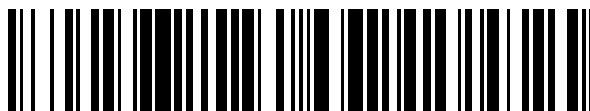


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 923**

51 Int. Cl.:
A01N 25/34 (2006.01) **A01N 47/22** (2006.01)
A01N 47/22 (2006.01) **A01N 25/34** (2006.01)
A01N 53/00 (2006.01)
A01N 51/00 (2006.01)
A01N 53/00 (2006.01)
A01N 51/00 (2006.01)
A01N 47/22 (2006.01)
A01N 25/34 (2006.01)
A01N 51/00 (2006.01)
A01N 25/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05758033 .4**
- 96 Fecha de presentación: **16.06.2005**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1763301**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.03.2007**

54 Título: **CUERPOS MOLDEADOS SÓLIDOS QUE CONTIENEN PRINCIPIOS ACTIVOS PARA USO EXTERNO CONTRA PARÁSITOS EN ANIMALES.**

30 Prioridad:
29.06.2004 DE 102004031325

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.02.2012

73 Titular/es:
**Bayer Animal Health GmbH
51368 Leverkusen, DE**

72 Inventor/es:
**SIRINYAN, Kirkor y
LÖHR, Reinhold**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 374 923 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Cuerpos moldeados sólidos que contienen principios activos para uso externo contra parásitos en animales

La presente invención se refiere a cuerpos moldeados que contienen principios activos para uso externo contra parásitos en animales.

5 Se conocen desde hace tiempo cuerpos moldeados que contienen principios activos para combatir parásitos en animales. En los documentos WO 2002/78443, EP-A 539295, EP-A 763325, EP-A 1289363, EP-A 211207, EPA 124404, EP-A 979605, FR 2729833, US 5620696, EP-A 576267, EP-A 569791, EP-A 542078, EP-A 470467, EP-A 251472, EP-A 50782, US 5858387 y EP-A 542080, por ejemplo, se describen cuerpos moldeados de este tipo. La desventaja de los procedimientos y mezclas descritos hasta la fecha para la fabricación de cuerpos moldeados que
10 contienen principios activos se basa en que en el uso de matrices poliolefinicas o de resina vinilica convencionales se precisa añadir adicionalmente ésteres de ácido ftálico tales como ftalato de dimetilo y ftalato de dioctilo (véanse, por ejemplo, los documentos WO 01/787065, EP-A-0 211 207 y EP-A-0 569 791). Los ftalatos que se usan para ello, que pueden usarse desde un punto de vista tecnológico, se sabe que toxicológicamente no son totalmente inocuos. Con un manejo inadecuado pueden ser causantes de riesgos en la fabricación de los cuerpos moldeados y en su
15 uso, además existe peligro de contaminación ambiental.

Por lo tanto, es deseable reemplazar los ftalatos mencionados por aditivos menos tóxicos tolerantes con el medio ambiente. Preferentemente, estos aditivos nuevos deben aumentar la migración de los principios activos de la matriz polimérica y, con ello, mejorar la actividad (actividad residual y de choque) de los cuerpos moldeados sin influir negativamente en las buenas propiedades fisicoquímicas de la matriz polimérica.

20 Sorprendentemente se ha descubierto que este objetivo puede lograrse por medio de determinados ésteres de ácidos grasos de alcoholes polihidroxílicos (por ejemplo, diglicéridos y triglicéridos o ésteres de propilenglicol).

Debido a su estructura fisicoquímica dichos ésteres de ácidos grasos son compuestos polares, mientras que las poliolefinas y resinas vinilicas mencionadas son materiales sintéticos relativamente no polares. El experto espera que los compuestos polares y los materiales sintéticos no polares sean incompatibles. Dichas combinaciones
25 provocan en muchos casos una sedimentación/separación de fases, lo que a su vez provoca un empeoramiento considerable de las propiedades fisicoquímicas de la matriz polimérica, tal como módulo E, ductilidad, alargamiento de tracción, extracción de la masa moldeada correspondiente, y una migración espontánea de principios activos desde la matriz de material sintético y, con ello, un empeoramiento considerable de la actividad a largo plazo. Por lo tanto, fue sorprendente que el uso de los ésteres polares de ácidos grasos de alcoholes polihidroxílicos mencionados no influyera negativamente ni en las propiedades fisicoquímicas ni en la actividad a largo plazo de los
30 cuerpos moldeados. En muchos casos se ha observado incluso, en contra de la opinión de los expertos, una mejora en la procesabilidad y en la actividad a largo plazo.

La invención se refiere a:

35 cuerpos moldeados sólidos para uso externo contra parásitos en animales a base de una matriz poliolefinica, que contienen

- un triglicérido de ácido caprílico/cáprico y/o dicaprilato/dicaprato de propilenglicol,

- uno o varios principios activos,

- y dado el caso otros coadyuvantes y aditivos.

40 Estos ésteres de glicerina o de propilenglicol del ácido caprílico/cáprico presentan un intervalo de viscosidad (20 °C) de 5 a 40, preferentemente de 8 a 35, de modo particularmente preferente de 9 a 13, mPa.s. Estos ésteres están disponibles con la denominación comercial Miglyol 840 (octanoato decanoato de propilenglicol, N° CAS 68583-51-7) y Miglyol 812 (triglicérido de ácido caprílico-cáprico N° CAS 73398-61-5) de la empresa Sasol Germany GmbH/Witten.

45 Los cuerpos moldeados según la invención contienen el éster de ácido graso en proporciones del 1 al 25 % en peso, preferentemente del 5 al 17,5 % en peso, de modo particularmente preferente del 5 al 12,5 % en peso (respecto a la masa de mezcla total correspondiente).

50 En el caso de los cuerpos moldeados sólidos según la invención se trata, por ejemplo, de collares, colgantes para collares (medallones), marcas para las orejas, brazaletes para fijar en las extremidades o partes corporales, tiras y láminas adhesivas o láminas desprendibles. Son particularmente preferentes los medallones y, en particular, los collares.

Como sustancia soporte o base para el cuerpo moldeado se consideran poliolefinas y elastómeros termoplásticos y termoplásticos flexibles. Como tales se pueden mencionar resinas polivinilicas, EPDM (terpolímero de etileno/propileno/dieno), polietileno (por ejemplo HDPE o LLDPE), polipropileno, que sean lo suficientemente compatibles con los principios activos mencionados anteriormente.

Los polímeros deben tener la resistencia mecánica y la flexibilidad suficiente para no agrietarse o no volverse quebradizos. Deben tener la durabilidad suficiente para ser estables frente a un desgaste normal. Además, los polímeros deben permitir una migración suficiente del principio activo a la superficie del cuerpo moldeado.

5 A las resinas polivinílicas pertenecen polihalogenuros de vinilo tales como policloruro de vinilo, poli(cloruro de vinilo-acetato de vinilo) y polifluoruro de vinilo, polivinilbencenos tales como poliestireno y poliviniltolueno.

10 Otros plásticos adecuados como matriz de los cuerpos moldeados según la invención son elastómeros termoplásticos. Estos son materiales que contienen las fases elastoméricas en polímeros procesados termoplásticamente bien mezcladas físicamente o unidas químicamente. Se diferencian mezclas de polímeros en las que las fases elastoméricas son componentes de la estructura polimérica. Debido a la construcción del elastómero termoplástico existen regiones duras y blandas unas junto a otras. Las regiones duras forman, a este respecto, una estructura de red cristalina o una fase continua cuyos espacios intermedios están rellenos con segmentos elastoméricos. Debido a esta estructura, estos materiales tienen propiedades similares al caucho. En este contexto pueden indicarse poliolefinas termoplásticas (TPO) y copolímeros de bloque de estireno (véase, por ejemplo, el documento EP 542078).

15 Son preferentes según la invención el policloruro de vinilo, polipropileno, polietileno y EPDM, es muy particularmente preferente el policloruro de vinilo.

20 Para la fabricación de cuerpos moldeados a base de poliolefinas, en particular de resinas de polivinilo pueden usarse en casos especiales, adicionalmente, plastificantes que se usan de modo conocido para plastificar resinas vinílicas sólidas. El plastificante que se va a usar depende de la resina y de su compatibilidad con el plastificante. Plastificantes adicionales adecuados son, por ejemplo, ésteres de ácido fosfórico, ésteres de ácido adípico tales como, por ejemplo, adipato de diisobutilo y de n-butilo. Pueden usarse también otros ésteres tales como los ésteres de ácido azelaico, ácido maleico, ácido ricinoleico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido oleico, ácido sebácico, ácido esteárico y ácido trimelítico y poliésteres lineares complejos, plastificantes poliméricos y aceites de soja epoxidados.

25 Los plastificantes adicionales se usan dado el caso en cantidades de aproximadamente el 5 al 50 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 15 al 45 % en peso, de la composición total.

En los cuerpos moldeados pueden estar incluidos, además, otros componentes habituales tales como estabilizantes, lubricantes, agentes de desmoldeo, cargas y materiales colorantes; generalmente no se ven modificadas esencialmente, mediante los mismos, las propiedades básicas de la composición.

30 Los estabilizantes adecuados son antioxidantes y agentes que protegen el collar de la radiación ultravioleta y de una degradación no deseada durante el procesamiento, tal como la extrusión. Algunos estabilizantes tales como aceites de soja epoxidados sirven además como plastificantes secundarios.

35 Como lubricantes pueden usarse, por ejemplo, estearatos, ácido esteárico y polietilenos con peso molecular reducido. Estos componentes se usan habitualmente en una concentración de hasta aproximadamente el 5 % en peso de la composición total.

En la fabricación de los cuerpos moldeados se mezclan preferentemente los distintos componentes según procedimientos conocidos y se moldean por compresión según procedimientos de extrusión o moldeo por inyección conocidos.

40 La elección del procedimiento de procesamiento para la fabricación de cuerpos moldeados depende de modo básico, técnicamente, de las propiedades reológicas del material soporte polimérico y de la forma del cuerpo moldeado deseado. Los procedimientos de procesamiento pueden ajustarse según la tecnología de procesamiento o según el tipo de moldeo. En el caso de la tecnología de procedimiento pueden clasificarse los procedimientos según los estados reológicos que se llevan a cabo en ellos. Con ello, se consideran para materiales soporte poliméricos vertido en molde, compresión, moldeo por inyección y aplicación en superficie y para polímeros elastoviscosos moldeo por inyección, extrusión, procesamiento mediante calandrias, procesamiento mediante rodillos y dado el caso amasado. Según el tipo de moldeo clasificado, se pueden fabricar los cuerpos moldeados según la invención mediante vertido en molde, inmersión, compresión, moldeo por inyección, extrusión, procesamiento mediante calandrias, troquelado, plegado, conformación por embutición profunda, etc. También se considera un recubrimiento de soportes básicos sólidos.

50 Estos procedimientos de procesamiento son conocidos por sí mismos y no precisan de ninguna aclaración detallada. En principio las explicaciones realizadas anteriormente tienen validez para otros polímeros, por ejemplo para resinas polivinílicas.

55 Los cuerpos moldeados sólidos según la invención son adecuados por una toxicidad aceptable para animales de sangre caliente para combatir parásitos que se presentan en la cría y reproducción de animales en el caso de animales domésticos y útiles, así como en animales de zoológico, de laboratorio, de ensayo y mascotas. Son activos

contra especies normalmente sensibles y resistentes y contra todos los estadios de desarrollo o contra estadios de desarrollo individuales de los animales mencionados.

Los parásitos son particularmente artrópodos. Preferentemente las formulaciones sólidas según la invención se usan para combatir ectoparásitos.

- 5 A los ectoparásitos mencionados anteriormente pertenecen: garrapatas duras y blandas, aradores de la sarna, trombídidos, moscas (picadoras y chupadoras), larvas parásitas de moscas, piojos, liendres del cabello, liendres de las plumas, garrapatas y pulgas. Pertenecen a estos parásitos:

Del orden de los anopluros, por ejemplo, *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp., *Pediculus* spp., *Phtirus* spp., *Solenopotes* spp..

- 10 Del orden de los malófagos y los subórdenes *Amblycerina*, así como *Ischnocera*, por ejemplo, *Trimenopon* spp., *Menopon* spp., *Trinoton* spp., *Bovicola* spp., *Werneckiella* spp., *Lepikentron* spp., *Trichodectes* spp., *Felicola* spp.
Del orden de los dípteros y los subórdenes *Nematocera* y *Brachycera*, por ejemplo, *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Culex* spp., *Simulium* spp., *Eusimulium* spp., *Phlebotomus* spp., *Lutzomyia* spp., *Culicoides* spp., *Chrysops* spp., *Hybomitra* spp., *Atylotus* spp., *Tabanus* spp., *Haematopota* spp., *Philipomyia* spp., *Braula* spp., *Musca* spp.,
15 *Hydrotaea* spp., *Stomoxys* spp., *Haematobia* spp., *Morellia* spp., *Fannia* spp., *Glossina* spp., *Calliphora* spp., *Lucilia* spp., *Chrysomyia* spp., *Wohlfahrtia* spp., *Sarcophaga* spp., *Oestrus* spp., *Hypoderma* spp., *Gasterophilus* spp., *Hippobosca* spp., *Lipoptena* spp., *Melophagus* spp..

Del orden de los Siphonapterida, por ejemplo, *Pulex* spp., *Ctenocephalides* spp., *Xenopsylla* spp., *Ceratophyllus* spp.

Del orden de los heterópteros, por ejemplo, *Cimex* spp., *Triatoma* spp., *Rhodnius* spp., *Panstrongylus* spp.

- 20 Del orden de los blatáridos, por ejemplo, *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*, *Blattella germanica*, *Supella* spp..

De la subclase de los ácaros (*Acarina*) y de los órdenes *Meta-* y *Mesostigmata*, por ejemplo *Argas* spp., *Ornithodoros* spp., *Otobius* spp., *Ixodes* spp., *Ixodes Holocycclus*, *Amblyomma* spp., *Boophilus* spp., *Dermacentor* spp., *Haemophysalis* spp., *Hyalomma* spp., *Rhipicephalus* spp., *Dermanyssus* spp., *Raillietia* spp., *Pneumonyssus* spp., *Sternostoma* spp., *Varroa* spp..

- 25 Del orden de los actinédidos (*Prostigmata*) y acarididos (*Astigmata*) por ejemplo *Acarapis* spp., *Cheyletiella* spp., *Ornithocheyletia* spp., *Myobia* spp., *Psorergates* spp., *Demodex* spp., *Trombicula* spp., *Listrophorus* spp., *Acarus* spp., *Tyrophagus* spp., *Caloglyphus* spp., *Hypodectes* spp., *Pterolichus* spp., *Psoroptes* spp., *Chorioptes* spp., *Otodectes* spp., *Sarcoptes* spp., *Notoedres* spp., *Knemidocoptes* spp., *Cytodites* spp., *Laminosioptes* spp..

- 30 Los cuerpos moldeados son adecuados, en general, para combatir parásitos en la mayor parte de especies animales, preferentemente en animales de sangre caliente, en particular en mamíferos. A los animales útiles o de cría pertenecen mamíferos tales como, por ejemplo, ganado vacuno, caballos, ovejas, cerdos, cabras, camellos, búfalos de agua, burros, conejos, gamos, renos, animales de peletería tales como, por ejemplo, visones, chinchillas, mapaches, aves tales como, por ejemplo, gallinas, gansos, pavos, patos.

- 35 A los animales de laboratorio y de ensayo pertenecen el ganado vacuno, ratones, ratas, cobayas, hámsteres dorados, perros y gatos.

A las mascotas pertenecen caballos, perros, gatos, ratones, ratas, cobayas, hámsteres dorados, liebres y conejos.

Los agentes según la invención son adecuados en particular para el tratamiento del ganado vacuno, perros y gatos, y concretamente preferentemente para combatir garrapatas y pulgas.

El uso puede realizarse tanto profiláctica como también terapéuticamente.

- 40 Los cuerpos moldeados contienen habitualmente el principio activo en concentraciones, en cada caso, del 0,1 al 30 % en peso, preferentemente del 1 al 20 % en peso, de modo particularmente preferente del 2 al 15,0 % en peso, respecto a la masa total de la formulación sólida.

- 45 Los cuerpos moldeados contienen habitualmente combinaciones de principios activos en concentraciones totales del 1 al 35 % en peso, preferentemente del 2 al 25 % en peso, de modo particularmente preferente del 2,5 al 17,5 % en peso, respecto a la masa total de la formulación sólida.

- 50 Los cuerpos moldeados sólidos nuevos pueden contener principios activos tales como insecticidas, acaricidas, atrayentes, esterilizantes, bactericidas, nematocidas, fungicidas, etc. Entre los insecticidas, acaricidas e inhibidores del crecimiento se incluyen, por ejemplo, ésteres de ácido fosfórico, carbamatos, ésteres de ácidos carboxílicos, piretroides sintéticos o naturales, neonicotinoides (también denominados cloronicotinoides; a ellos pertenecen, por ejemplo compuestos de cloropiridina, clorotiazol y tetrahidrofurano), piroximatatos, feniléteres, fenilureas, sustancias preparadas mediante microorganismos, entre otros.

Principios activos y principios activos adicionales son, por ejemplo, los siguientes:

ES 2 374 923 T3

Insecticidas / acaricidas / nematocidas / inhibidores del crecimiento:

abamectina, acefato, acetamiprid, acrinatrina, alanicarb, aldicarb, aldoxicarb, alfacipermetrina, alfametrina, amitraz, avermectina, AZ 60541, azadiractina, azametifos, azinfos A, azinfos M, azociclotina,

5 Bacillus popilliae, Bacillus sphaericus, Bacillus subtilis, Bacillus thuringiensis, baculovirus, Beauveria bassiana, Beauveria tenella, bendiocarb, benfuracarb, bensultap, benzoximato, betaciflutrina, bifenazato, bifentrina, bioetanometrina, biopermetrina, BPMC, bromofos A, bufencarb, buprofezina, butatiofos, butocarboxim, butilpiridabeno,

cadusafos, carbarilo, carbofurano, carbofenotion, carbosulfan, cartap, cloetocarb, cloretoxifos, clorfenapir,

10 clorfenvinfos, clorfluazuron, clormefos, clorpirifos, clorpirifos M, clovaportrina, cis-resmetrina, cispermetrina, clocitrina, cloetocarb, clofentezina, cianofos, cicloprenop, cicloprotrina, ciflutrina, cihalotrina, cihexatina, cipermetrina, ciromazina,

deltametrina, demeton M, demeton S, demeton-S-metio, diafentiuron, diazinon, diclorvos, diflubenzuron, dimetoato, dimetilvinfos, diofenolan, disulfoton, docusato de sodio, dofenapin,

15 eflusilanato, emamectina, empenetrina, endosulfan, Entomopftthora spp., eprinomectina, esfenvalerato, etiofencarb, etion, etoprofos, etofenprox, etoxazol, etrimfos,

fenamifos, fenazaquina, óxido de fenbutatina, fenitrotion, fenotiocarb, fenoxacrim, fenoxicarb, fenpropatrina, fenpirad, fenpiritrina, fenvalerato, fipronilo, fluazinam, fluazuron, flubrocitrinato, flucicloxuron, flucitrinato, flufenoxuron, flumetrina, flutenzina, fluvalinato, fonofos, fosmetilan, fostiazato, fubfenprox, furatiocarb,

granulovirus

20 halofenozida, HCH, heptenofos, hexaflumuron, hexitiazox, hidropreno,

imidacloprid, isazofos, isofenfos, isoxation, ivermectina,

virus de la polihedrosis nuclear

lambdacihalotrina, lufenuron

25 malation, mecarbam, metaldehído, metamidofos, Metharhizium anisopliae, Metharhizium flavoviride, metidation, metiocarb, metomilo, metoxifenzida, metolcarb, metoxadiazona, mevinfos, milbemectina, monocrotofos, moxidectina,

naled, nitenpiram, nitiazina, novaluron

ometoato, oxamilo, oxidemeton M

30 Paecilomyces fumosoroseus, paration A, paration M, permetrina, fentoato, forat, fosalona, fosmet, fosfamidon, foxim, pirimicarb, pirimifos A, pirimifos M, profenofos, promecarb, propoxur, protiofos, protoato, pimetrozina, piraclfos, piresmetrina, piretrum, piridabeno, piridation, pirimidifeno, piriproxifeno,

quinalfos,

ribavirina

salition, sebufos, selamectina, silafluofeno, espinosad, sulfotep, sulprofos,

35 taufluvalinato, tebufenozida, tebufenpirad, tebupirimifos, teflubenzuron, teflutrina, temefos, temivinfos, terbufos, tetraclorvinfos, tetacipermetrina, tiametoxam, tiapronilo, tiatrifos, tiociclam oxalato de hidrógeno, tiodicarb, tiofanox, Thuringiensin, Ti 435, tralocitrina, tralometrina, triarateno, triazamato, triazofos, triazuron, triclofenidina, triclorfon, triflumuron, trimetacarb,

vamidotion, vaniliprol, Verticillium lecanii

40 YI 5302

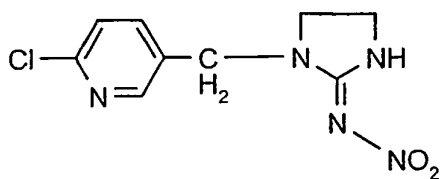
YRC 2894

zetacipermetrina, zolaprofos

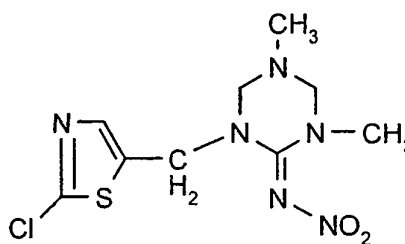
2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de (1R-cis)-[5-(fenilmetil)-3-furanil]-metil-3-[(dihidro-2-oxo-3(2H)-furaniliden)-metilo]

45 2,2,3,3-tetrametilciclopropanocarboxilato de (3-fenoxifenil)-metilo

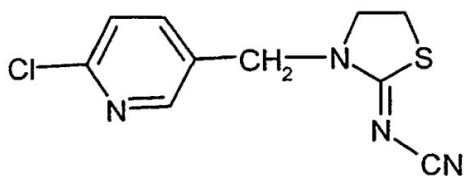
- 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]tetrahidro-3,5-dimetil-N-nitro-1,3,5-triazin-2(1H)-imina
 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-4,5-dihidro-oxazol
 2-(acetiloxi)-3-dodecil-1,4-naftalindiona
 2-cloro-N-[[[4-(1-feniletoxi)-fenil]-amino]-carbonil]-benzamida
 5 2-cloro-N-[[[4-(2,2-dicloro-1,1-difluoroetoxi)-fenil]-amino]-carbonil]-benzamida
 propilcarbamato de 3-metilfenilo
 4-[4-(4-etoxifenil)-4-metilpentil]-1-fluoro-2-fenoxi-benceno
 4-cloro-2-(1,1-dimetiletil)-5-[[2-(2,6-dimetil-4-fenoxifenoxi)etil]tio]-3(2H)-piridazinona
 10 4-cloro-2-(2-cloro-2-metilpropil)-5-[(6-yodo-3-piridinil)metoxi]-3(2H)-piridazinona 4-cloro-5-[(6-cloro-3-piridinil) metoxi]-
 2-(3,4-diclorofenil)-3(2H)-piridazinona
 Bacillus thuringiensis, cepa EG-2348
 [2-benzoil-1-(1,1-dimetiletil)-hidrazida de ácido benzoico
 éster 2,2-dimetil-3-(2,4-diclorfenil)-2-oxo-1-oxaesp[4.5]dec-3-en-4-ílico del ácido butanoico
 [3-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-2-tiazolidiniliden]-cianamida
 15 dihidro-2-(nitrometilen)-2H-1,3-tiazina-3(4H)-carboxaldehído
 [2-[[1,6-dihidro-6-oxo-1-(fenilmetil)-4-piridazinil]oxi]etil]-carbamato de etilo
 N-(3,4,4-trifluoro-1-oxo-3-butenil)-glicina
 N-(4-clorofenil)-3-[4-(difluorometoxi)fenil]-4,5-dihidro-4-fenil-1H-pirazol-1-carboxamida
 N-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-N'-metil-N"-nitroguanidina
 20 N-metil-N'-(1-metil-2-propenil)-1,2-hidrazindicarbotioamida
 N-metil-N'-2-propenil-1,2-hidrazindicarbotioamida
 fosforoamidato de O,O-dietil-[2-(dipropilamino)-2-oxoetil]-etilo
 Los piretroides preferentes son ciflutrina, β-ciflutrina, flumetrina.
 Los neonicotinoides (cloronicotinilos) preferentes son:



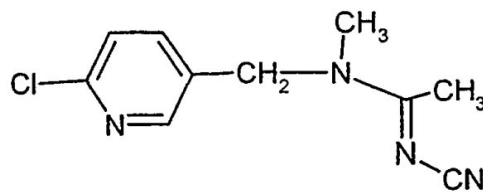
Imidacloprid



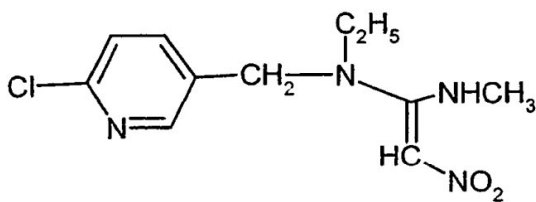
AKD 1022



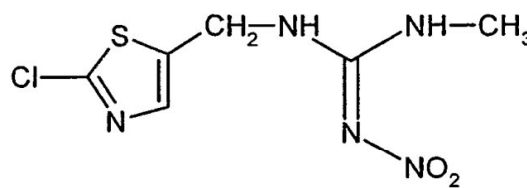
Tiacloprid



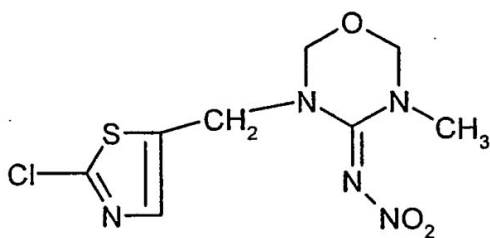
Acetamiprid



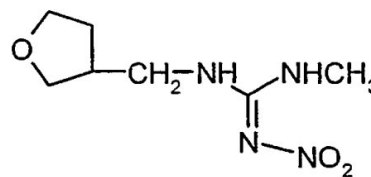
Nitenpiram (Ti 304)



Clotianidina (Ti 435)



Tiametoxam



Dinotefuran

5 Imidacloprid, tiacloprid, acetamiprid y nitenpiram son representantes de los neonicotinoides de cloropiridina; tiametoxam, clotianidina y AKD 1022 son representantes de los neonicotinoides de clorotiazol y dinotefuran es un representante de los neonicotinoides de tetrahidrofurano. Como otros insecticidas preferentes se puede mencionar el propoxur.

Los inhibidores del crecimiento preferentes son pirproxifeno, metopreno y triflumuron, son particularmente adecuados para su uso en combinación con otros insecticidas/acaricidas.

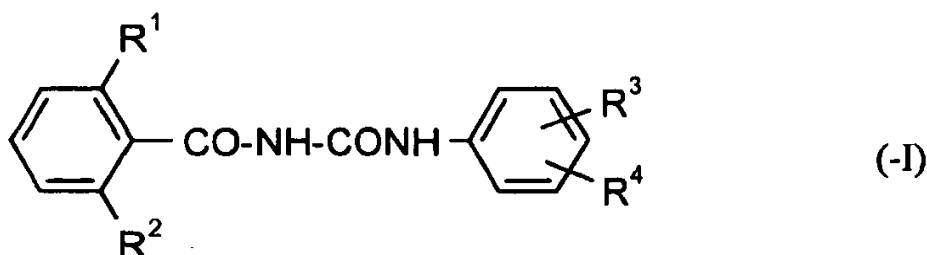
El sinergista preferente es el butóxido de piperonilo, también los sinergistas se usan naturalmente en combinación con los principios activos correspondientes.

10 El uso de los principios activos secundarios y sinergistas mencionados con los principios activos mencionados es conocido en principio; veáanse, por ejemplo, los documentos WO 00/02453, WO 95/33380, WO 95/07615, EP-A 569791, EP-A 0 736 252, EP-A 470467 y EPA 251472.

Como otros principios activos se pueden mencionar pirazoloximas y benzoiureas.

15 En el documento EP-A-0 234 045, por ejemplo, se describen pirazoloximas adecuadas con actividad insecticida y acaricida.

A las benzoiureas pertenecen compuestos de la fórmula (I):



en la que

R¹ representa halógeno,

R² representa hidrógeno o halógeno,

5 R³ representa hidrógeno, halógeno o alquilo (C₁-C₄),

R⁴ representa halógeno, 1-5-halogeno-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, 1-5-halogeno-alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-tio, 1-5-halogeno-alquil C₁-C₄-tio, fenoxi o piridiloxi que dado el caso pueden estar sustituidos con halógeno, alquilo C₁-C₄, 1-5-halogeno-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, 1-5-halogeno-alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-tio, 1-5-halogeno-alquil C₁-C₄-tio.

10 Los compuestos indicados pueden existir, en función del cuadro de sustitución, en formas estereoisómeras, que se comportan bien como un objeto y su imagen especular (enantiómeros) o que no se comportan como un objeto y su imagen especular (diastereómeros). La invención se refiere tanto a los enantiómeros o diastereómeros, como también a sus mezclas correspondientes. Los racematos pueden separarse, igual que los diastereómeros, de manera conocida, en los componentes unitarios estereoisómeros.

15 También pueden estar presentes determinados compuestos en formas tautómeras. Esto es conocido por el experto y compuestos de este tipo están también comprendidos en el alcance de la invención.

Los compuestos según la invención pueden estar también presentes tanto como isómeros cis como también como isómeros trans. Aunque sólo se represente uno de los isómeros, siempre se pretende indicar según la invención el isómeros cis y el trans.

20 Los cuerpos moldeados según la invención son adecuados de forma sobresaliente para la realización de tratamientos externos o dérmicos en animales, en particular en perros, gatos y ganado bovino. Presentan habitualmente un grosor de 0,25 - 3,5 mm, preferentemente de 0,75 - 2,5 mm. Destacan por una estabilidad a largo plazo muy sobresaliente de 3-5 años en todas las zonas climáticas. Destacan además por su fácil aplicabilidad, actividad biológica muy buena a largo plazo de habitualmente hasta nueve meses y su buena tolerancia por el medio ambiente, en particular por las aguas y los animales de sangre caliente.

25 Ejemplos

Ejemplo 1

Composición:

N-metilcarbamato de 2-isopropoxifenilo (Propoxur)	10 g
adipato de di-n-butilo	21 g
30 octanoato decanoato de propilenglicol (denominación comercial: Miglyol 840, empresa Sasol/Witten)	9 g
aceite de soja epoxidado	2 g
ácido esteárico	1 g
PVC	56 g
mezcla de pigmentos	1 g

35 Preparación: La mezcla de N-metilcarbamato de 2-isopropoxifenilo, mezcla de pigmentos y PVC se mezcla en un mezclador con la mezcla de adipato de di-n-butilo, octanoato decanoato de propileno y aceite de soja epoxidado. Se mezcla con calor hasta que la mezcla sea homogénea. El calor favorece la introducción de la mezcla de plastificantes en el PVC. Después de la distribución homogénea posterior del ácido esteárico, la mezcla se moldea mediante moldeo por inyección en collares.

40 Ejemplo 2

Composición:

N-metilcarbamato de 2-isopropoxifenilo	10 g
flumetrina	2,5 g
adipato de di-n-butilo	21 g

	octanoato decanoato de propilenglicol	9 g
	aceite de soja epoxidado	2 g
	ácido esteárico	1 g
	PVC	54 g
5	mezcla de pigmentos	0,5 g

Preparación: La mezcla de N-metilcarbamato de 2-isopropoxifenilo, mezcla de pigmentos y PVC se mezcla en un mezclador con la mezcla de adipato de di-n-butilo, octanoato decanoato de propileno, aceite de soja epoxidado y flumetrina. Se mezcla con calor hasta que la mezcla sea homogénea. El calor favorece la introducción de la mezcla de plastificantes y principios activos en el PVC. Después de la distribución homogénea posterior del ácido esteárico, la mezcla se moldea mediante moldeo por inyección en collares. La misma mezcla se extrude en la extrusora en bandas o planchas sin fin que se confeccionan por el fabricante o el usuario en una longitud según la forma de aplicación. Del extrudado se cortan o troquelan cuerpos moldeados que se cuelgan en una forma de medallón estrechamente en el animal.

Ejemplo 3

15 Composición:

	flumetrina	2,5 g
	adipato de di-n-butilo	21 g
	octanoato decanoato de propilenglicol	9 g
	aceite de soja epoxidado	2 g
20	ácido esteárico	1 g
	PVC	64 g
	mezcla de pigmentos	0,5 g

Preparación:

25 La mezcla de pigmentos y PVC se mezcla en un mezclador con la mezcla de adipato de di-n-butilo, octanoato decanoato de propileno, aceite de soja epoxidado y flumetrina. Se mezcla con calor hasta que la mezcla sea homogénea. El calor favorece la introducción de la mezcla de plastificantes y principios activos en el PVC. Después de la distribución homogénea posterior del ácido esteárico, la mezcla se extrude en bandas o planchas sin fin que se confeccionan por el fabricante o el usuario en una longitud según la forma de aplicación. Del extrudado se cortan o troquelan cuerpos moldeados que se cuelgan en una forma de medallón o de marca para orejas estrechamente en el animal.

Ejemplo 4

Composición:

	Imidacloprid	10 g
	flumetrina	5 g
35	adipato de di-n-butilo	21 g
	octanoato decanoato de propilenglicol	9 g
	aceite de soja epoxidado	2 g
	ácido esteárico	1 g
	PVC	51 g
40	mezcla de pigmentos	1 g

45 Preparación: La mezcla de imidacloprid, pigmentos y PVC se mezcla en un mezclador con la mezcla de adipato de di-n-butilo, octanoato decanoato de propileno, aceite de soja epoxidado y flumetrina y se mezcla con calor hasta que la mezcla sea homogénea. El calor favorece la introducción de la mezcla de plastificantes y principios activos en el PVC. Después de la distribución homogénea posterior del ácido esteárico, la mezcla se moldea mediante moldeo por inyección en collares y medallones.

En el caso de las mezclas de pigmentos mencionadas en los ejemplos se trata en los

ejemplos 1 y 4 de una mezcla de óxidos de hierro comerciales, en los

ejemplos 2 y 3 de una mezcla de óxido de titanio y óxido de hierro comerciales.

Ensayos de actividad

50 Para la realización de ensayos de actividad contra pulgas y garrapatas se trataron perros con collares o ganado vacuno con un extrudado ajustado a su tamaño corporal según los ejemplos 1, 2, 3, 4. El tratamiento se realizó fijando un cuerpo moldeado en forma de un collar (tiras de aproximadamente 1,4 cm de ancho) al cuello del animal. Las tiras se ajustaron del modo más estrecho posible (con un espacio del ancho de un dedo) al cuello de los

animales. Los medallones se perforaron y se fijaron a un collar de los habituales exento de principio activo. El medallón se colocó de modo que estuviera en contacto con la piel del animal en la región anterior del cuello.

Ejemplo A: Actividad contra pulgas (Ctenocephalides felis) en perros

5 Los días -4 y -1 se infestan perros con aproximadamente 100 Ctenocephalides felis adultos en ayunas por perro. A este respecto, se distribuyen las pulgas en la nuca del animal.

El día 0 se evalúa el éxito de la infestación en el perro buscando pulgas en el animal despierto. Se protocoliza el número de pulgas vivas.

10 Después de contar las pulgas se tratan los animales. Los perros del grupo de control no se tratan. Los medicamentos que se van a analizar se aplican a los animales como collares o como medallones. Los collares y los medallones se mantienen en los animales hasta la finalización del ensayo el día 170. Sólo se aplica por animal un collar o un medallón respectivamente. Sólo se usan animales clínicamente sanos.

El día 1 y el día 2 se analizan todos los perros para determinar las pulgas y garrapatas vivas. Los resultados se recogen en los datos brutos.

15 Los días 14, 28, 56, 84, 112, 140 y 168 se reinfestan todos los perros con aproximadamente 100 Ctenocephalides felis adultos en ayunas por perro. Respectivamente, uno o dos días después de la reinfestación se realiza un control de todos los perros para determinar las pulgas vivas. Se protocolizan de los resultados en los datos brutos.

Para calcular la actividad se usa una formula de Abbott modificada:

$$\text{Actividad \%} = \frac{\emptyset \text{ N}^\circ \text{ de pulgas GC} - \emptyset \text{ N}^\circ \text{ de pulgas GT}}{\emptyset \text{ N}^\circ \text{ de pulgas GC}} \times 100$$

GC: Grupo de control

20 GT: Grupo de tratamiento

Con los cuerpos moldeados que contienen principios activos preparados según los ejemplos de formulación 1, 2, 3, 4, aplicados como collares o como medallones, pueden lograrse actividades > 90 % contra Ctenocephalides felis durante 5-6 meses.

Ejemplo B: Actividad contra garrapatas (Ixodes ricinus) en perros

25 El día -1 se anestesian perros con Rompun® (Bayer AG) al 2 % (0,1 ml/kg de peso corporal). Una vez anestesiados todos los perros (después de aproximadamente 10-15 minutos) se trasladan a cajas de transporte y se distribuyen 50 Ixodes ricinus (25 machos, 25 hembras) por perro en la nuca de cada animal. Los perros se trasladan después de aproximadamente 1 hora de nuevo de la caja de transporte a la jaula.

30 El día 0 se evalúa el éxito de la infestación en el perro buscando garrapatas en el animal despierto. A este respecto, la búsqueda se realizó de forma intensiva en la región de la cabeza y las orejas, los pliegues de las orejas, en la región de la nuca, abdomen inferior, pecho inferior, en los flancos laterales y entre los dedos y en las extremidades. Se protocoliza el número de garrapatas vivas aspiradas. Se retiran las garrapatas muertas.

Después de contar las garrapatas se tratan los animales. Los perros del grupo de control no se tratan.

35 Los medicamentos que se van a analizar se aplican a los animales como collares o como medallones. Los collares y los medallones se mantienen en los animales hasta la finalización del ensayo el día 170. Sólo se aplica por animal un collar o un medallón respectivamente. Sólo se usan animales clínicamente sanos.

El día 1 y el día 2 se analizan todos los perros para determinar las garrapatas vivas y muertas aspiradas. Los resultados se recogen en los datos brutos. El día 2 se retiran todas las garrapatas vivas y muertas de los perros.

40 Los días 14, 28, 56, 84, 112, 140 y 168 se reinfestan todos los perros respectivamente con aproximadamente 50 Ixodes ricinus (25 machos, 25 hembras) por perro. Respectivamente, uno y dos días después de la reinfestación se realiza un control de todos los perros para determinar las garrapatas vivas y muertas aspiradas. Se protocolizan los resultados en los datos brutos. El segundo día se retiran todas las garrapatas vivas y muertas de los perros.

Para calcular la actividad se usa una formula de Abbott modificada:

$$\text{Actividad \%} = \frac{\emptyset \text{ N}^\circ \text{ de garrapatas GC} - \emptyset \text{ N}^\circ \text{ de garrapatas GT}}{\emptyset \text{ N}^\circ \text{ de garrapatas GC}} \times 100$$

GC: Grupo de control

GT: Grupo de tratamiento

- 5 Con los cuerpos moldeados que contienen principios activos preparados según los ejemplos de formulación 1, 2, 3, 4, aplicados como collares o como medallones pueden lograrse actividades > 90 % contra Ixodes ricinus durante 5-6 meses.

Ejemplo C: Actividad contra garrapatas australes (Ixodes holocyclus) en ganado vacuno

- 10 El día -1 se anestesian perros con Rompun® (Bayer AG) al 2 % (0,1 ml/kg de peso corporal). Una vez anestesiados todos los vacunos (después de aproximadamente 10-15 minutos), se distribuyen 10 Ixodes holocyclus (5 machos, 5 hembras) por bóvido en la nuca de los animales.

El día 0 se evalúa el éxito de la infestación en el vacuno buscando garrapatas en el animal despierto. A este respecto, la búsqueda se realiza de forma intensiva en la región de la cabeza y las orejas, los pliegues de las orejas, en la región de la nuca, abdomen inferior, pecho inferior, en los flancos laterales y entre los dedos y en las extremidades. Se protocoliza el número de garrapatas vivas aspiradas. Se retiran las garrapatas muertas.

- 15 Después de contar las garrapatas se tratan los animales. Los vacunos del grupo de control no se tratan. Los medicamentos que se van a analizar se aplican a los animales como collares. Los collares se mantienen en los animales hasta la finalización del ensayo el día 170. Sólo se aplica respectivamente por animal un collar. Sólo se usan animales clínicamente sanos.

- 20 El día 1 y el día 2 se analizan todos los perros para determinar las garrapatas vivas y muertas aspiradas. Los resultados se recogen en los datos brutos. El día 2 se retiran todas las garrapatas vivas y muertas de los perros.

- 25 Los días 14, 28, 56, 84, 112, 140 y 168 se reinfestan todos los bóvidos respectivamente con aproximadamente 10 Ixodes holocyclus (5 machos, 5 hembras) por bóvido. Respectivamente, uno y dos días después de la reinfestación se realiza un control de todos los perros para determinar las garrapatas vivas y muertas aspiradas. Se protocolizan los resultados en los datos brutos. El segundo día después de la reinfestación se retiran todas las garrapatas vivas y muertas de los vacunos.

Para calcular la actividad se usa una formula de Abbott modificada:

$$\text{Actividad \%} = \frac{\emptyset \text{ N}^\circ \text{ de garrapatas GC} - \emptyset \text{ N}^\circ \text{ de garrapatas GT}}{\emptyset \text{ N}^\circ \text{ de garrapatas GC}} \times 100$$

GC: Grupo de control

GT: Grupo de tratamiento

- 30 Con los cuerpos moldeados que contienen principios activos preparados según los ejemplos de formulación 1, 2, 3, 4, aplicados como collares pueden lograrse actividades > 90 % contra Ixodes holocyclus durante 5-6 meses.

REIVINDICACIONES

1. Cuerpos moldeados sólidos para uso externo contra parásitos en animales a base de una matriz poliolefínica, que contienen

- un triglicérido de ácido caprílico/cáprico y/o dicaprilato/dicaprato de propilenglicol

5 - uno o varios principios activos

- y dado el caso otros coadyuvantes y aditivos.

2. Cuerpo moldeado sólido según la reivindicación 1 a base de una matriz de resina de polivinilo.

3. Cuerpo moldeado sólido según la reivindicación 1 a base de una matriz de policloruro de vinilo.

4. Cuerpo moldeado sólido según la reivindicación 1 para usar para combatir dérmicamente parásitos en animales.

10