

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 705**

51 Int. Cl.:
A01N 25/00 (2006.01)
A01N 43/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09152774 .7**
96 Fecha de presentación: **13.02.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2090164**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.08.2009**

54 Título: **Cebo rodenticida basado en una asociación sinérgica de ingredientes activos anticoagulantes**

30 Prioridad:
15.02.2008 IT MI20080238

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.03.2012

73 Titular/es:
ZAPI INDUSTRIE CHIMICHE S.P.A.
VIA TERZA STRADA 12
35026 CONSELVE (PADOVA), IT

72 Inventor/es:
Tagliaro, Massimo y
Zambotto, Pierpaolo

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

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).

ES 2 377 705 T3

DESCRIPCIÓN

Cebo rodenticida basado en una asociación sinérgica de ingredientes activos anticoagulantes.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La presente invención se refiere a un cebo rodenticida basado en una asociación sinérgica de ingredientes activos anticoagulantes.

La invención se origina en el campo de los productos para prevenir y tratar infestaciones por las especies murinas.

Específicamente, la presente invención se refiere a un cebo rodenticida que contiene ingredientes activos anticoagulantes seleccionados que, en combinación, desarrollan sinergia en una acción desinfestante.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

10 El problema de las infestaciones de ratones y ratas ha llegado a ser notoriamente una de las prioridades sanitarias, especialmente en centros urbanos, donde se deben asegurar unas normas higiénico-sanitarias adecuadas.

Las ratas y ratones no sólo viven una vida parasitaria, que empobrece los recursos alimentarios disponibles, sino que también son portadores de enfermedades perjudiciales para los seres humanos o los animales domésticos.

15 Como consecuencia, a lo largo de los años se han desarrollado diversos sistemas de desinfestación, tanto de tipo físico/eléctrico como químico.

Medios físicos

Las trampas mecánicas, pegamentos y ultrasonidos son conocidos entre los medios físicos disponibles para controlar las infestaciones.

20 Las primeras encuentran actualmente aplicación principalmente en un censo de especies infestantes y del número de apariciones. Se recomienda distribuir una buena cantidad de las mismas en los caminos de tránsito, cebándolas con diferentes sustancias alimenticias.

Los pegamentos son sustancias adhesivas que pueden ser útiles en caso de infestaciones no masivas y en los casos en los que el uso de un rodenticida químico no es aconsejable. Las temperaturas del entorno altas y el polvo de las habitaciones son las principales desventajas que reducen su eficacia.

25 Medios electrónicos

En lo que respecta al uso de ultrasonidos, se ha encontrado que las especies murinas se habitúan rápidamente a las frecuencias típicas usadas, aquellas por encima de 20 MHz, no perceptibles para el oído humano. Además, se ha encontrado que la molestia del sonido es más irritante para los animales domésticos que para los roedores.

Medios químicos

30 Los medios desinfestantes químicos disponibles pueden ser subdivididos en las siguientes clases:

- I. Repelentes,
- II. Atrayentes,
- III. Quimioesterilizantes,
- IV. Rodenticidas.

35 I. Repelentes

De entre muchas sustancias ensayadas, la actidiona, la trinitrobenzeno-anilina, el disulfuro de tiouram, el hexa-clorofeno y diversos ditiocarbamatos han demostrado ser particularmente activos.

Sin embargo, los repelentes solos no son capaces de solucionar el problema de la infestación, porque los roedores repelidos de una determinada área escapan a otra.

40 II. Atrayentes

Los atrayentes se usan para atraer a los animales a lugares precisos, venciendo la suspicacia natural e innata de las especies murinas. De manera general, hay dos grupos de sustancias más comúnmente usadas: feromonas, olores específicos naturales, y compuestos no relacionados con olores hormonales naturales. Las sustancias no feromónicas usadas incluyen: aceites vegetales de diversos tipos, azúcar, melazas, glicerol, sal, glutamato de sodio, etc. Además de las feromonas, otras sustancias volátiles han demostrado tener una buena eficacia atrayente, y entre

ellas está el disulfuro de carbono, que es eficaz en aumentar el consumo de los cebos.

III. Quimioesterilizantes

5 Los quimioesterilizantes han estado encontrando aplicación en los tiempos más recientes. Por ejemplo, es conocido el uso de trietilenmelamina, pero tiene la limitación de no ser capaz de esterilizar machos y hembras al mismo tiempo. Los quimioesterilizantes tienen también la limitación de no ser eficaces en sólo una administración. Aunque es capaz de eliminar hasta el 85% de la población murina tratada y causar esterilidad permanente en los machos adultos supervivientes, la α -clorohidrina no es activa sobre los prepubertales jóvenes, sobre las hembras de *Rattus norvegicus* ni sobre ambos géneros de todas las edades del *Mus musculus*.

10 Además de estas limitaciones, los quimioesterilizantes no se pueden usar en caso de infestación masiva o donde la presencia de incluso un único *Mus musculus* no puede ser tolerada.

IV. Rodenticidas

La amplia clase de productos químicos rodenticidas puede ser dividida en dos categorías principales: A) rodenticidas agudos o de dosis única y B) rodenticidas crónicos (anticoagulantes) o de dosis múltiple.

A) Rodenticidas agudos (Venenos)

15 Los venenos naturales (A') y los venenos sintéticos (A'') pertenecen a la primera categoría: los naturales (A') incluyen escilirosidea y estricnina, mientras que los venenos sintéticos (A'') incluyen crimidina, fluoroacetato de sodio y fluoroacetamida, fosforo de cinc, norbomida, sulfato de talio y ANTU (alfa-naftiltiourea).

20 Aunque los rodenticidas agudos A) no son tan eficaces como los crónicos B), se pueden usar de manera válida en situaciones de emergencia, cuando la población de ratas deba ser destruida en el tiempo más corto posible. Sin embargo, tienen muchas desventajas, entre las cuales destacan la extrema peligrosidad para el hombre y especies no diana y el aumento de la suspicacia de los roedores.

B) Rodenticidas crónicos (Anticoagulantes)

25 Por lo tanto, los instrumentos más eficaces y más usados para luchar contra las ratas siguen siendo preparaciones envenenadas que contienen rodenticidas crónicos B), que contienen típicamente un único ingrediente activo anticoagulante. Estas preparaciones aprovechan la ventaja de un modo de acción que no se produce antes de 2-3 días después de la ingestión, independientemente de la cantidad de alimento ingerido.

Los rodenticidas crónicos son anticoagulantes que se pueden subdividir, según el modo de acción, en B1) anticoagulantes de primera generación (dosis múltiple) y B2) anticoagulantes de segunda generación (dosis única).

B1) Anticoagulantes de primera generación

30 Warfarina, cumacoloro, cumatetralilo, cumafurilo, pivaldiona, difacinona y clorofacinona pertenecen al primer grupo.

B2) Anticoagulantes de segunda generación

Bromadiolona, difenacum, brodifacum y los más recientes difetialona y flocumafeno pertenecen al segundo grupo.

35 Los cebos

Los rodenticidas descritos previamente se producen en forma de cebos para ser asimilados por las especies murinas infestantes.

Los cebos se producen combinando un rodenticida con un componente (vehículo) que tiene un efecto cebador fagocítico.

40 Cuanto más fuerte es el efecto cebador y la sabrosura del componente cebador, más alta es la posibilidad de un resultado exitoso. A fin de aumentar el atractivo y palatabilidad del cebo, se usan aromas particulares, fruta, proteínas animales, aceites vegetales y azúcar. Finalmente, se pueden añadir otras sustancias, tales como conservantes, agentes colorantes y agentes que producen sabor amargo. Existen diferentes tipos de cebos.

45 Se describe un cebo combinado con una acción envenenadora de ratas que comprende como ingrediente activo rodenticidas con un intervalo de concentración de ingredientes activos de 0,001 a 0,01% en la solicitud de patente europea EP 1 279 334 A1.

La solicitud de patente de Reino Unido GB 2 184 020 A describe un cebo rodenticida que comprende un rodenticida y un aroma de pera sintético que causa una fuerte atracción para los roedores, y opcionalmente un vehículo comestible.

i) Cereales

5 Se usan cereales como medio cebador, dado que constituyen la base de la dieta de los roedores en muchos contextos medioambientales. Los más aconsejables en la lucha contra las ratas son los que no tienen tegumentos, a fin de facilitar la completa absorción del ingrediente activo. Es de evitar, de hecho, el uso de carióspsides cubiertos con tegumentos, dado que estos últimos, que cubren la semilla, impiden también su completa imbibición por el ingrediente activo, haciendo que el roedor coma la semilla sin asumir el ingrediente activo, después de haber desechado los tegumentos.

10 Por regla general, los cereales integrales o pulverizados están contenidos en bolsas de papel o de material plástico transpirable, para facilitar la conservación óptima del producto, la simplicidad de la sustitución del cebo y un menor riesgo de dispersión en el entorno.

15 Sin embargo, el uso de cebos con veneno para ratas en forma de cereales no está exento de desventajas, principalmente debido a una pobre uniformidad de la distribución del ingrediente activo sobre el componente cebador y la posibilidad de encontrar infestaciones de insectos. Además, como es muy fácil para los roedores mover los granos o copos y acumularlos en áreas, que pueden estar incluso a varios metros de distancia del lugar de envenenamiento, intervienen serios riesgos de contaminación cuando se opera en presencia de productos alimenticios.

ii) Cebo en copos

20 Un cebo en copos y pulverizado está compuesto de una mezcla de cereales en copos y granos machacados y pulverizados y otros componentes alimenticios sumamente atractivos. Los componentes usados son: trigo en copos y avena enriquecida con sustancias cebantes, azúcar, trigo integral, pipas de girasol. La presencia de diferentes componentes aumenta las posibilidades de que el animal diana detecte uno particularmente apreciado entre ellos, y empiece a comerlo.

iii) Gránulos

25 Los gránulos se producen partiendo de la pulverización de cereales. Después, el polvo de cereales y el ingrediente activo se mezclan junto con sustancias espesantes y proteínas animales y vegetales, y después se extruye la mezcla. La palatabilidad de los cebos así obtenidos puede ser comparada generalmente con la de los cereales integrales, aunque los gránulos tienen una mayor dureza y una difusión más uniforme del ingrediente activo en el cebo con respecto a los cereales integrales. La dureza del producto satisface la necesidad de roer de los ratones y ratas.

30 Sin embargo, los cereales pulverizados y los gránulos tienen una desventaja, porque requieren el uso de recipientes adecuados, para evitar su dispersión en el entorno. En realidad, si se usaran en exteriores, la lluvia haría que se liberara el ingrediente activo, no sólo haciendo al cebo inservible, sino también contaminando el suelo y las láminas de agua.

iv) Cebos parafinizados

35 Los cebos parafinizados son compuestos en los que el ingrediente activo rodenticida y otros ingredientes están mezclados con parafina. Estas formulaciones han sido desarrolladas con el intento de limitar el carácter perecedero de los cebos rodenticidas, especialmente en entornos con un alto grado de humedad.

40 Sin embargo, estas formulaciones tienen una palatabilidad bastante baja. El cebo parafinado se puede obtener, según una tecnología convencional, mezclando la parafina fundida con otros ingredientes, y colando después la mezcla en moldes, donde se endurece. Sin embargo, se ha advertido que los altos contenidos de parafina (hasta 50%), el fuerte calentamiento al que se someten los ingredientes y su no homogénea distribución en el cebo reducen significativamente su palatabilidad.

45 Alternativamente, se pueden usar dos técnicas de formulación alternativas, que permiten obtener cebos parafinizados con una buena palatabilidad: la técnica de compresión (óvulos) y la técnica de extrusión, que da bloques que pueden ser fijados en los lugares de envenenamiento, impidiendo que los roedores retiren los bloques fácilmente.

Los cebos parafinizados, aunque particularmente adecuados para uso externo, dado que incorporan el ingrediente activo en la parafina, y no permiten que el agua lo extraiga, tienen la desventaja de licuarse debido a la exposición a los rayos solares, y por tanto dispersan el ingrediente activo en el entorno durante las lluvias.

v) Polvos de rastro o de contacto

50 Los polvos de rastro o de contacto han sido concebidos para ser colocados en los caminos habituales de los roedores o soplados en sus agujeros. El roedor, una vez cubierto con el polvo, intenta sin duda limpiarse usando la lengua, y de este modo asume el ingrediente activo.

Aunque los polvos son extremadamente eficaces en controlar los roedores, actualmente el sistema apenas se usa debido al alto riesgo de contaminación medioambiental.

vi) Cebos de gel o Cebos de grasa

5 Los cebos que tienen una formulación en gel o los cebos de grasa tienen una buena palatabilidad y una cualidad muy importante, que se deriva del hecho de que no pueden ser transferidos por los roedores. Además, permanecen frescos durante mucho tiempo. En algunos casos, el cebo de gel o cebo de grasa fresco puede hacer uso del mismo mecanismo del polvo, por el cual la rata, intentando limpiar su pelo con la lengua, traga el ingrediente activo.

10 Los compuestos concentrados líquidos están indicados para la producción de cebos, y se mezclan con sustancias atractivas, que pueden variar según los hábitos de comida de la población de ratones y/o ratas contra la que se lucha. El líquido contiene agentes colorantes (azul, verde, rojo) para dar color a los cebos.

vii) Cebos de pasta (cebo fresco o pasta fresca)

El cebo de pasta es una preparación en la forma de pasta, que tiene una consistencia pulverulenta, amalgamada con grasas animales y vegetales, y a la que se añaden sustancias antioxidantes para impedir que se vuelva rancia. Estos cebos se envasan en bolsas de papel de filtro que hacen fácil su posicionamiento.

15 El cebo de pasta contiene todos los ingredientes más sabrosos para los roedores, y en virtud de su consistencia más bien aceitosa tiene una palatabilidad óptima en muchas situaciones, especialmente cuando sólo está disponible comida seca. El envasado en filtros o bolsas permite una difusión cebadora de los aromas y sustancias atrayentes contenidas en los mismos.

20 El cebo de pasta tiene sin embargo la desventaja de que no siempre asegura una acción desinfectante adecuada, dado que no siempre el ingrediente activo rodenticida contenido en el mismo es asimilado en una cantidad lo suficientemente alta para conseguir el efecto letal sobre el ratón/rata.

25 A fin de vencer este inconveniente, se han introducido formulaciones que contienen dosis más altas de anticoagulante. Sin embargo, se ha advertido que aumentar la cantidad de anticoagulante en el cebo conduce al aumento del riesgo de intoxicación también de especies no diana, tales como animales de caza, de cría y domésticos, que pueden comer el cebo envenenado por casualidad.

COMPENDIO DE LA INVENCION

Por lo tanto, en el estado actual, existe una necesidad de tener formulaciones rodenticidas con una alta acción desinfectante y un bajo perfil toxicológico para las especies no diana.

30 Un objeto general de la presente invención es proponer una formulación rodenticida, que es sumamente apetecible para las especies murinas infestantes más comunes y que, al mismo tiempo, tiene una fuerte acción desinfectante específica para las especies de ratas y ratones infestantes más comunes.

Uno de los principales objetos de la presente invención es proporcionar un cebo rodenticida basado en una asociación sinérgica de ingredientes activos anticoagulantes altamente eficaces hacia las especies murinas infestantes y relativamente seguros para especies animales no diana.

35 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un cebo parafinizado obtenido por extrusión, que contiene una combinación de ingredientes activos anticoagulantes, que tiene una acción específica hacia las especies murinas infestantes más comunes.

40 En consideración de estos objetos, se proporciona por lo tanto un cebo rodenticida, basado en una asociación sinérgica de ingredientes activos anticoagulantes, según un primer aspecto de la invención, caracterizado porque comprende bromadiolona y difenacum en una cantidad desinfectante eficaz, y un vehículo apetecible para especies murinas infestantes.

Otras características y realizaciones específicas del cebo de la invención se pueden encontrar en las reivindicaciones dependientes adjuntas 2-10.

45 El Solicitante ha encontrado, sorprendentemente, que usando dos anticoagulantes seleccionados en asociación, en un cebo de veneno para ratas/ratones, no sólo se obtiene un efecto desinfectante sinérgico, sino también una reducción de la toxicidad hacia otras especies no murinas, que tomen el cebo por casualidad.

En otras palabras, usando los anticoagulantes bromadiolona y difenacum en la misma formulación, con la misma concentración total del anticoagulante en el compuesto, los posibles efectos tóxicos sobre animales, diferentes a los ratones y las ratas, que ingirieran la formulación por casualidad, son reducidos.

50 En particular, se ha encontrado mediante un análisis realizado que la toxicidad en un perro de un cebo que contiene bromadiolona y difenacum, por ejemplo ambos en la cantidad de 0,0025%, ha demostrado ser hasta 66 veces más

baja con respecto a la toxicidad en un perro de los cebos que contienen brodifacum en el mismo valor de porcentaje absoluto (0,0050%).

5 Los ingredientes activos bromadiolona y difenacum son anticoagulantes de segunda generación, que pertenecen a la familia de los derivados de la 4-hidroxicumarina; actúan retrasando o impidiendo la coagulación de la sangre, causando la muerte por hemorragias internas. El mecanismo de acción se basa en la interferencia con los factores de coagulación, que requieren la presencia de la vitamina K; por tanto, en caso de intoxicación, el único antídoto eficaz es la administración de vitamina K.

10 El Solicitante también ha encontrado que aunque el difenacum y la bromadiolona, cuando son tomados cada uno solos en la misma cantidad, llevan a cabo una acción desinfectante que es inferior con respecto a la del anticoagulante brodifacum, uno de los ingredientes activos más eficaces disponibles en el mercado, cuando dichos dos ingredientes activos son formulados en asociación, desarrollan una acción desinfectante sinérgica, al menos igual a la del mismo brodifacum.

En el cebo rodenticida de la invención, los dos ingredientes activos anticoagulantes se mezclan adecuadamente con la/s sustancia/s de soporte apetecible/s para las especies murinas diana.

15 El término "vehículo apetecible para las especies murinas infestantes" incluye una o más sustancias que son adecuadas para servir de soporte a los ingredientes activos anticoagulantes del cebo, y que, siendo también apetecibles para las especies murinas infestantes más comunes, actúan como componente cebador del cebo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

20 Según una realización, los dos ingredientes activos anticoagulantes se mezclan con el componente cebador del cebo de la invención, de tal modo que el ratón/rata, asumiendo este componente comestible, traga también dichos anticoagulantes en una cantidad suficiente para causar una hemorragia interna que determina la muerte de la rata/ratón.

Los dos ingredientes activos están presentes en el cebo de la invención, adecuadamente, en la cantidad más pequeña que consiga un efecto anticoagulante cuando son tragados por la especie diana.

25 La cantidad necesaria para determinar la muerte de la rata o ratón varía de un individuo a otro, y es función de sus dimensiones, de la especie, y de las condiciones generales del animal.

Sin embargo, se ha advertido que usando bromadiolona en una cantidad en un intervalo de 0,0010 a 0,0040% en peso y difenacum en una cantidad en un intervalo de 0,0010 a 0,0040% en peso, se obtienen resultados adecuados en términos de desinfección.

30 Según una realización, el cebo rodenticida de la invención incluye bromadiolona en una cantidad en un intervalo de 0,0020 a 0,0030% en peso y difenacum en una cantidad en un intervalo de 0,0020 a 0,0030% en peso.

35 Según una realización específica, el cebo rodenticida de la invención comprende bromadiolona a 0,0025% en peso y difenacum a 0,0025% en peso. También es posible proporcionar cantidades de anticoagulantes en la formulación del cebo de la invención más pequeñas o más grandes que las descritas anteriormente, según las necesidades específicas.

Se puede determinar el origen de las ventajas obtenidas usando dichos dos anticoagulantes al mismo tiempo en el hecho de que la presencia de dos ingredientes activos, en una concentración igual a la mitad de la usada usualmente, puede reducir la toxicidad hacia las especies no diana.

40 Además, el uso de anticoagulantes con una fórmula química diferente reduce significativamente los fenómenos de la resistencia de los ratones y ratas a los rodenticidas, y la composición sinérgica puede hacerse específica en los tratamientos donde aparezcan fenómenos de resistencia de una manera considerable.

Por ejemplo, los roedores, en particular el *Mus musculus*, han desarrollado resistencia a los ingredientes activos anticoagulantes, lo cual ha hecho necesario investigar en más productos y más eficaces.

45 En el cebo de la invención, la asociación de diferentes anticoagulantes (difenacum y bromadiolona) tiene un efecto tanto sobre los roedores que se han vuelto "resistentes" al difenacum como los roedores que se han vuelto "resistentes" a la bromadiolona.

Según una realización, el cebo de la invención se proporciona en la forma de cebos parafinizados. Estos son compuestos que tienen una buena palatabilidad, en los que dichos dos ingredientes activos anticoagulantes, junto con otros posibles ingredientes, están mezclados con la parafina.

50 Por regla general, estos compuestos tienen la cualidad de reducir el carácter perecedero del cebo, especialmente en entornos con un alto grado de humedad.

- 5 También se ha encontrado, a partir de los ensayos de campo de eficacia y palatabilidad, que los cebos parafinizados (bloque parafinado) de la invención, que contienen los dos ingredientes activos anticoagulantes, tienen una palatabilidad definitivamente mayor con respecto a cebos parafinizados que contienen brodifacum en la misma cantidad (los valores absolutos de los anticoagulantes presentes en los dos compuestos eran idénticos). Los ensayos realizados hacen creer que las especies infestantes comunes de ratones y ratas perciben la presencia de brodifacum en el cebo parafinado (p.ej. al 0,005%) mientras que no perciben la presencia de bromadiolona + difenacum en la misma cantidad absoluta (p.ej. en una cantidad de 0,0025% + 0,0025% para un total de 0,0050% de anticoagulantes totales presentes en el cebo).
- 10 Aparece, a partir de lo que se ha reportado previamente, cómo el cebo rodenticida de la invención consigue una serie de ventajas en términos de al menos igual eficacia con la misma cantidad absoluta de anticoagulante ingerido, mayor seguridad de uso (hasta 66 veces más) y mejor palatabilidad. La última ventaja es particularmente referible a los compuestos en parafina o en bloque parafinado.
- Según una realización de la invención, los cebos parafinizados se pueden obtener por la técnica de compresión (óvulos) o por la técnica de extrusión (de parafina, preferiblemente en gránulos).
- 15 Esta última técnica, preferible a la de compresión, permite obtener bloques parafinizados desinfectantes, que pueden ser fijados dentro de los lugares de envenenamiento y que no pueden ser transportados fácilmente por los roedores.
- Según otra realización, el cebo de la invención se proporciona en la forma de cebo de pasta o cebo fresco. Es una pasta de una consistencia similar a la harina, mezclada con grasas animales y vegetales, a las cuales se le añaden adecuadamente productos antioxidantes para impedir que se vuelvan rancias.
- 20 Por regla general, la formulación de pasta contiene uno o más ingredientes apetecibles para los roedores, y en virtud de su consistencia bastante aceitosa, tiene una palatabilidad óptima en muchas situaciones, especialmente cuando sólo está disponible comida seca. El envasado en filtros o bolsas permite una difusión cebadora de los aromas y sustancias atrayentes contenidas en los mismos.
- 25 Según otra realización, el cebo de la invención está en la forma de granos (típicamente trigo), granos en copos y mezclas de los mismos.
- El cebo de la invención también puede incluir una o más sustancias elegidas entre aditivos, edulcorantes, agentes colorantes, grasas, fibras y mezclas de los mismos.
- 30 Según aún otra realización adicional, el cebo de la invención puede comprender uno o más ingredientes activos anticoagulantes adicionales, por ejemplo como un sustituto de uno de los dos ingredientes activos mencionados anteriormente, o, mejor aún, junto con ellos.
- Según otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de bromadiolona y difenacum para la producción de una composición o una preparación, en la que dichos dos ingredientes activos llevan a cabo una acción sinérgica de desinfestación de ratas y/o ratones. Se definen más características y realizaciones específicas incluidas en este aspecto de la invención en las reivindicaciones dependientes adjuntas 11-16.
- 35 En particular, los dos ingredientes activos usados dentro del alcance de la invención, bromadiolona y difenacum, son derivados de la 4-hidroxycumarina, cuya larga acción es determinada por una alta lipofilicidad, una alta afinidad al tejido hepático, y por consiguiente, a una excreción muy lenta del organismo. Todas estas son moléculas caracterizadas por periodos de vida media muy largos, sin diferencias particulares entre los roedores y el perro, y por una acción anticoagulante muy larga, que continúa también cuando la molécula de anticoagulante ya no puede ser encontrada en la sangre.
- 40 Su poder es muy alto y su efecto anticoagulante es determinado por su capacidad de inhibir la epóxido reductasa de la vitamina K, un compuesto enzimático responsable de la transformación del vitamina K-2,3-epóxido en vitamina K hidroquinona, que a su vez representa un cofactor necesario para la activación de otros cofactores para la coagulación II, VII, IX, X.
- 45 Los rodenticidas anticoagulantes de larga acción (LAAR, por sus siglas en inglés), a los cuales pertenecen la bromadiolona y el difenacum, en la mayoría de las especies animales, incluido el hombre, se caracterizan por una absorción gastrointestinal muy alta (> 90%; el pico plasmático aparece a las 12 horas después de la ingestión). Las diferencias entre las especies animales son mínimas. La mayoría de estos rodenticidas tienen unos altos porcentajes de unión a proteínas del suero, 90%) y son sometidos al metabolismo hepático, con formación de metabolitos inactivos (productos hidroxilados) por las oxidasas de función mixta dependientes del citocromo P-450.
- 50 La vida media del difenacum en el hombre es igual a 11,5 días, sin embargo parece que la vida media de estos rodenticidas puede ser acortada con la administración de fenobarbital, probablemente como consecuencia de la inducción enzimática determinada por este último.

5 El difenacum es una molécula caracterizada por dos formas isoméricas (*cis* y *trans*); el hígado es el lugar de la mayor acumulación de la molécula, tanto en forma intacta como en forma de metabolitos inactivos. La principal vía de eliminación está constituida por las heces. El isómero *trans* es rápidamente metabolizado y eliminado por el isómero *cis*. La eliminación tanto desde el hígado como desde el riñón se caracteriza por un proceso de dos fases, con una fase inicial bastante rápida (3 días), seguido de una segunda fase mucho más lenta (118-120 días); los niveles de difenacum en el páncreas se reducen aún más lentamente, con una vida media igual a 182 días (WHO, 1995).

10 La bromadiolona, de manera similar al difenacum, se caracteriza por una eliminación en un proceso de dos fases desde el hígado, sería sometida a un metabolismo hepático más bajo con respecto al difenacum. Para ambas moléculas, la excreción fecal y la cantidad de metabolitos que se forman dependen de la dosis, así como del tiempo.

La solicitud de prioridad italiana MI2008A000238, presentada el 15 de febrero de 2008 por el mismo Solicitante, se reporta aquí en su totalidad.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para fines puramente ilustrativos de la presente invención, y no deben ser entendidos como limitantes del alcance de la protección.

15 **EJEMPLO 1**

Bloques de cebo de parafina que contienen

	Bromadiolona	0,0025%
	Difenacum	0,0025%
	Parafina	40,00%
20	Sustancias cebadoras	5,92%
	Edulcorantes	5,00%
	Estabilizantes	0,075%
	Harinas vegetales	47,00%
	Conservantes	2,000%

25 **EJEMPLO 2**

Formulación de una composición rodenticida en gránulo harinoso

	Harinas vegetales	85,864%
	Lignosulfito de calcio	3%
	Inertes	10%
30	Propilenglicol	1%
	Estabilizantes	0,03%
	Posible sustancia insecticida natural y/o químico	0,1%
	Conservantes	2%
	Bromadiolona	0,0025%
35	Difenacum	0,0025%
	Benzoato de denatonio	0,001%

EJEMPLO 3

Cebo en la forma de pasta fresca que contiene

	Bromadiolona	0,0020%
40	Difenacum	0,0020%
	Harinas vegetales	49,1565%

	Sustancias cebadoras	12,500%
	Conservantes	2,000%
	Estabilizantes	0,075%
	Grasa animal o vegetal	25,000%
5	Edulcorantes	11,2635%
	Benzoato de denatonio	0,001%

EJEMPLO 4

10 Se ha evaluado un perfil toxicológico de 2 compuestos rodenticidas acordes con la invención (del tipo de los ejemplos 1 y 2), en base a la asociación sinérgica de bromadiolona al 0,0025% y difenacum al 0,0025% en comparación con cebos de la técnica anterior, que contienen sólo un anticoagulante, brodifacum, en una cantidad de 0,0050%.

Los compuestos bajo ensayo, acordes con la invención, tenían la siguiente composición centesimal:

100 gramos de producto contienen:

	Bromadiolona pura	g 0,0025
15	Difenacum puro	g 0,0025
	Benzoato de denatonio	g 0,0010
	Coformulantes, sustancias cebadoras y apetecibles	
	en cantidad que será suficiente para llegar a	g 100,00

20 En lo que respecta al análisis de toxicidad de los cebos que contienen tal asociación, dado que no están disponibles datos experimentales, se han usado cálculos matemáticos en base a las fórmulas obtenidas del Acuerdo Europeo A.D.R.

25 A.D.R. es el acrónimo de Accord Dangereuses Route, esto es, el Acuerdo Europeo concerniente al Transporte Internacional de Mercancías Peligrosas por Carretera, firmado en Ginebra el 30 de septiembre de 1957 y ratificado en Italia con el acta de 12 de agosto de 1962 nº 1839. La Unión Europea, con la directiva nº 94155/CEE del 21.11.1994, adoptado en Italia con el decreto del Ministro de Transportes de 4.9.1996, ha hecho aplicación de las reglas contenidas en los anexos al Acuerdo A.D.R., obligatorio también en los Estados únicos.

Según los contenidos de este Acuerdo, si una mezcla contiene sólo una materia activa, la DL₅₀ de la cual es conocida, en ausencia de datos fiables sobre toxicidad aguda debida a ingestión o absorción cutánea de la mezcla, es posible obtener la DL₅₀ debido a ingestión o absorción subcutánea según el siguiente método:

30
$$DL_{50} \text{ mezcla} = \frac{DL_{50} p.a. \times 100}{\% p.a. (masa)}$$

Si una mezcla contiene más que una materia activa, es posible usar tres métodos posibles para calcular su LD₅₀ debido a ingestión o absorción subcutánea. El método aconsejable es obtener datos fiables sobre la toxicidad aguda debido a ingestión o absorción subcutánea relacionados con la mezcla que se considera. Si no hay datos fiables precisos, se usará uno de los siguientes métodos:

- 35
- a. clasificar la mezcla dependiendo del constituyente más peligroso, como si estuviera presente en una concentración igual a la total de todos los constituyentes activos; o
 - b. aplicar la fórmula:

$$\frac{CA}{TA} + \frac{CB}{TB} + \dots + \frac{CZ}{TZ} = \frac{100}{TM}$$

en la que

C = concentración en % del constituyente A, B, , Z de la mezcla

T = LD50 debido a ingestión del constituyente A, B, , Z;

TM = LD50 debido a ingestión de la mezcla.

5 La Dosis Letal 50 (LD50) indica la cantidad de una determinada sustancia peligrosa capaz de causar la muerte del 50% de los animales experimentales de una especie dada, tratada con la sustancia química, considerada y administrada por una vía de administración dada (oral para las ratas). Se expresa en miligramos de ingrediente activo por kilo de peso corporal del animal (mg/kg).

Los datos sobre LD50 resumidos en la Tabla 1 se deducen a partir de los datos presentes en "The Pesticide Manual", XIV ed. (2006) sobre la toxicidad de los anticoagulantes.

10

Tabla 1. Valores de LD50 de brodifacum, bromadiolona y difenacum (como ingredientes activos).

	a. p. LD50 (mg/kg)			
	rata	ratón	perro	gato
BRODIFACUM	0,4	0,4	0,25 - 3,6	25
BROMADIOLONA	1,125	1,75	> 10,0	> 25
DIFENACUM	1,8	0,8	> 50,0	> 100

15 Aplicando las fórmulas previas a los compuestos que contienen 0,005% de brodifacum y los compuestos de la invención basados en la asociación bromadiolona al 0,0025% + difenacum al 0,0025%, se obtienen los valores de LD50 para cada ingrediente activo único y para la asociación bromadiolona al 0,0025% + difenacum al 0,0025%, resumidos en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2. Valores de LD50 de brodifacum, bromadiolona, difenacum, y la asociación bromadiolona al 0,0025% + difenacum al 0,0025% (composición 1 o cebo de la invención).

	LD50 (g/kg) del cebo			
	rata	ratón	perro	gato
BRODIFACUM	8	8	5 - 72	500
BROMADIOLONA	22,5	35	> 200	> 500
DIFENACUM	36	16	> 1000	> 2000
COMPOSICIÓN 1	27,69	21,96	333,33	800

20

Por consiguiente, resulta que la composición 1 basada en la asociación bromadiolona al 0,0025% + difenacum al 0,0025% se caracteriza por una toxicidad en un perro hasta 66 veces más baja con respecto a la del veneno para ratas basado sólo en brodifacum al 0,005%.

25 Para un apoyo adicional de la menor toxicidad de la asociación difenacum-bromadiolona contenida en los cebos de la invención, calculada matemáticamente y que procede de la aplicación de la fórmula propuesta en el Acuerdo A.D.R., se subraya que el perro es una especie animal caracterizada por una mucho menor sensibilidad hacia los dos anticoagulantes en cuestión, con respecto a la rata y el ratón.

REIVINDICACIONES

1. Un cebo rodenticida, basado en una asociación sinérgica de ingredientes activos anticoagulantes, **caracterizado porque** comprende bromadiolona y difenacum en una cantidad desinfectante eficaz y un vehículo apetecible para especies murinas infestantes.
- 5 2. Un cebo rodenticida según la reivindicación 1, **caracterizado por** incluir bromadiolona en una cantidad en un intervalo de 0,0010 a 0,0040% en peso y difenacum en una cantidad en un intervalo de 0,0010 a 0,0040% en peso.
3. Un cebo rodenticida según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado por** incluir bromadiolona en una cantidad en un intervalo de 0,0020 a 0,0030% en peso y difenacum en una cantidad en un intervalo de 0,0020 a 0,0030% en peso.
- 10 4. Un cebo rodenticida según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, **caracterizado por** incluir 0,0025% en peso de bromadiolona y 0,0025% en peso de difenacum.
5. Un cebo rodenticida según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, **caracterizado porque** es un cebo parafinizado.
6. Un cebo rodenticida según la reivindicación 6, **caracterizado porque** se obtiene por extrusión de parafina.
7. Un cebo rodenticida según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, **caracterizado porque** es un cebo de pasta.
- 15 8. Un cebo rodenticida según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, **caracterizado porque** está en la forma de granos, copos, material compuesto y mezclas de los mismos.
9. Un cebo rodenticida según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, **caracterizado por** incluir además una o más sustancias seleccionadas de aditivos, edulcorantes, agentes colorantes, grasas, fibras y mezclas de los mismos.
10. Uso de bromadiolona y difenacum para la producción de una composición sinérgica para desinfectación de ratas y/o ratones.
- 20 11. Uso según la reivindicación 10, en el que se usa bromadiolona en una cantidad de 0,0010 a 0,0040% en peso y difenacum en una cantidad de 0,0010 a 0,0040% en peso.
12. Uso según la reivindicación 11, en el que se usa bromadiolona en una cantidad de 0,0020 a 0,0030% en peso y difenacum en una cantidad de 0,0020 a 0,0030% en peso.
- 25 13. Uso según la reivindicación 11 o 12, en el que se usa bromadiolona en una cantidad de 0,0025% en peso y difenacum en una cantidad de 0,0025% en peso.
14. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 10-13, en el que dicha composición sinérgica es un cebo parafinizado en bloque o un cebo en la forma de pasta.
- 30 15. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 10-14, en el que dicha composición comprende además al menos otro anticoagulante de dosis múltiple seleccionado del grupo que comprende warfarina, cumaclo, cumatetralilo, cumafurilo, pivaldiona, difacinona, clorofacinona y mezclas de los mismos, o un anticoagulante de dosis única seleccionado de brodifacum, difetialona, flocumafeno y mezclas de los mismos, o mezclas de un anticoagulante de dosis múltiple con uno de dosis única.