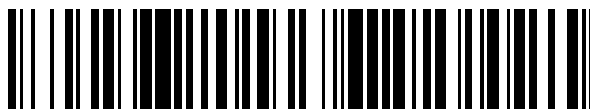


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 755**

51 Int. Cl.:

A01N 53/00 (2006.01)

A01N 47/02 (2006.01)

A01N 43/56 (2006.01)

A01N 25/02 (2006.01)

A01P 7/02 (2006.01)

A01P 7/04 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 47/08 (2006.01)

A61K 47/22 (2006.01)

A01N 43/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2007** **E 07856722 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.10.2015** **EP 2104428**

54 Título: **Producto de combinación para la lucha contra parásitos en animales**

30 Prioridad:

27.12.2006 DE 102006061538

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

08.01.2016

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)**

**Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**SIRINYAN, KIRKOR y
TURBERG, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 555 755 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

Producto de combinación para la lucha contra parásitos en animales

La invención se refiere a nuevos agentes para la lucha contra parásitos en animales, que contienen un N-arilpirazol así como un piretroide en una formulación que contiene carbonatos alifáticos, cíclicos y poliéteres alifáticos cíclicos o acíclicos.

Los N-arilpirazoles así como su buena actividad insecticida y acaricida se conocen por los documentos US 2006014802 A1, WO2005090313 A1, FR2834288 A1, WO09828277, US06069157, WO200031043, DE19824487, WO09804530, WO09962903, EP00933363, EP00911329, WO09856767, US05814652, WO09845274, WO9840359, WO09828279, WO09828278, DE19650197, WO09824767, EP00846686, EP00839809, WO09728126, EP00780378, GB02308365, US05629335, WO09639389, US05556873, EP00659745, US05321040, EP00511845, EP-A-234119, EP-A-295117 y WO 98/24769. A pesar de esta abundancia de solicitudes con numerosas estructuras de N-arilpirazol existe un tipo de estructura superior que muestra en la mayoría de las indicaciones en comparación la mejor actividad. 1-[2,6-Dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-ciano-4-[(trifluorometil)sulfinil]-5-aminopirazol (INN: fipronilo) es reconocido generalmente como el compuesto más eficaz en esta clase en la lucha contra la mayor parte de parásitos.

Desde hace más de 10 años se encuentran en el mercado los N-arilpirazoles como ectoparasiticidas (Hunter, J. S., III, D. M. Keister and P. Jeannin. 1994. Fipronil: A new compound for animal health. Proc. Amer. Assoc. Vet. Parasitol. 39th Ann. Mtg. San Francisco, CA. pág. 48.). Éstos se caracterizan por buena y amplia actividad y compatibilidad aceptable. Se sabe que las formulaciones existentes con una alta proporción de DEE (transcutol) contienen un componente transdérmico fuerte (documento FR 1996-11446 A; ficha de datos de seguridad: ISO/DIS 11014/29 CFR 1910.1200/ANSI Z400.1 fecha de impresión 23/10/2001: FRONTLINE® TOP SPOT™: Fipronil 9,7 % w/w). Con ello se facilita a través de la formulación la introducción en las glándulas sebáceas y las capas epiteliales (Skin distribution of fipronil by microautoradiography following topical administration to the beagle dog. Cochet, Pascal; Birckel, P.; Bromet-Petit, M.; Bromet, N.; Weil, A.; European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics (1997), 22(3), 211-216.). Una alta concentración en las glándulas sebáceas puede contribuir a través de la excreción de sebo de las glándulas sebáceas a una disponibilidad del principio activo altamente constante, cuando se arrastra el principio activo. No obstante es probable en las formulaciones habituales una penetración de N-arilpirazoles también en la circulación sanguínea, dado que cada folículo piloso se sustenta por un vaso sanguíneo y así sólo una barrera muy delgada separa el folículo de la circulación sanguínea (Transfollicular drug delivery - Is it a reality? Meidan, Victor M.; Bonner, Michael C.; Michniak, Bozena B.; International Journal of Pharmaceutics (2005), 306(1-2), 1-14). Por consiguiente, también la disponibilidad del principio activo en el animal está temporalmente limitada y en la concentración, dado que el principio activo pasa a la circulación sanguínea y por consiguiente disminuye su concentración disponible en el sebo.

Además se sabe que la actividad de los N-arilpirazoles en representantes del género Ixodes muestra una acción más débil que contra otros géneros de garrapatas (Endris RG, Matthewson, Cooke D & Amodie D (2000). Repellency and efficacy of 65 % permethrin and 9,7 % fipronil against Ixodes ricinus. Vet Therapeutics vol. 1 (n.º, 3): 159-168); Endris RG, Cooke D, Amodie D, Sweeny DL & Katz TL (2002). Repellency and efficacy of 65 % permethrin and selamectin spot-on formulations against Ixodes ricinus on dogs. Vet Therapeutics. vol. 3 (n.º 1): 64-71.)

Los piretroides si bien tienen igualmente una acción insecticida relativamente amplia y algunos representantes muestran también buenos efectos acaricidas, sin embargo se producen con éstos con frecuencia incompatibilidades y pueden usarse en gatos sólo representantes especialmente no tóxicos con actividad limitada. Con el documento WO 04/098290 se describió recientemente una solución para este problema, en el que con ayuda de un agente sinérgico, de un piretroide acaricida así como de un neonicotinoide pudo obtenerse una dosificación compatible con gatos. Las propiedades fisicoquímicas distintas de las materias primas requieren formulaciones especiales.

Además se sabe generalmente que los piretroides en comparación con N-arilpirazoles tienen un resultado más débil en la actividad contra garrapatas del género Dermacentor. Se encontró recientemente además que entre piretroides y N-arilpirazoles no existe ninguna resistencia cruzada en caso de insectos resistentes a piretroides. Por el contrario, la selección de tales cepas de mosquito con N-arilpirazoles conduce incluso a una reversión parcial de la resistencia a piretroides.

[Laboratory evaluation of fipronil, a fenilpirazole insecticide, against adult Anopheles (Diptera: Culicidae) and investigation of its possible cross-resistance with dieldrin in Anopheles stephensi. Kolaczinski, Jan; Curtis, Chris. London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK. Pest Management Science (2001), 57(1), 41-45].

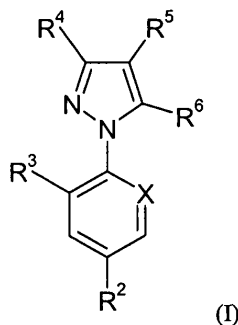
Los documentos WO 2001/065941 A1 y EP 1013170 A1 proponen la combinación de un N-arilpirazol y un piretroide en aplicaciones contra parásitos de plantas. El documento JP 11049618 A2 usa mezclas similares para impedir daños por alimentación en construcciones de madera. El documento WO 95/22902 A1 combate con tales mezclas directamente las termitas. Los documentos FR 2713891 A1 y WO 95/22902 A1 reivindican incluso un efecto sinérgico de mezclas de este tipo, sin embargo, sin comprobar esto de manera clara.

- De [Antagonism of fipronil toxicity by piperonyl butoxide and S,S,S-tributyl phosphotriothioate in the German cockroach (Dictyoptera: Blattellidae). Valles, Steven M.; Koehler, Philip G.; Brenner, Richard J. Center for Medical, Agricultural and Veterinary Entomology, USDA-ARS, Gainesville, FL, USA. Journal of Economic Entomology (1997), 90(5), 1254-1258] se deduce, sin embargo, que los inhibidores del metabolismo oxidativo (inhibidores de P450-oxidasa) tienen en cucarachas un efecto antagonista sobre la acción de N-arilpirazoles. Dado que la mayor parte de los piretroides se detoxifican a través de la ruta de la p450-oxidasa, pueden calificarse éstos al igual que MGK264 o butóxido de piperonilo más bien como antagonistas que como sinergistas de los N-arilpirazoles.
- El documento GB2396557 A1 enseña que el tratamiento de ectoparásitos con mezclas de N-arilpirazoles y piretroides (eventualmente también añadiendo sinergistas tales como MGK264 o butóxido de piperonilo) es posible cuando se usan formulaciones en polvo concentradas. El documento WO 95/22902 A1 describe un tratamiento del suelo con acción mejorada mediante uso combinado de fenilpirazoles y piretroides para el control de termitas. También en este caso es inadecuada la mezcla usada para la aplicación en el homeotermo.
- El documento WO96/16544 A2 da a conocer agentes emulsionables que contienen determinados fenilpirazoles y piretroides.
- El documento WO2004/098290 A1 describe nuevas formulaciones líquidas, compatibles con la piel, que pueden administrarse dérmicamente, que contienen una piretrina o un piretroide y MGK 264 en una proporción determinada así como un insecticida adicional.
- El documento US 6395765 describe formulaciones para fenilpirazoles en forma de soluciones y menciona entre otros poliéteres alifáticos como disolventes adecuados.
- El documento WO2005048713 da a conocer nuevas combinaciones de principios activos insecticidas de antranilamidas con insecticidas piretroides así como agentes que contienen estas combinaciones.
- Dado que las formulaciones de este tipo pueden aplicarse en la práctica sólo difícilmente y mediante las partículas (documento GB 2396557) albergan riesgos toxicológicos adicionales, debe ser el objetivo preparar una formulación líquida de autoesparcimiento con alta seguridad del usuario, que enlace las propiedades de acción positivas de los piretroides con las de los N-arilpirazoles y conduzca incluso en presencia de otros sinergistas de la clase de los inhibidores de p450 oxidasa a una baja atenuación de la actividad de N-arilpirazol.
- Para ello se identificaron, mediante análisis y series de ensayos intensivos de una multiplicidad de aditivos, disolventes y agentes de esparcimiento, ahora formulaciones que pueden mejorar en general las buenas propiedades de actividad artropodocidas de los N-arilpirazoles en combinación con piretroides. Sorprendentemente no se encontraron a este respecto los efectos antagonistas que habían de esperarse.
- La invención se refiere a nuevos agentes para la lucha contra parásitos en animales, que contienen un N-arilpirazol y un piretroide en una formulación que contiene:
- un carbonato alifático, cíclico
 - un poliéter alifático cíclico o acíclico así como
 - uno o varios ésteres de un alcohol dihidroxilado o trihidroxilado con hasta tres átomos de carbono con ácidos grasos orgánicos con 6 a 18 átomos de carbono.
- Los agentes artropodocidas de acuerdo con la invención son nuevos y tienen en comparación con las formulaciones descritas hasta ahora una actividad esencialmente mejorada y continua durante más tiempo con simultáneamente elevada seguridad para el usuario y animal objetivo.
- En los agentes se usan como componentes de combinación de los N-arilpirazoles preferentemente piretroides artropodocidas, en particular de los tipos cianopiretroide (por ejemplo flumetrina), piretroide topo 1 (por ejemplo permetrina) o piretroides no ésteres (etofenprox).
- A este respecto se usan α -cianopiretroides (por ejemplo alfa-cipermetrina, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, cipermetrina, deltametrina, fenvalerato, flucitrinato, flumetrina, tau-fluvalinato) preferentemente en el intervalo de concentración del 0,01 % al 5 % en peso y se mezclan eventualmente con un sinergista (tal como se describe por ejemplo en el documento WO 04/098290). De manera especialmente preferente se usan cipermetrina, ciflutrina, deltametrina y flumetrina en un intervalo de concentración del 0,025 % al 0,25 % en peso. Se prefiere muy especialmente el uso de flumetrina en un intervalo de concentración del 0,05 % al 1,25 % en peso.
- Se usan piretroides tipo 1 (por ejemplo aletrina, bioaletrina, permetrina, fenotrina, resmetrina, tetrametrina, transflutrina) preferentemente en un intervalo de concentración del 20 % al 70 % en peso. Se prefieren especialmente hierpermetrina, cifenotrina en el intervalo de concentración del 30 % al 60 % en peso. De manera muy especialmente preferente se usa permetrina en concentraciones del 40 % al 50 % en peso.

Se usan piretroides no ésteres (por ejemplo etofenprox, halfenprox, silafluofeno) habitualmente en un intervalo de concentración del 10 % al 60 % en peso. Se prefieren etofenprox o halfenprox, se prefiere especialmente etofenprox en el intervalo de concentración del 25-55 %.

Los N-arilpirazoles se conocen en sí por el experto como principios activos artropodocidas, por ejemplo por los documentos mencionados anteriormente, a los que se hace referencia por el presente documento.

Los fenilpirazoles preferentes son aquéllos de fórmula (I):

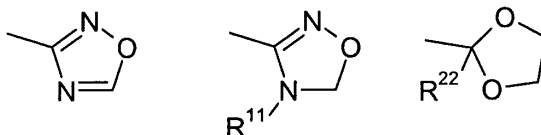


en la que

- 10 X significa =N- o C-R¹
 R¹ y R³ independientemente entre sí representan halógeno
 R² representa halógeno, haloalquilo C₁₋₃, S(O)_nCF₃ o SF₅
 n significa 0, 1 ó 2
 R⁴ representa hidrógeno, ciano, o un resto de fórmula



- 15 o uno de los siguientes sustituyentes cíclicos:



- 20 R⁵ representa hidrógeno, alquínilo C₂₋₄, alquenilo C₂₋₄, que puede estar eventualmente monosustituido o polisustituido con halógeno o alquilo C₁₋₃, o R⁵ representa alquil(C₁₋₄)-(C=O)-, alquil(C₁₋₄)-S-, haloalquil(C₁₋₄)-S-, -S(=O)-alquilo C₁₋₄ o -S(=NH)-alquilo C₁₋₄, fenilo eventualmente sustituido con halógeno, furilo eventualmente sustituido con halógeno, el resto -NR¹⁴R¹⁵, un resto oxiranilo, que está eventualmente monosustituido o polisustituido con alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄, o un resto ciclopropilo, que está eventualmente monosustituido o polisustituido con halógeno, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄,
 25 R⁶ representa hidrógeno, alquil(C₁₋₄)-carbonilo o un resto -NR¹⁶R¹⁷,
 R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquil(C₁₋₄)-S- o -NR⁹R¹⁰,
 Y representa =S, =O, =NH, =N-alquilo C₁₋₄, =N-OH, o



- 30 R⁸ representa alquilo C₁₋₄,
 R⁹ y R¹⁰ independientemente entre sí representan hidrógeno, hidroxilo o alquilo C₁₋₄,
 R¹¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, -COO-alquilo C₁₋₄ o -CONR¹²R¹³,
 R¹² y R¹³ independientemente entre sí representan hidrógeno o alquilo C₁₋₄,
 R¹⁴ y R¹⁵ independientemente entre sí representan hidrógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o alquil(C₁₋₄)-SO₂-,
 35 R¹⁶ y R¹⁷ independientemente entre sí representan hidrógeno, alcoxilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄, pudiendo estar eventualmente sustituido el alquilo C₁₋₄ con fenilo, pirazinilo o piridilo, pudiendo estar fenilo, pirazinilo o piridilo monosustituidos o polisustituidos con hidroxilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y/o alcoxilo C₁₋₄, o representan alquil(C₁₋₄)-carbonilo, alcoxi(C₁₋₄)-carbonilo, alcoxi(C₁₋₄)-alquil(C₁₋₄)-carbonilo o el resto - (C=O)NR²⁰R²¹ o
 R¹⁶ y R¹⁷ juntos representan el grupo unido mediante un doble enlace con el nitrógeno =CR¹⁸R¹⁹,

- 5 R^{18} y R^{19} independientemente entre sí representan fenilo, que está eventualmente monosustituido o polisustituido con hidroxilo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y/o alcoxilo C_{1-4} , y/o R^{18} y R^{19} representan hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{1-4} o alcoxilo C_{1-4} , pudiendo estar alquilo C_{1-4} , alqueno C_{1-4} o alcoxilo C_{1-4} eventualmente sustituidos con fenilo, que está eventualmente monosustituido o polisustituido con hidroxilo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y/o alcoxilo C_{1-4} .
- R^{20} y R^{21} independientemente entre sí representan hidrógeno, alquilo C_{1-4} o fenilo, que está eventualmente monosustituido o polisustituido con hidroxilo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y/o alcoxilo C_{1-4} .
- R^{22} representa alquilo C_{1-4} .

Halógeno representa preferentemente flúor, cloro, bromo o yodo, en particular flúor, cloro, bromo.

- 10 Alquilo C_{1-4} representa alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, tales como por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo.

Haloalquilo C_{1-4} representa alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, que está sustituido con uno o varios átomos de halógeno iguales o distintos; esto incluye también compuestos de perhaloalquilo. Se prefieren fluoroalquilos. Los ejemplos son $-CF_2H$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$.

- 15 Preferentemente, los sustituyentes tienen los siguientes significados:

X preferentemente representa $C-R^1$.

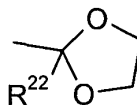
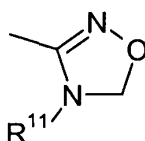
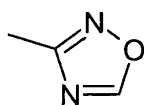
R^1 y R^3 preferentemente representan independientemente entre sí cloro o bromo.

R^2 preferentemente representa haloalquilo C_{1-3} o SF_5 .

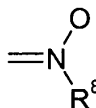
R^4 preferentemente representa hidrógeno, ciano o un resto de fórmula



- 20 o uno de los siguientes sustituyentes cíclicos:



- 25 R^5 preferentemente representa hidrógeno, alquilo C_{2-3} , alqueno C_{2-3} , que puede estar eventualmente monosustituido con halógeno o alquilo C_{1-3} , o R^5 preferentemente representa alquil(C_{1-3})-(C=O)-, alquil(C_{1-3})-S-, haloalquil(C_{1-3})-S-, $-S(=O)$ -alquilo C_{1-3} o $-S(=NH)$ -alquilo C_{1-3} , fenilo eventualmente sustituido con halógeno, furilo eventualmente sustituido con halógeno, el resto $-NR^{14}R^{15}$, un resto oxirano eventualmente sustituido con haloalquilo C_{1-3} o un resto ciclopropilo, que está eventualmente mono o polisustituido con halógeno, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} .
- 30 R^6 preferentemente representa hidrógeno, alquil(C_{1-3})carbonilo o un resto $-NR^{16}R^{17}$.
- R^7 preferentemente representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquil(C_{1-4})-S- o $-NR^9R^{10}$.
- Y preferentemente representa $=S$, $=O$, $=NH$, $=N-OH$ o



- 35 R^8 preferentemente representa alquilo C_{1-3} .
- R^9 y R^{10} preferentemente representan independientemente entre sí hidrógeno, hidroxilo o alquilo C_{1-3} .
- R^{11} preferentemente representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} o $-CONR^{12}R^{13}$.
- R^{12} y R^{13} preferentemente representan independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C_{1-3} .
- R^{14} y R^{15} preferentemente representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} o alquil(C_{1-3})- SO_2 .
- 40 R^{16} y R^{17} preferentemente representan independientemente entre sí hidrógeno, alcoxilo C_{1-3} o alquilo C_{1-3} , pudiendo estar el alquilo C_{1-3} eventualmente sustituido con fenilo, pirazinilo o piridilo, pudiendo estar fenilo, pirazinilo o piridilo monosustituidos o disustituidos con hidroxilo, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} y/o alcoxilo C_{1-3} , o
- R^{16} y R^{17} representan alquil(C_{1-4})-carbonilo, alcoxi(C_{1-4})carbonilo, alcoxi(C_{1-4})-alquil(C_{1-4})-carbonilo o el resto $-(C=O)NR^{20}R^{21}$ o
- 45 R^{16} y R^{17} juntos representan el grupo unido mediante un doble enlace con el nitrógeno $=CR^{18}R^{19}$.
- R^{18} y R^{19} preferentemente representan independientemente entre sí fenilo, que está eventualmente monosustituido o disustituido con hidroxilo, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} y/o alcoxilo C_{1-3} , y/o R^{18} y R^{19}

representan hidrógeno, alquilo C₁₋₃, alqueno C₁₋₃ o alcóxido C₁₋₃, pudiendo estar alquilo C₁₋₃, alqueno C₁₋₃ o alcóxido C₁₋₃ eventualmente sustituido con fenilo, que está eventualmente monosustituido o disustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y/o alcóxido C₁₋₄.

preferentemente representan independientemente entre sí alquilo C₁₋₃ o fenilo, que está eventualmente monosustituido o disustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y/o alcóxido C₁₋₃.

preferentemente representa alquilo C₁₋₃.

De manera especialmente preferente tienen los sustituyentes en la fórmula (I) el siguiente significado:

X¹ representa C-R¹.

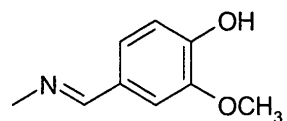
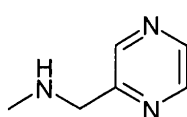
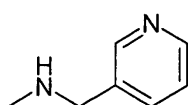
R¹ y R³ representan respectivamente Cl.

R² representa CF₃.

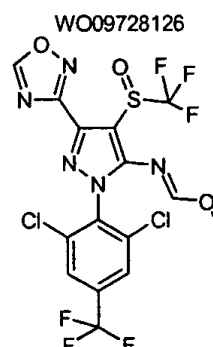
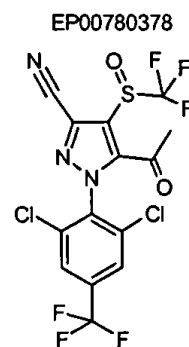
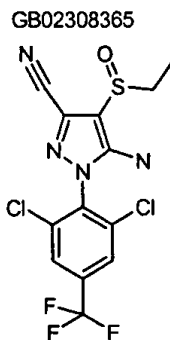
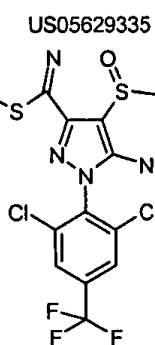
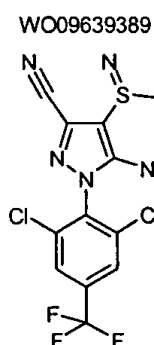
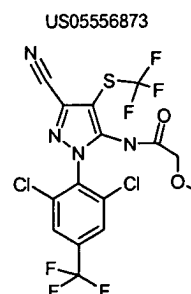
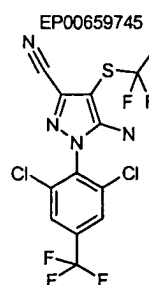
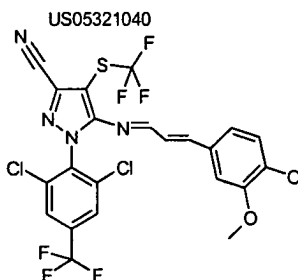
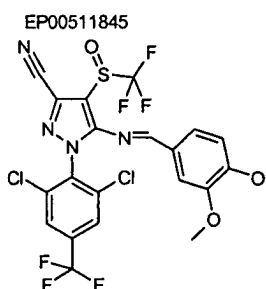
R⁴ representa CN, -C(=S)NH₂ o -C(=O)CH₃.

R⁵ representa -SCHF₂, -S(=O)CF₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)CH₂CH₃ o representa el resto 1-trifluorometiloxirano.

R⁶ representa un grupo amino o uno de los siguientes restos

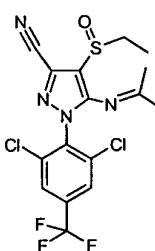


A continuación se indican ejemplos preferentes de compuestos que pueden usarse de acuerdo con la invención:

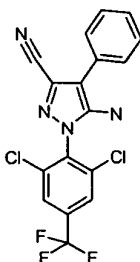


Sal con ácido
2,4,6-trimetil-bencenosulfónico

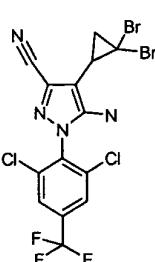
EP00839809



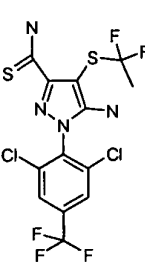
EP00846686



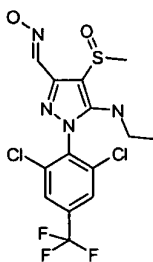
WO09824767



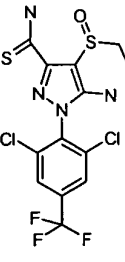
DE19650197

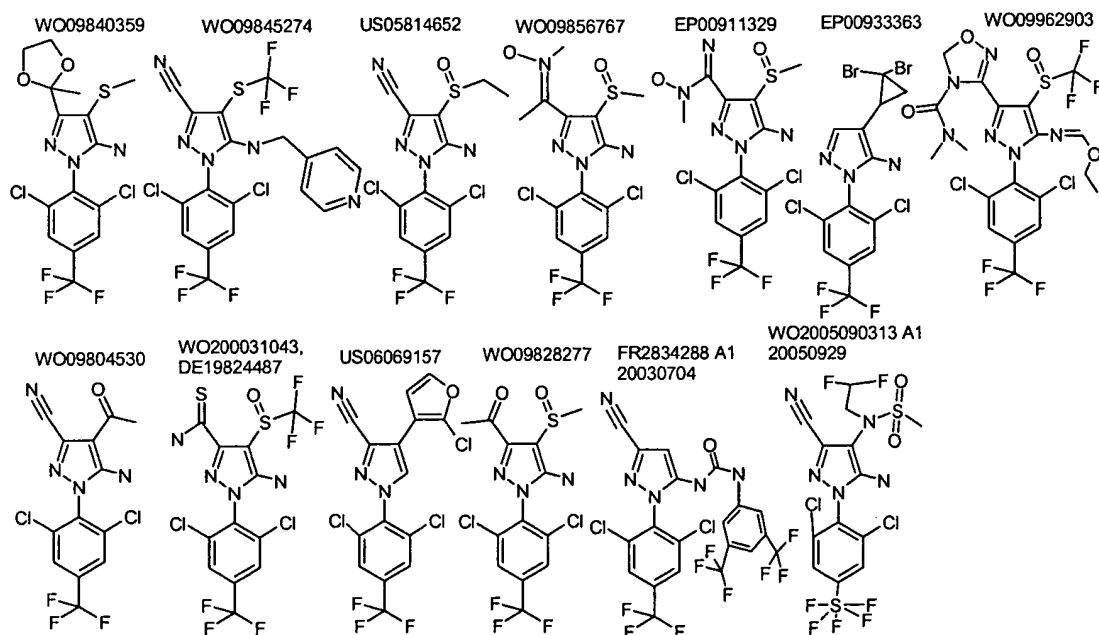


WO09828278

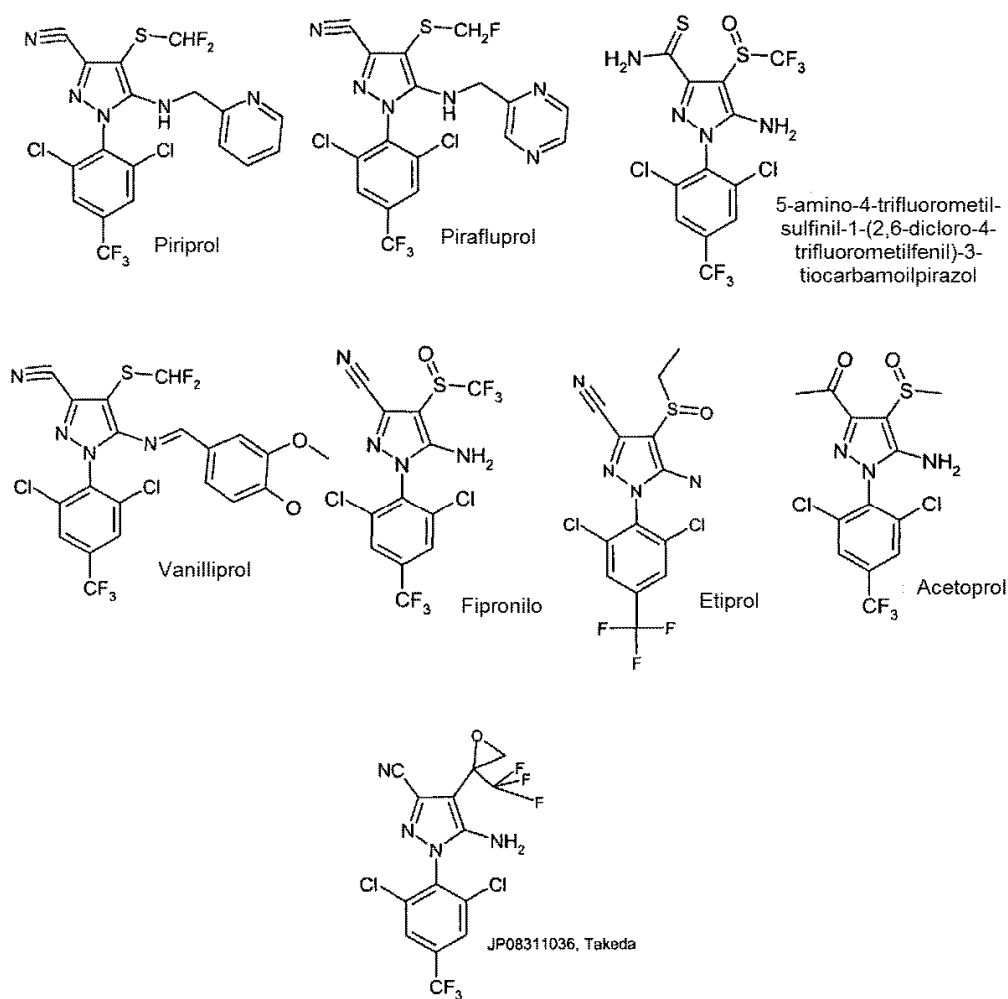


WO09828279





Los ejemplos especialmente preferentes de compuestos que pueden usarse de acuerdo con la invención son:



Un ejemplo de un N-arilpirazol muy especialmente preferente es fipronilo.

Otro ejemplo de un N-arilpirazol muy especialmente preferente es 5-amino-4-trifluorometilsulfinil-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-tiocarbamoilpirazol.

Los principios activos pueden encontrarse eventualmente dependiendo del tipo y de la disposición de los sustituyentes en distintas formas estereoisoméricas, en particular como enantiómeros y racematos. De acuerdo con la invención pueden usarse tanto los estereoisómeros puros como también sus mezclas.

Eventualmente pueden usarse los principios activos también en forma de sus sales, teniéndose en cuenta sales de adición de ácido y sales básicas que pueden usarse farmacéuticamente.

Como sales que pueden usarse farmacéuticamente se tienen en cuenta sales de ácido minerales o ácido orgánicos (por ejemplo ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos). Como ejemplos se mencionan sales del ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido glicólico, ácido láctico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido galacturónico, ácido glucónico, ácido embónico, ácido glutámico o ácido aspártico. Como sales básicas que pueden usarse farmacéuticamente se mencionan por ejemplo las sales alcalinas, por ejemplo las sales de sodio o de potasio y las sales alcalinotérreas, por ejemplo las sales de magnesio o de calcio.

Además pueden usarse los principios activos también en forma de sus solvatos, en particular hidratos. Por solvatos se entienden tanto los solvatos, en particular hidratos, de los propios principios activos como también los solvatos, en particular hidratos, de sus sales.

Los principios activos pueden formar como sólido posiblemente distintas modificaciones cristalinas. Son ventajosas para su uso en fármacos las modificaciones estables que tienen propiedades de solubilidad adecuadas.

En tanto que no se indique lo contrario ha de entenderse los datos de porcentaje como porcentajes en peso con respecto al peso de la preparación acabada.

Habitualmente contienen los agentes arilpirazol en cantidades del 1 % al 27,5 % en peso, preferentemente del 5 % al 20 % en peso, de manera especialmente preferentemente del 7,5 % al 15 % en peso.

El carbonato alifático, cíclico es preferentemente carbonato de etileno o de propileno, pudiéndose usar también mezclas.

La cantidad de carbonato alifático cíclico en la formulación puede variarse ampliamente en el intervalo del 10 % en peso al 70 % en peso, preferentemente del 12,5 % al 50 % en peso, de manera especialmente preferente del 15 % al 40 % en peso.

Los poliéteres alifáticos cíclicos o acíclicos son compuestos en sí conocidos. Preferentemente se trata de éteres que se derivan de dioles con hasta 8 átomos de carbono, tales como por ejemplo etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol. En los éteres acíclicos llevan uno o los dos grupos OH un grupo alquilo C₁₋₄, preferentemente sólo un grupo OH está eterificado; los ejemplos especialmente preferentes son: dietilenglicolmonoetiléter, dietilenglicolmonopropiléter, dipropilenglicolmonopropiléter. Los éteres cíclicos de 5 ó 6 miembros preferentes tienen un oxígeno de anillo y 4 ó 5 átomos de carbono de anillo y llevan eventualmente un sustituyente alquilo C₁₋₄; preferentemente llevan un grupo OH libre o bien directamente en el anillo o en el sustituyente alquilo C₁₋₄. La cantidad de poliéter alifático, cíclico o acíclico en los agentes de acuerdo con la invención puede variarse ampliamente del 20 % al 77,5 % en peso, pudiéndose preferir especialmente las cantidades en el intervalo del 25 % al 65 % en peso y pudiéndose preferir muy especialmente las cantidades en el intervalo del 25 % al 50 % en peso.

Los agentes de acuerdo con la invención contienen adicionalmente uno o varios ésteres de un alcohol dihidroxilado o trihidroxilado con hasta tres átomos de carbono con ácidos grasos orgánicos con 6 a 18 átomos de carbono. Los ésteres usados de acuerdo con la invención contienen como componente alcohol un alcohol dihidroxilado o trihidroxilado con hasta tres átomos de carbono, tales como por ejemplo etilenglicol, propilenglicol o glicerol. Por regla general están esterificados al menos dos, preferentemente todos los grupos hidroxilo del alcohol. El componente ácido de los ésteres son ácidos grasos con 6 a 18 átomos de carbono, que pueden ser de cadena lineal, ramificados así como monoinsaturados o poliinsaturados. Pueden usarse ésteres mixtos o también mezclas de distintos tipos de ésteres. Como triglicéridos se prefieren triglicéridos de ácido caprílico-cáprico así como triglicéridos de ácido caprílico-cáprico-linoleico. De igual manera se prefieren ésteres del propilenglicol con ácido caprílico y/o cáprico (octanoato-decanoato de propilenglicol). De manera especialmente preferente, estos ésteres de glicerol o de propilenglicol del ácido caprílico-cáprico presentan un intervalo de viscosidad (20 °C) de 0,08 - 1,3 Pa.s, preferentemente sin embargo de 0,08 - 0,40 Pa.s. Igualmente pueden usarse sus derivados modificados con poli(óxido de etileno), poli(óxido de propileno) y/o carbonato de propileno con el intervalo de viscosidad mencionado. Como ejemplos se mencionan dicaprilato de propilenglicol, octanoato-decanoato de propilenglicol en el intervalo de viscosidad de 0,09-0,12 Pa.s, succinato de diglicerilo caprílico-cáprico con viscosidad promedio de 0,23 Pa.s, triglicéridos caprílico-cáprico de cadena media con la viscosidad de 0,27 - 0,30 Pa.s.

Las formulaciones líquidas de acuerdo con la invención pueden contener uno o varios de los ésteres mencionados anteriormente. Habitualmente, los agentes de acuerdo con la invención contienen el éster o la mezcla de ésteres en

proporciones del 0 % al 40 % en peso, preferentemente del 1 % al 35 % en peso, de manera especialmente preferente del 1 % al 12,5 % en peso y de manera muy especialmente preferente del 2,5 % al 7,5 % en peso.

5 Para la estabilización de las formulaciones mencionadas pueden usarse eventualmente antioxidantes orgánicos o inorgánicos habituales. Como antioxidantes inorgánicos se mencionan por ejemplo los sulfitos y bisulfitos, en particular bisulfito de sodio. Se prefieren antioxidantes fenólicos tales como anisol, butilhidroxitolueno e hidroxianisol o sus mezclas entre sí. Habitualmente se usan del 0,01 % al 1 % en peso, preferentemente del 0,05 % al 0,5 %, de manera especialmente preferente del 0,075 % al 0,2 % en peso.

10 Las materias primas de formulación mencionadas, en particular los ésteres orgánicos pueden estabilizarse por medio de agentes de acidificación contra una posible degradación hidrolítica. Como agente de acidificación son adecuados los ácidos farmacéuticamente aceptables, en particular ácidos carboxílicos, tales como por ejemplo ácido succínico, ácido tartárico, ácido láctico o ácido cítrico. Su cantidad preferente se encuentra en el intervalo del 0 % al 0,5 % en peso, preferentemente sin embargo del 0 % al 0,2 % en peso.

15 Como otros coadyuvantes de formulación pueden usarse para la mejora de la acción de esparcimiento tensioactivos poliméricos a base de polimetoxisiloxanos con baja tensión superficial < 30 mN/m, preferentemente < 22 mN/m. Los tensioactivos de este tipo son coadyuvantes de formulación conocidos etoxilados y/o propoxilados, preferentemente neutros o de manera especialmente preferente catiónicos. Como ejemplo de un coadyuvante polimérico preferente se indica el copolímero de metoxisilano-óxido de etileno Belisil Silvet L 77 de la empresa Bayer GE Siliconics GmbH. La cantidad de estos coadyuvantes de formulación puede variarse ampliamente en el intervalo del 0,01 % al 1,0 % en peso. El intervalo preferente se encuentra a del 0,2 % al 0,4 % en peso.

20 Las formulaciones pueden contener eventualmente otros coadyuvantes y aditivos farmacéuticamente aceptables.

25 Los agentes de acuerdo con la invención pueden contener también uno o varios principios activos adicionales además de los arilpirazoles y piretroides. Como ejemplos preferentes de tales principios activos de combinación se mencionan: inhibidores del crecimiento, tales como por ejemplo inhibidores de la biosíntesis de quitina tales como por ejemplo benzoilfenilureas (por ejemplo triflumurona, lufenurona); fenilooxazolininas (por ejemplo etoxazol); análogos de la hormona juvenil (por ejemplo metopreno, hidropreno, pirproxifeno) así como mezclas de estos principios activos entre sí. Su cantidad puede variarse ampliamente en el intervalo del 0,1 % al 7,5 % en peso, preferentemente sin embargo del 0,25 % al 5,0 % en peso, de manera especialmente preferente del 0,25 % al 2,5 % en peso.

30 Las formulaciones de acuerdo con la invención pueden contener también sinergistas. Como sinergistas en el sentido de esta solicitud se entiende compuestos que por sí mismos no presentan la actividad deseada, sin embargo como componentes de mezcla conducen a un aumento de la actividad de los principios activos. A modo de ejemplo se mencionan en el presente documento butóxido de piperonilo, MGK264, verbutina, S,S,S-tributifosforotritioato. Los sinergistas se usan en las formulaciones de acuerdo con la invención preferentemente en caso de α -cianopiretroides, y concretamente en una proporción de sinergista:piretroide de 20-50:1 (véase también el documento WO 04/098290). El sinergista preferente es MGK264.

35 Los agentes de acuerdo con la invención son compatibles con el medioambiente y presentan una baja toxicidad reducida en comparación con agentes conocidos. Éstos son, por tanto, fáciles de usar y se caracterizan además por su manipulación sencilla. Los agentes tienen un punto de inflamación favorable de > 70 °C y pueden prepararse por tanto en instalaciones sencillas que no requieren medias de protección contra la explosión adicionales.

40 Los agentes de acuerdo con la invención son adecuados con favorable toxicidad de animales de sangre caliente para la lucha contra artrópodos parasitarios, en particular insectos y arácnidos, muy especialmente pulgas y garrapatas, que se producen en animales, en particular en animales de sangre caliente, de manera especialmente preferente en mamíferos. Estos pueden ser animales domésticos y útiles, así como animales de zoológico, de laboratorio, de experimentación y de hobby.

45 Los agentes descritos en el presente documento se usan en particular contra ectoparásitos en animales de hobby en particular perros y gatos y animales útiles.

Los agentes de acuerdo con la invención son activos a este respecto contra todos o algunos de los estadios de desarrollo de los parásitos así como contra tipos de parásitos resistentes y normalmente sensibles.

A los parásitos pertenecen:

50 del orden de Anoplura por ejemplo *Haematopinus spp.*, *Linognathus spp.*, *Solenopotes spp.*, *Pediculus spp.*, *Pthirus spp.*;

del orden de Mallophaga por ejemplo *Trimenopon spp.*, *Menopon spp.*, *Eomenacanthus spp.*, *Menacanthus spp.*, *Trichodectes spp.*, *Felicola spp.*, *Damalina spp.*, *Bovicola spp.*;

- 5 del orden de Diptera en el suborden Brachycera por ejemplo *Chrysops spp.*, *Tabanus spp.*, *Musca spp.*, *Hydrotaea spp.*, *Muscina spp.*, *Haematobosca spp.*, *Haematobia spp.*, *Stomoxys spp.*, *Fannia spp.*, *Glossina spp.*, *Lucilia spp.*, *Calliphora spp.*, *Auchmeromyia spp.*, *Cordylobia spp.*, *Cochliomyia spp.*, *Chrysomyia spp.*, *Sarcophaga spp.*, *Wohlfartia spp.*, *Gasterophilus spp.*, *Oesteromyia spp.*, *Oedemagena spp.*, *Hypoderma spp.*, *Oestrus spp.*, *Rhinoestrus spp.*, *Melophagus spp.*, *Hippobosca spp.*;
- del orden de Diptera en el suborden Nematocera por ejemplo *Culex spp.*, *Aedes spp.*, *Anopheles spp.*, *Culicoides spp.*, *Phlebotomus spp.*, *Simulium spp.*;
- del orden de Siphonaptera por ejemplo *Ctenocephalides spp.*, *Echidnophaga spp.*, *Ceratophyllus spp.*, *Pulex spp.*.
- 10 del orden de Metastigmata por ejemplo *Hyalomma spp.*, *Rhipicephalus spp.*, *Boophilus spp.*, *Amblyomma spp.*, *Haemaphysalis spp.*, *Dermacentor spp.*, *Ixodes spp.*, *Argas spp.*, *Ornithodoros spp.*, *Otobius spp.*;
- del orden de Mesostigmata por ejemplo *Dermanyssus spp.*, *Ornithonyssus spp.*, *Pneumonyssus spp.*;
- del orden de Prostigmata por ejemplo *Cheyletiella spp.*, *Psorergates spp.*, *Myobia spp.*, *Demodex spp.*, *Neotrombicula spp.*;
- 15 del orden de Astigmata por ejemplo *Acarus spp.*, *Myocoptes spp.*, *Psoroptes spp.*, *Chorioptes spp.*, *Otodectes spp.*, *Sarcoptes spp.*, *Notoedres spp.*, *Knemidocoptes spp.*, *Neoknemidocoptes spp.*, *Cytodites spp.*, *Laminosioptes spp.*.
- 20 Se destaca especialmente la acción contra pulgas (Siphonaptera por ejemplo *Ctenocephalides spp.*, *Echidnophaga spp.*, *Ceratophyllus spp.*, *Pulex spp.*), garrapatas (*Hyalomma spp.*, *Rhipicephalus spp.*, *Boophilus spp.*, *Amblyomma spp.*, *Haemaphysalis spp.*, *Dermacentor spp.*, *Ixodes spp.*, *Argas spp.*, *Ornithodoros spp.*, *Otobius spp.*) y los Diptera mencionados anteriormente (*Chrysops spp.*, *Tabanus spp.*, *Musca spp.*, *Hydrotaea spp.*, *Muscina spp.*, *Haematobosca spp.*, *Haematobia spp.*, *Stomoxys spp.*, *Fannia spp.*, *Glossina spp.*, *Lucilia spp.*, *Calliphora spp.*, *Auchmeromyia spp.*, *Cordylobia spp.*, *Cochliomyia spp.*, *Chrysomyia spp.*, *Sarcophaga spp.*, *Wohlfartia spp.*, *Gasterophilus spp.*, *Oesteromyia spp.*, *Oedemagena spp.*, *Hypoderma spp.*, *Oestrus spp.*, *Rhinoestrus spp.*, *Melophagus spp.*, *Hippobosca spp.*).
- 25 A los animales útiles y de cría pertenecen mamíferos tales como por ejemplo ganado vacuno, caballos, ovejas, cerdos, cabras, camellos, búfalos, asnos, conejo, gamo, renos, animales de piel fina tales como por ejemplo visones, chinchillas, mapache, aves tales como por ejemplo gallinas, gansos, pavos, patos.
- 30 A los animales de laboratorio y de experimentación pertenecen ratones, ratas, cobayas, conejos, hámster dorado, perros y gatos.
- A los animales de compañía pertenecen perros y gatos.
- En particular se destaca el uso en gato y perro.
- La aplicación puede realizarse tanto profiláctica como terapéuticamente.
- 35 Las formulaciones líquidas de acuerdo con la invención son adecuadas preferentemente para la aplicación *spot on*, *pour on* o por pulverización, pudiéndose realizar la aplicación por pulverización por ejemplo con una pulverización con bomba o una pulverización con aerosol (pulverización a presión). Para indicaciones especiales es concebible también el uso tras dilución con agua como baño de inmersión; en este caso debía tener la formulación aditivos emulsionantes.
- 40 Las formas de aplicación preferentes son pulverización con bomba, *pour on* y *spot on*. La aplicación *spot on* se prefiere muy especialmente.
- Las formulaciones de acuerdo con la invención se caracterizan por su excelente compatibilidad con los tubos de plásticos de "dosis única" convencionales y por su estabilidad en almacenamiento en distintas zonas climáticas. Éstos son de baja viscosidad y pueden aplicarse sin problemas.
- 45 Las formulaciones líquidas de acuerdo con la invención pueden prepararse, mezclándose entre sí las partes constituyentes en cantidades correspondientes, por ejemplo mediante el uso de recipientes agitadores convencionales u otros aparatos adecuados. En caso de que los ingredientes lo requieran, puede trabajarse también bajo atmósfera protectora o con otros procedimientos de exclusión de oxígeno.

Ejemplos:

Ejemplo 1

- 50 100 ml formulación líquida compuesta de

- 10,0 g 5-amino-4-trifluorometilsulfinil-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-tiocarbamoilpirazol
- 57,30 g dietilenglicolmonoetiléter
- 0,10 g BHT
- 0,20 g BHA
- 5 30,02 g carbonato de propileno
- 5,00 g octanoato-decanoato de propilenglicol
- 0,24 g flumetrina
- 10,36 g MGK 264
- 0,02 g ácido cítrico

10 Ejemplo 2

- 100 ml formulación líquida compuesta de
- 10,00 g 5-amino-4-trifluorometilsulfinil-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-tiocarbamoilpirazol
- 0,24 g flumetrina
- 0,02 g ácido cítrico
- 15 0,20 g BHT
- 68,00 g dipropilenglicolmonometiléter
- 13,40 g carbonato de propileno
- 5,00 g agua desmineralizada
- 5,00 g octanoato-decanoato de propilenglicol
- 20 5,00 g MGK 264

Ejemplo 3

- 100 ml formulación líquida compuesta de
- 10,00 g 5-amino-4-trifluorometilsulfinil-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-tiocarbamoilpirazol
- 0,50 g PPF (piriproxifeno)
- 25 0,24 g flumetrina
- 0,02 g ácido cítrico
- 0,20 g BHT
- 67,50 g dipropilenglicolmonometiléter
- 13,40 g carbonato de propileno
- 30 5,00 g agua desmineralizada
- 5,00 g octanoato-decanoato de propilenglicol
- 5,00 g MGK 264

Ejemplo 4

- 100 ml formulación líquida compuesta de
- 35 10,00 g 5-amino-4-trifluorometilsulfinil-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-tiocarbamoilpirazol
- 0,50 g PPF (piriproxifeno)
- 0,24 g flumetrina
- 0,02 g ácido cítrico
- 0,20 g BHT
- 40 60,90 g dietilenglicolmonoetiléter
- 20,00 g carbonato de propileno
- 5,00 g agua desmineralizada
- 5,00 g octanoato-decanoato de propilenglicol
- 5,00 g MGK 264

45 Ejemplo 5

- 100 ml formulación líquida compuesta de
- 10,0 g 5-amino-4-trifluorometilsulfinil-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-tiocarbamoilpirazol
- 45,00 g permetrina
- 37,90 g dietilenglicolmonoetiléter
- 50 0,10 g BHT
- 0,20 g BHA
- 25,00 g carbonato de propileno
- 5,00 g octanoato-decanoato de propilenglicol
- 0,02 g ácido cítrico

55 Ejemplo 6

- 100 ml formulación líquida compuesta de
- 10,0 g 5-amino-4-trifluorometilsulfinil-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-tiocarbamoilpirazol
- 45,00 g permetrina

- 1,00 g PPF
- 36,90 g dietilenglicolmonoetiléter
- 0,10 g BHT
- 0,20 g BHA
- 5 25,00 g carbonato de propileno
- 5,00 g octanoato-decanoato de propilenglicol
- 0,02 g ácido cítrico

Ejemplo 7

- 100 ml formulación líquida compuesta de
- 10 10,0 g 5-amino-4-trifluorometilsulfinil-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-tiocarbamoilpirazol
- 45,00 g permetrina
- 1,00 g PPF
- 0,25 g Silvet L 77 de la empresa GE Siliconocs GmbH D-51368 Leverkusen
- 36,65 g dietilenglicolmonoetiléter
- 15 0,10 g BHT
- 0,20 g BHA
- 25,00 g carbonato de propileno
- 5,00 g octanoato-decanoato de propilenglicol
- 0,02 g ácido cítrico

Ejemplo 8

- 10,0 g 5-amino-4-trifluorometilsulfinil-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-tiocarbamoilpirazol
- 45,00 g permetrina
- 1,00 g PPF
- 0,25 g Silvet L 77 (empresa Bayer-GE Silicones GmbH, D-51368 Leverkusen)
- 25 36,65 g dietilenglicolmonoetiléter
- 0,10 g BHT
- 0,20 g BHA
- 25,00 g carbonato de etileno
- 5,00 g octanoato-decanoato de propilenglicol
- 30 0,02 g ácido cítrico

Ejemplo comparativo 1

Una formulación spot on de fipronilo al 10 % que puede obtenerse en el comercio, de la empresa Merial Ltd., 3239 Satellite Blvd., Duluth, GA 30096-4640, EE.UU.

Ejemplo comparativo 2:

- 35 Una formulación que contiene 5-amino-4-trifluorometilsulfinil-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-tiocarbamoilpirazol sin embargo sin adición de flumetrina y MGK264:
- 100 ml formulación líquida compuesta de:
- 10,0 g 5-amino-4-trifluorometilsulfinil-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-tiocarbamoilpirazol
- 57,7 g dietilenglicolmonoetiléter
- 40 40,0 g carbonato de propileno
- 5,0 g octanoato-decanoato de propilenglicol
- 0,1 g butilhidroxitolueno
- 0,2 g butilhidroxianisol

Ejemplo comparativo 3:

- 45 Una formulación que contiene flumetrina y MGK264 y PPF sin embargo en lugar del 3-tiocarbamoilpirazol mencionado en la solicitud el insecticida conocido imidacloprid.
- 100 ml formulación líquida compuesta de
- 10,0 g imidacloprid
- 0,50 g PPF
- 50 56,80 g alcohol bencílico
- 0,10 g BHT
- 0,20 g BHA
- 30,02 g carbonato de propileno
- 5,00 g octanoato-decanoato de propilenglicol
- 55 0,24 g flumetrina

10,36 g MGK 264
0,02 g ácido cítrico

Ejemplos biológicos

- 5 Todos los compuestos se dosificaron de manera exacta según el peso para garantizar una mejor comparabilidad. Para ello se vaciaron 20 pipetas del preparado comercial que contenía fipronilo en una botella de vidrio e igualmente se cegaron por medio de código. Todas las muestras se aplicaron con pipetas Eppendorf (hasta 0,95 ml de volumen) como mancha individual en la nuca (gatos y perros más pequeños). Con volúmenes de aplicación por encima de 1 ml se dividió el volumen por la mitad y se aplicó en dos manchas a una distancia de aproximadamente 10 cm en la nuca.
- 10 De las pruebas de laboratorio posteriores para determinar la actividad sobre pulgas y garrapatas de acuerdo con el ejemplo 2 se deduce que los preparados en las formulaciones de acuerdo con la invención mencionadas anteriormente presentan una acción muy buena y continua durante un tiempo contra garrapatas y pulgas, que en las pruebas se encuentra en su totalidad por encima del estado de la técnica (VB 1- VB 3). Además, los preparados en las formulaciones de acuerdo con la invención mencionadas anteriormente se caracterizan por su animal objetivo y
- 15 compatibilidad con el usuario y son adecuados por consiguiente excelentemente para la lucha contra pulgas y garrapatas en animales pequeños.

A. Actividad contra pulgas (*Ctenocephalides felis*) en el perro

- Entre el día 4 y 1 se infestan perros de 1-2 veces con aproximadamente 100 *Ctenocephalides felis* adultas, en ayunas por perro. A este respecto se esparcen las pulgas en la nuca del animal. En el día 0 se comprueba el éxito
- 20 de la infestación en el perro, buscándose pulgas en el animal despierto. El número de las pulgas vivas se somete a protocolo. Tras el recuento de las pulgas se tratan los animales. Los perros del grupo control no se tratan. Los fármacos que van a someterse a prueba se administran a los animales por vía dérmica como aplicación *spot-on* en una cantidad de administración de 0,1-0,15 ml/kg de peso corporal o como pulverización con una cantidad de administración de 1-1,5 ml/kg de peso corporal. La administración se realiza una vez en el día 0. Sólo se usan
- 25 animales clínicamente sanos. En el día 1 y 2 se comprueban todos los perros para determinar las pulgas vivas. Los resultados se registran en los datos brutos. En el día 7, 14, 21, 28, 35, eventualmente también aún en el día 42 y 49 se vuelven a infestar todos los perros con aproximadamente 100 *Ctenocephalides felis* adultas, en ayunas por perro. Respectivamente un día tras la nueva infestación se controlan todos los perros para determinar pulgas vivas. Los resultados se someten a protocolo en los datos brutos. Una formulación se considera como altamente eficaz, cuando
- 30 entre 24 y 48 horas tras la nueva infestación se detecta una actividad >95 % y esta acción persiste durante al menos 3-4 semanas. Para el cálculo de la actividad se usa una fórmula modificada según Abbott:

$$\% \text{ de actividad} = \frac{\text{Ø número de pulgas en KG} - \text{Ø número de pulgas en BG}}{\text{Ø número de pulgas en KG}} \times 100$$

KG: grupo control; BG: grupo de tratamiento

- 35 Los fármacos de acuerdo con el ejemplo de formulación 2 en una dosificación de 0,15 ml/kg aplicados como *spot on*, resultan altamente eficaces contra *Ctenocephalides felis*.

B. Actividad contra garrapatas (*Rhipicephalus sanguineus*, *Dermacentor variabilis*) en el perro

- Entre el día 4 y 1 se sedan los perros con el 2 % de Rompun® (Bayer AG, principio activo: clorhidrato de xilazina) (0,1 ml/kg de peso corporal). Después de que se hayan sedado todos los perros (tras aproximadamente 10-15 minutos) se transfieren a cajas de transporte y se esparcen 50 *Rhipicephalus sanguineus* o *Dermacentor variabilis*
- 40 (25 hembras, 25 machos) por perro en la nuca del animal. Los animales se colocan tras aproximadamente 1 ½ horas de nuevo desde la caja de transporte en la jaula. En el día 0 se comprueba el éxito de la infestación en el perro, buscándose garrapatas en el animal despierto. A este respecto se busca intensivamente en la zona de la cabeza y orejas incluyendo los pliegues de las orejas, en la zona de la nuca, en el abdomen inferior, en el pecho inferior, en el flanco lateral así como entre los dedos de las patas y en las extremidades. El número de las garrapatas vivas
- 45 succionadas se somete a protocolo. Las garrapatas muertas se eliminan. Tras el recuento de las garrapatas se tratan los animales. Los perros del grupo control no se tratan. Los fármacos que van a someterse a prueba se administran a los animales por vía dérmica como aplicación *spot-on* con 0,1-0,15 ml/kg de peso corporal o como pulverización con 1-1,5 ml/kg de peso corporal. La administración se realiza una vez en el día 0. Se usan sólo animales clínicamente sanos. En el día 1 y día 2 se comprueban todos los perros para determinar las garrapatas
- 50 vivas y muertas succionadas. Los resultados se registran en los datos brutos. En el día 2 se separan todas las garrapatas vivas y muertas del perro. En el día 7, 14, 21, 28, 35, eventualmente también aún en el día 42 y 49 se vuelven a infestar todos los perros con respectivamente 50 *Rhipicephalus sanguineus* o *Dermacentor variabilis* (25 hembras, 25 machos) por perro. Respectivamente dos días tras la nueva infestación se controlan todos los perros para determinar las garrapatas vivas y muertas succionadas. Los resultados se someten a protocolo en los datos

brutos. En el segundo día tras la nueva infestación se separan todas las garrapatas vivas y muertas del perro. Una formulación se considera como altamente eficaz cuando en el día 2 y respectivamente en el segundo día tras la nueva infestación se detecta una actividad >90 % y esta acción persiste durante al menos 3 semanas. Para el cálculo de la actividad se usa una fórmula modificada según Abbott:

$$\% \text{ de actividad} = \frac{\text{\textcircled{0}} \text{ número de garrapatas en KG} - \text{\textcircled{0}} \text{ número de garrapatas en BG}}{\text{\textcircled{0}} \text{ número de garrapatas en KG}} \times 100$$

5

KG: grupo control; BG: grupo de tratamiento

Los fármacos en una dosificación de acuerdo con el ejemplo de formulación 2 de 0,15 ml/kg aplicados como *spot on*, resultan altamente eficaces contra *Rhipicephalus sanguineus*.

C. Actividad contra pulgas (*Ctenocephalides felis*) en el gato

- 10 En el día 1 se infestan gatos con aproximadamente 100 *Ctenocephalides felis* adultas, en ayunas por gato. A este respecto se esparcen las pulgas en la nuca del animal. En el día 0 se comprueba el éxito de la infestación en el gato, buscándose pulgas en el animal despierto. El número de las pulgas vivas se somete a protocolo. Tras el recuento de las pulgas se tratan los animales. Los gatos del grupo control no se tratan. Los fármacos que van a someterse a prueba se administran a los animales por vía dérmica como aplicación *spot-on* en una cantidad de administración de 0,1-0,15 ml/kg de peso corporal. La administración se realiza una vez en el día 0. Sólo se usan animales clínicamente sanos. En el día 2 se comprueban todos los gatos para determinar las pulgas vivas. Los resultados se registran en los datos brutos. En el día 7, 14, 21, 28, 35, eventualmente también aun en el día 42 y 49 se vuelven a infestar todos los gatos con aproximadamente 100 *Ctenocephalides felis* adultas, en ayunas por gato. Respectivamente dos días tras la nueva infestación se controlan todos los gatos para determinar pulgas vivas. Los resultados se someten a protocolo en los datos brutos. Una formulación se considera como altamente eficaz cuando en el día 2 y respectivamente en el segundo día tras la nueva infestación se detecta una actividad >95 % y esta acción persiste durante al menos 3-4 semanas. Para el cálculo de la actividad se usa una fórmula modificada según Abbott:

$$\% \text{ de actividad} = \frac{\text{\textcircled{0}} \text{ número de pulgas en KG} - \text{\textcircled{0}} \text{ número de pulgas en BG}}{\text{\textcircled{0}} \text{ número de pulgas en KG}} \times 100$$

- 25 KG: grupo control; BG: grupo de tratamiento

Los fármacos de acuerdo con el ejemplo de formulación 2 en una dosificación de 0,15 ml/kg aplicados como *spot on*, resultan altamente eficaces contra *Ctenocephalides felis*.

D. Actividad contra garrapatas (*Ixodes ricinus*) en el gato

- 30 Respectivamente en el día 2 se sedan gatos con un sedante suave (maleato de acepromazina). Después de que se hayan sedado todos los gatos (tras aproximadamente 10-15 minutos) se esparcen 30-50 *Ixodes ricinus* (15-25 hembras, 15-25 machos) por gato en la nuca del animal. En el día 1 se comprueba el éxito de la infestación en los gatos, buscándose garrapatas en el animal despierto. A este respecto se busca intensivamente en la zona de la cabeza y orejas, en la zona de la nuca, en el abdomen inferior, en el pecho inferior, en el flanco lateral así como en las extremidades. El número de las garrapatas vivas succionadas se somete a protocolo. Las garrapatas muertas se eliminan. Tras el recuento de las garrapatas se agrupan los animales. El tratamiento se realiza en el día 0. Los gatos del grupo control no se tratan. Los fármacos que van a someterse a prueba se administran a los animales por vía dérmica como aplicación *spot-on* con 0,1-0,15 ml/kg de peso corporal. La administración se realiza una vez en el día 0. Sólo se usan animales clínicamente sanos. En el día 2 se comprueban todos los gatos para determinar garrapatas vivas y muertas succionadas. Los resultados se registran en los datos brutos. se separan todas las garrapatas vivas y muertas del gato. En el día 7, 14, 21, 28, 35, eventualmente también aún en el día 42 y 49 se vuelven a infestar todos los gatos con respectivamente 30-50 *Ixodes ricinus* (15-25 hembras, 15-25 machos) por gato. Respectivamente dos días tras la nueva infestación se controlan todos los gatos para determinar garrapatas vivas y muertas succionadas. Los resultados se someten a protocolo en los datos brutos. En el segundo día tras la nueva infestación se separan todas las garrapatas vivas y muertas del gato. Una formulación se considera como altamente eficaz cuando en el día 2 y respectivamente en el segundo día tras la nueva infestación se detecta una actividad >90 % y esta acción persiste durante al menos 3 semanas. Para el cálculo de la actividad se usa una fórmula modificada según Abbott:

$$\% \text{ de actividad} = \frac{\text{\textcircled{0}} \text{ número de garrapatas en KG} - \text{\textcircled{0}} \text{ número de garrapatas en BG}}{\text{\textcircled{0}} \text{ número de garrapatas en KG}} \times 100$$

KG: grupo control; BG: grupo de tratamiento

Los fármacos en una dosificación de acuerdo con el ejemplo de formulación 2 de 0,15 ml/kg aplicados como *spot on*, resultan altamente eficaces contra *Ixodes ricinus*.

E. Actividad contra pulgas y garrapatas durante de 4 a 7 semanas

- 5 La actividad contra pulgas y garrapatas de los agentes de acuerdo con la invención se sometió a prueba durante de cuatro a siete semanas. La realización del ensayo siguió la descripción en los puntos A a D.

Tabla 1a Actividad contra pulgas del agente de acuerdo con el ejemplo 2 en el gato

T0	Vol. de adm.	Parásito	1. Día de infestación 4		2. Día de infestación 7		3. Día de infestación 14		4. Día de infestación 21		5. Día de infestación 28		6. Día de infestación 35	
			W0	T2	W1	T9	W2	T16	W3	T23	W4	T30	W5	T37
Tratamiento	ml/kg													
VB1	0,1	<i>Ctenocephalides felis</i>	97		100	100	100	100	100	100	99	100	100	99
VB2	0,15	<i>Ctenocephalides felis</i>	99		100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Ejemplo 2	0,15	<i>Ctenocephalides felis</i>	99		100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
VB3	0,1	<i>Ctenocephalides felis</i>	100		100	100	100	100	99		94		74	

Tabla 1b Actividad contra garrapatas del agente de acuerdo con el ejemplo 2 en el gato

T0	Vol. de adm.	Parásito	1. Día de infestación 4		2. Día de infestación 7		3. Día de infestación 14		4. Día de infestación 21		5. Día de infestación 28		6. Día de infestación 35	
			W0	T2	W1	T9	W2	T16	W3	T23	W4	T30	W5	T37
Tratamiento	ml/kg													
VB1	0,1	<i>Ixodes ricinus</i>	74		99	99	96	92	72	84	82	73	89	68
VB2	0,15	<i>Ixodes ricinus</i>	84		99	99	100	100	97	96	100	93	95	76
Ejemplo 2	0,15	<i>Ixodes ricinus</i>	70		100	100	100	100	96					
VB3	0,1	<i>Ixodes ricinus</i>	71		100	100	100	100	96					

Vol. de adm. = volumen administrado en ml/kg de peso corporal

% de "valor" = actividad en %, calculada por medio de la determinación del valor medio geométrico frente a un grupo control no tratado

Tabla 2a Actividad contra pulgas del agente de acuerdo con el ejemplo 2 en el perro

T0		Vol. de adm.	Parásito	W0	3. Día de infestación 7						W1	4. Día de infestación 14						W2	5. Día de infestación 21						W3	6. Día de infestación 28						W4	7 Día de infestación 35						W5	8. Día de infestación 42						W6	9. Día de infestación 49						W7																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Tratamiento	m/kg			T2							T9							T16							T23							T30							T37							T44							T51																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
VB1	0,1			100	Ctenocephalides felis	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	99	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Tabla 2b Actividad contra garrapatas del agente de acuerdo con el ejemplo 2 en el perro

T0		Vol. de adm.	Parásito	W0	3. Día de infestación 7					W1	4. Día de infestación 14					W2	5. Día de infestación 21					W3	6. Día de infestación 28					W4	7 Día de infestación 35					W5	8. Día de infestación 42					W6	9. Día de infestación 49					W7						
Tratamiento		ml/kg		T2						T9						T16						T23						T30						T37						T44						T51						
VB1		0,1	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	97						100						100						100						99						100						94						93						65
VB2		0,15	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	96						100						100						100						100						100						99						98						74
Ejemplo 2		0,15	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	92						100						100						100						100						100						99						99						88
VB3		0,1	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	60						94						99												98																		nd						
2. Día de infestación 1																																																				
1. Día de infestación 4																																																				

Vol. de adm. = volumen administrado en ml/kg de peso corporal

% de "valor" = actividad en %, calculada por medio de la determinación del valor medio aritmético frente a un grupo control no tratado

Tabla 3 Actividad contra garrapatas del agente de acuerdo con el ejemplo 2 en el perro

T0	Vol. de adm. ml/kg	Parásito	1. Día de infestación 4				2. Día de infestación 7				3. Día de infestación 14				4. Día de infestación 21				5. Día de infestación 28				W4
																							T30
Tratamiento																							
VB1	0,15	<i>Demacentor variabilis</i>																					98
Ejemplo 2	0,15	<i>Demacentor variabilis</i>																					100
VB3	0,1	<i>Demacentor variabilis</i>																					87

Vol. de adm. = volumen administrado en ml/kg de peso corporal

% de "valor" = actividad en %, calculada por medio de la determinación del valor medio geométrico frente a un grupo control no tratado

REIVINDICACIONES

1. Agente para la lucha contra parásitos en animales, que contiene un N-arilpirazol y un piretroide en una formulación que contiene:
 - un carbonato alifático, cíclico
 - un poliéter alifático cíclico o acíclico así como
 - uno o varios ésteres de un alcohol dihidroxilado o trihidroxilado con hasta tres átomos de carbono con ácidos grasos orgánicos con 6 a 18 átomos de carbono.
2. Agente de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que contiene del 1 % al 27,5 % en peso de arilpirazol.
3. Agente de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que contiene del 10 % al 70 % en peso de carbonato alifático, cíclico.
4. Agente de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que contiene del 20 % al 77,5 % en peso de poliéter alifático cíclico o acíclico.
5. Agente de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que contiene un α -cianopiretroide.
6. Agente de acuerdo con la reivindicación 5, que contiene alfa-cipermetrina, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, cipermetrina, deltametrina, fenvalerato, flucitrinato, flumetrina o tau-fluvalinato.
7. Agente de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, que contiene un piretroide tipo 1.
8. Agente de acuerdo con la reivindicación 7, que contiene aletrina, bioaletrina, permetrina, fenotrina, resmetrina, tetrametrina o transflutrina.
9. Agente de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, que contiene un piretroide no éster.
10. Agente de acuerdo con la reivindicación 9, que contiene etofenprox, halfenprox, silafluofeno.
11. Uso de un agente de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores para la preparación de un fármaco para la lucha contra parásitos en animales.