

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 578 878**

51 Int. Cl.:

**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 07856721 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2016 EP 2104426**

54 Título: **Agentes para combatir parásitos en animales**

30 Prioridad:

**27.12.2006 DE 102006061537**

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

**02.08.2016**

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 2 578 878 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

Agentes para combatir parásitos en animales

La invención se refiere a nuevos agentes para combatir parásitos en animales que contienen un N-fenilpirazol en una formulación que contiene carbonatos cíclicos alifáticos.

5 Los N-fenilpirazoles, así como su buena eficacia insecticida y acaricida, son conocidos por los documentos US 2006014802 A1, WO2005090313 A1, FR2834288 A1, WO09828277, US06069157, WO200031043, DE19824487, WO09804530, WO09962903, EP00933363, EP00911329, WO09856767, US05814652, WO09845274, W09840359, 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 este montón de solicitudes con numerosas estructuras de N-fenilpirazol, hay un tipo de estructura superior que en la mayoría de las indicaciones muestra en comparación la mejor eficacia. El 1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-3-ciano-4-[(trifluorometil)-sulfonil]-5-aminopirazol (DCI: fipronilo) está admitido en general como el compuesto más eficaz de esta clase en el combate de la mayoría de los parásitos.

10 Desde hace más de 10 años se comercializan N-fenilpirazoles 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.). Destacan por una buena y amplia eficacia y tolerancia aceptable.

15 El documento US 6395765B1 describe agentes antiparasitarios para el tratamiento y para la protección de animales domésticos, que contienen como principios activos fenilpirazoles. El uso de un carbonato cíclico alifático en estos agentes no se divulga en el documento.

20 El documento WO97/37544 A1 describe agentes para combatir insectos parasitarios y ácaros en seres humanos que contienen disolventes del grupo de los carbonatos cíclicos.

25 Se sabe que las formulaciones existentes con una alta proporción de DEE (transcutol) contienen un componente fuerte transdérmico (documento FR 1996-11446 A; hoja de datos de seguridad: ISO/DIS 11014/29 CFR 1910.1200/ANSI Z400.1, fecha de impresión 23/10/2001: FRONTLINE® TOP SPOT™: Fipronilo 9,7 % en peso/peso). Con ello se facilita mediante la formulación la penetración 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 mediante la secreción de sebo de las glándulas sebáceas a una disponibilidad muy prolongada del principio activo cuando el principio activo es arrastrado. No obstante, en las formulaciones habituales también es probable una penetración de N-fenilpirazoles en la circulación sanguínea ya que cada folículo piloso se abastece por un vaso sanguíneo y así sólo una barrera muy fina separa los folículos 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 tanto, la disponibilidad del principio activo en el animal también está limitada temporalmente y en la concentración, ya que el principio activo pasa a la circulación sanguínea y, por tanto, disminuye su concentración disponible en el sebo.

35 Estos puntos débiles de las formulaciones actualmente conocidas deberán reducirse cambiando las propiedades básicas de la formulación, pero sin perder las buenas propiedades de eficacia. Además, mediante análisis intensivos y series de experimentos de una pluralidad de aditivos, disolventes y agentes de extensión se identificó ahora de manera sorprendente una adición que podía mejorar las buenas propiedades de eficacia artropodicidas de los N-fenilpirazoles.

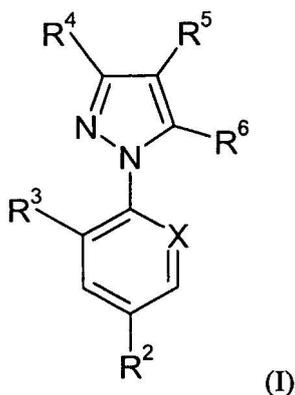
40 La invención se refiere a nuevos agentes para combatir parásitos en animales que contienen un N-fenilpirazol en una formulación que contiene:

- un carbonato cíclico alifático
- 45 - un poliéter cíclico o acíclico alifático o un éter que se deriva de dioles con hasta 8 átomos de carbono, o un éter cíclico de 5 o 6 miembros
- 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

50 Los agentes artropodicidas según la invención son nuevos y tienen, en comparación con las formulaciones anteriormente descritas, una eficacia esencialmente mejorada y más prolongada con al mismo tiempo mayor seguridad para el usuario y para el animal objetivo.

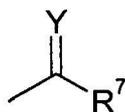
Los N-fenilpirazoles son por sí conocidos para el experto como principios activos artropodicidas, por ejemplo, por los documentos anteriormente mencionados, a los que se hace referencia por el presente documento.

Los fenilpirazoles preferentes son aquellos de fórmula (I):

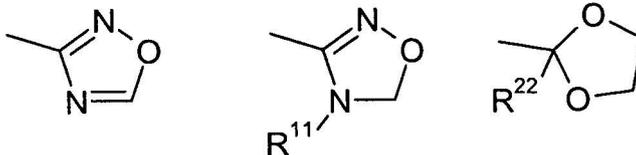


en la que

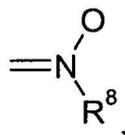
- 5 X significa =N o C-R<sup>1</sup>  
 R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> representan, independientemente entre sí, halógeno  
 R<sup>2</sup> representa halógeno, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, S(O)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub> o SF<sub>5</sub>  
 n significa 0, 1 o 2  
 R<sup>4</sup> representa hidrógeno, ciano, o un resto de fórmula



o representa uno de los siguientes sustituyentes cíclicos:



- 10 R<sup>5</sup> representa hidrógeno, alquínilo C<sub>2-4</sub>, alquénilo C<sub>2-4</sub>, que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces con halógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>, o R<sup>5</sup> representa alquil C<sub>1-4</sub>-(C=O)-, alquil C<sub>1-4</sub>-S-, halogenoalquil C<sub>1-4</sub>-S-, -S(=O)-alquilo C<sub>1-4</sub> o -S(=NH)-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo dado el caso sustituido con halógeno, furilo dado el caso sustituido con halógeno, el resto -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, un resto oxiranilo, que dado el caso está sustituido una o varias veces con alquilo C<sub>1-4</sub> o haloalquilo C<sub>1-4</sub>, o un resto ciclopropilo que dado el caso está sustituido una o varias veces con halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o haloalquilo C<sub>1-4</sub>,  
 15 R<sup>6</sup> representa hidrógeno, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo o un resto -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>,  
 R<sup>7</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-S- o -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
 Y representa =S, =O, =NH, =N-alquilo C<sub>1-4</sub>, =N-OH, o



- 20 R<sup>8</sup> representa alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo o alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 R<sup>11</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, -COO-alquilo C<sub>1-4</sub> o -CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>,  
 R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> representan, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 25 R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o alquil C<sub>1-4</sub>-SO<sub>2</sub>-,  
 R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alcoxi C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub>, pudiendo estar el alquilo C<sub>1-4</sub> dado el caso sustituido con fenilo, pirazinilo o piridilo, pudiendo estar fenilo, pirazinilo o piridilo sustituidos uno o varias veces con hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y/o alcoxi C<sub>1-4</sub>, o  
 30 R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> representan alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>-alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo o el resto - (C=O)NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> o

- 5  $R^{16}$  y  $R^{17}$  representan conjuntamente el grupo  $=CR^{18}R^{19}$  unido mediante un doble enlace con el nitrógeno,  
 $R^{18}$  y  $R^{19}$  representan, independientemente entre sí, fenilo, que dado el caso está sustituido una o varias veces con hidroxilo, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$  y/o alcoxi  $C_{1-4}$  y/o  $R^{18}$  y  $R^{19}$  representan hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{1-4}$  o alcoxi  $C_{1-4}$ , pudiendo estar alquilo  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{1-4}$  o alcoxi  $C_{1-4}$  dado el caso sustituidos con fenilo, que dado el caso está sustituido una o varias veces con hidroxilo, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$  y/o alcoxi  $C_{1-4}$ ,  
 $R^{20}$  y  $R^{21}$  representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$  o fenilo, que dado el caso está sustituido una o varias veces con hidroxilo, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$  y/o alcoxi  $C_{1-4}$ ,  
 $R^{22}$  representa alquilo  $C_{1-4}$ .

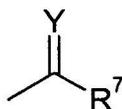
10 Halógeno representa preferentemente flúor, cloro, bromo o yodo, en particular flúor, cloro, bromo.

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

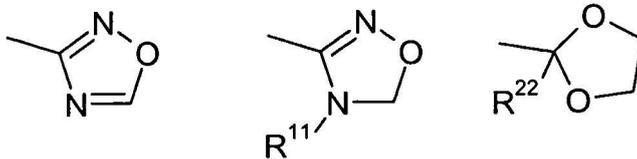
15 Haloalquilo  $C_{1-4}$  representa alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, que está sustituido con uno o varios átomos de halógeno iguales o distintos; esto también incluye compuestos de perhaloalquilo. Se prefieren fluoroalquilos. Ejemplos son  $-CF_2H$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$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

Los sustituyentes tienen preferentemente los siguientes significados:

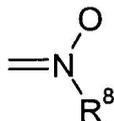
- X representa preferentemente  $C-R^1$ .  
 $R^1$  y  $R^3$  representan preferentemente, independientemente entre sí, cloro o bromo.  
 $R^2$  representa preferentemente haloalquilo  $C_{1-3}$  o  $SF_5$ .  
 20  $R^4$  representa preferentemente hidrógeno, ciano, o un resto de fórmula



o uno de los siguientes sustituyentes cíclicos:



- 25  $R^5$  representa preferentemente hidrógeno, alquino  $C_{2-3}$ , alqueno  $C_{2-3}$ , que dado el caso puede estar sustituido una vez con halógeno o alquilo  $C_{1-3}$ , o  $R^5$  representa preferentemente alquilo  $C_{1-3}$ -(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 dado el caso sustituido con halógeno, furilo dado el caso sustituido con halógeno, el resto  $-NR^{14}R^{15}$ , un resto oxirano dado el caso sustituido con haloalquilo  $C_{1-3}$  o un resto ciclopropilo, que dado el caso está sustituido una o varias veces con halógeno, alquilo  $C_{1-4}$  o haloalquilo  $C_{1-4}$ ,  
 30  $R^6$  representa preferentemente hidrógeno, alquil  $C_{1-3}$ -carbonilo o un resto  $-NR^{16}R^{17}$ .  
 $R^7$  representa preferentemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , alquil  $C_{1-4}$ -S- o  $-NR^9R^{10}$ .  
 Y representa preferentemente =S, =O, =NH, =N-OH, o



- 35  $R^8$  representa preferentemente alquilo  $C_{1-3}$ .  
 $R^9$  y  $R^{10}$  representan preferentemente, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo o alquilo  $C_{1-3}$ .  
 $R^{11}$  representa preferentemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$  o  $-CONR^{12}R^{13}$ .  
 $R^{12}$  y  $R^{13}$  representan preferentemente, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo  $C_{1-3}$ .  
 $R^{14}$  y  $R^{15}$  representan preferentemente, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$  o alquil  $C_{1-3}$ -SO<sub>2</sub>-.  
 40  $R^{16}$  y  $R^{17}$  representan preferentemente, independientemente entre sí, hidrógeno, alcoxi  $C_{1-3}$  o alquilo  $C_{1-3}$ , pudiendo estar el alquilo  $C_{1-3}$  dado el caso sustituido con fenilo, pirazinilo o piridilo, pudiendo estar fenilo, pirazinilo o piridilo sustituidos una o dos veces con hidroxilo, alquilo  $C_{1-3}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$  y/o alcoxi  $C_{1-3}$ , o

R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> representan alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>-alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo o el resto - (C=O)NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> o

R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> representan conjuntamente el grupo =CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> unido mediante un doble enlace con el nitrógeno.

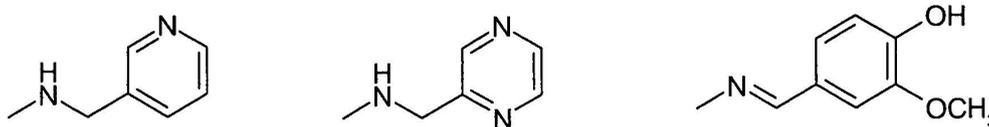
5 R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> representan preferentemente, independientemente entre sí, fenilo, que dado el caso está sustituido una o dos veces con hidroxilo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub> y/o alcoxi C<sub>1-3</sub>, y/o R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> representan hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, alqueno C<sub>1-3</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub>, pudiendo estar alquilo C<sub>1-3</sub>, alqueno C<sub>1-3</sub> o alcoxi C<sub>1-3</sub> dado el caso sustituidos con fenilo, que dado el caso está sustituido una o dos veces con hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y/o alcoxi C<sub>1-4</sub>.

10 R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> representan preferentemente, independientemente entre sí, alquilo C<sub>1-3</sub> o fenilo, que dado el caso está sustituido una o dos veces con hidroxilo, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub> y/o alcoxi C<sub>1-3</sub>.

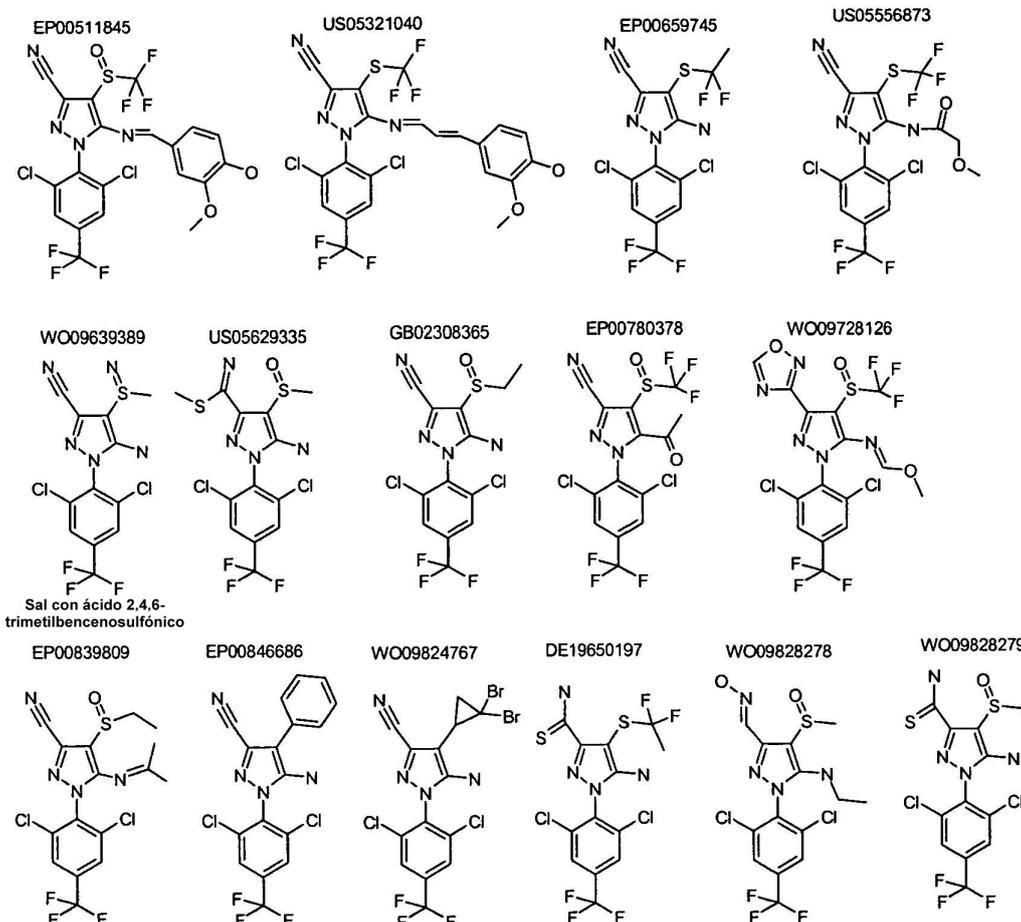
R<sup>22</sup> representa preferentemente alquilo C<sub>1-3</sub>.

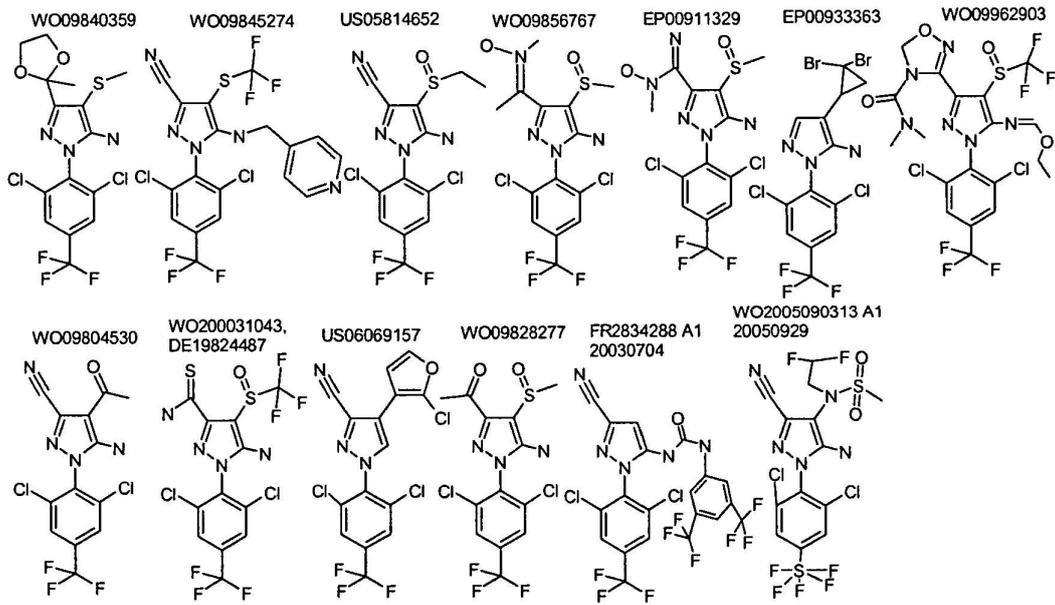
Los sustituyentes en la fórmula (I) tienen con especial preferencia el siguiente significado:

- 15 X representa C-R<sup>1</sup>.  
 R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> representan respectivamente Cl.  
 R<sup>2</sup> representa CF<sub>3</sub>.  
 R<sup>4</sup> representa CN, -C(=S)NH<sub>2</sub> o -C(=O)CH<sub>3</sub>.  
 R<sup>5</sup> representa -SCHF<sub>2</sub>, -S(=O)CF<sub>3</sub>, -S(=O)CH<sub>3</sub>, -S(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o representa el resto 1-trifluorometiloxirano.  
 R<sup>6</sup> representa un grupo amino o uno de los siguientes restos

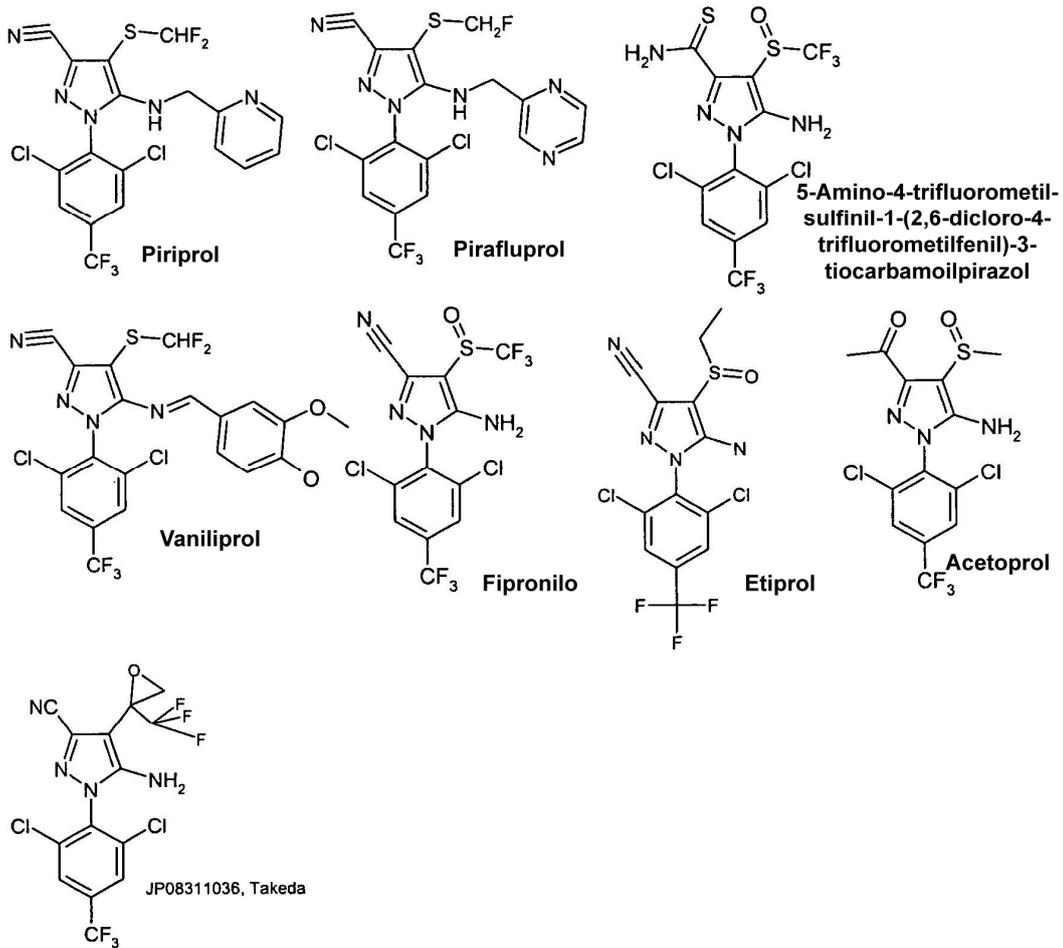


20 A continuación se especifican ejemplos preferentes de compuestos que pueden usarse según la invención:





Ejemplos especialmente preferentes de compuestos que pueden usarse según 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.

5 Los principios activos pueden presentarse, dado el caso en función del tipo y la disposición de los sustituyentes, en distintas formas estereoisoméricas, en particular como enantiómeros y racematos. Tanto los estereoisómeros puros como también sus mezclas pueden usarse según la invención.

Dado el caso, los principios activos también pueden usarse en forma de sus sales, considerándose sales de adición de ácido y sales básicas que pueden usarse farmacéuticamente.

10 Como sales que pueden usarse farmacéuticamente se consideran sales de ácidos minerales o ácidos orgánicos (por ejemplo, ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos). Como ejemplos son de mencionar sales de 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 son de mencionar, por ejemplo, las sales alcalinas, por ejemplo las sales de sodio o potasio, y las sales alcalinotérreas, por ejemplo las sales de magnesio o calcio.

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

20 Eventualmente, los principios activos pueden formar como sólido distintas modificaciones cristalinas. Ventajosamente, para la aplicación en fármacos son modificaciones estables que tienen propiedades de solubilidad adecuadas.

Mientras que no se especifique lo contrario, los datos en porcentaje deben entenderse como porcentajes en peso referidos al peso de la preparación acabada.

25 Normalmente, los agentes contienen arilpirazol en cantidades del 1 al 27,5 % en peso, preferentemente del 5 al 20 % en peso, con especial preferencia del 7,5 al 15 % en peso.

El carbonato cíclico alifático es preferentemente carbonato de etileno o propileno, pudiendo usarse también mezclas.

La cantidad de carbonato cíclico alifático en la formulación puede variar ampliamente en el intervalo del 10 % en peso al 70 % en peso, preferentemente del 12,5 al 50 % en peso, con especial preferencia del 15 al 40 % en peso.

30 Los éteres cíclicos y o acíclicos alifáticos son compuestos por sí conocidos. Preferentemente se trata de éteres que se derivan de dioles con hasta 8 átomos de carbono, como por ejemplo etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol. En los éteres acíclicos, uno o los dos grupos OH llevan un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, preferentemente sólo un grupo OH está eterificado; ejemplos especialmente preferentes son: éter monoetílico de dietilenglicol, éter monopropílico de dietilenglicol, éter monopropílico de dipropilenglicol. Los éteres cíclicos de 5 o 6 miembros preferentes tienen un oxígeno de anillo y 4 o 5 átomos de carbono de anillo y dado el caso llevan un sustituyente alquilo C<sub>1-4</sub>; preferentemente llevan un grupo OH libre o directamente en el anillo o en el sustituyente alquilo C<sub>1-4</sub>. Un ejemplo especialmente preferente es el alcohol tetrahidrofurfurílico. La cantidad de éter cíclico y o acíclico alifático en los agentes según la invención puede variar ampliamente del 20 al 77,5 % en peso, prefiriéndose especialmente las cantidades en el intervalo del 25 al 65 % en peso y muy especialmente las cantidades en el intervalo del 25 al 50 % en peso.

40 Los agentes según 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 según la invención contienen como componente alcohol un alcohol dihidroxilado o trihidroxilado con hasta tres átomos de carbono, como por ejemplo etilenglicol, propilenglicol o glicerina. Generalmente 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 mono 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. Del mismo modo se prefieren ésteres del propilenglicol con ácido caprílico y/o cáprico (octanoato-decanoato de propilenglicol). Estos ésteres de glicerina o propilenglicol de ácido caprílico/cáprico presentan con especial preferencia un intervalo de viscosidad (20 °C) de 0,08 - 1,3 Pa·s, pero preferentemente 0,08 - 0,40 Pa·s. También 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 son de citar dicaprilato de propilenglicol, octanoato-decanoato de propilenglicol en el intervalo de viscosidad 0,09-0,12 Pa·s, diglicerilsuccinato caprílico-cáprico con una viscosidad media de 0,23 Pa·s, triglicéridos caprílicos-cápricos de cadena media con la viscosidad 0,27 - 0,30 Pa·s.

Las formulaciones líquidas según la invención contienen uno o varios de los ésteres anteriormente mencionados. Los agentes según la invención contienen normalmente el éster o la mezcla de ésteres en proporciones de hasta el 40 % en peso, preferentemente del 1 al 35 % en peso, con especial preferencia del 1 al 12,5 % en peso y de manera muy especialmente preferente del 2,5 al 7,5 % en peso.

- 5 Para estabilizar las formulaciones mencionadas pueden usarse, dado el caso, antioxidantes orgánicos o inorgánicos habituales. Como antioxidantes inorgánicos son de mencionar, por ejemplo, los sulfitos y bisulfitos, en particular bisulfito de sodio. Se prefieren antioxidantes fenólicos como anisol, butilhidroxitolueno e hidroxianisol o sus mezclas entre sí. Normalmente se usan del 0,01 al 1 % en peso, preferentemente del 0,05 % al 0,5 %, con especial preferencia del 0,075 al 0,2 % en peso.
- 10 Las materias primas para las formulaciones mencionadas, en particular los ésteres orgánicos, pueden estabilizarse mediante acidificantes contra una posible descomposición hidrolítica. Como acidificantes son adecuados ácidos farmacéuticamente aceptables, especialmente ácidos carboxílicos, como por ejemplo ácido succínico, tartárico, láctico o cítrico. Su cantidad preferente se encuentra en el intervalo del 0 al 0,5 % en peso, pero preferentemente del 0 al 0,2 % en peso.
- 15 Para mejorar la acción de extensión, como otros coadyuvantes de formulación pueden usarse 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 etoxilados y/o propoxilados conocidos, preferentemente neutros o con especial preferencia 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 variar ampliamente en el intervalo del 0,01 al 1,0 % en peso. El intervalo preferente se encuentra en del 0,2 al 0,4 % en peso.
- 20

Las formulaciones pueden contener, dado el caso, otros coadyuvantes y aditivos farmacéuticamente aceptables.

- 25 Los agentes según la invención también pueden contener uno o varios otros principios activos como reactivos de combinación de los arilpirazoles. Como ejemplos preferentes de tales principios activos de combinación son de mencionar: inhibidores del crecimiento, como por ejemplo inhibidores de la síntesis de quitina como, por ejemplo, benzoilfenilureas (por ejemplo, triflumuron, lufenuron); feniloxazolinas (por ejemplo, etoxazol); análogos de la hormona juvenil (por ejemplo, metopreno, hidropreno, piriproxifeno), así como mezclas de estos principios activos entre sí. Su cantidad puede variar ampliamente en el intervalo del 0,1 al 7,5 % en peso, pero preferentemente del 0,25 al 5,0 % en peso, con especial preferencia del 0,25 al 2,5 % en peso.

- 30 Las formulaciones según la invención también pueden contener sinergistas. Como sinergistas en el sentido de esta solicitud se entiende compuestos que por sí mismos no presentan la eficacia deseada, pero como reactivos de mezcla conducen a un aumento de la eficacia de los principios activos. A modo de ejemplo son de mencionar en este caso butóxido de piperonilo, MGK264, verbutina, S,S,S-tributilfosforotritioato.

- 35 Los agentes según la invención son respetuosos con el medioambiente y presentan una baja toxicidad en comparación con agentes conocidos. Por tanto, son respetuosos con el usuario y destacan además por su sencilla manipulación. Los agentes tienen un punto de inflamación favorable de > 70 °C y, por tanto, pueden prepararse en plantas sencillas que no requieren ninguna medida de protección adicional contra las explosiones.

- 40 Los agentes según la invención son adecuados en el caso de toxicidad favorable en animales de sangre caliente para combatir artrópodos parasitarios, especialmente insectos y arácnidos, muy especialmente pulgas y garrapatas, que se presentan en animales, especialmente en animales de sangre caliente, con especial preferencia en mamíferos. Éstos pueden ser animales domésticos y de granja, así como animales de zoológico, de laboratorio, experimentales y de compañía.

Los agentes descritos en el presente documento se usan en particular contra ectoparásitos de animales de compañía y de granja.

- 45 En este caso, los agentes según la invención son eficaces contra todos los estadios de desarrollo o estadios de desarrollo individuales de los organismos nocivos, así como contra especies resistentes y normalmente sensibles de los organismos nocivos.

A los organismos nocivos pertenecen:

- 50 del orden de los anopluros, por ejemplo, *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp., *Solenopotes* spp., *Pediculus* spp., *Phthirus* spp.;

del orden de los malófagos, por ejemplo, *Trimenopon* spp., *Menopon* spp., *Eomenacanthus* spp., *Menacanthus* spp., *Trichodectes* spp., *Felicola* spp., *Damalinea* spp., *Bovicola* spp.;

del orden de los dípteros en el suborden de los braquíceros, 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., *Wohlfahrtia* spp., *Gasterophilus* spp., *Oesteromyia* spp., *Oedemagena* spp., *Hypoderma* spp., *Oestrus* spp., *Rhinoestrus* spp., *Melophagus* spp., *Hippobosca* spp.;

5 del orden de los dípteros en el suborden de los nematóceros, por ejemplo, *Culex* spp., *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Culicoides* spp., *Phlebotomus* spp., *Simulium* spp.;

del orden de los sifonápteros, por ejemplo, *Ctenocephalides* spp., *Echidnophaga* spp., *Ceratophyllus* spp., *Pulex* spp.;

del orden de los metastigmados, por ejemplo, *Hyalomma* spp., *Rhipicephalus* spp., *Boophilus* spp., *Amblyomma* spp., *Haemaphysalis* spp., *Dermacentor* spp., *Ixodes* spp., *Argas* spp., *Ornithodoros* spp., *Otobius* spp.,

10 del orden de los mesostigmados, por ejemplo, *Dermanyssus* spp., *Ornithonyssus* spp., *Pneumonyssus* spp.;

del orden de los prostigmados, por ejemplo, *Cheyletiella* spp., *Psorergates* spp., *Myobia* spp., *Demodex* spp., *Neotrombicula* spp.;

15 del orden de los astigmados, 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 Es de destacar especialmente la acción contra pulgas (sifonápteros, 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 dípteros anteriormente mencionados (*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., *Wohlfahrtia* spp., *Gasterophilus* spp., *Oesteromyia* spp., *Oedemagena* spp., *Hypoderma* spp., *Oestrus* spp., *Rhinoestrus* spp., *Melophagus* spp., *Hippobosca* spp.).

25 A los animales de granja y reproductores pertenecen mamíferos como, por ejemplo, ganado vacuno, caballos, ovejas, cerdos, cabras, camellos, búfalos de agua, burros, conejos, gamos, renos, animales con piel tales como, por ejemplo, visón, chinchilla, mapache, aves tales como, por ejemplo, pollos, gansos, pavos, patos.

A los animales de laboratorio y experimentales pertenecen ratones, ratas, cobayas, conejos, hámsteres dorados, perros y gatos.

A los animales de compañía pertenecen perros y gatos.

30 La aplicación es de destacar especialmente en gatos y perros.

La aplicación puede realizarse tanto profiláctica como terapéuticamente.

35 Las formulaciones líquidas según la invención son preferentemente adecuadas para la aplicación por vertido dorsal, por vertido en la cruz o por pulverización, pudiéndose realizar la aplicación por pulverización, por ejemplo, con un pulverizador de bomba o un pulverizador de aerosol (pulverizador a presión). Para indicaciones especiales también es posible el uso como baño de inmersión después de la dilución con agua; en este caso la formulación deberá contener aditivos emulsionantes.

Las formas de aplicación preferentes son pulverizador de bomba, vertido dorsal y vertido en la cruz. La aplicación por vertido en la cruz se prefiere muy especialmente.

40 Las formulaciones según la invención destacan por su excelente compatibilidad con los tubos de plástico "monodosis" convencionales y por su estabilidad durante el almacenamiento en distintas zonas climáticas. Son de baja viscosidad y pueden aplicarse sin problemas.

45 Las formulaciones líquidas según la invención pueden prepararse mezclando entre sí los constituyentes en las cantidades correspondientes, por ejemplo, mediante el uso de recipientes agitadores convencionales u otros aparatos adecuados. En el caso de que lo requieran los ingredientes, también puede trabajarse bajo atmósfera protectora o con otros procedimientos de exclusión de oxígeno.

#### Ejemplos:

##### Ejemplo 1:

50 100 ml de formulación líquida constituida por:  
10,0 g de 5-amino-4-trifluorometilsulfinil-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3- tiocarbamoilpirazol  
72,7 g de éter monoetílico de dietilenglicol

(continuación)

5	25,0 g	de carbonato de propileno
	5,0 g	de octanoato-decanoato de propilenglicol
	0,1 g	de butilhidroxitolueno
	0,2 g	de butilhidroxianisol

**Ejemplo 2:**

10	100 ml	de formulación líquida constituida por:
	10,5 g	de fipronilo
	57,75 g	de éter monoetílico de dietilenglicol
	40,0 g	de carbonato de propileno
	5,0 g	de octanoato-decanoato de propilenglicol
	0,1 g	de butilhidroxitolueno
	0,2 g	de butilhidroxianisol

**Ejemplo 3:**

15	100 ml	de formulación líquida constituida por:
	10,5 g	de fipronilo
	72,75 g	de éter monoetílico de dietilenglicol
	25,0 g	de carbonato de propileno
20	5,0 g	de octanoato-decanoato de propilenglicol
	0,1 g	de butilhidroxitolueno
	0,2 g	de butilhidroxianisol

**Ejemplo 4:**

25	100 ml	de formulación líquida constituida por:
	10,0 g	de 5-amino-4-trifluorometilsulfinil-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-3-tiocarbamoilpirazol
	57,7 g	de éter monoetílico de dietilenglicol
	40,0 g	de carbonato de propileno
	5,0 g	de octanoato-decanoato de propilenglicol
	0,1 g	de butilhidroxitolueno
	0,2 g	de butilhidroxianisol

**Ejemplo 5**

30	100 ml	de formulación líquida constituida por:
	11,4 g	de fipronilo
	60,0 g	de éter monoetílico de dietilenglicol
35	25,0 g	de carbonato de propileno
	5,0 g	de octanoato-decanoato de propilenglicol
	0,12 g	de butilhidroxitolueno
	0,2 g	de butilhidroxianisol
	0,25 g	de Silvet L 77 de la empresa Bayer GE Siliconics GmbH

**Ejemplo comparativo**

40 Una formulación para aplicación por vertido en la cruz al 10% de fipronilo que puede obtenerse en el comercio con el nombre comercial FRONTLINE de la empresa Merial Ltd., 3239 Satellite Blvd., Duluth, GA 30096-4640, EE.UU.

**Ejemplos biológicos**

45 Las formulaciones probadas se dosificaron en peso exacto para garantizar una mejor comparabilidad. Además, se vaciaron 20 pipetas del preparado comercial que contenía fipronilo (ejemplo comparativo) en una botella de vidrio y también se ocultaron mediante un código.

Todas las muestras se aplicaron con pipetas Eppendorf (hasta 0,95 ml de volumen) como un único punto en la nuca (gatos y perros más pequeños). A volúmenes de aplicación superiores a 1 ml, el volumen se dividió en dos y se aplicaron en la nuca en dos puntos a una distancia de aproximadamente 10 cm.

50 De los posteriores ensayos de laboratorio para la eficacia contra pulgas y garrapatas según ejemplos 2 y 4 se deduce que los preparados en las formulaciones según la invención anteriormente especificadas presentan una acción muy buena y prolongada contra garrapatas y pulgas que en los ensayos se encuentra sin excepción por encima del estado de la técnica. Los preparados en las formulaciones según la invención anteriormente especificadas también destacan por su animal objetivo y tolerancia por parte del usuario y, por tanto, son extraordinariamente adecuadas para combatir pulgas y garrapatas en animales pequeños. Así por ejemplo, una

formulación según el ejemplo 2 después de la ingesta por vía oral es 2 veces más tolerable que la del estado de la técnica y una formulación según el ejemplo 4 después de la ingesta por vía oral, 3 veces.

#### A. Eficacia contra pulgas (*Ctenocephalides felis*) en perros

5 Entre el día 4 y 1 se infestan perros 1-2 veces con aproximadamente 100 *Ctenocephalides felis* en ayunas adultas por perro. En este caso, las pulgas se esparcen sobre la nuca del animal.

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

10 Los animales se tratan después de contar las pulgas. No se tratan los perros del grupo control. Los fármacos que van a probarse se administran dérmicamente a los animales como aplicación por vertido en la cruz con una cantidad de aplicación de 0,1-0,15 ml/kg de peso corporal o como pulverización con una cantidad de aplicación de 1-1,5 ml/kg de peso corporal. La aplicación se realiza una vez en el día 0. Sólo se usan animales clínicamente sanos.

En el día 1 y 2 se comprueban las pulgas vivas en todos los perros. Los resultados se anotan en los datos sin procesar.

15 En el día 7, 14, 21, 28, 35, dado el caso también incluso en el día 42 y 49, todos los perros se vuelven a infestar con aproximadamente 100 *Ctenocephalides felis* en ayunas adultas por perro. Respectivamente un día después de la reinfestación, en todos los perros se controlan las pulgas vivas. Los resultados se protocolizan en los datos sin procesar.

Una formulación se considera altamente eficaz cuando entre 24 y 48 horas después de la reinfestación se determina una eficacia >95 % y esta acción dura durante al menos 3-4 semanas.

20 Para el cálculo de la eficacia se usa una fórmula modificada de Abbott:

$$\% \text{ de eficacia} = \frac{\phi \text{ número de pulgas del GC} - \phi \text{ número de pulgas del GT}}{\phi \text{ número de pulgas del GC}} \times 100$$

GC: grupo control, GT: grupo de tratamiento

El fármaco se aplica según los ejemplos de formulación 2 y 4 en una dosificación de 0,1 o 0,15 ml/kg como aplicación por vertido en la cruz, demostrada altamente eficaz contra *Ctenocephalides felis*.

#### B. Eficacia contra garrapatas (*Rhipicephalus sanguineus*, *Dermacentor variabilis*) en perros

25 Entre el día 4 y 1 se sedan perros con Rompun® al 2 % (Bayer AG, principio activo: clorhidrato de xilazina) (0,1 ml/kg de peso corporal). Después de que todos los perros están sedados (después de aproximadamente 10-15 minutos), se pasan a cajas de transporte y se esparcen 50 *Rhipicephalus sanguineus* o *Dermacentor variabilis* (25 ♀, 25 ♂) por perro sobre la nuca del animal. Después de aproximadamente 1 hora y media, los animales se pasan de nuevo de la caja de transporte a la jaula.

En el día 0 se comprueba el éxito de la infestación en el perro buscando garrapatas en el animal despierto. En este caso se busca intensamente en la zona de la cabeza y las orejas, incluidos los pliegues de las orejas, en la zona de la nuca, en el abdomen, en el pecho, en los flancos laterales, así como entre los dedos de las patas y en las extremidades. Se protocoliza el número de garrapatas vivas que succionan. Se quitan las garrapatas muertas.

35 Los animales se tratan después de contar las garrapatas. No se tratan los perros del grupo control. Los fármacos que van a probarse se administran dérmicamente a los animales como aplicación por vertido en la cruz con 0,1-0,15 ml/kg de peso corporal o como pulverización con 1-1,5 ml/kg de peso corporal. La aplicación se realiza una vez en el día 0. Sólo se usan animales clínicamente sanos.

40 En el día 1 y 2 se comprueban las garrapatas vivas y muertas que succionan en todos los perros. Los resultados se graban en los datos sin procesar. En el día 2 se quitan todas las garrapatas vivas y muertas del perro.

45 En el día 7, 14, 21, 28, 35, dado el caso también incluso en el día 42 y 49, todos los perros se vuelven a infestar con respectivamente 50 *Rhipicephalus sanguineus* o *Dermacentor variabilis* (25 ♀, 25 ♂) por perro. Respectivamente dos días después de la reinfestación, en todos los perros se controlan las garrapatas que succionan vivas y muertas. Los resultados se protocolizan en los datos sin procesar. En el segundo día después de la reinfestación se quitan todas las garrapatas vivas y muertas del perro. Una formulación se considera altamente eficaz cuando en el día 2 y respectivamente en el segundo día después de la reinfestación se determina una eficacia >90 % y esta acción dura durante al menos 3 semanas.

Para el cálculo de la eficacia se usa una fórmula modificada de Abbott:

$$\% \text{ de eficacia} = \frac{\phi \text{ número de garrapatas del GC} - \phi \text{ número de garrapatas del GT}}{\phi \text{ número de garrapatas del GC}} \times 100$$

GC: grupo control, GT: grupo de tratamiento

El fármaco se aplica según los ejemplos de formulación 2 y 4 en una dosificación de 0,1 o 0,15 ml/kg como aplicación por vertido en la cruz, demostrada altamente eficaz contra *Rhipicephalus sanguineus*.

5 C. Eficacia contra pulgas (*Ctenocephalides felis*) en gatos

En el día 1 se infestan gatos con aproximadamente 100 *Ctenocephalides felis* en ayunas adultas por gato. En este caso, las pulgas se esparcen sobre la nuca del animal.

En el día 0 se comprueba el éxito de la infestación en el gato buscando pulgas en el animal despierto. Se protocoliza el número de pulgas vivas.

10 Los animales se tratan después de contar las pulgas. No se tratan los gatos del grupo control. Los fármacos que van a probarse se administran dérmicamente a los animales como aplicación por vertido en la cruz con una cantidad de aplicación de 0,1-0,15 ml/kg de peso corporal. La aplicación se realiza una vez en el día 0. Sólo se usan animales clínicamente sanos. En el 2 se comprueban las pulgas vivas en todos los gatos. Los resultados se anotan en los datos sin procesar.

15 En el día 7, 14, 21, 28, 35, dado el caso también incluso en el día 42 y 49, todos los gatos se vuelven a infestar con aproximadamente 100 *Ctenocephalides felis* en ayunas adultas por gato. Respectivamente dos días después de la reinfestación, en todos los gatos se controlan las pulgas vivas. Los resultados se protocolizan en los datos sin procesar.

20 Una formulación se considera altamente eficaz cuando en el día 2 y respectivamente en el segundo día después de la reinfestación se determina una eficacia >95 % y esta acción dura durante al menos 3-4 semanas.

Para el cálculo de la eficacia se usa una fórmula modificada de Abbott:

$$\% \text{ de eficacia} = \frac{\phi \text{ número de pulgas del GC} - \phi \text{ número de pulgas del GT}}{\phi \text{ número de pulgas del GC}} \times 100$$

GC: grupo control, GT: grupo de tratamiento

25 El fármaco se aplica según los ejemplos de formulación 2 y 4 en una dosificación de 0,1 o 0,15 ml/kg como aplicación por vertido en la cruz, demostrada altamente eficaz contra *Ctenocephalides felis*.

D. Eficacia contra garrapatas (*Ixodes ricinus*) en gatos

Respectivamente en el día 2 se sedan gatos con un sedante suave (maleato de acepromazina). Después de que todos los gatos están sedados (después de aproximadamente 10-15 minutos), se esparcen 30-50 *Ixodes ricinus* (15-25 ♀, 15-25 ♂) por gato sobre la nuca del animal.

30 En el día 1 se comprueba el éxito de la infestación en los gatos buscando garrapatas en el animal despierto. En este caso se busca intensamente en la zona de la cabeza y las orejas, en la zona de la nuca, en el abdomen, en el pecho, en los flancos laterales, así como en las extremidades. Se protocoliza el número de garrapatas vivas que succionan. Se quitan las garrapatas muertas.

35 Los animales se agrupan después de contar las garrapatas. El tratamiento se realiza en el día 0. No se tratan los gatos del grupo control. Los fármacos que van a probarse se administran dérmicamente a los animales como aplicación por vertido en la cruz con 0,1-0,15 ml/kg de peso corporal. La aplicación se realiza una vez en el día 0. Sólo se usan animales clínicamente sanos. En el día 2 se comprueban las garrapatas vivas y muertas que succionan en todos los gatos. Los resultados se graban en los datos sin procesar. Se quitan todas las garrapatas vivas y muertas del gato.

40 En el día 7, 14, 21, 28, 35, dado el caso también incluso en el día 42 y 49, todos los gatos se vuelven a infestar con respectivamente 30-50 *Ixodes ricinus* (15-25 ♀, 15-25 ♂) por gato. Respectivamente dos días después de la reinfestación, en todos los gatos se controlan las garrapatas que succionan vivas y muertas. Los resultados se protocolizan en los datos sin procesar. En el segundo día después de la reinfestación se quitan todas las garrapatas vivas y muertas del gato.

45 Una formulación se considera altamente eficaz cuando en el día 2 y respectivamente en el segundo día después de la reinfestación se determina una eficacia >90 % y esta acción dura durante al menos 3 semanas.

Para el cálculo de la eficacia se usa una fórmula modificada de Abbott:

$$\% \text{ de eficacia} = \frac{\phi \text{ número de garrapatas del GC} - \phi \text{ número de garrapatas del GT}}{\phi \text{ número de garrapatas del GC}} \times 100$$

GC: grupo control, GT: grupo de tratamiento

El fármaco se aplica según los ejemplos de formulación 2 y 4 en una dosificación de 0,1-0,15 ml/kg como aplicación por vertido en la cruz, demostrada altamente eficaz contra *Ixodes ricinus*.

5 **E. Eficacia contra pulgas y garrapatas durante 5 a 7 semanas**

La eficacia contra pulgas y garrapatas de los agentes según la invención se probó durante cinco a siete semanas. La realización de los experimentos siguió la descripción bajo los puntos A a D. Los resultados se presentan en las tablas 1a, 1b, 2a, 2b y 3.

**Tabla 1a** Eficacia contra pulgas del agente según el ejemplo 2 y 4 en gatos

1. Infestación día -4	D0	Vol. de aplic.	Parásito	S0	2. Infestación día 7	S1	3. Infestación día 14	S2	4. Infestación día 21	S3	5. Infestación día 28	S4	6. Infestación día 35	S5	7. Infestación día 42	S6
	Tratamiento	ml/kg		D2		D9		D16		D23		D30		D37		D44
Ejemplo comparativo	0,1	<i>Ctenocephalides felis</i>	97	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	99
Ejemplo 2	0,1	<i>Ctenocephalides felis</i>	99	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Ejemplo 4	0,15	<i>Ctenocephalides felis</i>	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	99

10

**Tabla 1b** Eficacia contra garrapatas del agente según el ejemplo 2 y 4 en gatos

1. Infestación día -4	D0	Vol. de aplic.	Parásito	S0	2. Infestación día 7	S1	3. Infestación día 14	S2	4. Infestación día 21	S3	5. Infestación día 28	S4	6. Infestación día 35	S5	7. Infestación día 42	S6
	Tratamiento	ml/kg		D2		D9		D16		D23		D30		D37		D44
Ejemplo comparativo	0,1	<i>Ixodes ricinus</i>	74	99	96	72	82	89	83	83	70	89	83	70	89	83
Ejemplo 2	0,1	<i>Ixodes ricinus</i>	78	100	100	97	97	83	70	83	70	83	70	89	83	70
Ejemplo 4	0,15	<i>Ixodes ricinus</i>	74	100	100	98	80	70	89	83	70	83	70	89	83	70

Vol. de aplic. = volumen aplicado en ml/kg de peso corporal

15 % en "valor" = eficacia en %, calculada mediante la determinación del valor medio geométrico en comparación con un grupo control sin tratar.

**Tabla 2a** Eficacia contra pulgas del agente según el ejemplo 2 y 4 en perros

1. Infestación día -4	2. Infestación día -1	D0	Vol. de aplic.	Parásito	S0	3. Infestación día 7	S1	4. Infestación día 14	S2	5. Infestación día 21	S3	6. Infestación día 28	S4	7. Infestación día 35	S5	8. Infestación día 42	S6	9. Infestación día 49	S7	
		Tratamiento	ml/kg		D2		D9		D16		D23		D30		D37		D44		D51	
Ejemplo 2	0,1	<i>Ctenocephalides felis</i>	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	65
Ejemplo 4	0,15	<i>Ctenocephalides felis</i>	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	96
Ejemplo comparativo	0,1	<i>Ctenocephalides felis</i>	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	3

**Tabla 2b** Eficacia contra garrapatas del agente según el ejemplo 2 y 4 en perros

1. Infestación día -4	2. Infestación día -1	D0	Vol. de aplic.	Parásito	S0	3. Infestación día 7	S1	4. Infestación día 14	S2	5. Infestación día 21	S3	6. Infestación día 28	S4	7. Infestación día 35	S5	8. Infestación día 42	S6	9. Infestación día 49	S7
		Tratamiento	ml/kg		D2		D9		D16		D23		D30		D37		D44		D51
	Ejemplo 2	0,1	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	99	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	99	97	
	Ejemplo 4	0,15	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	88	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	99	99	87	
	Ejemplo comparativo	0,1	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	94	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	94	93	93	65	

Vol. de aplic. = volumen aplicado en ml/kg de peso corporal

% en "valor" = eficacia en %, calculada mediante la determinación del valor medio geométrico en comparación con un grupo control sin tratar.

5

**Tabla 3** Eficacia contra garrapatas del agente según el ejemplo 2 y 4 en perros

1. Infestación día -4	D0	Vol. de aplic.	Parásito	S0	2. Infestación día 7	S1	3. Infestación día 14	S2	4. Infestación día 21	S3	5. Infestación día 28	S4	6. Infestación día 35	S5	7. Infestación día 42	S6
	Tratamiento	ml/kg		D2		D9		D16		D23		D30		D37		D44
	Ejemplo comparativo	0,1	<i>Dermacentor variabilis</i>	25	98	99	98	98	98	98	98	98	98	92	100	91
	Ejemplo 2	0,1	<i>Dermacentor variabilis</i>	82	100	100	100	98	98	98	98	98	98	100	95	
	Ejemplo 4	0,15	<i>Dermacentor variabilis</i>	92	93	100	99	99	99	99	99	99	99	88	92	

Vol. de aplic. = volumen aplicado en ml/kg de peso corporal

% en "valor" = eficacia en %, calculada mediante la determinación del valor medio geométrico en comparación con un grupo control sin tratar.

10

**REIVINDICACIONES**

1. Agentes para combatir parásitos en animales, que contienen un N-fenilpirazol en una formulación que contiene:
  - un carbonato cíclico alifático
  - un poliéter cíclico o acíclico alifático o un éter que se deriva de dioles con hasta 8 átomos de carbono, o un éter cíclico de 5 o 6 miembros
  - 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. Agentes según la reivindicación 1 que contienen del 1 al 27,5 % en peso de arilpirazol.
3. Agentes según una de las reivindicaciones anteriores que contienen del 10 al 70 % en peso de un carbonato cíclico alifático.
4. Agentes según una de las reivindicaciones anteriores que contienen del 20 al 77,5 % en peso de un poliéter cíclico o acíclico alifático o de un éter que se deriva de dioles con hasta 8 átomos de carbono, o de un éter cíclico de 5 o 6 miembros.
5. Agentes según una de las reivindicaciones anteriores que contienen del 1 al 35 % en peso del éster de un alcohol dihidroxilado o trihidroxilado con hasta tres átomos de carbono con ácidos grasos orgánicos con 6 a 18 átomos de carbono o de una mezcla de estos ésteres.
6. Agentes según una de las reivindicaciones anteriores que contienen carbonato de etileno o carbonato de propileno como carbonato cíclico alifático.
7. Agentes según una de las reivindicaciones anteriores que contienen un poliéter cíclico o acíclico alifático.
8. Agentes según una de las reivindicaciones anteriores que contienen éster monoetílico de dietilenglicol, éter monopropílico de dietilenglicol o éter monopropílico de dipropilenglicol como poliéter cíclico o acíclico alifático.
9. Agentes según una de las reivindicaciones 1 a 6 que contienen alcohol tetrahidrofurfúrico como éter cíclico de 5 o 6 miembros.
10. Agentes según una de las reivindicaciones anteriores que contienen octanoato-decanoato de propilenglicol como éster de un alcohol dihidroxilado o trihidroxilado con hasta tres átomos de carbono con ácidos grasos orgánicos con 6 a 18 átomos de carbono.
11. Agentes según una de las reivindicaciones anteriores que contienen fipronilo como N-fenilpirazol.
12. Agentes según una de las reivindicaciones anteriores para su uso para combatir parásitos en animales.