

(11) Número de Publicação: **PT 946099 E**

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(51) Classificação Internacional:

A01N 43/90 (2015.01) **A61K 31/70** (2015.01)
A61K 31/365 (2015.01) **A01N 43/90** (2015.01)
A01N 61/00 (2015.01) **A01N 57/24** (2015.01)
A01N 51/00 (2015.01) **A01N 47/44** (2015.01)
A01N 47/40 (2015.01) **A01N 43/86** (2015.01)
A01N 43/78 (2015.01)

(22) Data de pedido: **1997.12.11**

(30) Prioridade(s): **1996.12.23 DE 19654079**

(43) Data de publicação do pedido: **1999.10.06**

(45) Data e BPI da concessão: **2015.04.15**
110/2015

(73) Titular(es):

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
ALFRED-NOBEL-STRAÙE 10 40789 MONHEIM
AM RHEIN DE

(72) Inventor(es):

KIRKOR SIRINYAN, DR. DE
RICHARD KUJANEK DE
ULRICH HEUKAMP DE
HUBERT DORN DE
KERSTIN HEESCHEN DE

(74) Mandatário:

MARIA TERESA DELGADO
AVENIDA DA LIBERDADE, Nº 69, 3º D 1250-140 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **MEIOS ENDOPARASITICIDAS E ECTOPARASITICIDAS**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO É RELATIVA A MISTURAS DE AVERMECTINAS, 22,23-DI-HIDROAVERMECTINA B1 (IVERMECTINA) E MILBEMICINAS DA CLASSE DAS LACTONAS MACROCÍCLICAS COM AGONISTAS OU ANTAGONISTAS DOS RECETORES NICOTINÉRGICOS DA ACETILCOLINA DE INSETOS, EVENTUALMENTE NA PRESENÇA DE OUTRAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS E DE DILUENTES OU SUBSTÂNCIAS DE SUPORTE.

RESUMO**"MEIOS ENDOPARASITICIDAS E ECTOPARASITICIDAS"**

A presente invenção é relativa a misturas de avermectinas, 22,23-di-hidroavermectina B₁ (ivermectina) e milbemicinas da classe das lactonas macrocíclicas com agonistas ou antagonistas dos recetores nicotinérgicos da acetilcolina de insetos, eventualmente na presença de outras substâncias ativas e de diluentes ou substâncias de suporte.

DESCRIÇÃO

"MEIOS ENDOPARASITICIDAS E ECTOPARASITICIDAS"

A presente invenção é relativa a misturas de a) avermectina B_{1a}/B_{1b}, 22,23-di-hidroavermectina B_{1a}/B_{1b}, doramectina ou moxidectina com b) imidaclopride, Ti 435 ou AKD 1022 e, eventualmente, outras substâncias ativas, e diluentes ou substâncias de suporte, para a produção de meios para a administração dérmica das substâncias ativas referidas em a) e b), no combate a ectoparasitas e endoparasitas num tratamento único.

As infecções por nemátodos gastrointestinais nos cães são causadas na maioria dos casos por espécies das três famílias de nemátodos Ascarididae, Ancylostomatidae e Trichuridae. Nos gatos encontram-se disseminadas a nível mundial principalmente as duas famílias de nemátodos Ascarididae e Ancylostomatidae. Depois de passar por diversos estádios de desenvolvimento nos diferentes tecidos dos animais hospedeiros, ocorre uma infecção patente do trato gastrointestinal. Durante a pré-patência e a patência da infecção, a parasitose de ascarídeos, ancilóstomos e tricocéfalos provoca problemas consideráveis em especial em cães, gatos jovens adolescentes e também nos humanos. Uma terapia ou um tratamento profilático é por isso urgentemente necessário, tanto para curar animais já doentes como para prevenção no caso de animais ainda não infetados.

A proteção contra infecção nos cães e nos gatos é por isso de grande peso como profilaxia contra infecções humanas, em especial no caso das crianças.

É de se referir em particular o parasita Dirofilaria immitis - uma filária, endêmica de partes da América do Norte e do Sul, África, Ásia ou também Austrália. Ela causa a dirofilariose cardiovascular significativa canina e

felina. As alterações patofisiológicas graves no sistema cardiovascular que surgem durante a infecção por Dirofilaria immitis nos cães e gatos podem levar a uma evolução dramática da doença no animal hospedeiro.

Os antelmínticos ivermectina/milbemicina da classe das lactonas macrocíclicas mostram eficácia contra o Dirofilaria immitis nos cães e gatos. Aplica-se estas substâncias ativas usualmente por via oral ou parenteral.

O ataque por pulgas nos animais domésticos, como cães e gatos, não só é incomodativo para os animais atacados, como também provoca dores consideráveis nos animais atingidos (lesões das picadas, prurido e alergias) e danos (perda de sangue). As pulgas também podem transmitir diversas espécies de ténias. Por isso, também representam um problema médico no caso dos animais atacados, e dos detentores desses animais. Os detentores dos animais também podem ser atacados por pulgas. Muitas pessoas sofrem assim de alergia às picadas de pulga. Um combate eficaz contra pulgas em cães e gatos será por isso desejável e necessário, ainda mais com o contacto cada vez mais estreito e em maior número desses animais domésticos com seres humanos.

Até à data conhece-se inúmeras substâncias ativas inseticidas para o combate às pulgas. Estas substâncias ativas são, por exemplo, da classe dos carbamatos, propoxur, bendiocarbe, carbarilo, da classe dos ésteres do ácido fosfórico, fentiona, diazinona, da classe dos piretroides, permetrina, cipermetrina, resmetrina.

Estas substâncias ativas tratam-se de inseticidas de contacto com uma atuação preponderante sobre as pulgas adultas, sendo aplicadas por via dérmica.

Caso se queira proteger os animais domésticos contra os dois problemas, até à data eram usuais dois tratamentos separados (tratamento parenteral ou oral contra endoparasitas, tratamento dérmico contra ectoparasitas).

Seria desejável substituir estes dois tratamentos por um único tratamento.

Os produtos combinados, usualmente para ampliar o espectro de ação aquando da aplicação contra endoparasitas, já são conhecidos.

Uma administração combinada de endoparasiticidas e de ectoparasiticidas era até à data invulgar na prática.

O DE 195 19 007 A1 é relativo a inseticidas de cloronicotinilo, e conta entre outros também com o imidaclopride. Em mistura com sinergistas de um grupo abrangente de diferentes compostos, referindo-se dentre inúmeros outros também a abamectina (avermectina) como possível parceiro de mistura. Em todo o caso, menciona-se na publicação apenas uma aplicação em fitofarmácia.

O GB 222 16 21 A tem por objeto combinações sinérgicas de avermectinas com pirantel ou pamoato de pirantel.

O ZA 8402571 A é relativo a combinações de substâncias ativas de avermectinas com, por exemplo, coumafós ou carbarilo, que contudo não são de aplicação tópica nem dérmica.

O WO 96/38165 A tem por objeto meios endoparasiticidas à base de misturas de avermectinas, 22,23-di-hidroavermectinas B₁ e milbemicinas com depsipéptidos cíclicos, bem como eventualmente com os endoparasiticidas praziquantel ou epsiprantel. 04 descreve com isso exclusivamente efeitos sinérgicos deste tipo de misturas em relação a endoparasitas.

O WO 95/33453 A é relativo a compostos dos agonistas e antagonistas dos recetores nicotinérgicos da acetilcolina de insetos, e revela a sua ação e a sua utilização no combate a endoparasitas.

O pedido de patente europeu mais antigo mas não pré-publicado EP 0 836 851 A é relativo a compostos de amidina para ser empregues no combate a doenças desencadeadas por ectoparasitas e endoparasitas.

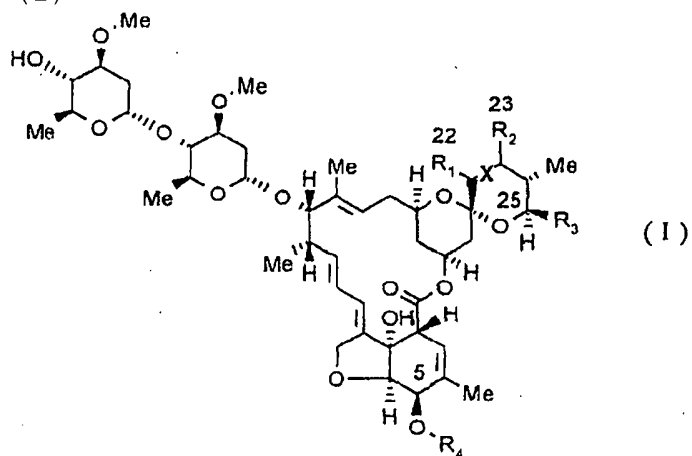
A presente invenção é relativa à utilização da a) avermectina B_{1a}/B_{1b} , 22,23-di-hidroavermectina B_{1a}/B_{1b} , doramectina ou moxidectina com b) imidaclopride, Ti 435 ou AKD 1022, bem como eventualmente outras substâncias ativas e diluentes ou substâncias de suporte para a produção de meios para a administração dérmica das substâncias ativas referidas em a) e b), com vista ao combate a ectoparasitas e endoparasitas num tratamento único.

Neste caso, foi surpreendente que estas substâncias ativas, provenientes de classes químicas inteiramente diferentes e que mostram efeitos biológicos inteiramente diferentes, tivessem um efeito sinérgico.

A utilização de avermectinas, 22,23-di-hidroavermectinas B_1 (ivermectinas) e milbemicinas da classe das lactonas macrocíclicas como endoparasiticidas é há muito conhecida e constitui objeto de inúmeros pedidos de patente e de artigos gerais (por exemplo, efeitos biológicos em: "Ivermectin and Abamectin" W. C. Campbell, Ed., Springer Verlag, New York, N. Y., 1989; "Avermectins and Milbemycins Part II" H. G. Davies et al. *Chem. Soc. Rev.* 20 (1991) pág. 271-339; modificações químicas em: G. Lukacs et al. (Eds.), Springer-Verlag, New York, (1990), Chapter 3; Cydectin™ [moxidectina e derivados]: G. T. Carter et al. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1987), pág. 402-404); EP 423 445-A1). A utilização de doramectina (Pfizer) como endoparasiticida é igualmente conhecida (ver "Doramectin - a potent novel endectozide" A. C. Goudie et al. *Vet. Parasitol* 49 (1993), pág. 5-15).

Além disso, combinações de avermectinas, 22,23-di-hidroavermectinas B_1 (ivermectinas) ou milbemicinas com determinadas classes de antelmínticos, como, por exemplo, benzimidazóis, salicilamidas, levamisol, pirantel ou praziquantel, constituem objeto de inúmeros pedidos de patente (por exemplo: GB 2 252 730; GB 2 224 933; GB 2 21 3 722; EP-OS 59 074).

Como avermectinas e os seus derivados, é de se referir as misturas de substâncias de lactonas macrolidas com a Fórmula geral (I)



em que

os radicais R^1 a R^4 têm o significado indicado na seguinte Tabela 1 e X pode representar uma ligação simples ou dupla entre a posição C_{22} e C_{23} ($-C_{22}R^1-X-C_{23}R^2-$).

No caso de uma ligação dupla, não existem substituintes (R^1 , R^2) na posição C_{22} e C_{23} .

Tabela 1

Lactona macrocíclica	$-C_{22}R^1-X-C_{23}R^2-$	R^3	R^4
Avermectinas B_{1a}	$-CH=CH-$	$-sec-Bu$	$-H$
Avermectina B_{1b}	$-CH=CH-$	$-iso-Pr$	$-H$
22,23-di-hidroavermectina B_{1a}	$-CH_2-CH_2-$	$-sec-Bu$	$-H$
22,23-di-hidroavermectina B_{1b}	$-CH_2-CH_2-$	$-iso-Pr$	$-H$
Doramectina	$-CH=CH-$	$-Chx$	$-H$
22,23-di-hidroavermectina B_1 representa a ivermectina B_1 ; sec-Bu = butilo secundário; iso-Pr = isopropilo; Chx = ciclo-hexilo;			

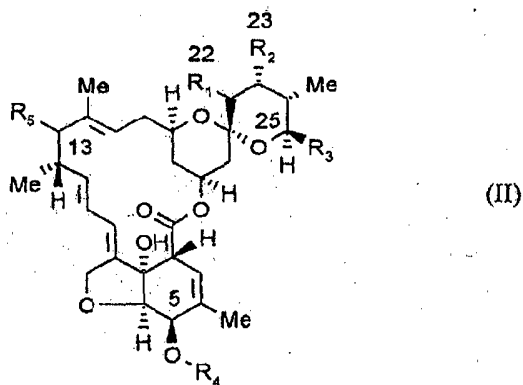
As avermectinas e as 22,23-di-hidroavermectinas B_1 (ivermectinas) com a Fórmula geral (I) são normalmente empregues na forma de mistura. De particular interesse é neste caso o produto abamectina, que contém essencialmente as avermectinas B_1 , e os respetivos produtos de

hidrogenação as 22,23-di-hidroavermectinas B₁ (ivermectina).

Os compostos designados por "b" das lactonas macrocíclicas, que têm um radical de isopropilo na posição C₂₅, não têm necessariamente de ser separados dos compostos "a", que têm um grupo sec.-butilo na posição C₂₅. Isola-se em geral a mistura das duas substâncias, composta por > 80% de derivado de sec.-butilo (B_{1a}) e < 20% de derivado de isopropilo (B_{1b}), e a mesma pode ser empregue de acordo com a invenção. Além disso nos estereoisómeros, os substituintes podem estar na posição C₁₃ e C₂₃ em α ou em β no sistema em anel, ou seja, acima ou abaixo do nível da molécula.

As milbemicinas têm a mesma estrutura em anel macrolida que as avermectinas ou as 22,23-di-hidroavermectinas B₁ (ivermectina), mas não têm substituintes (ou seja, falta o fragmento dissacarídeo oleandrose) na posição 13 (R⁵ = hidrogénio).

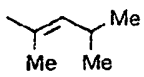
Como milbemicina da classe das lactonas macrocíclicas é de se referir a moxidectina de acordo com a seguinte fórmula estrutural com a correspondente definição dos radicais na Tabela 2:



em que

os radicais R¹ a R⁵ têm o significado dado na seguinte Tabela 2:

Tabela 2

Lactona macrocíclica	R¹	R²	R³	R⁴	R⁵
Moxidectina	-H	=N-O-Me		-H	-H
Me = metilo					

Os parceiros de combinação nas misturas de acordo com a invenção são:

avermectina B_{1a}/B_{1b};

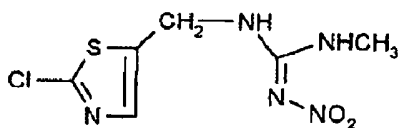
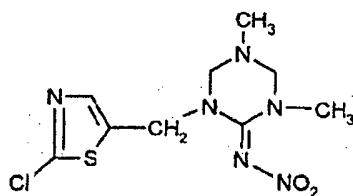
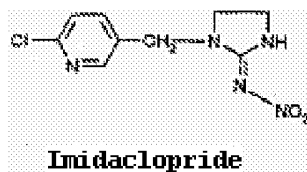
22,23-di-hidroavermectina B_{1a}/B_{1b} (ou ivermectina B_{1a}/B_{1b});

doramectina;

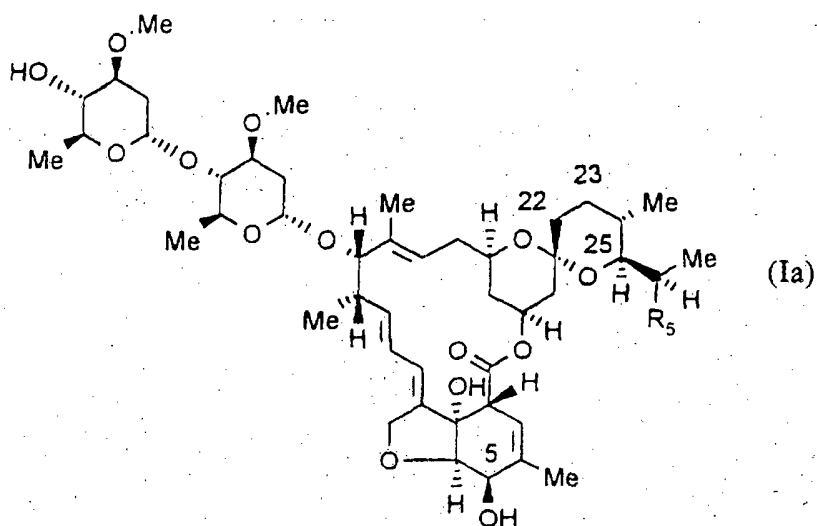
moxidectina.

Os agonistas ou antagonistas dos recetores nicotinérgicos da acetilcolina dos insetos são conhecidos, por exemplo, das publicações europeias com os números 464 830, 428 941, 425 978, 386 565, 383 091, 375 907, 364 844, 315 826, 259 738, 254 859, 235 725, 212 600, 192 060, 163 855, 154 178, 136 636, 303 570, 302 833, 306 696, 189 972, 455 000, 135 956, 471 372, 302 389; publicações alemãs com os números 3 639 877, 3 712 307; publicações japonesas com os números 03 220 176, 02 207 083, 63 307 857, 63 287 764, 03 246 283, 04 9371, 03 279 359, 03 255 072; patentes americanas (US) com os números 5 034 524, 4 948 798, 4 918 086, 5 039 686, 5 034 404; pedidos de patente PCT WO 91/17 659, 91/4965; o pedido de patente francês N.º 2 611 114; o pedido de patente brasileiro N.º 88 03 621.

Os parceiros de mistura das substâncias ativas acima referidas avermectina B_{1a}/B_{1b}, 22,23,di-hidroavermectina B_{1a}/B_{1b}, doramectina ou moxidectina são os seguintes compostos desta classe de substâncias imidaclopride, Ti 435 ou AKD 1022 com as seguintes fórmulas estruturais:



Por exemplo, combina-se, como parceiros de combinação de acordo com a invenção, as 22,23-di-hidroavermectinas B_{1a}/B_{1b} (ivermectinas B_{1a}/B_{1b}) com a Fórmula geral (Ia) da classe das lactonas macrocíclicas



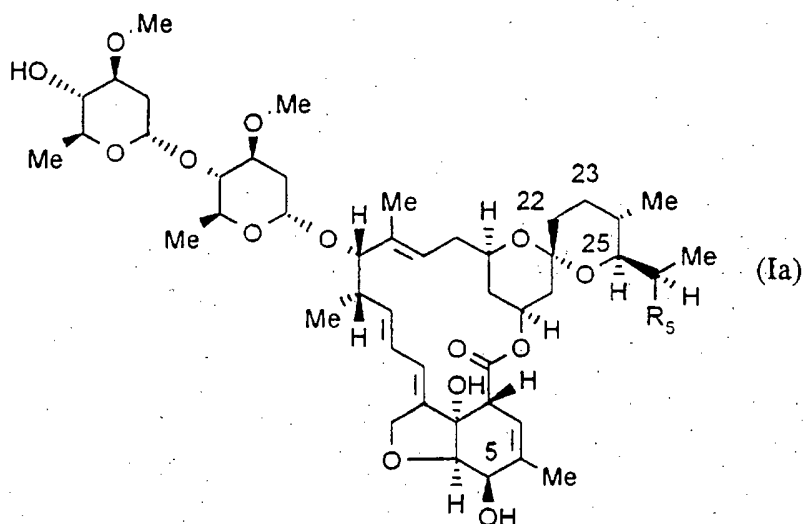
em que

R⁵ representa metilo e etilo,

com imidaclopride, eventualmente na presença de outras

substâncias ativas e substâncias de suporte numa relação com eficácia sinérgica.

Por exemplo, como parceiros de combinação de acordo com a invenção as 22,23-di-hidroavermectinas B_{1a}/B_{1b} (ivermectinas B_{1a}/B_{1b}) com a Fórmula geral (Ia) da classe das lactonas macrocíclicas



em que

R⁵ representa metilo e etilo,

com Ti 435 (clotianidina), eventualmente na presença de outras substâncias ativas ou substâncias de suporte numa relação de ação sinérgica.

A eficácia endoparasiticida das combinações de substâncias ativas de acordo com a invenção é claramente superior ao que seria de esperar dos níveis de eficácia dos componentes individuais. Através da aplicação destas combinações, é possível reduzir por isso a quantidade de aplicação e o número de aplicações.

Os meios de acordo com a invenção adequam-se, no caso de toxicidade favorável em animais de sangue quente, ao combate a endoparasitas e ectoparasitas patogênicos, que ocorrem nos seres humanos e na criação de animais e na reprodução animal no caso de animais de produção, de reprodução, de zoo, de laboratório, experimentais e de estimação. São neste caso eficazes contra todos ou certos

estádios de desenvolvimento dos parasitas e contra espécies de sensibilidade normal e resistentes. Através do combate aos endoparasitas patogénicos deverá prevenir-se doença, mortalidade e redução da produção, de modo a que, com a utilização das substâncias ativas, seja possível cuidar dos animais de modo mais simples e viável em termos económicos. Aos endoparasitas patogénicos pertencem nemátodos, *Acantocephala* em particular

Da subclasse dos *Monogenea*, como, por exemplo: *Gyrodactylus* spp., *Dactylogyrus* spp., *Polystoma* spp..

Da ordem dos *Enoplida*, como, por exemplo: *Trichuris* spp., *Capillaria* spp., *Trichomosoides* spp., *Trichinella* spp..

Da ordem dos *Rhabditia*, como, por exemplo: *Micronema* spp., *Strongyloides* spp..

Da ordem dos *Strongylida*, como, por exemplo: *Strongylus* spp., *Triodontophorus* spp., *Oesophagodontus* spp., *Trichonema* spp., *Gyalocephalus* spp., *Cylindropharynx* spp., *Poteriostomum* spp., *Cyclococercus* spp., *Cylicostephanus* spp., *Oesophagostomum* spp., *Chabertia* spp., *Stephanurus* spp., *Ancylostoma* spp., *Uncinaria* spp., *Bunostomum* spp., *Globocephalus* spp., *Syngamus* spp., *Cyathostoma* spp., *Metastrongylus* spp., *Dictyocaulus* spp., *Muellerius* spp., *Protostrongylus* spp., *Neoststrongylus* spp., *Cystocaulus* spp., *Pneumoststrongylus* spp., *Spicocaulus* spp., *Elaphoststrongylus* spp., *Parelaphoststrongylus* spp., *Crenosoma* spp., *Paracrenosoma* spp., *Angiostrongylus* spp., *Aelurostrongylus* spp., *Filaroides* spp., *Parafilaroides* spp., *Trichostrongylus* spp., *Haemonchus* spp., *Ostertagia* spp., *Marshallagia* spp., *Cooperia* spp., *Nematodirus* spp., *Hyoststrongylus* spp., *Obeliscoides* spp., *Amidostomum* spp., *Ollulanus* spp..

Da ordem dos *Oxyurida*, por exemplo: *Oxyuris* spp., *Enterobius* spp., *Passalurus* spp., *Syphacia* spp., *Aspiculuris* spp., *Heterakis* spp..

Da ordem dos *Ascaridia*, por exemplo: *Ascaris* spp., *Toxascaris* spp., *Toxocara* spp., *Parascaris* spp., *Anisakis* spp., *Ascaridia* spp..

Da ordem dos *Spirurida*, por exemplo, *Gnathostoma* spp., *Physaloptera* spp., *Thelazia* spp., *Gongylonema* spp., *Habronema* spp., *Parabronema* spp., *Draschia* spp., *Dracunculus* spp..

Da ordem dos *Filariida*, por exemplo: *Stephanofilaria* spp., *Parafilaria* spp., *Setaria* spp., *Loa* spp., *Dirofilaria* spp., *Litomosoides* spp., *Brugia* spp., *Wuchereria* spp., *Onchocerca* spp..

Da ordem dos *Gigantorhynchida*, por exemplo: *Filicollis* spp., *Moniliformis* spp., *Macracanthorhynchus* spp., *Prosthenorchis* spp..

No caso dos ectoparasitas, é de se referir:

Da ordem dos *Anoplura*, por exemplo, *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp., *Solenopotes* spp., *Pediculus* spp., *Pthirus* spp.;

Da ordem dos *Mallophaga*, por exemplo, *Trimenopon* spp., *Menopon* spp., *Eomenacanthus* spp., *Menacanthus* spp., *Trichodectes* spp., *Felicola* spp., *Damalinea* spp., *Bovicola* spp.;

Da ordem dos *Diptera*, por exemplo, *Chrysops* spp., *Tabanus* spp., *Musca* spp., *Hydrotaea* spp., *Muscina* spp., *Haematobosca* spp., *Haematobia* spp., *Stomoxys* spp., *Fannia* spp., *Glossina* spp., *Lucilia* spp., *Calliphora* spp., *Auchmeromyia* spp., *Cordylobia* spp., *Cochliomyia* spp., *Chrysomyia* spp., *Sarcophaga* spp., *Wohlfartia* spp., *Gasterophilus* spp., *Oesteromyia* spp., *Oedemagena* spp., *Hypoderma* spp., *Oestrus* spp., *Rhinoestrus* spp., *Melophagus* spp., *Hippobosca* spp..

Da ordem dos *Siphonaptera*, por exemplo, *Ctenocephalides* spp., *Echidnophaga* spp., *Ceratophyllus* spp..

É de se salientar em particular o efeito contra os

Siphonaptera, em particular contra pulgas.

Aos animais de produção e de reprodução pertencem mamíferos, como, por exemplo, bovinos, equinos, ovinos, suínos, caprinos, camelos, búfalo asiático, burros, coelhos, gamos, renas, animais para curtumes/peles, por exemplo, visão, chinchila, guaxinim, aves, como, por exemplo, galinhas, gansos, perus, patos, avestruzes, peixes de água doce e de água salgada, tais como, trutas, carpas, enguias.

Aos animais laboratoriais e experimentais pertencem ratos, ratazanas, porquinhos-da-índia, hamsters dourados, cães e gatos.

Aos animais de estimação pertencem cães e gatos.

A aplicação pode ser realizada tanto a nível profilático como a nível terapêutico

Aplica-se as substâncias ativas por via dérmica diretamente ou na forma de preparações apropriadas.

A aplicação dérmica é realizada, por exemplo, na forma de pulverização (*spray*) ou de unção [*pour-on* (unção contínua) e *spot-on* (unção puntiforme)].

As preparações apropriadas são:

soluções para serem aplicadas sobre a pele, formulações de unções, géis;

emulsões e suspensões destinadas à aplicação dérmica, preparações semissólidas;

formulações nas quais a substância ativa é processada num substrato de pomada ou num substrato de emulsão de óleo em água ou de água em óleo;

preparações sólidas, tais como corpos moldados contendo substâncias ativas.

Como solventes é de se referir: solventes compatíveis a nível fisiológico, tais como água, álcoois como etanol, butanol, álcool benzílico, glicerina, propilenoglicol, polietilenoglicóis, N-metilpirrolidona, 2-pirrolidona e as suas misturas.

Como solubilizadores é de se referir solventes que promovem a dissolução da substância ativa no solvente principal ou que impedem a sua remoção. Os exemplos são polivinilpirrolidona, álcool polivinílico, óleo de rícino polioxietilado, éster de sorbitano polioxietilado.

Os conservantes são: álcool benzílico, triclorobutanol, éster do ácido p-hidroxibenzóico, n-butanol.

As soluções para serem aplicadas sobre a pele são vertidas, pinceladas, esfregadas, injetadas ou pulverizadas.

Poderá ser vantajoso juntar espessantes à produção. Os espessantes são: espessantes inorgânicos, tais como bentonite, ácido silícico coloidal, monoestearato de alumínio, espessantes orgânicos como derivados de celulose, álcoois polivinílicos e os seus copolímeros, acrilatos e metacrilatos.

Os géis são aplicados ou pincelados sobre a pele. Produz-se os géis ao misturar-se soluções, produzidas como descrito no caso das soluções injetáveis, com a quantidade de espessante necessária até se originar uma massa clara com uma consistência do tipo de uma pomada. Como espessantes, emprega-se os espessantes indicados mais acima.

As formulações para unções são deitadas ou pulverizadas sobre áreas limitadas da pele, indo a substância ativa penetrar na pele e atuar a nível sistémico.

Produz-se as formulações para unção ao dissolver-se, suspender-se ou emulsionar-se a substância ativa em solventes ou misturas de solventes compatíveis com a pele apropriados. Eventualmente, junta-se outras substâncias ativas, tais como corantes, substâncias promotoras de reabsorção, antioxidantes, fotoprotetores, adesivantes.

Como solventes é de se referir: água, alcanóis,

glicóis, polietilenoglicóis, polipropilenoglicóis, glicerina, álcoois aromáticos como álcool benzílico, feniletanol, fenoxietanol, ésteres como éster acético, acetato de butilo, benzoato de benzilo, éteres como éter alquilenoglicolalquílico como o éter dipropilenoglicol-monometílico, éter dietilenoglicol-monobutílico, cetonas como acetona, metiletilcetona, carbonatos cíclicos como carbonato de propileno, carbonato de etileno, hidrocarbonetos aromáticos e/ou alifáticos, óleos vegetais ou sintéticos, DMF, dimetilacetamida, n-alquilpirrolidonas como n-metilpirrolidona, n-butilpirrolidona ou n-octilpirrolidona, N-metilpirrolidona, 2-pirrolidona, 2,2-dimetil-4-oxi-metileno-1,3-dioxolano e glicerinoformal.

Os corantes são todos os corantes permitidos na aplicação a animais, que possam estar dissolvidos ou suspensos.

As substâncias promotoras de reabsorção são, por exemplo, DMSO, óleos passíveis de espalhamento como miristato de isopropilo, pelargonato de dipropilenoglicol, óleos de silicone, ou os seus copolímeros com poliéteres, ésteres de ácidos gordos, triglicéridos, álcoois gordos.

Os antioxidantes são sulfitos ou metabissulfitos, tais como metabissulfito de potássio, ácido ascórbico, butil-hidroxitolueno, butil-hidroxianisol, tocoferol.

Os fotoprotetores são, por exemplo, o ácido de novantisol.

Os adesivantes são, por exemplo, derivados de celulose, derivados de amido, poliacrilatos, polímeros naturais, como alginatos, gelatinas.

As emulsões são do tipo água em óleo ou do tipo óleo em água.

As mesmas são produzidas ao dissolver-se a substância ativa na fase hidrófoba ou hidrófila e ao proceder-se à sua homogeneização recorrendo a emulsionantes apropriados e, eventualmente, a outras substâncias auxiliares, tais como

corantes, substâncias promotoras de reabsorção, conservantes, antioxidantes, fotoprotetores, substâncias que aumentam a viscosidade, com o solvente da outra fase.

Como fase hidrófoba (óleos) é de se referir: óleos parafínicos, óleos de silicone, óleos vegetais naturais, como óleo de sésamo, óleos de amêndoas, óleo de rícino, triglicerídeos sintéticos, como diglicerídeo do ácido caprílico/cáprico, mistura de triglicerídeos com ácidos gordos vegetais com o comprimento de cadeia de C_{8-12} ou outros ácidos gordos especialmente selecionados, misturas de glicerídeos parciais de ácidos gordos saturados ou insaturados, eventualmente também contendo grupos hidroxilo, monoglicerídeos e diglicerídeos de ácidos C_8/C_{10} -gordos.

Os ésteres de ácidos gordos como os estearato de etilo, adipato de di-n-butirilo, éster de hexilo do ácido láurico, pelargonato de dipropilenoglicol, ésteres de um ácido gordo ramificado com um comprimento de cadeia médio com álcoois gordos saturados com o comprimento de cadeia $C_{16}-C_{18}$, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, ésteres do ácido caprílico/cáprico de álcoois gordos saturados com o comprimento de cadeia $C_{12}-C_{18}$, estearato de isopropilo, éster de oleílo do ácido oleico, éster de decilo do ácido oleico, oleato de etilo, éster de etilo do ácido láctico, ésteres de ácidos gordos cerosos como a gordura da glândula uropigiana de patos sintética, ftalato de dibutilo, éster de di-isopropilo do ácido adípico, misturas de ésteres aparentados com o último, entre outros.

Álcoois gordos, tais como álcool isotridecílico, 2-octildodecanol, álcool cetilestearílico, álcool oleílico.

Ácidos gordos, como, por exemplo, ácido oleico e as suas misturas.

Como fase hidrófila é de se referir:

Água, álcoois, como, por exemplo, propilenoglicol, glicerina, sorbitol e as suas misturas.

Como emulsionantes é de se referir: agentes tensioativos não ionogênicos, como, por exemplo, óleo de rícino polioxietilado, mono-oleato de sorbitano polioxietilado, monoestearato de sorbitano, monoestearato de glicerina, estearato de polioxietilo, éter alquilfenolpoliglicólico; agentes tensioativos anfóliticos como di-Na-N-lauril- β -iminodipropionato ou lecitina, agentes tensioativos com atividade aniônica, tais como sulfato de lauril-Na, sulfatos de éteres de álcoois gordos. Sal de monoetanolamina do éster do ácido ortofosfórico de éter monoalquilpoliglicólico/dialquilpoliglicólico; agentes tensioativos com atividade catiônica como o cloreto de cetiltrimetilamônio.

Como outras substâncias auxiliares, faz-se referência a: substâncias que aumentam a viscosidade e que estabilizam a emulsão, tais como carboximetilcelulose, metilcelulose e outros derivados de celulose e de amido, poliacrilatos, alginatos, gelatinas, goma arábica, polivinilpirrolidona, álcool polivinílico, copolímeros de éter metilvinílico e anidrido do ácido maleico, polietilenoglicóis, ceras, ácido silícico coloidal ou misturas das substâncias apresentadas.

As suspensões são aplicadas por via dérmica. As mesmas são produzidas ao suspender-se a substância ativa num líquido de suporte, eventualmente mediante a adição de outras substâncias auxiliares, tais como reticulantes, corantes, substâncias promotoras de reabsorção, conservantes, antioxidantes fotoprotetores.

Como líquidos de suporte faz-se referência a todos os solventes e misturas de solventes homogêneos.

Como reticulantes (dispersores) faz-se referência aos agentes tensioativos indicados mais acima.

Como outras substâncias auxiliares faz-se referência às indicadas mais acima.

As preparações semissólidas são ministradas por via dérmica. Distinguem-se das suspensões e emulsões acima

descritas apenas pela sua elevada viscosidade.

Na produção de preparações sólidas, mistura-se a substância ativa com substâncias de suporte apropriadas, eventualmente mediante a adição de substâncias auxiliares apropriadas e coloca-se na forma pretendida.

As substâncias ativas também se podem encontrar nas preparações em mistura com sinergistas ou com outras substâncias ativas, que atuam contra endoparasitas patogênicos. Estas substâncias são, por exemplo, L-2,3,5,6-tetra-hidro-6-fenilimidazotiazol, carbamatos de benzimidazol, pirantel, praziquantel, epsiprantel.

As preparações prontas a aplicar contêm as substâncias ativas contra ectoparasitas em concentrações de 10 ppm - 20 por cento em peso, preferencialmente de 0,1-12,5 por cento em peso.

As preparações que são diluídas antes da aplicação contêm as substâncias ativas contra ectoparasitas em concentrações de 0,5-90% em peso, preferencialmente de 5 a 50 por cento em peso.

Além disso, as preparações contêm as substâncias ativas contra endoparasitas numa concentração de 10 ppm - 2% em peso, preferencialmente de 0,05-0,9% em peso, com total preferência de 0,005 - 0,25% em peso.

Nos meios de acordo com a invenção, no caso de uma aplicação do animal de estimação cão, mantém-se em geral uma relação de peso de lactona macrocíclica para agonista ou antagonista dos recetores nicotinérgicos da acetilcolina dos insetos como 1 para 500 a 1000, de preferência 1 para 500 a 850, com total preferência 1 para 500.

Por fim, nos meios de acordo com a invenção mantém-se, no caso de uma aplicação no animal de produção, em geral uma relação de peso de lactona macrocíclica para agonista ou antagonista dos recetores nicotinérgicos da acetilcolina dos insetos como 1 para 20 a 400, de preferência 1 para 20 a 250, com total preferência 1 para 20 a 50.

Nos exemplos que se seguem emprega-se, como agonista ou antagonista dos recetores nicotinérgicos da acetilcolina dos insetos, 1-[(6-cloro-3-piridinil)-metil]-N-nitro-2-imidazolidínio (*common name* imidaclopride) e, como lactona macrocíclica, a ivermectina.

Exemplos

Exemplo 1

Formulação de concentrado hidrossolúvel (SL)

18,3 g	imidaclopride
0,2 g	ivermectina
2,5 g	emulsionante neutro à base de éter alquilarilpoliglicólico
3,5 g	éster de di-iso-octilo do ácido sulfossuccínico-sódio
38,4 g	sulfóxido de dimetilo e
37,5 g	2-propanol

Exemplo 2

Formulação *pour-on*

20,3 g	imidaclopride
0,2 g	ivermectina
1,8 g	álcool polivinílico
1,8 g	copolímero em bloco à base de óxido de etileno e óxido de propileno
0,26 g	goma xantana
9,0 g	glicerina
59,2 g	água destilada

Exemplo 3

Formulação *spot-on*

10,000 g	imidaclopride
0,006 g	ivermectina
83,394 g	álcool benzílico
16,300 g	carbonato de propileno
0,100 g	BHT (butidroxitolueno)

Exemplo 4

Formulação *spot-on*

10,000 g imidaclopride
 0,050 g ivermectina
 83,350 g álcool benzílico
 16,300 g carbonato de propileno
 0,100 g BHT

Exemplo 5

Formulação *spot-on*

10,000 g imidaclopride
 0,200 g ivermectina
 83,200 g álcool benzílico
 16,300 g carbonato de propileno
 0,100 g BHT

Exemplo de aplicação A

Aplicou-se 1 mL da formulação SL indicada no Exemplo 1 como solução *pour-on* sobre a escápula de um cão infestado com 200 pulgas. Foi possível libertar de imediato o animal da experiência das pulgas adultas. O tratamento de acordo com a invenção leva a uma taxa de mortalidade de 100% das pulgas.

Exemplo de aplicação B

Diluiu-se 1 mL da formulação descrita no Exemplo 1 em 11 de água e pulverizou-se cães com -20 kg infestados com pulgas com esta solução até à molhagem com gotas. Obteve-se os seguintes resultados:

Tabela B

Período de tempo dia	Número de pulgas por cão		% de eficácia
	tratado	não tratado	
-1 infestação com 100 pulgas			
0 tratamento e contagem	30	0	100
5, 8 infestação com 100 pulgas			
9 contagem	56	0	100
15 infestação com 100 pulgas			
16 contagem	76	0	100
19 infestação com 100 pulgas (animais não tratados) 250 pulgas (animais tratados)			

Período de tempo dia	Número de pulgas por cão		% de eficácia
	tratado	não tratado	
20 contagem	39	0	100
26 infestação com 100 pulgas			
27 contagem	43	0	100

Exemplo de aplicação C (não de acordo com a invenção)

Teste dos nemátodos *in vivo*

Nematospiroides dubius no rato

Infetou-se ratos a nível experimental com nemátodos da espécie Nematospiroides dubius. Para realizar a infeção, aplicou-se nos ratos por via oral o Nematospiroides dubius na forma de 60 larvas filariformes.

Depois de decorrido o período pré-patente, aplicou-se as substâncias ativas suspensas de acordo com o Exemplo 2 por via oral no 12.º dia após a infeção.

Determinação da eficácia:

A seleção dos ratos ocorreu no 20.º dia após a infeção. A contagem dos parasitas adultos no duodeno foi realizada por meio de compressor. É feita a relação do êxito do tratamento do grupo de dosagem para o grupo de controlo não tratado.

Nas seguintes Tabelas A e B, indica-se a eficácia da combinação contra o Nematospiroides dubius no rato.

Tabela C Eficácia da combinação de imidaclopride e ivermectina B_{1a}/B_{1b} contra os Nematospiroides dubius no rato após aplicação oral

Substância ativa e quantidade [mg/kg]		Taxa de redução [%]
Imidaclopride	50,0	0
Ivermectina B _{1a} /B _{1b}	0,1	0
Ivermectina B _{1a} /B _{1b} + imidaclopride	50,0 0,1	100
Imidaclopride	25,0	0
Imidaclopride + ivermectina B _{1a} /B _{1b}	25,0 0,1	>80

Exemplo D (não de acordo com a invenção)

Teste dos nemátodos *in vivo*

Heterakis spumosa no rato

Infetou-se ratos a nível experimental com nemátodos da espécie Heterakis spumosa. Para se realizar a infeção, aplicou-se Heterakis spumosa por via oral nos ratos na forma de 90 ovos embrionários.

Depois de decorrido o tempo pré-patência, aplicou-se as substâncias ativas suspensas de acordo com o Exemplo 2 por via oral no 46.º dia após a infeção.

Determinação da eficácia:

Selecionou-se os ratos no 54.º dia após a infeção. Fez-se a contagem ao microscópio dos parasitas adultos no cólon e no *caecum*. Fez-se a relação do êxito do tratamento no grupo de dosagem para o grupo de controlo não tratado.

Na Tabela que se segue indica-se a eficácia da combinação contra o Heterakis spumosa no rato.

Tabela D Eficácia da combinação de imidaclopride e ivermectina B_{1a}/B_{1b} contra o Heterakis spumosa no rato após aplicação oral

Substância ativa e quantidade [mg/kg]		Taxa de redução [%]
Imidaclopride	50,0	0
Ivermectina B _{1a} /B _{1b}	0,1	<50
Imidaclopride + ivermectina B _{1a} /B _{1b}	50,0 0,1	100
Imidaclopride	25,0	0
Imidaclopride + ivermectina B _{1a} /B _{1b}	25,0 0,1	100
Imidaclopride	10,0	0
Imidaclopride + ivermectina B _{1a} /B _{1b}	10,0 0,1	>80
Imidaclopride	5,0	0
Imidaclopride + ivermectina B _{1a} /B _{1b}	5,0 0,1	>80

Exemplo de aplicação E

Analisou-se em termos comparativos a eficácia inseticida e nematocida de três formulações de imidaclopride/ivermectina com um volume de aplicação constante de 0,1 mL/kg em quatro grupos de ensaio no cão. As substâncias de teste foram aplicadas como *spot-on*. Nas formulações, o teor de ivermectina correspondia a 0,006%, 0,05% e 0,2% imidaclopride encontrava-se em cada uma das substâncias de teste com um teor constante de 10%. Todos os animais dos respectivos grupos de tratamento e de controlo foram sujeitos, em intervalos de tempo definidos, a um exame clínico relativamente ao ataque por pulgas e nemátodos antes e após o tratamento.

Período de tempo do teste: 4 semanas

Substâncias do teste:**I. Imidaclopride**

Teor de a.i.: 10% GV

II. Ivermectina

Teor de a.i.: 0,006% G/V (Exemplo E1)

0,05% G/V (Exemplo E2)

0,2% G/V (Exemplo E3)

Animais experimentais

Espécie: Cão (*Canis familiaris*)

Raça: Beagle

Número: 8

Sexo: 4 fêmeas e 4 machos

Idade: cachorros, 2-3 meses de idade

Infestação experimental com pulgas

Cada cão foi infestado no dia -3 antes do tratamento com cerca de 100 pulgas com até quatro semanas de idade na zona da dobra interna da coxa. As reinfestações ocorreram semanalmente.

Infestação experimental como nemátodos

20 dias antes do tratamento, infetou-se todos os cães com respetivamente 250 larvas infecciosas (1,3) do

Acylostoma caninum.

Aplicação

Os animais foram tratados uma vez com o processo de *spot-on*. 2 animais formavam respectivamente um grupo de tratamento. O volume de aplicação era para todos os animais de 0,1 mL/kg.

Análise clínica da eficácia

Com vista à avaliação da eficácia inseticida do tratamento, examinou-se todos os cães antes do tratamento e depois de passadas 24 horas do tratamento ou depois de cada infestação por pulgas, de modo quantitativo em relação ao ataque das pulgas. Determinou-se a eficácia endoparasiticida por contagem dos vermes eliminados, excretados com as fezes, antes e após o tratamento (dia 1-3 após o tratamento).

Resultados

Em todos os grupos experimentais, foi possível detetar uma eficácia inseticida de 100% durante um período de tempo de 28 dias. A eficácia endoparasiticida depende da dose, ver a tabela que se segue.

Formulação (% de imidaclopride/% de ivermectina)	Eficácia
10/0,006	60%
10/0,05	95%
10/0,2	99%

DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

Documentos de patente referidos na descrição

- DE 19519007 A1 [0012]
- GB 2221621 A [0013]
- ZA 8402571 A [0014]
- WO 9638165 A [0015]
- WO 9533453 A [0016]
- EP 0836851 A [0017]
- EP 423445 A1 [0020]
- GB 2252730 A [0021]
- GB 2224933 A [0021]
- GB 2213722 A [0021]
- EP 0559074 A [0021]
- EP 464830 A [0029]
- EP 428941 A [0029]
- EP 425978 A [0029]
- EP 386565 A [0029]
- EP 383091 A [0029]
- EP 375907 A [0029]
- EP 364844 A [0029]
- EP 315826 A [0029]
- EP 259738 A [0029]
- EP 254859 A [0029]
- EP 235725 A [0029]
- EP 212600 A [0029]
- EP 192060 A [0029]
- EP 163855 A [0029]
- EP 154178 A [0029]

- EP 136636 A [0029]
- EP 303570 A [0029]
- EP 302833 A [0029]
- EP 306696 A [0029]
- EP 189972 A [0029]
- EP 455000 A [0029]
- EP 135956 A [0029]
- EP 471372 A [0029]
- EP 302389 A [0029]
- DE 3639877 [0029]
- DE 3712307 [0029]
- JP 03220176 B [0029]
- JP 02207083 A [0029]
- JP 63307857 B [0029]
- JP 63287764 B [0029]
- JP 03246283 B [0029]
- JP 4009371 A [0029]
- JP 03279359 B [0029]
- JP 03255072 B [0029]
- US 5034524 A [0029]
- US 4948798 A [0029]
- US 4918086 A [0029]
- US 5039686 A [0029]
- US 5034404 A [0029]
- WO 9117659 A [0029]
- WO 914965 A [0029]
- FR 2611114 [0029]
- BR 8803621 [0029]

Documentos não relacionados com patentes citados na descrição

- Biologische Wirkungen. Ivermectin and Abamectin. Springer Verlag, 1989 [0020]
- **H. G. DAVIES et al.** Avermectins and Milbemycins Part II. *Chem. Soc. Rev.*, 1991, vol. 20, 271-339 [0020]

- Chemische Modifikationen. Springer-Verlag, 1990 [0020]
- **G. T. CARTER.** *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1987, 402-404 [0020]
- **A. C. GOUDIE et al.** Doramectin - a potent novel endectozide. *Vet. Parasitol*, 1993, vol. 49, 5-15 [0020]

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de
 - (a) avermectina B_{1a}/B_{1b}, 22,23-di-hidroavermectina B_{1a}/B_{1b}, doramectina ou moxidectina com
 - (b) imidaclopride, Ti 435 ou AKD 1022;
 - (c) eventualmente outras substâncias ativas, bem como diluentes ou substâncias de suportena produção de meios para a administração dérmica das substâncias ativas referidas em a) e b), para o combate a ectoparasitas e endoparasitas num tratamento único.