



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

(21) PI 1104180-3 A2



(22) Data de Depósito: 25/08/2011
(43) Data da Publicação: 13/08/2013
(RPI 2223)

(51) Int.Cl.:
A61K 31/365
A61K 31/7048
A61K 31/7028
A01N 43/04
A61P 33/14

(54) Título: COMPOSIÇÕES VETERINÁRIAS POUR ON NÃO RESIDUAIS, USO, KIT, E MÉTODO DE TRATAMENTO DE PARASITASES

(73) Titular(es): Eurofarma Laboratórios Ltda.

(72) Inventor(es): Maurizio Billi

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES VETERINÁRIAS POUR ON NÃO RESIDUAIS, USO, KIT, E MÉTODO DE TRATAMENTO DE PARASITASES. A presente invenção refere-se, em sua generalidade, a composições veterinárias úteis no tratamento de parasitoses em animais, particularmente rebanhos leiteiros, compreendendo avermectinas e excipientes específicos aceitáveis para veterinária. A presente invenção trata também de usos das ditas composições, kits e método aprimorado para o tratamento de parasitoses em animais.

**COMPOSIÇÕES VETERINÁRIAS POUR ON NÃO RESIDUAIS, USO, KIT, E
MÉTODO DE TRATAMENTO DE PARASITOSSES**

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se, em sua
5 generalidade, a composições veterinárias úteis no
tratamento de parasitoses compreendendo avermectinas e
excipientes específicos aceitáveis para uso veterinário.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A parasitose é classificada como a principal
10 causadora de prejuízos na produção de bovinos e na pecuária
leiteira, sendo responsável pela diminuição da produção,
retardado no desenvolvimento do animal e mortalidade
precoce.

Em particular, as endoparasitoses e
15 ectoparasitoses interferem no desenvolvimento e no
rendimento dos animais, causando acentuados prejuízos em
toda a sua cadeia produtiva.

Entre os principais ectoparasitas que acometem os
bovinos leiteiros encontram-se o carrapato, a mosca-do-
20 chifre, a berne, a miíase (bicheira) e a sarna.

O carrapato é o principal parasita externo dos
bovinos de leite (*Boophilus microplus*), pois além de sugar
o sangue, transmite doenças como a babesiose (*Babesia bovis*
e *Babesia bigemina*) e a anaplasmoze (*Anaplasma marginale*).
25 Além disso, degrada o couro do animal, diminui a sua
produção leiteira e, em casos severos de infestação, pode
levar ao óbito.

A mosca-do-chifre (*Haematobia irritans*) é um
inseto hematófago e assemelha-se à mosca doméstica, porém
30 apresenta tamanho inferior. A mosca ingere o sangue dos
animais através de picadas constantes e dolorosas, o que
causa um grande desconforto, fazendo com que o animal
alimente-se mal, não durma, e, por consequência, a produção

de leite pode diminuir até 50%.

A berne é uma larva de mosca (*Dermatobia hominis*), popularmente conhecida no Brasil como mosca-varejeira que se instala no couro dos animais provocando
5 irritação e desconforto. Podem perfurar o couro e permitir a entrada de outros parasitas e microrganismos.

As miíases são ferimentos que contém larvas de moscas dos gêneros *Dermatobia*, *Cordylobia*, *Calitroga*, *Lucilia*, *Sarcophaga*, *Chrysomya*, *Phormya*, *Gasterophilus*,
10 *Wohlfahrtia* e *Cochliomya*. A mosca põe os ovos nos ferimentos, de onde nascem larvas que se alimentam da carne do animal, prejudicando o seu desenvolvimento. Os sintomas mais comuns das miíases são o mau cheiro e o sangramento constante.

15 A sarna em bovinos pode ser causada por ácaros entre os quais podemos destacar as espécies *Sarcoptes scabiei bovis*, *Psoroptes bovis* e *Chorioptes bovis*.

Endoparasitas geralmente são os parasitas que se localizam nas partes internas dos hospedeiros, tais como
20 nematóides gastrintestinais, conhecidos popularmente como vermes. São parasitas internos que prejudicam o desenvolvimento dos animais sendo os mais jovens os mais suscetíveis às infestações, pois o seu sistema imunológico não é capaz de gerar respostas eficientes para combatê-los.

25 Esses parasitas ocorrem enzooticamente e são responsáveis por expressivos prejuízos econômicos, como perda de produtividade na produção de carne e leite e altos índices de mortalidade de bezerros, podendo levar a uma redução expressiva da produção leiteira e no peso dos
30 animais infestados.

A gravidade da verminose e a intensidade da infecção estão diretamente relacionadas com a espécie de verme, além de diversos fatores, tais como as condições

climáticas, solo, vegetação, tipo de exploração, raça e idade do animal, tipo de pastagem e condições dos animais.

Os sinais clínicos mais comuns dessas infestações são emagrecimento, pelos secos e arrepiados, anemia, fraqueza e perda de apetite. Em alguns casos, aparece um aumento de volume sob a mandíbula, chamado popularmente de papeira.

Em geral, o controle das parasitoses é realizado quando já estão ocorrendo prejuízos ao animal. Nesta etapa o tratamento torna-se mais difícil, pois o número de parasitas é elevado e as condições ambientais costumam ser favoráveis à multiplicação e desenvolvimento das infestações, propiciando alto índice de reinfestação nos animais. Dessa forma, o tratamento mais eficaz continua sendo o preventivo.

Os tratamentos preventivos são realizados através de banhos, pulverizações ou aplicação de produtos *pour on*, sendo que o método escolhido só será eficiente se feito corretamente e se os parasitas não forem resistentes aos princípios ativos empregados nas composições.

Produtos *pour on* são aqueles que podem ser aplicadas diretamente no dorso dos animais e, portanto, são os que propiciam maior facilidade de aplicação, além de menor estresse para os animais e maior segurança para o aplicador.

Contudo, embora vantagens possam ser facilmente apreciadas, produtos *pour on* apresentam certa complexidade de formulação. Isso porque as formulações devem apresentar boa aderência no lombo do animal, boa espalhabilidade, boa absorção, resistência à chuva, variações de temperatura e intempéries, sem causar queimaduras ou comprometer o couro do animal. Além disso, embora altamente desejável, dificilmente são desenvolvidas formulações *pour on* não

residuais (ou seja, que não deixam resíduos na carne ou no leite do animal tratado).

De uma maneira geral, o tratamento dessas parasitoses é realizado com diversos princípios ativos, podendo ser citados a cipermetrina, o clorpirifós, o butóxido de piperonila, a permetrina, sulfato de neomicina, óxido de zinco, citronelal, as avermectinas, dentre outros.

As avermectinas são lactonas macrocíclicas quimicamente relacionadas e naturalmente produzidas a partir da fermentação do fungo *Streptomyces avermectilis*.

No processo de fermentação do *S. avermectilis* são produzidos oito tipos de avermectinas (A1a, A1b, A2a, A2b, B1a, B1b, B2a, e B2b). Os compostos "A" possuem um radical metil (CH_3) ligado ao carbono 5, enquanto o grupo "B" possui um hidrogênio (H) ligado neste carbono.

Os compostos do tipo "1" possuem dupla ligação entre os carbonos 22 e 23, já os tipos "2" apresentam ligações simples.

O grupo "a" apresenta um radical butil (C_4H_9) ligado ao carbono 25, e o grupo "b" um radical isopropil (C_3H_7).

Neste processo os tipos que são produzidos em maiores quantidades são: A2a, B1a, e B2a.

As avermectinas do tipo B1a são as mais importantes por possuírem elevada eficácia com amplo espectro parasiticida. Na produção industrial, a separação dos grupos B1a e B1b não é possível de ser realizada, portanto os produtos comerciais são misturas de não menos que 90% do grupo "a" e não mais que 10% do grupo "b", sendo a atividade biológica destes dois homólogos são quase idênticas.

A abamectina, também denominada de avermectina B1a, é um produto natural obtido do processo de

fermentação, servindo de partida para a produção de um análogo semi-sintético (22,23-diidroavermectina B1 ou ivermectina), cuja estrutura pode ser considerada como um híbrido entre os componentes B1 e B2.

5 A ivermectina foi a primeira lactona macrocíclica a ser comercializada e graças a seu amplo espectro de ação, eficácia e segurança clínica tornou-se o tratamento de escolha para bovinos, ovinos, caprinos, suínos e equinos.

10 De uma maneira geral, as avermectinas possuem alta atividade antiparasitária com atuação em artrópodes e nematódeos, apresentando atividade em dosagens extremamente baixas, podendo ser administradas por diversas vias, como oral, injetável e tópica.

15 Seu mecanismo de ação é bastante complexo e não está totalmente elucidado, mas sugere-se que causem um aumento da permeabilidade dos íons cloro, resultando em paralisia de nematódeos e artrópodes susceptível devido à inibição do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA).

20 Este fato explica porque esses compostos não agem sobre cestódeos e trematódeos, uma vez que esses organismos não possuem os receptores GABA.

25 Esses compostos apresentam baixa toxicidade para os mamíferos, pois não atravessam a barreira hematoencefálica (BHE), não alcançando, portanto, os receptores GABA.

30 As avermectinas são drogas utilizadas extensivamente em animais produtores de alimentos, recomendadas mundialmente para o tratamento de endoparasitoses e ectoparasitoses para bovinos acima de quatro meses de idade.

 Esses compostos são de grande importância na prevenção de patologias em rebanhos leiteiros, entretanto,

fatores crítico a serem superados consistem na determinação do tempo de retirada destes medicamentos e no monitoramento de seus resíduos em produtos animais destinados à alimentação humana.

5 Os compostos destinados à prevenção de endoparasitoses e ectoparasitoses mencionados deixam resíduos no leite, o que pode ser prejudicial à saúde humana, sendo que essa persistência depende de uma série de variáveis, dentre elas a quantidade da produção de leite no
10 momento do tratamento, o estado de saúde do animal, o tipo e quantidade do medicamento usado, a via de administração e destacadamente o tipo do veículo usado na formulação do medicamento.

A presença de resíduo de medicamentos
15 veterinários no leite é um problema de saúde pública que merece consideração especial, pois ocasiona uma série de consequências à saúde humana.

O consumo do leite com resíduos de medicamentos pode ocasionar ao indivíduo reações de
20 hipersensibilidade/choque anafilático, alterações no processo fermentativo das bactérias lácticas, que são mais sensíveis aos medicamentos, impedindo que a fermentação ocorra satisfatoriamente, desequilíbrio da flora intestinal além de potenciais efeitos teratogênicos.

25 Além dos prejuízos diretos à saúde humana, o consumo regular de resíduo de medicamento no leite pode ocasionar a seleção de cepas bacterianas resistentes, exercendo para tanto uma pressão seletiva sobre a flora intestinal do ser humano, favorecendo o crescimento de
30 microrganismos com resistência natural ou adquirida, ou dando lugar para o aparecimento de resistência em bactérias enteropatogênicas.

Existem pedidos de patentes compreendendo

formulações veterinárias para tratamento de parasitoses, onde contém descrição da forma *pour on*, dos quais podem ser destacados: GB 2.213.722, WO 9726895, PI 9607262-8, US 6.013.636, WO 0140446, NZ 336.139 e PI 9714236-0.

5 Neste contexto, a produção intensiva de leite de alta qualidade, sem resíduos de antibióticos, reveste-se de extrema importância, haja vista os prejuízos e as consequências decorrentes da rejeição do leite contaminado com valores acima dos níveis de tolerância, além dos
10 prejuízos causados à saúde humana.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

 Para suprir as deficiências dos tratamentos existentes atualmente, o depositante desenvolveu composições veterinárias aprimoradas para aplicação *pour*
15 *on*, que são efetivas contra um amplo espectro de agentes causadores de parasitoses em animais, particularmente em gado leiteiro.

 De maneira vantajosa, as composições de acordo com a presente invenção não deixam resíduos de seus
20 compostos constituintes no leite ou carne dos animais tratados, assim como não são detectados sintomas de intoxicação.

 Além disso, as composições veterinárias de acordo com a presente invenção apresentam boa aplicabilidade e
25 aderência no lombo do animal, sem causar queimaduras ou deixar manchas no couro, especialmente nas regiões aplicadas, inclusive em áreas de coloração branca (mais suscetíveis ao manchamento).

 De maneira geral, conforme utilizado aqui, por
30 "composição veterinária" entende-se uma composição do tipo *pour on*, adequada para uso veterinário, especialmente em gado leiteiro, contendo pelo menos uma avermectina e excipientes aceitáveis para o uso veterinário.

Por "não residual" entende-se que a composição de acordo com a presente invenção, além de eficaz no tratamento de parasitoses, não deixa substancialmente qualquer resíduo de seus compostos constituintes, especialmente de princípio ativo, no leite ou carne dos animais tratados.

Assim, a presente invenção refere-se a composições veterinárias *pour on* não residuais que compreendem pelo menos uma avermectina e excipientes específicos aceitáveis para veterinária. As vantagens observadas são resultadas de uma seleção específica qualitativa e quantitativa de princípios ativos e excipientes.

De acordo com a presente invenção, são empregados como princípios ativos as avermectinas, que podem ser selecionadas de uma ou mais dentre avermectinas Ala, Alb, A2a, A2b, B1a, B1b, B2a, e B2b, incluindo abamectina ou seus análogos semi-sintéticos, como diidroavermectina ou ivermectina, assim como seus sais, ésteres, hidratos, derivados, pró-fármacos ou metabólitos, sob qualquer forma polimórfica.

Onde aplicável, os ativos podem ser utilizados na forma racêmica, na forma de enantiômero puro, ou como derivados de enantiômeros.

Em realização particular, a presente invenção contempla uma composição veterinária que contém ivermectina.

De forma preferencial, a concentração de princípio ativo varia de cerca de 0,5 a cerca de 5% em peso, sendo particularmente cerca de 1%.

A composição veterinária de acordo com a presente invenção contém como excipientes ao menos um solvente, ao menos um co-solvente, ao menos um oxidante e ao menos um

veículo.

Exemplos apropriados para formulações pour on, incluem estabilizantes tal como antioxidantes, agentes de derrame, conservantes, promotores de adesão, solventes, co-
5 solventes, solubilizantes ativos tal como ácido oléico, modificadores de viscosidade, bloqueadores ou absorventes de ultravioleta e colorante.

Podem ser incluídos os agentes ativos de superfície, incluem-se também os agentes ativos aniônico,
10 catiônico, não iônico e anfotérico.

Outra modalidade para tais formulações podem ser os carreadores líquidos não aquosos, tais como óleos vegetais e álcoois.

Dentro de realização particular, a composição
15 veterinária de acordo com a presente invenção compreende:

- cerca de 1% a cerca de 27,5% de ao menos um álcool aromático com funções solvente e conservante, particularmente cerca de 25% de álcool benzílico;

- cerca de 2% a cerca de 11% de ao menos um
20 etilenoglicol como co-solvente, particularmente cerca de 10% de etilenoglicol monoetil éter;

- cerca de 0,001% a cerca de 0,2% de ao menos um tocoferol como antioxidante, particularmente cerca de 0,1% de DL alfa tocoferol;

- ao menos um óleo vegetal como veículo,
25 particularmente óleo de milho (q.s.p.).

Dentro de outro aspecto, a presente invenção refere-se ao uso das composições veterinárias definidas acima na fabricação de medicamentos veterinários úteis no
30 tratamento de parasitoses.

Em outro aspecto, a presente invenção refere-se a um kit que compreende as composições veterinárias tal como definidas acima em embalagens de dose unitária e instruções

de uso.

A presente invenção refere-se ainda a método de tratamento de parasitoses que consiste na administração a um animal em necessidade de tal tratamento uma composição veterinária tal como definida acima.

EXEMPLOS

O exemplo dado a seguir deve ser entendido como concretizações particulares da invenção, sem por esse motivo impor restrição de qualquer forma ou natureza.

EXEMPLO 1

FORMULAÇÃO DA COMPOSIÇÃO VETERINÁRIA

CONFORME A PRESENTE INVENÇÃO

TABELA 1

Componente	% em peso	Função
Ivermectina	1,0	ativo
Álcool Benzílico	25,0	solvente e conservante
Etilenoglicol monoetil éter	10,0	co-solvente
DL α tocoferol	0,1	antioxidante
Óleo de milho	Q.s.p. 100	veículo

EXEMPLO 2

TESTE DE EFICÁCIA

Em testes pré-clínicos de aplicação com a composição conforme definida no exemplo anterior, observou-se facilidade de aplicação, devido a sua boa espalhabilidade, e boa aderência no lombo do animal tratado.

Observou-se que os animais continham uma infestação leve de carrapatos (larvas) no úbere e barbela. Após dois dias estas larvas secaram, gerando controle na infestação.

Após a aplicação, não foram observados sinais de queimadura no lombo do animal ou manchas no couro, inclusive em suas partes mais brancas, assim como não foi detectado sintoma aparente de intoxicação.

5 Usualmente são utilizados os seguintes testes: a) teste de segurança do produto final para as questões de toxicidade, b) teste de eficácia quanto à eliminação das parasitoses e c) testes de depleção de resíduo para
10 determinar o descarte zero em contaminação para carne e leite.

 A partir das informações aqui fornecidas o homem da técnica pode preparar formulações e medicamentos não expressamente descritos, mas que cumprem as mesmas funções para atingir resultados de mesma natureza. Tais realizações
15 equivalentes estão englobadas nas reivindicações apresentadas a seguir.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSIÇÕES VETERINÁRIAS POUR ON NÃO RESIDUAIS, caracterizadas por compreender pelo menos uma avermectina e excipientes aceitáveis para uso veterinário.

5 2. COMPOSIÇÕES, de acordo com a reivindicação 1, caracterizadas pelo fato de que a dita avermectina é selecionada de uma ou mais dentre avermectinas Ala, Alb, A2a, A2b, Bla, Blb, B2a, e B2b, abamectina, diidroavermectina ou ivermectina.

10 3. COMPOSIÇÕES, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 ou 2, caracterizadas pelo fato de que a dita avermectina é ivermectina.

4. COMPOSIÇÕES, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizadas pelo fato de que a
15 quantidade da dita avermectina varia entre cerca de 0,5 a cerca de 5% em peso.

5. COMPOSIÇÕES, de acordo com a reivindicação 4, caracterizadas pelo fato de que a quantidade da dita avermectina é de cerca de 1%.

20 6. COMPOSIÇÕES, de acordo com a reivindicação 1, caracterizadas pelo fato de que os excipientes aceitáveis para veterinária consistem de ao menos um solvente, ao menos um co-solvente, ao menos um oxidante e ao menos um veículo.

25 7. COMPOSIÇÕES, de acordo com a reivindicação 6, caracterizadas pelo fato de que compreende cerca de 1% a cerca de 27,5% de ao menos um álcool aromático como solvente.

30 8. COMPOSIÇÕES, de acordo com a reivindicação 7, caracterizadas pelo fato de que compreende cerca de 25% de álcool benzílico como solvente.

9. COMPOSIÇÕES, de acordo com a reivindicação 6, caracterizadas pelo fato de que compreende cerca de 2% a

cerca de 11% de ao menos um etilenoglicol como co-solvente.

10. COMPOSIÇÕES, de acordo com a reivindicação 9, caracterizadas pelo fato de que compreende cerca de 10% de etilenoglicol monoetil éter como co-solvente.

5 11. COMPOSIÇÕES, de acordo com a reivindicação 6, caracterizadas pelo fato de que compreende cerca de 0,001% a cerca de 0,2% de ao menos um tocoferol como antioxidante.

10 12. COMPOSIÇÕES, de acordo com a reivindicação 11, caracterizadas pelo fato de que compreende cerca de 0,1% de DL alfa tocoferol.

13. COMPOSIÇÕES, de acordo com a reivindicação 6, caracterizadas pelo fato de que compreende óleo vegetal como veículo, particularmente o óleo de milho.

15 14. USO, de uma composição veterinária de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 13, caracterizado por ser na fabricação de medicamentos veterinários úteis no tratamento de parasitoses.

20 15. KIT, caracterizado pelo fato de que compreende uma composição veterinária de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 13 veiculadas em embalagens de dose unitária e instruções de uso.

25 16. MÉTODO DE TRATAMENTO DE PARASITASES, caracterizado pelo fato de que consiste na administração a um animal em necessidade de tal tratamento de uma composição veterinária de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 13.

17. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o animal é gado leiteiro.

RESUMO

COMPOSIÇÕES VETERINÁRIAS POUR ON NÃO RESIDUAIS, USO, KIT, E
MÉTODO DE TRATAMENTO DE PARASIToses

A presente invenção refere-se, em sua
5 generalidade, a composições veterinárias úteis no
tratamento de parasitoses em animais, particularmente
rebanhos leiteiros, compreendendo avermectinas e
excipientes específicos aceitáveis para veterinária. A
presente invenção trata também de usos das ditas
10 composições, kits e método aprimorado para o tratamento de
parasitoses em animais.