



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

(21) **PI0611481-4 A2**

(22) Data de Depósito: 19/05/2006
(43) Data da Publicação: 08/09/2010
(RPI 2070)



* B R P I 0 6 1 1 4 8 1 A 2 *

(51) *Int.Cl.:*
A01N 47/34
A01N 25/04
A01N 25/22
A61K 31/175

(54) Título: **COMPOSIÇÃO PARA ADMINISTRAÇÃO TÓPICA; E MÉTODO PARA PREVENÇÃO OU TRATAMENTO DE INFECÇÃO OU INFESTAÇÃO ECTOPARASITÁRIA NUM ANIMAL DE SANGUE QUENTE**

(57) Resumo: Revelam-se composições semi-sólidas compreendendo metaflumizona, um agente de gelificação e um solvente não aquoso. As composições semi-sólidas desta invenção podem ser administradas topicamente aos animais sendo úteis na prevenção ou tratamento, de infestações ectoparasitárias em animais de sangue quente durante períodos de tempo prolongados.

(30) Prioridade Unionista: 24/05/2005 US 60/684,202

(73) Titular(es): WYETH

(72) Inventor(es): DEBORA L. GUIDO, NAHLA FATTOHI, SHOBHAN SABNIS

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2006019301 de 19/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/127406 de 30/11/2006

"COMPOSIÇÃO PARA ADMINISTRAÇÃO TÓPICA; E MÉTODO PARA PREVENÇÃO OU TRATAMENTO DE INFECÇÃO OU INFESTAÇÃO ECTOPARASITÁRIA NUM ANIMAL DE SANGUE QUENTE".

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

5 Ectoparasitas artrópodes que infestam comumente os animais de sangue quente incluem carrapatos, ácaros, piolhos, pulgas, moscas varejeiras, o ectoparasita *Lucilia* sp de ovelhas, insetos mordedores, incluindo "keds" (*Melophagus ovinus*) e larvas de dípteros de migração, tais
10 como *Hypoderma* sp e *Dermatobia* no gado, *Gastrophilus* em cavalos e *Cuterebra* sp. em roedores.

Metaflumizona é útil na prevenção e controle da infestação por ectoparasitas nos animais de sangue quente. A administração tópica deste ativo é um método preferido para
15 administração deste composto.

A fim de proporcionar proteção adequada contra infecções ou infestação em animais de sangue quente, é conveniente utilizar uma formulação semi-sólida tópica com uma carga relativamente alta de metafluzona. Uma formulação
20 como essa tem o efeito de proporcionar uma formulação que é fácil de aplicar, possui bom espalhamento sobre a pele, e evita o escorrimento. Contudo, é, o mais das vezes, difícil de formular tais composições com a estabilidade do ativo, enquanto ao mesmo tempo se mantém as desejáveis caracterís-
25 ticas de uma composição semi-sólida.

A metaflumizona é um dentre vários agentes inseticidas úteis que encontrou aplicação particular no controle de pulgas e carrapatos em animais, particularmente animais

domésticos tais como cães, gatos e cavalos. É particularmente vantajoso o fato de poder proporcionar 4-6 semanas de proteção contra pulgas e carrapatos nos animais domésticos, sendo ainda bastante conveniente formular essas composições de modo que uma aplicação semi-sólida pudesse ser aplicada para proteger o animal em questão, enquanto se evita a possibilidade de ingestão pelo animal e/ou escorrimento e desperdício do ativo. Não obstante, as formulações são difíceis, devido à insolubilidade da metaflumizona em muitos solventes, e de sua instabilidade na presença de álcoois primários.

Constitui um objeto da presente invenção proporcionar uma composição semi-sólida para administração tópica compreendendo uma carga relativamente alta de metafluzona, que irá fornecer proteção contra infestação ectoparasitária durante um período adequado de tempo.

Constitui ainda um objeto da presente invenção proporcionar um método para prevenção ou tratamento de infestação ectoparasitária em animais de sangue quente durante períodos prolongados de tempo.

Constitui um outro objeto desta invenção reduzir ou controlar a proliferação desses insetos em animais de sangue quente durante períodos prolongados de tempo, mediante uma aplicação tópica do ativo, com a formulação sendo branda o suficiente para evitar reações de pele adversas com a administração, embora retendo a capacidade de permanecer na pele e/ou couro do animal durante o tempo que for necessário para proteção.

Esses e outros objetos da presente invenção tornar-se-ão mais evidentes a partir da descrição a seguir e das reivindicações apensas.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção proporcionar composições semi-sólidas para administração tópica compreendendo numa base peso/peso:

de cerca de 5% a cerca de 30% de metaflumizona,

de cerca de 1% a cerca de 15% de um agente de

10 gelificação,

de cerca de 0% a cerca de 8% de um tensoativo,

de cerca de 45% a cerca de 80% de um sistema solvente não aquoso.

15 A presente invenção proporciona ainda um método para prevenção ou tratamento de infecção ou infestação ectoparasitária num animal de sangue quente, cujo método compreende a administração tópica ao animal, de uma quantidade eficaz da composição desta invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

20 De acordo com a presente invenção, as composições semi-sólidas compreendem metaflumizona, um agente de gelificação e um sistema solvente não aquoso. A invenção ainda proporciona um método de prevenção ou tratamento de infecção ou infestação ectoparasitária por ácaros ou

25 artrópodes em animais de sangue quente, mediante aplicação tópica das formulações supracitadas.

Composições semi-sólidas preferidas desta invenção compreende numa base peso/peso:

de cerca de 5% a cerca de 30% de metaflumizona,
de cerca de 1% a cerca de 15% de um agente de
gelificação,

de cerca de 0% a cerca de 8% de um tensoativo,
5 de cerca de 45% a cerca de 80% de um sistema sol-
vente não aquoso.

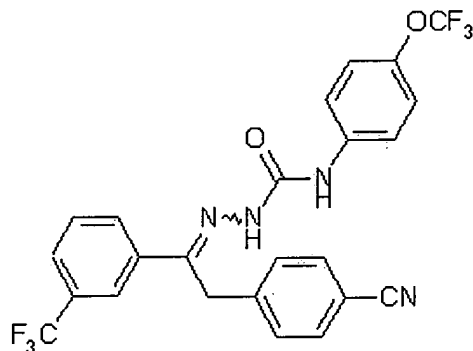
Sistemas solventes não aquosos preferidos são
aqueles em que o sistema solvente compreende pelo menos um,
e preferivelmente mais que um solvente não aquoso.

10 Solventes em grande parte preferidos são tais como
por exemplo, N,N-dietil-m-toluamida (DEET), γ -hexalactona
(gama-hexalactona), dicaprilato/dicaprato de propileno glicol
(comercialmente disponíveis como Miglyol 840), triglicéride
succínico/caprílico/cáprico (comercialmente disponíveis como
15 Miglyol 829) e triglicéride cáprico/caprílico (comercial-
mente disponíveis como Miglyol 812). Uma combinação especi-
almente preferida de solventes compreende uma mistura de
proporção aproximada de 7:1:2 em peso de γ -hexalactona:N,N-
dietil-m-toluamida:Miglyol 840.

20 Embora não desejando estar ligado a qualquer tória
em particular, acredita-se que, o sistema solvente parti-
cular proporciona para uma solução que pode ser facilmente e
eficazmente gelificada usando um agente de gelificação
adequado, e que possa fornecer um meio estável para o ativo
25 metaflumizona, enquanto providencia que este fique retido na
pele/pêlo do animal podendo ser liberada no desejado período
de tempo.

Digno de nota foi a descoberta do fato que as composições semi-sólidas usando este sistema solvente possam também reter cargas relativamente altas de metaflumizona de modo a proporcionar um volume relativamente pequeno da 5 formulação para uso como uma formulação para esfregar, aplicar localmente, espremer ou despejar localmente. Vantajosamente, a velocidade de absorção de metaflumizona de um gel tópica é controlada para se adquirir, tanto, eficácia terapêutica de longa duração, como resistência à remoção 10 elementar da metaflumizona. A duração resultante da eficácia é vantajosa, porque os animais ficam protegidos durante um período de tempo apropriado. A resistência à remoção elementar é essencial, visto a maioria dos animais ficar sujeito aos elementos comuns, como chuva, banho, raios solares, etc, 15 durante o tempo de tratamento e a remoção da metaflumizona resultaria em não eficácia da formulação.

Metaflumizona está descrita na Patente U.S. nº 5.543.573 e no Pedido Publicado U.S. 2004-0122075A1, ambos ora incorporados a título de referência. Quimicamente, meta- 20 flumizona é conhecida como (E Z)-2-[2-(4-cianofenil)-1-[3-(trifluormetil)fenil]etilideno]-N-[4-(trifluormetoxi)fenil hidrazinocarboxamida



Agentes de gelificação adequados para emprego nas composições desta invenção incluem, sem limitação, dióxido de silicone coloidal, etil celulose, metil celulose, copolímeros de éster metacrílico, terpolímero de acetato de vinila carboxilado, copolímero de polivinilpropileno (PVP)/ acetato de vinila.

Tipicamente o agente de gelificação é utilizado na formulação final numa proporção de cerca de 1% a cerca de 15% em peso/peso, com quantidades preferidas estando na faixa de cerca de 2% a cerca de 8%.

Tensoativos adequados são aqueles compatíveis com solventes não aquosos, especialmente tensoativos noniônicos, com polisorbato 80 (monooleato de polioxietileno sorbitan 20) sendo um tensoativo especialmente preferido. Outros tensoativos úteis incluem tensoativo não iônicos tais como hidroxiestearato de polietileno glicol 660, óleo de rícino polioxil 35 ou ésteres semelhantes, (preferivelmente ésteres graxos), e álcoois e ésteres alcoxilados. Dentre estes, são preferidos os álcool graxos alcoxilados e nonilfenil alcoxilados, com álcoois graxos etoxilados, incluindo, em média, menos que 20, mais preferivelmente menos que 15 unidades de óxido de etileno por molécula. Preferivelmente, o tensoativo não iônico é de baixa higroscopicidade de modo que no equilíbrio a 21°C ao ar de 75% de umidade relativa, o tensoativo absorve menos que 25g, mais preferivelmente menos que 20 g de umidade por 100 g do material seco e ao equilíbrio, a 21°C de 32% de umidade relativa, o tensoativo iônico, preferivelmente absorve menos que 10 g, mais

preferivelmente menos que 5 g de umidade por 100 g do material seco.

Proporções preferidas do tensoativo variam desde cerca de 0% a cerca de 8%, com proporções na faixa de cerca de 3 a cerca de 5% sendo especialmente preferidas.

Para a manufatura da composição da presente invenção, a metaflumizona é dissolvida no tensoativo e no sistema solvente, e a seguir o agente de gelificação é adicionado, com agitação. O uso de um sistema a vácuo é preferido, visto este providenciar um gel isento de ar preso.

Uma composição semi-sólida especialmente preferida para administração tópica a animais de sangue quente compreende numa base peso/peso, de cerca de 50% a cerca de 80% de um sistema solvente não aquoso, onde o sistema solvente compreende aproximadamente uma relação 7:1:2 de gama-hexalactona:N,N-dietil-m-toluamida:Miglyol 840.

As composições desta invenção podem ainda compreender outros agentes conhecidos na técnica, tais como um agente anti-sinérese, conservantes, colorantes, antioxidantes e similar. Em geral, esses agentes estariam presentes nas composições numa proporção de até cerca de 10% numa base peso:peso. Agentes anti-sinérese incluem aqueles tais como dióxido de silicone coloidal e etil celulose. Conservantes típicos são tais como metil parabeno, propil parabeno, cloreto de benzalcônio e timerosal, ou misturas destes, que podem ser usados em proporções convencionais. outros ingre-

dientes opcionais também podem ser incorporados, a níveis do conhecimento dos versados na técnica.a

Preferivelmente, as composições da presente invenção são aplicadas de modo a realizar uma dosagem na
5 faixa de 5-10 mg/kg de peso corpóreo.

Quanto administradas tipicamente, as composições da invenção são muito eficazes para prevenir ou tratar infecção e infestação ectoparasitária durante períodos de tempo prolongados, em animais de sangue quente tais como
10 gado, ovelha, cavalos, camelos, veados, porcos, cabras, cães, gatos, pássaros e outros.

De modo a facilitar um melhor entendimento da invenção, os exemplos a seguir, são apresentados, principalmente para fins de ilustração das modalidades
15 específicas da mesma. A invenção não deve estar limitada aos exemplos, exceto se indicado pelas reivindicações.

EXEMPLO 1

PREPARAÇÃO DA COMPOSIÇÃO A SEMI-SÓLIDA DE METAFLUMIZONA

Ingrediente	% peso/peso
Metaflumizona	22,3
Miglyol 840	12,5
Dióxido de silicone coloidal	7,0
Polisorbato 80	4,5
Etil celulose	0,4
Hidroxitolueno butilado (BHT)	0,2
N,N-dietil-m-toluamida (DEET)	6,8
γ -hexalactona	q, s,
Total	100,0

Dissolve-se etil celulose em γ -hexalactona dispersando-se o pó lentamente enquanto se mistura. A esta mistura adiciona-se DEET, e a seguir a metaflumizona é lentamente adicionada com agitação. O BHT e polisorbato 80 soa adicionados para a solução, e misturados para dissolver quaisquer sólidos. A seguir adiciona-se Miglyol 840 com agitação, seguido pelo dióxido de silicone coloidal. Misturação adicional sob vácuo resulta na formação de um gel amarelo, límpido isento de ar preso.

10

EXEMPLO 2PREPARAÇÃO DA COMPOSIÇÃO B SEMI-SÓLIDA DE MET AFLUMIZONA

Ingrediente	% peso/peso
Metaflumizona	23,6
Miglyol 840	12,3
Dióxido de silicone coloidal	31,1
Polisorbato 80	4,4
Etil celulose	0,4
Hidroxitolueno butilado (BHT)	0,2
N,N-dietil-m-toluamida (DEET)	6,6
γ -hexalactona	q, s,
Total	100,0

Usando os ingredientes supra de acordo com o procedimento do Exemplo 1 têm-se a formação de um gel amarelo, límpido, isento de ar preso.

15

EXEMPLO 3PREPARAÇÃO DA COMPOSIÇÃO C SEMI-SÓLIDA DE MET AFLUMIZONA

Ingrediente	% peso/peso
Metaflumizona	23,44
Miglyol 840	9,86

Ingrediente	% peso/peso
Dióxido de silicone coloidal	4,50
Polisorbato 80	4,53
Etil celulose	0,40
Hidroxitolueno butilado (BHT)	0,24
N,N-dietil-m-toluamida (DEET)	13,11
γ -hexalactona	q, s,
Total	100,0

Usando os ingredientes supra de acordo com o procedimento do Exemplo 1, têm-se a formação de um gel amarelado, límpido, isento de ar preso.

EXEMPLO 4

5

TESTES COM CAVALOS

A fim de comparar a duração da eficácia das composições da presente invenção, realizou-se um teste em cavalos. Os cavalos são infestados com moscas e a seguir tratados com a formulação esfregando-se a mesma na cabeça, dorso, e pernas.

De modo específico uma formulação contendo 25% peso/volume de gel de metaflumizona preparado como no Exemplo 1 foi aplicado a uma dose de 5 mg/kg (0,2 mL/10 kg como formulado) e comparado com um spray repelente de moscas comercialmente disponíveis aplicado para cobrir o animal (~300 mL). 24 cavalos foram destinados aleatoriamente a três grupos (controles não tratados - Grupo A, spray de moscas comercial = Grupo B, gel de metaflumizona - Grupo C). Os resultados indicaram, que uma duração maior da atividade foi produzida usando o gel de metaflumizona versus um spray de moscas comercial.

CONTAGEM DE MOSCAS DE CHIFRE EM CAVALOS AOS QUAIS
ADMINISTROU-SE VÁRIAS FORMULAÇÕES DE METAFLOUMIZONA

Contagem das moscas de chifre/cavalos/dia (médias geométricas)									
Grupo	n	-3	-2	1	3	5	7	9	14
A	8	23,0	24,7	7,7	10,9	7,1	3,4	8,9	7,1
B	8	21,2	25,0	1,6	5,8	9,0	7,4	7,7	12,8
			% Eficácia	78,8	47,1	0	0	13,6	0
C	8	30,8	21,9	2,9	10,9	6,3	2,7	6,7	5,1
			% Eficácia	62,7	0	12,2	21,5	24,7	28,0

REIVINDICAÇÕES

1. Composição para administração tópica, **CARACTERIZADA** por compreender numa base peso/peso:

de cerca de 5% a cerca de 30% de metaflumizona,
5 de cerca de 1% a cerca de 15% de um agente de gelificação,
de cerca de 0% a cerca de 8% de um tensoativo,
de cerca de 45% a cerca de 80% de um sistema solvente não aquoso.

10 2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** por compreender de cerca de 5% a cerca de 20% do composto metaflumizona.

15 3. Composição, de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, **CARACTERIZADA** por compreender de cerca de 2% a 15% do agente de gelificação.

20 4. Composição, de acordo com quaisquer reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADA** pelo agente de gelificação ser selecionado do grupo consistindo de dióxido de silicone coloidal, etil celulose, metil celulose, copolímeros de ésteres metacrílicos, terpolímero de acetato de vinila carboxilado, copolímeros de PVP/acetato de vinila ou um polímero solúvel solvente não aquoso.

25 5. Composição, de acordo com quaisquer reivindicações 1 a 4, **CARACTERIZADA** pelo tensoativo ser um tensoativo não iônico.

6. Composição, de acordo com quaisquer reivindicações 1 a 4, **CARACTERIZADA** pelo tensoativo ser monooleato de polioxietileno sorbitan 20.

7. Composição, de acordo com quaisquer reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADA** pela proporção do tensoativo ser de cerca de 3% a cerca de 5%.

5 8. Composição, de acordo com quaisquer reivindicações 1 a 7, **CARACTERIZADA** pelo sistema solvente compreender uma mistura de relação de aproximadamente 7:1:2 em peso de γ -hexalactona:N,Ndietil-m-toluamida:Miglyol 840.

10 9. Composição, de acordo com quaisquer reivindicações 1 a 8, **CARACTERIZADA** por conter adicionalmente, de cerca de 8% em peso de um ou mais conservantes, colorantes, antioxidantes ou estabilizantes.

10. Composição, de acordo com quaisquer reivindicações 1 a 9, **CARACTERIZADA** por incluir adicionalmente um agente anti-sinérese.

15 11. Método para prevenção ou tratamento de infecção ou infestação ectoparasitária num animal de sangue quente, **CARACTERIZADO** por compreender a administração tópica ao animal de uma quantidade ectoparasiticida eficaz de uma composição de acordo com quaisquer reivindicações 1 a 10.

20 12. Método, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo animal ser selecionado do grupo consistindo de uma vaca, uma ovelha, um cavalo, um camelo, um veado, um porco, uma cabra, um cão, um gato e um pássaro.

RESUMO

"COMPOSIÇÃO PARA ADMINISTRAÇÃO TÓPICA; E MÉTODO PARA PREVENÇÃO OU TRATAMENTO DE INFECÇÃO OU INFESTAÇÃO ECTOPARASITÁRIA NUM ANIMAL DE SANGUE QUENTE".

5 Revelam-se composições semi-sólidas compreendendo metaflumizona, um agente de gelificação e um solvente não aquoso. As composições semi-sólidas desta invenção podem ser administradas topicamente aos animais sendo úteis na prevenção ou tratamento, de infestações ectoparasitárias em
10 animais de sangue quente durante períodos de tempo prolongados.