



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

(21) **PI0619620-9 A2**

(22) Data de Depósito: 04/12/2006
(43) Data da Publicação: 04/10/2011
(RPI 2126)



* B R P I 0 6 1 9 6 2 0 A 2 *

(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/08
A01N 1/00
A61K 31/365
A61K 31/4184

(54) **Título:** COMPOSIÇÃO, USO DA MESMA PARA O TRATAMENTO E CONTROLE DE INFECÇÃO OU INFESTAÇÃO ENDO- E ECTOPARASÍTICA EM UM ANIMAL HOMEOTÉRMICO E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DA COMPOSIÇÃO

(30) **Prioridade Unionista:** 06/12/2005 US 742,724

(73) **Titular(es):** Wyeth

(72) **Inventor(es):** Debora L. Guido, Jacob A. Zupan, Jon C. Hayes

(74) **Procurador(es):** Trench, Rossi e Watanabe

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2006046197 de 04/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/067470 de 14/06/2007

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÃO, USO DA MESMA PARA O TRATAMENTO E CONTROLE DE INFECÇÃO OU INFESTAÇÃO ENDO- E ECTOPARASÍTICA EM UM ANIMAL HOMEOTÉRMICO E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DA COMPOSIÇÃO. A presente invenção apresenta uma composição oral veterinária estável, que compreende um ou mais surfatantes, um solvente miscível em água, opcionalmente um óleo e uma quantidade eficaz de cada um de um composto anti-helmíntico de benzimidazol, como triclabendazol, e uma lactona macrocíclica, como moxidectirina. A dita composição é utilizável para o tratamento e controle de infecção e infestação endo- e ectoparasítica em um animal homeotérmico.

"COMPOSIÇÃO, USO DA MESMA PARA O TRATAMENTO E CONTROLE DE INFECÇÃO OU INFESTAÇÃO ENDO- E ECTOPARASÍTICA EM UM ANIMAL HOMEOTÉRMICO E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DA COMPOSIÇÃO"

5

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Os benzimidazóis são a maior família química usada para tratar doenças endoparasíticas em animais domésticos. Caracterizam-se por um amplo espectro de atividade e uma ampla larga margem de segurança. Seu alto grau de eficácia e baixa toxicidade são freqüentemente buscados na prática agrônômica. Entretanto, são dificilmente solúveis em água e são geralmente administrados por via oral como uma suspensão ou pasta ou por injeção intra-rúmen. Embora a administração oral de benzimidazóis em ruminantes e cavalos seja particularmente eficaz, uma formulação em suspensão ou pasta em geral causa problemas de fabricação, armazenamento e estabilidade. Além disso, freqüentemente é desejável combinar o benzimidazol com uma lactona macrocíclica para ampliar o espectro de parasitas controlados, para incluir ectoparasitas e aqueles endoparasitas que possam ser perdidos pelo benzimidazol. Entretanto, a estabilidade física e

uímica da lactona macrocíclica pode ser comprometida em uma formulação em suspensão ou pasta de rotina.

Conseqüentemente, é um objetivo desta invenção apresentar uma composição veterinária oral eficaz, contendo um benzimidazol e uma lactona macrocíclica, que seja uma solução clara e homogênea estável.

É outro objetivo da invenção apresentar um método para a prevenção, tratamento e controle de infecção ou infestação endo- e ectoparasítica em um animal, particularmente um animal homeotérmico.

Outros objetivos e características da invenção ficarão claros com a descrição detalhada apresentada a seguir.

15

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção apresenta uma composição veterinária oral, não aquosa, estável, que compreende um ou mais surfatantes, um solvente miscível em água, opcionalmente um óleo e uma quantidade eficaz de cada um de um benzimidazol e uma lactona macrocíclica.

20

Também se apresenta um método para o tratamento e controle de infecção e infestação parasítica em um animal homeotérmico e um processo para

a preparação de uma composição parasiticida veterinária oral não aquosa.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Benzimidazóis são usados para tratar doenças
5 endoparasíticas em animais domésticos e se caracterizam por um amplo espectro de atividade e baixa toxicidade. Benzimidazóis de interesse atual incluem tiabendazol, cambendazol, parabendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, oxibendazol, albendazol, sulfóxido de
10 albendazol, tiofanato, febantel, netobimina e triclabendazol. Frequentemente é desejável administrar o composto de benzimidazol em combinação com uma lactona macrocíclica, como milbemicina D, avermectina, ivermectina, abamectina, doramectina, moxidectina ou
15 outra, para aumentar o espectro de parasitas a serem controlados. Benzimidazóis e lactonas macrocíclicas oferecem um controle complementar de parasitas em animais homeotérmicos. Por exemplo, o triclabendazol é ativo contra fascíola, mas não contra nematelmintos ou
20 ectoparasitas, e moxidectina é ativa contra nematelmintos e ectoparasitas, mas é menos ativa contra fascíola.

De maneira ideal, composições veterinárias contendo tanto um benzimidazol, quanto uma lactona

macrocíclica seria estáveis, biodisponíveis e fáceis de administrar. Como os benzimidazóis têm solubilidade muito limitada em água, freqüentemente são formulados como suspensões ou pastas. Entretanto, composições em
5 suspensão e pasta freqüentemente exibem formação de aglomerados e sedimentação, que causam problemas de fabricação, armazenamento e estabilidade. Além disso, para se obter uma biodisponibilidade suficiente, geralmente se requer a micronização do benzimidazol no
10 processo de formulação de uma suspensão ou pasta. Além do mais, formulações em pasta podem reter sua estrutura e são freqüentemente cuspidas pela boca do animal.

Surpreendentemente, descobriu-se agora que um benzimidazol e uma lactona macrocíclica podem ser
15 formulados como uma solução não aquosa, homogênea e clara, adequada para administração oral a um animal homeotérmico. Vantajosamente, a composição da invenção é auto-emulsificável, de modo que o ingrediente ativo de benzimidazol não se precipita no estômago, mas
20 permanece biodisponível. Como o benzimidazol permanece em solução, nenhuma micronização é requerida na preparação da composição da invenção. A composição veterinária oral da invenção compreende um ou mais surfatantes, um solvente miscível em água,

opcionalmente um óleo e uma quantidade eficaz de cada um de um benzimidazol e uma lactona macrocíclica.

Surfatantes adequados para uso na composição da invenção incluem surfatantes não iônicos, como
5 monolaurato de sacarose, monooleato de sorbitano ou polissorbato 80; hidroxiestearato de polietileno glicol 660; polioxil 35 óleo de rícino; PEG-60 óleo de rícino hidrogenado ou outros, ou uma mistura desses, de preferência, ésteres de ácidos graxos de sorbitano,
10 mais preferivelmente monooleato de sorbitano ou polissorbato 80 ou uma mistura desses.

Solventes miscíveis em água adequados para uso na composição da invenção incluem solventes miscíveis em água farmacologicamente aceitáveis, por
15 exemplo, álcoois, como álcool benzílico, etanol, ou outros; glicóis, como polietileno glicol, propileno glicol, glicerina, ou outros, de preferência álcoois ou glicóis, ou uma mistura desses, mais preferivelmente álcool benzílico, etanol, polietileno glicol, propileno
20 glicol, ou uma mistura desses,

Óleos adequados para uso na composição da invenção incluem óleos farmacologicamente aceitáveis, por exemplo, dicaprilato/dicaprato de propileno glicol,

triglicerídeo caprílico/cáprico, ou outros, de preferência dicaprilato/dicaprato de propileno glicol.

Benzimidazóis adequados para uso na composição da invenção incluem tiabendazol, cambendazol, parabendazol, mebendazol, fenbendazol, 5 oxfendazol, oxibendazol, albendazol, sulfóxido de albendazol, tiofanato, febantel, netobimina ou triclabendazol, de preferência triclabendazol.

Lactonas macrocíclicas adequadas para uso na 10 composição da invenção incluem milbemicina D, avermectina, ivermectina, abamectina, doramectina ou moxidectina, de preferência moxidectina.

As quantidades efetivas dos compostos de benzimidazol e lactona macrocíclica podem variar de 15 acordo com a potência dos compostos, o método de aplicação, o animal hospedeiro, o parasita alvo, o grau de infestação e outros. Em geral, quantidades de cerca de 2 - 10% p/v, de preferência 3 - 7% p/v, de um benzimidazol, como triclabendazol, podem ser adequadas, 20 e quantidades de cerca de 0,01 - 2,0% p/v, de preferência 0,05 - 1,0% p/v, mais preferivelmente de cerca de 0,07 - 0,3% p/v, de uma lactona macrocíclica, como moxidectina, podem ser adequadas.

Os surfatantes podem estar presentes na composição da invenção em quantidades de 1,0 - 75,0% p/v, de preferência 2,5 - 60,0% p/v. O óleo pode estar presente em quantidades de cerca de 0 - 70% p/v, de preferência de cerca de 10 - 70% p/v, mais preferivelmente de cerca de 25 - 65% p/v.

Conforme usado no relatório e nas reivindicações, o termo "benzimidazol" designa um composto veterinário da família química do benzimidazol, como tiabendazol, cambendazol, parabendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, oxibendazol, albendazol, sulfóxido de albendazol, tiofanato, febantel, netobimina ou triclabendazol. Conforme usado no relatório e nas reivindicações, o termo "lactona macrocíclica" designa um composto farmacêutico da família de compostos da avermectina ou milbemicina, incluindo avermectinas como ivermectina, abamectina ou doramectina, e milbemicinas, como milbemicina D ou moxidectina.

Conforme aqui usado, o termo "p/p" designa peso/peso, o termo "p/v" designa peso/volume, e o termo "mg/kg" designa miligramas por quilograma de peso corporal.

Vantajosamente, a composição veterinária parasiticida oral estável da invenção proporciona uma fácil administração e biodisponibilidade eficaz dos ingredientes ativos. Portanto, a presente invenção

5 apresenta um método para o tratamento e controle de infecção ou infestação endo- e ectoparasítica em um animal, particularmente um animal homeotérmico, que compreende a administração oral ao dito animal de uma composição que compreenda um ou mais surfatantes, um

10 solvente miscível em água, opcionalmente um óleo e uma quantidade eficaz de cada um de um benzimidazol e uma lactona macrocíclica.

Exemplos de administrações orais adequadas para uso no método da invenção incluem gavagem ou

15 beberagem ou qualquer um dos meios convencionais de aplicação oral de uma composição veterinária líquida, de preferência uma beberagem.

Animais homeotérmicos adequados para tratamento com o método da invenção incluem: suínos,

20 gado bovino, ovelhas, cavalos, cabras, camelos, búfalos da Índia, asnos, gamos, renas ou outros, de preferência, suínos, gado bovino, cavalos ou ovelhas.

Na prática atual, a composição da invenção pode ser administrada em taxas de dose de mg de

ingrediente ativo por kg. de peso corporal do animal hospedeiro. As taxas de dose adequadas para uso no método da invenção variarão dependendo do modo de administração, da espécie e saúde do animal hospedeiro, do parasita alvo, do grau de infecção ou infestação, do habitat de acasalamento, da potência do composto parasiticida adicional, e outros.

A presente invenção também apresenta um processo para a preparação de uma composição parasiticida veterinária oral que compreende: a mistura de um ou mais surfatantes e, opcionalmente, um óleo, para formar uma mistura uniforme; a dissolução de uma lactona macrocíclica na dita mistura, para formar uma solução; e a mistura da dita solução com um benzimidazol e um solvente miscível em água.

Lactonas macrocíclicas adequadas para uso no processo da invenção incluem milbemicina D, avermectina, ivermectina, abamectina, doramectina ou moxidectina, de preferência moxidectina.

Benzimidazóis adequados para uso no processo da invenção incluem tiabendazol, cambendazol, parabendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, oxibendazol, albendazol, sulfóxido de albendazol,

tiofanato, febantel, netobimina ou triclabendazol, de preferência triclabendazol.

Para uma melhor compreensão da invenção, os seguintes exemplos são apresentados abaixo. Esses 5 exemplos são apenas ilustrativos e não devem ser entendidos como limitando de forma alguma o âmbito ou princípios subjacentes da invenção. De fato, várias modificações da invenção, além daquelas aqui mostradas e descritas, ficarão claras para aqueles versados na 10 técnica com os exemplos apresentados abaixo e a descrição precedente. Essas modificações também devem ficar dentro do âmbito das reivindicações anexas.

EXEMPLO 1

Preparação de uma Composição Oral Endo- e 15 Ectoparasiticida

Descrição do Componente	p/v%
moxidectina	0,100
triclabendazol	5,00
PEG-35 óleo de rícino	60,00
dicaprilato/dicaprato de propileno glicol	q.s.*
álcool benzílico	4,00

*quantidade suficiente para se obter um total de 100%
p/v

Método de Preparação

Uma parte do dicaprilato/dicaprato de
5 propileno glicol é misturada com PEG-35 óleo de rícino
até ficar uniforme. A mistura é tratada com álcool
benzílico, seguido por moxidectina, e agitada até
completar a solução. A solução é lentamente tratada com
triclabendazol e misturada até completar a solução. A
10 parte restante do dicaprilato/dicaprato de propileno
glicol é adicionada, e a misturação é continuada até se
obter uma solução homogênea clara.

EXEMPLOS 2 - 4

Preparação de Composições Orais Endo- e
15 Ectoparasiticidas

Usando-se essencialmente o mesmo procedimento
descrito no Exemplo 1 acima, preparam-se as composições
mostradas abaixo.

	Ex. 2	Ex. 3	Ex. 4
Descrição do Componente	p/v%	p/p%	p/p%
moxidectina	0,100	0,100	0,100
triclabendazol	5,00	5,00	5,00
monooleato de sorbitano	5,00	5,00	2,5

PEG-35 óleo de rícino	40,00	--	--
polissorbato 80	--	40,00	30,00
dicaprilato/dicaprato de			
propileno glicol	q.s.*	q.s.*	q.s.*
álcool benzílico	4,00	4,00	4,00

*quantidade suficiente para se obter um total de 100%
p/v

EXEMPLO 5

Preparação de Composições Endo- e
5 Ectoparasiticidas

Descrição do Componente	p/v%
moxidectina	0,100
triclabendazol	5,00
monolaurato de sacarose	10,00
etanol	20,00
PEG 400	q.s.*

*quantidade suficiente para se obter um total de 100%
p/v

Método de Preparação

Monolaurato de sacarose é lentamente
10 adicionado a etanol e misturado até se completar a

solução. A moxidectina é adicionada, e a mistura é agitada até completar a solução. Uma parte do PEG 400 é adicionada, e a mistura é agitada até que a solução fique homogênea, então, triclabendazol é lentamente
5 adicionado, e a agitação é continuada até completar a solução. A parte restante do PEG 400 é adicionada, e a mistura resultante é agitada até se obter uma solução homogênea clara.

EXEMPLO 6

10 Avaliação dos Níveis Plasmáticos das
Composições de Teste

Nesta avaliação, as composições de teste preparadas nos Exemplos 1 - 5 e uma suspensão convencional contendo moxidectina/triclabendazol foram
15 administradas por via oral a ovelhas. Retiraram-se amostras de sangue no decorrer de 29 horas após o tratamento, que foram ensaiadas quanto a metabólitos de triclabendazol e moxidectina. Os níveis sanguíneos dos componentes ensaiados para as composições de teste 1 -
20 5 eram aproximadamente iguais a ou maiores que os níveis da composição em suspensão convencional.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição, **caracterizada** pelo fato de que compreende um ou mais surfatantes, um solvente miscível em água, opcionalmente um óleo e uma
5 quantidade eficaz de cada um de um composto anti-helmíntico de benzimidazol e uma lactona macrocíclica.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o dito benzimidazol é tiabendazol, cambendazol, parabendazol,
10 mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, oxibendazol, albendazol, sulfóxido de albendazol, tiofanato, febantel, netobimina ou triclabendazol.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o dito
15 benzimidazol é triclabendazol.

4. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizada** pelo fato de que a lactona macrocíclica é milbemicina D, avermectina, ivermectina, abamectina, doramectina ou
20 moxidectina.

5. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizada** pelo fato de que a dita lactona macrocíclica é moxidectina.

6. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizada** pelo fato de que o solvente miscível em água é um alquilenol glicol, um polialquilenol glicol ou um álcool ou uma mistura desses.

7. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizada** pelo fato de que o óleo está presente de cerca de 10 a cerca de 70% p/v.

10 8. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizada** pelo fato de que o óleo é dicaprilato/dicaprato de propileno glicol.

15 9. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizada** pelo fato de que o dito surfactante está presente de cerca de 2,5 a cerca de 60,0% p/v.

20 10. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizada** pelo fato de que a quantidade efetiva é de cerca de 2 a cerca de 10% p/v de um benzimidazol e de cerca de 0,01 a cerca de 2,0% p/v de uma lactona macrocíclica.

11. Uso de uma composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o

tratamento e controle de infecção ou infestação endo- e ectoparasítica em um animal homeotérmico.

12. Uso, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado** pelo fato de que a dita composição é administrada como uma gavagem ou beberagem.

13. Uso, de acordo com a reivindicação 11 ou 12, **caracterizado** pelo fato de que o dito animal é selecionado de suínos, gado bovino, cavalos e ovelhas.

14. Processo para a preparação de uma composição de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que compreende: a mistura de um ou mais surfatantes e opcionalmente um óleo, para formar uma mistura uniforme; a dissolução de uma lactona macrocíclica na dita mistura, para formar uma solução; e a mistura da dita solução com um benzimidazol e um solvente miscível em água.

15. Processo, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado** pelo fato de que o dito benzimidazol é triclabendazol.

16. Processo, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado** pelo fato de que a lactona macrocíclica é moxidectina.

20619620-9

RESUMO

"COMPOSIÇÃO, USO DA MESMA PARA O TRATAMENTO E
CONTROLE DE INFECCÃO OU INFESTAÇÃO ENDO- E
ECTOPARASÍTICA EM UM ANIMAL HOMEOTÉRMICO E PROCESSO
5 PARA A PREPARAÇÃO DA COMPOSIÇÃO"

A presente invenção apresenta uma composição
oral veterinária estável, que compreende um ou mais
surfatantes, um solvente miscível em água,
opcionalmente um óleo e uma quantidade eficaz de cada
10 um de um composto anti-helmíntico de benzimidazol, como
triclabendazol, e uma lactona macrocíclica, como
moxidectina. A dita composição é utilizável para o
tratamento e controle de infecção e infestação endo- e
ectoparasítica em um animal homeotérmico.