarbonil]-2-(S)-(+)-(2-hidroxietil)-piperidina, nas quais, eventualmente, se misturam entre si 2 enantiômeros, para a mistura de 2 componentes, e 3

enantiômeros, para a mistura de 3 componentes, em um solvente como, por exemplo, água. Preferencialmente, o método para a fabricação de composições repelentes de insetos e ácaros de acordo com a invenção é executado de tal modo que se misturam entre si 2 enantiômeros, para a mistura de 2 componentes, por exemplo, os enantiômeros S,S/R,S; S,R/R,S; R,S/R,R; S,S/S,R ou S,R/R,R, na relação de peso de 1:1 e 3 enantiômeros, para a mistura de 3 componentes, por exemplo os enantiômeros R,R/R,S/S,R; S,S/R,S/S,R; S,S/S,R/R,R ou S,S/R,R/R,S, na relação de peso de 1:1:1. Especialmente preferencial, no método para a fabricação de misturas de 2 componentes de acordo com a invenção, é o emprego dos enantiômeros R,S/R,R; S,S/S,R ou S,R/R,R, e no método para a fabricação de misturas de 3 componentes de acordo com a invenção, é o emprego dos enantiômeros S,S/S,R/R,R; S,S/R,R/R,S ou S,S/R,S/S,R.

A ação repelente de insetos e ácaros das composições de acordo com a invenção, como mistura de ação sinérgica, dura longamente. Elas podem, portanto, ser empregadas com grande sucesso para repelir insetos e ácaros nocivos ou incômodos, sugadores e mordedores.

Aos insetos sugadores pertencem, essencialmente, os mosquitos (por exemplo; espécies *Aedes*, *Cúlex* e *Anófeles*), moscas-traças (*Phletotomen*), maruins (espécies *Culicídeos*), moscas negras ou borrachudos (espécies *Simulium*), moscas do cavalo (por exemplo, *Stomoxys calcitrans*), moscas tsé-tsé (espécies *Glossina*), mutucas (espécie *Tabanus*, *Haematopota* e *Chrysops*), mosca doméstica (por exemplo, *Musca domestica* e *Fannia canicularis*), mosca varejeira (por exemplo, *Sarcophaga carnaria*), moscas causadoras da miíase (por exemplo, *Lucilia couprina*, *Chrysomyia chloropyga*, *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineatum*, *Dermatobia hominis*, *Oestrus ovis*, *Gasterophilus intestinalis*, *Cochliomyia hominivorax*), percevejos (por exemplo, *Cimex lectularius*, *Rhodnius prolixus*, *Triatoma infestans*), piolhos (por exemplo, *Pediculus humanus*, *Haematipinus suis*, *Damalina ovis*), moscas (por exemplo, *Melaphagus orinus*), pulgas (por exemplo, a *Pulex irritans*, *Cthenocephalides canis*, *Xenopsylla cheopsis*) e pulgas de areia (por exemplo, *Dermatophilus penetrans*).

Aos insetos mordedores pertencem, essencialmente, baratas (por exemplo, *Blattella germanica*, *Periplaneta americana*, *Blatta orientalis*, *Supella supellectilium*), besouros (por exemplo, *Sitophilus granarius*, *Tenebrio molitor*, *Dermestes lardarius*, *Stegobium paniceum*, *Anobium punctatum*, *Hylotrupes bajulus*), cupins (por exemplo, *Reticulitermes lucifugus*) e formigas (por exemplo, *Lasius niger*).

Aos ácaros pertencem carrapatos (por exemplo, *Ornithodoros moubata*, *Ixodes ricinus*, *Boophilus microplus*, *Amblyomma hebreum*) e ácaros no sentido mais restrito (por exemplo, *Sarcoptes scabiei*, *Dermanyssus gallinae*).

A presente invenção se refere, portanto, também ao uso das descritas composições

de acordo com a invenção para repelir insetos e ácaros.

Além disso, a invenção se refere a preparados para repelir insetos e ácaros, os quais contêm as descritas composições de acordo com a invenção e, eventualmente, outras substâncias ativas, substâncias portadoras, solventes e/ou agentes de dispersão, substâncias surfactantes e demais aditivos.

Os preparados de acordo com a invenção podem, além das composições de acordo com a invenção, conter outros agentes repelentes de insetos. Para tanto, são possíveis praticamente todos os repelentes usuais.

No caso de combinações de repelentes são empregadas, preferencialmente, as descritas composições de acordo com a invenção como mistura de 2 ou 3 componentes em conjunto com amidas de ácido carboxílico, 1,3-alcanodíóis e ésteres de ácido carboxílico de ação repelente. Individualmente sejam mencionados: dietil-3-metilbenzamida (DEET), 2-etil-hexanodiol-1,3 e éster dimetílico do ácido ftálico.

As composições de acordo com a invenção podem ser fabricadas em todas as formas para administração usuais da cosmética, por exemplo, em forma de soluções, emulsões, géis, pomadas, pastas, cremes, pós, lápis, sprays ou aerossóis de latas de aerossol.

Para a aplicação na área não cosmética, as composições de acordo com a invenção podem ser empregadas, por exemplo, na forma de granulados, meios de pulverização de óleo ou formulações de liberação lenta.

Outro objeto da invenção é um método para a fabricação de preparados para repelir insetos e ácaros, nos quais as descritas composições de acordo com a invenção são misturadas com solventes e/ou agentes de dispersão, substâncias portadoras e/ou substâncias surfactantes e, eventualmente, demais substâncias ativas e/ou aditivos.

Os preparados de acordo com a invenção são fabricados, preferencialmente, por meio da mistura das composições de acordo com a invenção com solventes (por exemplo, xilol, clorobenzenos, parafinas, metanol, etanol, isopropanol, água), substâncias portadoras (por exemplo, éster de ácido graxo de polioxietileno, éter de álcool graxo de polioxietileno, alquilsulfonatos, arilsulfonatos) e/ou substâncias surfactantes e, eventualmente, aditivos.

Os preparados contêm, em geral, entre 0,1 e 95% em peso das composições de acordo com a invenção como mistura de 2 ou 3 componentes de ação sinérgica, preferencialmente entre 0,5 e 90% em peso, especialmente preferencial entre 1 e 50% em peso, relativos ao total de preparado.

Para a proteção contra insetos ou ácaros sugadores de sangue, os preparados de acordo com a invenção são ou aplicados sobre a pele humana ou animal, ou peças de roupa ou outros objetos são com eles tratados. Os preparados de acordo com a invenção também são adequados como aditivos de agentes impregnantes para, por exemplo, mantas

têxteis, peças de roupa, materiais de embalagem, assim como aditivos para produtos de polimento, detergentes e limpadores de janelas.

Exemplos

Testes de Repelentes

5 Eficácia de repelência de formulações para a utilização contra mosquitos no braço humano:

Os insetos foram mantidos como uma população mordedora ativa (aproximadamente 1000 mosquitos de ambos os sexos) em gaiolas (90 cm de comprimento, 30 cm de largura, 40 cm de altura, paredes laterais de gaze) que tinham 2 leves comportas de tela. Os insetos foram alimentados exclusivamente com água com açúcar (10% de Dextropur). A idade dos insetos era de pelo menos 7 dias, a quantidade dos insetos foi 10 reposta duas vezes por semana por insetos adultos com três dias de idade.

As atividades de mordedura foram verificadas continuamente durante o período de teste, em ritmo horário, por meio da exposição aos insetos de um braço não tratado (um 15 padrão de produto interno adicional foi utilizado por um voluntário escolhido).

A reduzida iluminação elétrica da gaiola estava ativa das 6 horas da manhã até as 6 horas da noite, luz das 6 horas da noite até as 6 horas da manhã. A temperatura era de 25-27°C, a umidade relativa do ar era de 50-70%.

Os antebraços das pessoas testadas foram lavados com sabão neutro, enxaguados 20 com água e depois enxaguados com uma solução de 70% de etanol e 30% de água e secados com uma toalha de mão.

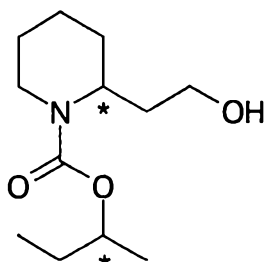
90cm² de cada antebraço de uma pessoa testada foram uniformemente esfregados com 150 µl (ou 150 mg) do produto de teste. Assim que a formulação estava seca (após aproximadamente 5 minutos), um punho com uma abertura e 3,1-8 cm (25 cm²) foi 25 amarrado ao redor do braço de tal forma que a abertura estava disposta completamente sobre a superfície tratada. Os cantos da abertura do punho foram igualmente esfregados com o material de teste (200 µl) em uma largura de 1 cm para evitar mordidas nos cantos. A área sobre o punho foi protegida com um pano para que os mosquitos não pudessem penetrar. As mãos foram protegidas com luvas de látex.

30 Ambos os braços foram inseridos na gaiola através da comporta de tela e a quantidade de mordidas (e pousos, caso necessário) por braço foi anotada em um período de teste de 3 minutos. O teste foi repetido em regime horário por até 8 vezes ou interrompido antes disso caso a ação cessasse (três ou mais mordidas em 3 minutos ou durante 2 seqüências em série).

35 Cada teste era composto por 5 pessoas testadas.

Empregadas foram misturas de 2 ou 3 enantiômeros do aminoálcool da estrutura (1) em uma formulação de etanol/água (1:1). A síntese e isolamento dos enantiômeros

individuais da estrutura (1) por divisão de racematos, bem como o reconhecimento da configuração absoluta dos aminoalcoóis, é descrita em EP-A-2086327.



(1).

Os resultados estão resumidos na Tabela A. Como padrão de comparação é empregada a mistura racêmica de todos os 4 enantiômeros.

Tabela A: teste de repelência contra mosquitos no braço humano

O respectivo primeiro descritor indica a configuração absoluta na unidade sec-butoxicarbonil, o segundo descritor indica a configuração absoluta no anel 2-hidroxietilpiperidina.

Configuração Absoluta	Relação de Peso	Elevação do Tempo de Ação [%]*
S,S/1R,S	1:1	9
S,R/R,S	1:1	8
R,S/R,R	1:1	21
S,S/S,R	1:1	15
S,R/R,R	1:1	18
R,R/R,S/S,R	1:1:1	10
S,S/R,S/S,R	1:1:1	13
S,S/S,R/R,R	1:1:1	28
S,S/R,R/R,S	1:1:1	25

10

* Padrão: em comparação à mistura racêmica de todos os 4 enantiômeros na relação de peso de 1:1:1:1.

REIVINDICAÇÕES

1- Composições repelentes de insetos e ácaros, **caracterizadas** pelo fato de que contêm 2 enantiômeros na relação de peso de 1:1 ou 3 enantiômeros na relação de peso de 1:1:1, selecionados do grupo consistindo de 1-[(S)-sec-butiloxicarbonil]-2-(S)-(2-hidroxietil)-piperidina (a seguir chamado S,S), 1-[(R)-sec-butiloxicarbonil]-2-(R)-(+)-(2- hidroxietil)-piperidina (a seguir chamado R,R), 1-[(S)-sec-butiloxicarbonil]-2-(R)-(+)-(2- hidroxietil)-piperidina (a seguir chamado de S,R), e 1-[(R)-sec-butiloxicarbonil]-2-(S)-(+)-(2- hidroxietil)-piperidina (a seguir chamado de R,S), excetuando-se, aqui, a mistura racêmica destes com uma relação de peso dos quatro enantiômeros de 1:1:1:1 e pelo fato de que as composições contêm os 2 enantiômeros selecionados a partir do grupo consistindo de R,S/R,R; S,S/S,R ou S,R/R,R ou os 3 enantiômeros selecionados a partir do grupo consistindo de S,S/R,S/S,R; S,S/S,R/R,R ou S,S/R,R/R,S.

2- Método para a fabricação de composições repelentes de insetos e ácaros, **caracterizado** pelo fato de que, 2 enantiômeros ou 3 enantiômeros selecionados do grupo consistindo de 1-[(S)-sec-butiloxicarbonil]-2-(S)-(2-hidroxietil)-piperidina (a seguir chamado S,S), 1-[(R)-sec-butiloxicarbonil]-2-(R)-(+)-(2- hidroxietil)-piperidina (a seguir chamado R,R), 1-[(S)-sec-butiloxicarbonil]-2-(R)-(+)-(2- hidroxietil)-piperidina (a seguir chamado de S,R), e 1-[(R)-sec-butiloxicarbonil]-2-(S)-(+)-(2-hidroxietil)-piperidina (a seguir chamado de R,S), são misturados entre si, em um solvente.

3- Preparados para repelir insetos e ácaros, **caracterizados** pelo fato de que contêm composições conforme definidas na reivindicação 1.

4- Preparados, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizados** pelo fato de que contêm composições conforme definidas na reivindicação 1, em uma quantidade de 0,1 a 95% em peso, relativos ao total de preparado.

5- Preparados, de acordo com a reivindicação 3 ou 4, **caracterizados** pelo fato de que os preparados estão disponíveis na forma para administração de uma solução, uma emulsão, um gel, uma pomada, uma pasta, um creme, um pó, um lápis ou um spray.