



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(21) BR 102019023313-3 A2**



**(22) Data do Depósito: 06/11/2019**

**(43) Data da Publicação Nacional: 18/05/2021**

---

**(54) Título:** FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS À BASE DE IVERMECTINA, DOXICICLINA E ALBENDAZOL PARA TRATAMENTO DA FILARIOSE

**(51) Int. Cl.:** A61K 31/7048; A61P 33/00; A61P 33/10; C07C 233/00; A61K 31/4184; (...).

**(52) CPC:** A61K 31/7048; A61P 33/00; A61P 33/10; C07C 233/00; A61K 31/4184; (...).

**(71) Depositante(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO; UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO.

**(72) Inventor(es):** PEDRO JOSÉ ROLIM NETO; ROSALI MARIA FERREIRA DA SILVA; LARISSA ARAÚJO ROLIM; PAULO CÉSAR DANTAS DA SILVA; KAROLYNNE RODRIGUES DE MELO; CAMILA GOMES DE MELO; EMERSON DE OLIVEIRA SILVA; ILKA DO NASCIMENTO GOMES BARBOSA; ANDRÉA LUCIANA DA SILVA; LUCAS AMADEU GONZAGA DA COSTA.

**(57) Resumo:** FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS À BASE DE IVERMECTINA, DOXICICLINA E ALBENDAZOL PARA TRATAMENTO DA FILARIOSE. A presente patente de invenção refere-se ao desenvolvimento tecnológico de comprimidos em associação dose fixa à base de ivermectina, doxiciclina e albendazol para tratamento da filariose. Esta formulação contém como excipientes: Lactose, Amido Glicolato de Sódio, Croscarmelose Sódica, Lauril Sulfato de Sódio, Crospovidona, Polivinilpirrolidona K-30, Amido Pré-gelatinizado, Hidropropilmetilcelulose, Dióxido de Silício Coloidal, Estearato de magnésio. Para obtenção dos comprimidos, foi utilizada o método de granulação por via úmida, apresentando boa solubilidade e estabilidade. Trata-se de uma formulação inovadora, eficiente e de baixo custo, destinada à complementar terapias medicamentosas para filariose.

## **FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS À BASE DE IVERMECTINA, DOXICICLINA E ALBENDAZOL PARA TRATAMENTO DA FILARIOSE**

01. A presente invenção refere-se as formas farmacêuticas sólidas à base de Ivermectina, Doxíciclina e Albendazol para tratamento da filariose.

02. A Ivermectina trata-se de uma macromolécula, semissintética derivada do grupo das avermectinas que contem em sua estrutura química uma lactona macrocíclica. É um fármaco utilizado em inúmeras infecções helmínticas além da filariose. Em seres humanos a ivermectina é usada apenas por via oral.

03. A doxiciclina apresenta-se de três formas diferentes: monohidratada, cloridrato e hiclato. Esta última é mais utilizada por apresentar uma maior biodisponibilidade, haja vista, que a sua absorção ocorre na porção do intestino delgado. É um antibiótico bacteriostático de amplo espectro de ação que atua na inibição da síntese de proteínas bacteriana através de sua ligação ao ribossomo bacteriano 30S.

04. O albendazol é um carbamato de benzimidazol com amplo espectro de ação no tratamento de ascaridíase, enterobíase, tricocefalíase e ancilostomíase, entre os nematóides, sendo utilizado como fármaco de escolha no tratamento da cisticercose. Após a administração por via oral, apresenta baixa absorção, menos de 5%. A maior parte de sua ação antihelmíntica é na luz intestinal.

05. As opções terapêuticas disponíveis atualmente para as doenças tropicais negligenciadas (DTN) são muito limitadas, insuficientes e apresentam uma série de problemas, como baixa eficácia, elevada toxicidade e a emergência de cepas resistentes.

06. O Brasil fez a opção de realizar o tratamento para a filariose com uma única droga e não utilizar associações de medicamentos. Infelizmente, o poder adulticida da droga utilizada não é 100% e estima-se que cerca de 50 a 60% dos vermes adultos são refratários ao tratamento. Assim, a cura parasitológica de um dado indivíduo está na dependência da sensibilidade dos vermes à droga, o que induz a uma resposta farmacológica variável em cada indivíduo.

07. Foi realizado os estudos de compatibilidade do tipo fármaco-fármaco e fármacoexcipiente entre a ivermectina, a doxiciclina e o albendazol com adjuvantes tecnológicos e desenvolvido uma formulação na forma de comprimidos em associação dose fixa para tratamento de filariase.

08. Optou-se por desenvolver uma formulação de associação dose fixa com a finalidade de reduzir os efeitos colaterais, contribuindo assim, para uma melhor adesão ao tratamento e posterior aumento da qualidade de vida do usuário.

09. A presente invenção descreve desde a caracterização dos insumos farmacêuticos ativos, bem como os excipientes empregados, até a obtenção da forma farmacêutica e suas caracterizações. A ivermectina, matéria-prima, foi obtido do fornecedor Valdequímica, (São Paulo, Brasil), lote 1578, teor 98,0% declarado pelo fabricante. O hclato de doxiciclina, matéria-prima, foi obtido do fornecedor Galena Química e Farmacêutica (São Paulo, Brasil), lote 89845, teor 99,0%, declarado pelo fabricante. O Albendazol, matéria-prima, foi obtido do fornecedor Valdequímica (São Paulo, Brasil), lote 15845, teor 99,0%, declarado pelo fabricante.

10. Com objetivo de avaliar as possíveis interações entre os IFAs e os excipientes farmacêuticos selecionados, foram preparadas diferentes proporções de misturas físicas. As formas farmacêuticas sólidas foram obtidas pela técnica de compressão utilizado a metodologia de granulação por via úmida.

11. Realizou-se o desenvolvimento e validação de um método analítico, além de realizar de um estudo preliminar de estabilidade por análise térmica dos insumos farmacêuticos ativos e dos excipientes.

12. Os comprimidos foram produzidos seguindo-se planejamento fatorial 3<sup>2</sup>, utilizando albendazol, ivermectina, doxiciclina, diluente, desintegrante, aglutinante, surfactante, agregante, deslizante e lubrificante. Foram manipulados lotes contendo massas entre 46-48% de Albendazol, 0,5-1,5% de Ivermectina, 22-24% de Doxiciclina, 4-11% de Lactose, 4-6 % de Amido Glicolato de Sódio, 4-6 % de Croscarmelose Sódica, 1-3% de Lauril Sulfato de Sódio, 1-3% de Crospovidona, 1-3% de Polivinilpirrolidona K-30, 1-3% de Hidropropilmetilcelulose, Hidropropilcelulose, 1-3% de Dioxido de Silício Coloidal e 1-3% de Estearato de magnésio. O processo foi realizado utilizando a técnica de compressão e o método de granulação por via úmida. Por fim, os comprimidos obtidos foram armazenados em recipiente hermeticamente fechado.

13. Os testes de controle de qualidade dos comprimidos não houveram variações significativas, ficando de acordo com os parâmetros estabelecidos pela farmacopeia. O peso médio foi de 0,852-0,869g, dureza foi de 6-9kgf/cm<sup>3</sup>, desintegração foi inferior a 30 minutos, doseamento para albendazol, doxiciclina e ivermectina foi de 96-98%, 99-100%, 93-97%, respectivamente, e a avaliação do perfil de dissolução foi superior a 80% no tempo de 30 minutos.

14. Os parâmetros verificados para o método analítico avaliado para a quantificação e doseamento dos insumos farmacêuticos garantiram que ele é robusto, exato, preciso e específico para a quantificação da forma farmacêutica contendo a associação de ivermectina, doxiciclina e albendazol, apresentando-se, portanto, validado conforme a RDC 166/2017.

15. As formas farmacêuticas desenvolvidas se apresentaram dentro dos critérios esperados, podendo inferir que ao final do estudo foi desenvolvido uma forma farmacêutica do tipo associação dose fixa, inovadora no tratamento de filariose com a incorporação de três agentes terapêuticos através de processos substancialmente aprimorados com intuito de atender melhor às necessidades dos usuários portadores desta patologia em relação ao regime terapêutico.

## REIVINDICAÇÕES

**1. FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS À BASE DE IVERMECTINA, DOXICICLINA E ALBENDAZOL PARA TRATAMENTO DA FILARIOSE** caracterizado por conter como insumo farmacêutico ativo a ivermectina, doxiciclina e albendazol.

**2. FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS À BASE DE IVERMECTINA, DOXICICLINA E ALBENDAZOL PARA TRATAMENTO DA FILARIOSE** de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por apresentar como uma formulação dose fixa combinada.

**3. FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS À BASE DE IVERMECTINA, DOXICICLINA E ALBENDAZOL PARA TRATAMENTO DA FILARIOSE** de acordo com a reivindicação 1 e 2, caracterizado por apresentarem uma forma arredondada, superfície lisa e biconvexa, com bordas retas e sem gravação além de um aspecto brilhante

**4. FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS À BASE DE IVERMECTINA, DOXICICLINA E ALBENDAZOL PARA TRATAMENTO DA FILARIOSE** de acordo com a reivindicação 1 e 2, caracterizado por apresentar indicações de sua utilização como alternativa terapêutica no tratamento da filariose.

**5. FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS À BASE DE IVERMECTINA, DOXICICLINA E ALBENDAZOL PARA TRATAMENTO DA FILARIOSE** de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado por ser administrado por via oral.

**6. FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS À BASE DE IVERMECTINA, DOXICICLINA E ALBENDAZOL PARA TRATAMENTO DA FILARIOSE** de acordo com as reivindicações 1, 2, 3 e 4, caracterizado por reduzir os efeitos colaterais e aumentar a adesão ao tratamento contribuindo assim para uma melhor adesão ao tratamento e posterior aumento da qualidade de vida do usuário.

**7. FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS À BASE DE IVERMECTINA, DOXICICLINA E ALBENDAZOL PARA TRATAMENTO DA FILARIOSE** de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4 e 5, caracterizado por utilizar a compressão dos grânulos obtidos por via úmida da associação dos insumos farmacêuticos ativos e excipientes pré-selecionados.

**8. FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS À BASE DE IVERMECTINA, DOXICICLINA E ALBENDAZOL PARA TRATAMENTO DA FILARIOSE** de acordo com as reivindicações 1 e 6, caracterizado por possuir compatibilidade fármaco-excipiente e a sua estabilidade com os componentes da formulação.

**9. FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS À BASE DE IVERMECTINA, DOXICICLINA E ALBENDAZOL PARA TRATAMENTO DA FILARIOSE** de acordo com as reivindicações 1, caracterizado por apresentar condições adequadas de controle de qualidade e acondicionamento em recipientes ou invólucros que mantenham as características iniciais do produto.

**10. FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS À BASE DE IVERMECTINA, DOXICICLINA E ALBENDAZOL PARA TRATAMENTO DA FILARIOSE** de acordo com a reivindicação 4 e 5, forma farmacêutica sólida do tipo comprimido é a primeira escolha por apresentar maior estabilidade, maior precisão da concentração e fármacos, fácil manuseio, alta produtividade e baixo custo.

**11. FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS À BASE DE IVERMECTINA, DOXICICLINA E ALBENDAZOL PARA TRATAMENTO DA FILARIOSE** de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por poder diminuir os erros de medicação e aumentar adesão ao tratamento.

**RESUMO****FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS À BASE DE IVERMECTINA, DOXICICLINA E ALBENDAZOL PARA TRATAMENTO DA FILARIOSE**

A presente patente de invenção refere-se ao desenvolvimento tecnológico de comprimidos em associação dose fixa à base de ivermectina, doxiciclina e albendazol para tratamento da filariose. Esta formulação contém como excipientes: Lactose, Amido Glicolato de Sódio, Croscarmelose Sódica, Lauril Sulfato de Sódio, Crospovidona, Polivinilpirrolidona K-30, Amido Pré-gelatinizado, Hidropropilmetilcelulose, Dioxido de Silício Coloidal, Estearato de magnésio. Para obtenção dos comprimidos, foi utilizada o método de granulação por via úmida, apresentando boa solubilidade e estabilidade. Trata-se de uma formulação inovadora, eficiente e de baixo custo, destinada à complementar terapias medicamentosas para filariose.