(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 609 005**

(51) Int. CI.:

A01N 25/22 (2006.01)
A01N 47/02 (2006.01)
A01N 53/00 (2006.01)
A01P 7/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.06.2012 PCT/EP2012/002712**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2013 WO13000572**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2012 E 12761703 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 2725899**

(54) Título: **Agente para combatir parásitos en animales**

(30) Prioridad:

30.06.2011 EP 11005341

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.04.2017

(73) Titular/es:

Grünstrasse 17c
Grünstrasse 17c
51371 Leverkusen, DE

(72) Inventor/es:

KALBE, JOCHEN y
HANSEN, OLAF

(74) Agente/Representante:

URÍZAR ANASAGASTI, Jesús María

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

Agente para combatir parásitos en animales

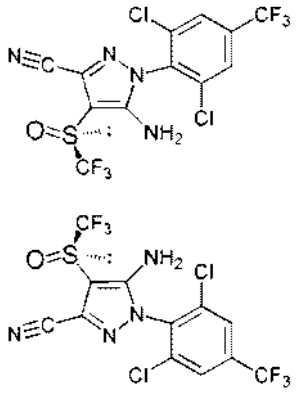
La invención se refiere a un agente para combatir parásitos en animales que contiene fipronilo como un principio activo del grupo de los fenilpirazoles y vitamina E o un derivado de la misma, tal como en particular acetato de vitamina E, así como deltametrina como otro principio activo del grupo de los piretroides así como dado el caso, adicionalmente, otros principios activos y/o coadyuvantes. En particular, la invención se refiere al uso de tales agentes para combatir ectoparásitos tales como en particular pulgas, garrapatas y flebotomos en animales domésticos, tal como en particular en perros, gatos y hurones.

Introducción y estado de la técnica

Por el estado de la técnica se conocen numerosos agentes para combatir parásitos, tales como en particular ectoparásitos, a base de principios activos del grupo de los fenilpirazoles, dado el caso también en combinación con otros principios activos, por ejemplo del grupo de los piretroides, o con coadyuvantes tales como agentes de esparcimiento y disolventes. En particular, por el estado de la técnica se sabe cómo mezclar tales agentes para combatir parásitos con coadyuvantes del grupo de los antioxidantes, lo que es importante en particular en el caso del uso de coadyuvantes lipófilos o que contienen grasa, aceite o cera o formulaciones de principios activos. Un antioxidante habitual y conocido es, entre otros, tocoferol o nicotinato de tocoferol del grupo de los compuestos de vitamina E, que se emplea entonces habitualmente en cantidades < 1 % en peso o como máximo el 10 % en peso.

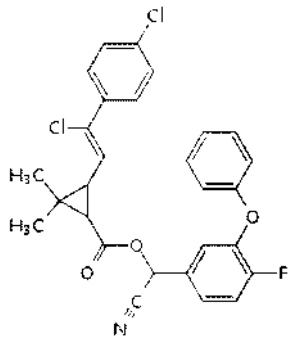
En particular, por el estado de la técnica también se sabe ya que los derivados de fenilpirazol tales como fipronilo así como derivados de piretroide tales como deltametrina o flumetrina son agentes eficaces para combatir parásitos en animales.

El fipronilo es un derivado de fenilpirazol (1-[2,6-Cl_2-4-CF_3-fenil]-3-CN-4-[SO-CF_3]-5-NH_2-pirazol) y se corresponde con la fórmula general

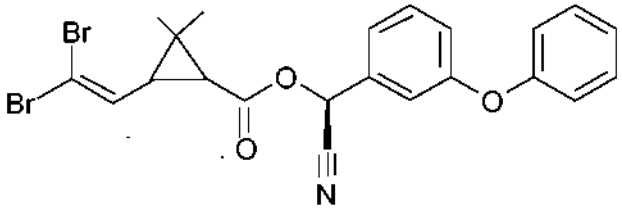


El fipronilo se aplica en particular en la economía agraria y la salud animal para combatir parásitos tales como artrópodos, nematodos, helmintos y protozoos, pero también frente a ectoparásitos tales como pulgas, piojos y garrapatas y se menciona, por ejemplo, en las patentes EP 2951 1 7, US 5.232.940, EP 352944 así como el documento GB 2457734.

La flumetrina (carboxilato de α-ciano(4-fluoro-3-fenoxifenil)metil 3-[2-cloro-2-(4-clorofenil)etenil]-2,2-dimetilciclopropano), que se corresponde con la fórmula general



así como deltametrina (también decametrina o carboxilato de (1R,3R)-[(S)-α-ciano-3-foxibencil-3-(2,2-dibromovinil)]-2,2-dimetilciclopropano), que se corresponde con la fórmula general



son derivados de piretroide de tipo II y venenos de contacto (sustancias neurotóxicas) de acción rápida que conducen a que ya no se cierren los canales de Na^+ de las neuronas, por lo que fluyen iones Na^+ sin obstáculos al interior de la célula y se producen impulsos nerviosos incontrolables. Por ello se desencadena, por ejemplo en artrópodos, un efecto de inicio rápido de derribo (*Knock-down*). Este efecto, en comparación con las piretrinas naturales, a causa de la mejor estabilidad de flumetrina y deltametrina es de duración sustancialmente mayor. Tanto la flumetrina como la deltametrina poseen, además, propiedades repelentes marcadas. Las mismas se basan en una estimulación de elementos táctiles en las extremidades (efecto de retirada de pie) de los artrópodos. En garrapatas se produce, aparte del efecto mortal, también una inhibición de la ovoposición, de tal manera que las garrapatas hembra supervivientes no están en disposición de producir descendientes capaces de desarrollarse.

Tanto la flumetrina como la deltametrina son conocidas por su efecto irritante sobre partes sensibles de la piel, mucosas y ojos, por lo que se puede producir prurito localizado y formaciones de eritema que conllevan formación de alopecia.

Para conseguir una mejora de agentes para combatir organismos nocivos tanto en relación con la eficacia aguda como la duración de la acción, en el pasado se han desarrollado numerosas preparaciones de combinación. Así, se han descrito, por ejemplo, también distintas preparaciones de combinación a base de pirazoles tales como, por ejemplo, fipronilo con otros principios activos o de piretroides tales como, por ejemplo, flumetrina o deltametrina con otros principios activos.

El documento US 2002/0090387 y el documento US 5.567.429 se refieren, por ejemplo, a la combinación de fipronilo con reguladores de crecimiento de insectos (*Insect-Growth-Regulator*; IGR) para combatir de forma optimizada pulgas en perros y gatos. Se mencionan como IGR, por ejemplo, metopreno, piriproxifeno, hidropreno, lufenerona, triflumurona y fenoxicarb. Gracias a la combinación de estas clases de principios activos, a través de dos mecanismos distintos (inhibición de GABA e inhibición del crecimiento de las larvas), por un lado, se destruyen los parásitos adultos y, por otro lado, se impide el crecimiento adicional de huevos y larvas.

En el documento US 2003/0050327 se describe la combinación de fenilpirazoles tales como, entre otros, fipronilo con derivados de macrólidos (lactonas macrocíclicas) tales como ivermectina, avermectina y moxidectina en aplicaciones de unción dorsal.

En el documento DE 4 414 333 se explica la posibilidad básica de la combinación de principios activos para combatir parásitos como también la combinación de piridilpirazoles con, por ejemplo, macrólidos, IGR, ésteres de ácido fosfórico o incluso piretroides. Sin embargo, el grupo de los piridilpirazoles no comprende el derivado de fenilpirazol fipronilo, particularmente preferente de acuerdo con la invención. Los piretroides mencionados en este documento comprenden, por ejemplo, deltametrina, mientras que no se menciona de forma explícita la flumetrina.

El documento US 5.232.940 ya mencionado anteriormente comprende en listas exhaustivas de fenilpirazoles eficaces, entre otros, también fipronilo (compuesto n.º 52). En principio, los fenilpirazoles mencionados en ese documento se pueden combinar también en numerosas combinaciones posibles con diversos compuestos adicionales eficaces frente a parásitos, comprendiendo la lista de tales posibles principios activos adicionales también principios activos del grupo de los piretroides, en particular también deltametrina. No se menciona explícitamente la flumetrina.

También en el documento US 6.472.417 se desvelan preparaciones de combinación de fipronilo con piretroides tales como, entre otros, deltametrina, describiéndose en este caso exclusivamente el uso como insecticida frente a termitas.

El documento WO 2001/35739 así como la solicitud de prioridad correspondiente DE 19954394 se refieren a preparaciones de unción dorsal puntual en particular a base de piretroides, en particular flumetrina, mencionándose en principio también deltametrina. A este respecto, la familia de patentes se refiere en particular a la facilitación de formulaciones de principios activos adecuadas para los principios activos de piretroides difícilmente solubles en agua. Los piretroides se pueden combinar con diversos principios activos adicionales, mencionándose entre otros en

principio también N-fenilpirazoles, por ejemplo también fipronilo, como posibles principios activos de combinación. Los ejemplos de realización se refieren exclusivamente a preparaciones de combinación a base de flumetrina en combinación con insecticidas de nicotinilo. En los ejemplos de realización no se desvela una combinación concreta de piretroides tales como flumetrina o deltametrina con un principio activo del grupo de los N-fenilpirazoles.

En otros documentos tales como los documentos US 2002/0177597, EP 2039248, WO 1998/23158, WO 2004/064522, WO 2009/071212 o WO 2010/026370 se refieren a preparaciones de combinación a base de principios activos específicos seleccionados o clases de compuestos en combinación con principios activos conocidos que comprenden los grupos de los piretroides (por ejemplo, deltametrina, flumetrina) y de los pirazoles (por ejemplo, fipronilo). Allí no se desvelan combinaciones específicas de piretroides y pirazoles.

Las preparaciones a base de una combinación de pirazoles y piretroides para combatir ectoparásitos tales como garrapatas y pulgas son, por ejemplo, objeto del documento WO 2008/080542 o del documento DE 102006061538, comprendiendo la lista de los pirazoles, entre otros, también fipronilo y la lista de los piretroides, entre otros, también deltametrina y flumetrina. No se desvelan ejemplos de realización concretos en los que se seleccione como pirazol fipronilo. También estos documentos se refieren principalmente a la facilitación de formulaciones de principios activos adecuadas para los principios activos de piretroides difícilmente solubles.

Además, el documento EP 1624756 se refiere a preparaciones de combinación a base de piretrinas o piretroides en combinación con el sinergista MGK 264 (7-metono-1H-isoindol-1,3(2H)-diona), mencionándose como principio activo piretroide preferente flumetrina. Tales preparaciones de combinación pueden contener en principio otros principios activos tales como, por ejemplo, pirazoles, mencionándose en la lista de los pirazoles, por ejemplo, también fipronilo. Los ejemplos de realización concretos se refieren únicamente a combinaciones de flumetrina con imidacloprid o tiametoxam o tiacloprid, es decir, con principios activos del grupo de los neonicotinoides, sin embargo no con los del grupo de los pirazoles.

Para la aplicación de principios activos en parte difícilmente solubles en agua, en particular aquellos del grupo de los piretroides y las piretrinas en forma de formulaciones líquidas que se pueden aplicar por vía dérmica, es necesario preparar soluciones o emulsiones homogéneas a base de disolventes orgánicos y principios activos insecticidas. Para esto, los principios activos se disuelven la mayoría de las veces en disolventes orgánicos tales como isopropanol, acetato de 2-butoxietilo, diacetato de etilenglicol y se mezclan dado el caso con otros aditivos. La preparación de tales formulaciones está descrita en los documentos US 4.874.753, EP 137627 y GB 2135886. Las desventajas de dichos sistemas radican, por ejemplo, en el uso de principios activos de la clase de las piretrinas así como los piretroides, en particular α-cianopiretroides, en que conducen a graves irritaciones cutáneas y, además, presentan un reducido efecto a largo plazo.

Para eliminar dicha desventaja, por ejemplo, de los piretroides y las piretrinas conocidos, en los documentos AU 627847 y EP 413610 se propone disolver estos principios activos en disolventes de alto punto de ebullición tales como monopropilenglicol que contienen adicionalmente también aceites naturales compatibles con la piel tales como aceite de pino, aceite de girasol o aceite de soja.

Del documento WO 1991/13545 se puede desprender que se pueden preparar formulaciones líquidas compatibles con la piel de buena eficacia al disolver dichos principios activos en cantidades de > 50 % en disolventes alifáticos tales como 2-(2-butoxietoxi)etanol o 2-(2-metoxietoxi)etanol. La desventaja de estas formulaciones radica en que necesitan el empleo de mayores cantidades de principios activos y conducen además a irritaciones cutáneas en razas animales sensibles.

Para conseguir mediante el empleo de pequeñas cantidades de principios activos un efecto biológico aceptable se propone en el documento de patente US 5.466.458 el uso de emulsiones a base de dichos principios activos con las aminas alifáticas de cadena larga o alcoholes tales como hexadecan-1-ol, 1-octadecilamina. El uso de las aminas de cadena larga tiene la desventaja de que degradan a lo largo del tiempo dichos principios activos. Las formulaciones a base de alcoholes de cadena larga no presentan, en la mayoría de los casos, un efecto a largo plazo suficiente.

Además, en el documento WO 2001/35739 se propone combinar los piretroides críticos en cuanto a irritaciones cutáneas, en particular α-cianopiretroides, con polisiloxanos que contienen adicionalmente grupos amonio cuaternarios. Sin embargo, esta forma de preparación tiene la desventaja de que requiere el empleo de mayores cantidades de piretroide.

Este hecho puede conducir en muchos casos a la incompatibilidad con el animal objetivo o con el medio ambiente.

Además, se puede desprender de la bibliografía que se pueden combinar piretroides sintéticos o naturales con sinergistas orgánicos tales como butóxido de piperonilo (PBO), (2-(2-etilhexil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (MGK 264), fosforotritioato de S,S,S-tributilo (DEF) o sinepirina [así, por ejemplo, JOURNAL OF ECONOMIC ENTOMOLOGY, (1994 agosto) 87 (4) 879-84, 1994; JOURNAL OF ECONOMIC ENTOMOLOGY, (1987 agosto) 35 80 (4) 728-32 o India Chemosphere, (noviembre, 1997) Vol. 35, n.º 10, pág. 2365-2374. ISSN: 0045-6535, Japanese Journal of Sanitary Zoology, (1995) Vol. 46, n.º 1, pág. 25-30. ISSN: 0424-7086. 1995 así

como J ECON ENTOMOL, (1987) 80 [6], 1117-1121. CODEN: JEENAI. ISSN: 0022-0493. 1987)]. Además, de la bibliografía que se ha mencionado anteriormente se puede desprender que se puede mejorar la eficacia de las preparaciones que contienen piretroide frente a pulgas adultas cuando se combinan piretroides con dichos sinergistas en cantidades de 1:5 hasta como máximo 1:20.

Además, se conoce, por ejemplo, por DEP. ENTOMOL., UNIV. GEORGIA, COASTAL PLAIN EXP. STN., TEFLON, GA. 31793 o India Chemosphere, (1998) 36/15 (3055-3060) 1998], que se consigue un máximo aumento de la eficacia con una relación de sustancias de principio activo a sinergista de 1:5 (por ejemplo en permetrina/MGK-264 o fenvalerato/PBO).

Además, se sabe que se pueden usar champús que contienen 2,5-dicarboxilato de dipropilpiridina, MGK 264, butóxido de piperonilo y piretrinas para combatir pulgas en pequeños animales [véase, por ejemplo 45 Wang I, -H; Moorman R.; Burleson J. I-H. Wang, Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies, (1996) 19/20 (3293-3304)].

Además, por el documento WO 2009/027506 A2 se sabe cómo emplear en formulaciones de unción dorsal puntual que contienen fipronilo para combatir parásitos en animales como disolvente carbonato de propileno o miristato de isopropilo, pudiendo contener tales formulaciones, además, piretroides.

Por el documento WO 2008/030385 A2 se conoce, además, también la combinación concreta de estos dos disolventes.

No obstante, de ninguno de estos documentos se obtiene la selección ventajosa de acuerdo con la invención de la combinación específica de principios activos con compuestos de vitamina E (en particular en cantidades ≥ 10 % en peso) para mejorar la compatibilidad de tales preparaciones.

Ante el trasfondo de este estado de la técnica es deseable reemplazar las formulaciones conocidas por unas que presenten una elevada compatibilidad con la piel así como una inocuidad toxicológica, que se caractericen por un buen efecto a largo plazo de varias semanas y que posibiliten una buena aplicación sobre el animal.

Ahora se ha mostrado sorprendentemente que las formulaciones de principios activos insecticidas a base de fenilpirazoles, en particular en forma de preparaciones de combinación con otro insistida del grupo de los piretroides, que contiene vitamina E o un derivado de la misma tal como en particular acetato de vitamina E, preferentemente en una cantidad ≥ 3,0 % en peso (en relación con la composición total), más preferentemente ≥ 10 % en peso, disponen de efectos claramente mejorados en relación con la compatibilidad y el efecto a largo plazo frente a las formulaciones de principios activos conocidas.

El uso de los tocoferoles como antioxidante en formulaciones de principios activos insecticidas se menciona, por ejemplo, ya en los documentos que se han mencionado anteriormente GB 2135886, WO 1991/13545 o WO 2004/064522. Sin embargo, los mismos no se refieren a ninguna combinación de principios activos con principios activos del grupo de los fenilpirazoles y de los piretroides.

En el documento WO 2004/064522 se menciona una parte de los antioxidantes en la composición total de como máximo el 0,5 % en peso. No se desvelan mayores contenidos de tocoferol (≥ 3 % en peso) o, en particular, tampoco el uso de acetato de tocoferol.

En el documento WO 2001/35739 que ya se ha mencionado así como en el documento EP 1624756 se menciona así mismo tocoferol como un posible antioxidante, no siendo tampoco en este caso ninguna preparación de combinación de fenilpirazoles y piretroides objeto de la invención, sino solo aquellos a base de piretroides (flumetrina) con insecticidas de otras clases de principios activos. No obstante, en ambos documentos se menciona la posibilidad fundamental de la adición de otros principios activos de combinación tales como, entre otros, aquellos del grupo de los fenilpirazoles (por ejemplo, fipronilo). Se indica únicamente en el documento WO 2001/35739 un ejemplo de realización concreto con tocoferol como antioxidante, donde la parte de tocoferol asciende, sin embargo, únicamente a aproximadamente el 0,1 % en peso y donde están comprendidos exclusivamente principios activos del grupo de los piretroides (flumetrina) y de los insecticidas de nicotinilo (tiametoxam). Además, ambos documentos mencionan en principio solo una posible parte de los antioxidantes de hasta como máximo el 2,5 % en peso. Por tanto, tampoco de esos documentos resulta una combinación explícita de principios activos el grupo de los fenil-pirazoles y de los piretroides con ≥ 3 % en peso de vitamina E o, en particular, con acetato de vitamina E.

También el documento WO 2010/026370 menciona en principio tocoferol como un posible antioxidante en formulaciones de principios activos insecticidas, no superando tampoco aquí la parte de antioxidantes su contenido del 1 % en peso. A este respecto, este documento se refiere, además, a preparaciones de combinación a base de un regulador del crecimiento de insectos y/o de un insecticida de pirazol (por ejemplo, fipronilo) y/o de un insecticida de cloronicotinilo. No se puede obtener explícitamente, por tanto, tampoco de este documento una selección concreta del insecticida de pirazol tal como fipronilo en combinación con un principio activo de piretroide y tocoferol o acetato de tocoferol.

Por el contrario, en el documento US 2011/071193 A1 así como en la solicitud posterior correspondiente WO 2011/038024 A1 hay una preparación de combinación para combatir organismos nocivos en animales que comprende un fenilpirazol (por ejemplo, fipronilo) y un piretroide (por ejemplo cifenotrina), que pueden contener además antioxidantes del grupo de los compuestos de vitamina E. Sin embargo, allí no se menciona deltametrina como un posible piretroide. Tampoco se desvela una combinación específica de fipronilo, deltametrina y acetato de vitamina E. Además, allí se menciona la adición de derivados de vitamina E ante el trasfondo de su acción antioxidante. Ciertamente, se señala que los antioxidantes en general pueden causar también una mejora de la compatibilidad, aunque esto no hace referencia a un grupo de compuestos concreto de los antioxidantes enumerados ni especifica una clase específica de principios activos. En este sentido en particular no se encuentra ningún indicio concreto de una mejora de la compatibilidad en especial gracias a derivados de vitamina E (en particular, acetato de vitamina E) para los piretroides empleados (en particular, deltametrina, que en este documento no se menciona en absoluto). En estos documentos se menciona del grupo de los compuestos de vitamina E nicotinato de tocoferol como antioxidante preferente sin dar por ello un indicio de una mejora de la compatibilidad.

En esos documentos se desvela también una adición de los antioxidantes hasta únicamente el 10 % en peso (habitualmente menos del 10 % en peso). Aquí no se encuentran indicios del uso de mayores contenidos. Sin embargo, los inventores de la presente invención encontraron sorprendentemente que los efectos ventajosos para la mejora de la compatibilidad se mostraron en particular con contenidos de vitamina E o acetato de vitamina E a partir del 10 % en peso o más.

Además, en la bibliografía se encuentran indicios de efectos positivos de vitamina E y derivados de la misma en caso de incompatibilidades de principios activos de piretroides insecticidas. Así, por ejemplo Flannigan *et al*. en BRITISH JOURNAL OF INDUSTRIAL MEDICINE (1985; 42: 363-372) describen que el acetato de vitamina E (acetato de dl-alfa-tocoferol) muestra efectos positivos en parestesias que se desencadenaron en particular por principios activos de ciano-piretroides tales como fenvalerato. Sin embargo, las investigaciones presentadas se refieren exclusivamente a reacciones de incompatibilidad en el ser humano, aunque no en animales tales como perros o gatos. Además, se describe aquí únicamente un efecto del acetato de vitamina con aparición de parestesias. De allí no se puede desprender o deducir un indicio de efectos positivos correspondientes en caso de aplicación simultánea de otros principios activos piretroides y acetato de vitamina E en una preparación de combinación en el sentido de un tratamiento profiláctico. En particular no se mencionan efectos correspondientes tampoco en los piretroides particularmente preferentes de acuerdo con la invención flumetrina y deltametrina. Bradberry *et al.* mencionan en TOXICOL REV (2005; 24(2): 93-106) únicamente generan un efecto positivo de una aplicación tópica de acetato de dl-alfa tocoferol en parestesias después de lesiones inducidas por piretroide en el ser humano.

Aldana *et al*. describen en TOXICOL LETT. (2001; 125(1-3): 107-116), además, que el acetato de alfa-tocoferol administrado por vía oral manifiesta efectos positivos en lesiones hepatotóxicas después de la aplicación intraperitoneal de cipermetrina (insecticida piretroide).

Malley *et al*. describen, además, en TOXICOL LETT. (1985; 29(1): 51-58), que el tratamiento previo dérmico con vitamina E condujo a una reducción de las sensibilizaciones cutáneas inducidas por fenvalerato en la cobaya. No se menciona un efecto comparable en efectos secundarios que son causados por flumetrina o deltametrina o un efecto correspondiente en el tratamiento de perros y gatos. Tampoco resulta ningún indicio de un efecto ventajoso en el caso de la aplicación simultánea en el sentido de una preparación de combinación.

Planteamiento de objetivo

El objetivo de la presente invención consistía, por tanto, en facilitar un nuevo agente para combatir parásitos en animales que dispusiese de una elevada eficacia, en particular una elevada eficacia a largo plazo, con una compatibilidad al mismo tiempo alta, en particular compatibilidad cutánea. Además, el objetivo consistía en facilitar estos nuevos agentes insecticidas en formulaciones de principios activos adecuadas y mejoradas que dispusiesen de una alta compatibilidad, buena aplicabilidad y un efecto a largo plazo mejorado, en particular en el caso del uso como formulación de unción dorsal puntual.

Descripción de la invención

Los inventores de la presente invención encontraron sorprendentemente que se podía resolver el presente objetivo facilitando agentes de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 13 que contienen fipronilo como al menos un principio activo del grupo de los fenilpirazoles en combinación con vitamina E o derivados de la misma tales como, en particular, acetato de vitamina E, preferentemente en una cantidad ≥ 3,0 % en peso, más preferentemente ≥ 10 % en peso, aún más preferentemente > 10 % en peso (en relación con la composición total) así como, además, deltametrina como otro principio activo del grupo de los piretroides así como, dado el caso, otros principios activos y/o coadyuvantes adicionales.

Tales agentes mejorados y sus efectos ventajosos no se han descrito explícitamente ni se han sugerido en el estado de la técnica.

Estos efectos mejorados se mostraron, en particular, también en la forma de realización reivindicada en el marco de la presente invención que se refiere a agentes para combatir parásitos en animales que contienen, adicionalmente al fipronilo como al menos un principio activo del grupo de los fenilpirazoles en combinación con vitamina E o un derivado de la misma, además deltametrina como al menos un principio activo del grupo de los piretroides así como, dado el caso, otros principios activos y/o coadyuvantes adicionales.

Los principios activos del grupo de los fenilpirazoles (también N-fenilpirazoles o N-aril-pirazoles) comprenden en principio aquellos como los que se conocen por los documentos US 2006/014802, WO 2005/090313, FR 2834288, WO 2009/828277, US 6.069.157, WO 2000/31043, DE 9824487, WO 2009/804530, WO 2009/962903, EP 00933363, EP 0091 1329, WO 200/9856767, US 5.814.652, WO 2009/845274, WO 1998/40359, WO 2009/828279, WO 2009/828278, DE 9650197, WO 2009/ 824767, EP 00846686, EP 00839809, WO 2009/728126, EP 00780378, GB 02308365, US 5.629.335, WO 2009/639389, US 5.556.873, EP 00659745, US 5.321.040, EP 00511845, EP 234119, EP 2951 1 7, WO 1998/24769, US 5.232.940, EP 295117, EP 352944.

En el marco de la presente invención se usa del grupo de los derivados de fenilpirazol fipronilo (5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluormetil-fenil)-4-trifluormetilsulfinilpirazol). Los principios activos del grupo de los piretroides comprenden piretroides tanto naturales como sintéticos.

Los piretroides naturales comprenden, en particular, piretrinas tales como piretrina I y piretrina II así como extractos de la misma así como piretro y derivados del mismo.

Los piretroides sintéticos comprenden, en particular, los denominados piretroides de tipo I (sin grupo alfa-ciano) y piretroides de tipo II (alfa-cianopiretroides con grupo alfa-ciano) así como también piretroides no de tipo éster (por ejemplo, etofenprox). Los mismos se diferencian esencialmente en relación con sus efectos agudos. El tipo I conduce en el experimento animal al “síndrome T”, denominado así por el temblor que aparece. En el “síndrome T” se observan también ataxia, mayor excitabilidad e hipersensibilidad a estímulos. Los piretroides de tipo I comprenden por ejemplo

Los piretroides de tipo II causan un “síndrome CS” que se denomina según los síntomas característicos coreoacetosis (movimientos lentos involuntarios) y salivación. Además, en este caso aparecen también un temblor paroxístico y espasmos clónicos.

Los piretroides sintéticos comprenden en particular alfametrina, aletrina, bartrina, biorresmetrina, biopermetrina, cismetrina, cicletrina, cipermetrina, cihalotrina, ciflutrina, cifenotrina, deltametrina, dimetrina, fenpropanato, fenvalerato, flumetrina, fluvalinato, indotrina, permetrina, fenotrina, ftaltrina, resmetrina, tetrametrina, sumitrina, tralometrina y tralocitrina.

Se prefieren, en particular, los piretroides de tipo II (alfa-cianopiretroides), prefiriéndose de forma particularmente preferente deltametrina y flumetrina. En el marco de la presente invención se usa deltametrina.

En otra forma de realización preferente, los agentes de acuerdo con la invención contienen adicionalmente uno o varios principios activos del grupo de los inhibidores de desarrollo.

Los inhibidores de desarrollo o reguladores de crecimiento de insectos regulan el desarrollo de larvas y evitan la continuación de su desarrollo y la formación hasta dar el organismo nocivo adulto y, por tanto, su reproducción. Los inhibidores de desarrollo pueden proceder, por ejemplo, del grupo de las hormonas juveniles. Los inhibidores de desarrollo y los reguladores de crecimiento de insectos comprenden, por ejemplo, hormonas juveniles tales como azadiractina diofenolán, fenoxicarb, hidropreno, kinopreno, metopreno, piriproxifeno, tetrahidroazadiractina, 4-cloro-2-(2-cloro-2-metilpropil)-5-(6-yodo-3-piridilmetoxi)piridizin-3(2H)-ona; así como inhibidores de la síntesis de quitina tales como clorofluazurona, ciromazina, diflubenzurona, fluazurona, flucicloxurona, flufenoxurona, hexaflumurona, lufenurona, tebufenozida, teflubenzurona, triflumurona. Son inhibidores de desarrollo preferentes piriproxifeno y metopreno.

Todos los principios activos mencionados en el marco de la invención se pueden definir, además, por sus denominaciones conocidas internacionalmente de acuerdo con “The Pesticide Manual”; 10ª edición, 1994, Ed. Clive Tomlin, Gran Bretaña.

Los principios activos usados de acuerdo con la invención pueden estar presentes, dado el caso, dependiendo del tipo y la disposición de los sustituyentes en distintas formas estereoisoméricas, en particular como enantiómeros y racematos, pudiendo emplearse de acuerdo con la invención tanto los esteroisómeros puros como sus mezclas.

Dado el caso, los principios activos de acuerdo con la invención se pueden emplear también en forma de sus sales, considerándose en particular sales de adición de ácido que se pueden usar farmacéuticamente y sales básicas tales como, por ejemplo, sales de ácidos minerales o ácidos orgánicos (por ejemplo, ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos), tales como en particular ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido glicólico, ácido láctico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido galacturónico,

ácido glucónico, ácido embónico, ácido glutámico o ácido aspártico. Las sales básicas que se pueden usar farmacéuticamente comprenden por ejemplo sales de metal alcalino tales como sales de sodio o potasio o sales de metales alcalinotérreos tales como sales de magnesio y calcio.

Los principios activos de acuerdo con la invención se pueden emplear también en forma de sus solvatos, en particular hidratos, quedando comprendidos tanto los solvatos (en particular hidratos) de los propios principios activos como los de sus sales.

Otros agentes se refieren a:

1. Agentes que contienen al menos fipronilo y vitamina E o un derivado de la misma del grupo de los glicósidos, ésteres, sales y complejos de la vitamina E (en particular, acetato de vitamina E) y al menos deltametrina así como dado el caso otros principios activos y/o coadyuvantes.
2. Agentes según 1 que contienen, además, al menos un principio activo del grupo de los inhibidores de desarrollo (en particular, piriproxifeno o metopreno).
3. Agentes según 1 y 2, en los que el contenido de la vitamina E o del derivado de la misma asciende al menos al 10 % en peso en relación con la composición total.

A este respecto se prefiere en particular una forma de realización que contiene al menos fipronilo como un fenilpirazol y ≥ 10 % en peso de vitamina E o un derivado de la misma del grupo de los glicósidos, ésteres, sales y complejos de la vitamina E (en particular acetato de vitamina E) y al menos deltametrina como un piretroide así como dado el cado otros piretroides y/o coadyuvantes.

Los agentes de acuerdo con la invención contienen una combinación de fipronilo, vitamina E o un derivado de la misma del grupo de los glicósidos, ésteres, sales y complejos de la vitamina E, y deltametrina.

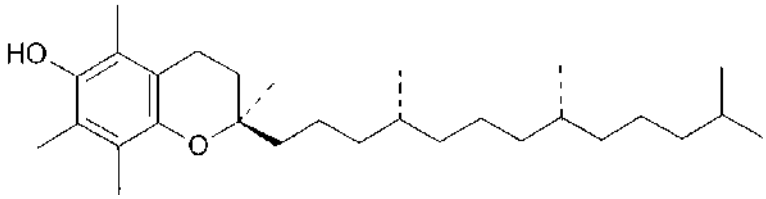
A causa de los efectos particularmente ventajosos de una combinación de este tipo de piretroides, la presente invención comprende, por tanto, también en general agentes para combatir parásitos en animales que contienen una combinación de los principios activos fipronilo, vitamina E o un derivado de la misma del grupo de los glicósidos, ésteres, sales y complejos de la vitamina E, y deltametrina.

Como ya se ha mencionado, en particular los principios activos del grupo de los piretroides tales como por ejemplo también flumetrina y deltametrina son conocidos por su efecto irritante de la piel y de las mucosas y la aparición de efectos secundarios en forma de reacciones de incompatibilidad con la piel, por ejemplo, prurito (picor), formación de eritema (enrojecimiento) o parestesias. Ahora, los inventores de la presente invención han descubierto sorprendentemente que tales efectos secundarios y reacciones de incompatibilidad que pueden ser causadas por la aplicación o el contacto dérmico (tópico, externo) con una combinación de principios activos de ese tipo, mediante la administración simultánea de vitamina E, en particular acetato de vitamina E (acetato de tocoferol) se pueden reducir claramente o evitar por completo. A este respecto, el efecto se extiende a reacciones de incompatibilidad tanto locales como sistémicas.

En particular una administración directa (paralela, simultánea) de los principios activos insecticidas con la vitamina E o el acetato de vitamina E en una preparación de combinación, a este respecto, ha resultado particularmente ventajosa. Gracias a esta aplicación combinada simultánea se puede evitar o reducir de antemano la formación de reacciones de incompatibilidad, en el sentido de un tratamiento profiláctico, lo que es ventajoso frente a un tratamiento posterior descrito en el estado de la técnica en el sentido de un tratamiento agudo, ya que en este caso ya se ha producido las reacciones de incompatibilidad y, por tanto, una lesión de las áreas afectadas de la piel o de la mucosa.

En particular, gracias a la combinación de acuerdo con la invención de los derivados de pirazol y piretroides con vitamina E (acetato de vitamina E) se pueden reducir efectos secundarios tópicos o dérmicos tales como prurito (picor) y formación de eritema (enrojecimiento) así como alopecia y también una mayor salivación de las mucosas. Un efecto de ese tipo, en particular el efecto positivo para la reducción de efectos secundarios tópicos tales como prurito y enrojecimiento, alopecia y salivación de vitamina E en la aplicación de piretroide hasta ahora no se conocía por el estado de la técnica o no se había sugerido.

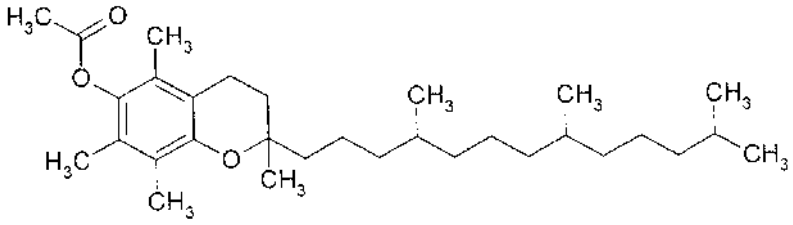
En el marco de la presente invención, la expresión vitamina E comprende el grupo de todos los compuestos descubiertos hasta ahora de vitamina E. A este respecto se trata de sustancias liposolubles con efectos frecuentemente antioxidantes. La vitamina E es parte de la membrana de las células animales, sin embargo, se forma solo por organismos fotosintéticamente activos tales como plantas y cianobacterias. Cuatro de las formas conocidas hasta ahora de vitamina E se denominan también tocoferoles. Otras cuatro formas de vitamina E se denominan tocotrienoles o T3. Además, existen también tocomonoeoles (T1) y MDT (tocoferoles de origen marino). La forma mejor investigada de vitamina E es alfa-tocoferol ((2R)-2,5,7,8-tetrametil-2-[(4R,8R)-4,8,1 2-trimetiltridecil]-3,4-dihidro-2H-cromen-6-ol):



Isómero RRR

Otras formas son beta-, gamma- y delta-tocoferoles. También los tocotrienoles, tocomonoenoles y MDT pueden estar presentes en forma alfa-, beta-, gamma- o delta. De acuerdo con la invención, quedan comprendidos, además, todos los estereoisómeros, así como mezclas de los mismos.

Los derivados de vitamina E se refieren en el marco de la presente invención en particular a glicósidos, ésteres, sales y complejos de la vitamina E. Se prefieren en particular ésteres de la vitamina E tales como en particular acetato de vitamina E o acetato de tocoferol o acetato de tocoferilo (en particular acetato de alfa-tocoferol):



Isómero (R,R,R)

En el caso del acetato de alfa-tocoferol (acetato de vitamina E) se trata de un derivado sintético de la vitamina E que pertenece al grupo de las denominadas provitaminas. A causa de los tres estereocentros del acetato de alfa-tocoferol resultan ocho acetatos de alfa-tocoferol estereoisoméricos. De acuerdo con la invención están comprendidos los ocho estereoisómeros así como mezclas tales como acetato dl-alfa tocoferol de los mismos. También del acetato de tocoferol existen, además, las formas beta-, gamma- y delta con, en cada caso, ocho estereoisómeros.

En el marco de la presente invención se prefiere en particular acetato de vitamina E o acetato de tocoferol (en particular acetato de alfa-tocoferol).

En el marco de la presente invención se prefieren en particular las preparaciones de combinación en las que queda descartado el uso del nicotinato de tocoferol del grupo de los derivados de vitamina E.

De acuerdo con la invención, el resultado particularmente eficaz es partes comparativamente elevadas de vitamina E o derivados de la misma tales como en particular acetato de vitamina E en los agentes de acuerdo con la invención. Se emplean antioxidantes habitualmente en cantidades claramente menores de hasta aproximadamente el 2,5 % en peso o como máximo hasta el 10 % en peso en las formulaciones de principios activos insecticidas, por lo que también en el caso del uso de, por ejemplo, vitamina E en función de antioxidante la misma se emplea habitualmente en partes claramente por debajo del 1 % en peso.

De acuerdo con la invención se emplea vitamina E o sus derivados preferentemente en una cantidad ≥ 3 % en peso, más preferentemente ≥ 5 % en peso, aún más preferentemente ≥ 7 % en peso, lo más preferentemente ≥ 10 % en peso, en cada caso en relación con la composición total, en los ejemplos de acuerdo con la invención, por ejemplo en agentes de acuerdo con las anteriores formas de realización primera, segunda y tercera.

Es muy particularmente preferente emplear un contenido de vitamina E o sus derivados de > 10 % en peso, ya que por ello se consigue de forma particularmente buena la mejora deseada de acuerdo con la invención de la compatibilidad. Para ello se prefiere, además, emplear un contenido de vitamina E ≥ 12 % en peso, más preferentemente ≥ 15 % en peso, más preferentemente ≥ 18 % en peso, aún más preferentemente ≥ 20 % en peso.

En el marco de la presente invención se descubrió, además, sorprendentemente que se puede conseguir una mejora adicional de la compatibilidad y eficacia de la combinación de principios activos de acuerdo con la invención en particular mediante el uso de una formulación de principios activos específica a base de una combinación de un carbonato cíclico alifático y un agente de esparcimiento.

Los carbonatos cíclicos alifáticos comprenden en particular carbonato de etileno, carbonato de propileno así como mezclas de los mismos, prefiriéndose carbonato de propileno así como mezclas de los mismos, prefiriéndose carbonato de propileno.

Los agentes de esparcimiento comprenden por ejemplo agentes con actividad superficial tales como tensioactivos, tales como tensioactivos aniónicos (por ejemplo laurilsulfato sódico, etersulfato de alcohol graso y sales de monoetanolamina de ésteres de ácido mono-/di-alquilpoliglicoleterortofosfórico), tensioactivos catiónicos (por ejemplo cloruro de cetiltrimetilamonio), tensioactivos anfóteros (por ejemplo aminodipropionato de N-laurilo disódico o lecitina) y tensioactivos no iónicos (por ejemplo aceite de ricino polioxietilado, monooleato de sorbitán polioxietilado, monoestearato de sorbitán, alcohol etílico, monoestearato de glicerol, estearato de polioxietileno y alquilfenolpoliglicoléter) así como en particular tensioactivos poliméricos, por ejemplo aquellos a base de polimetoxisiloxanos, siliconas, grasas y aceites tales como por ejemplo aceites de silicona de distintas viscosidades; ésteres de ácidos grasos tales como estearato de etilo, éster de di-n-butilo, éster de hexilo de ácido láurico, pelargonato de dipropilenglicol, éster de un ácido graso ramificado de una longitud de cadena media y alcoholes grasos C16-C18 saturados, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, éster de ácido caprílico/cáprico de alcoholes grasos saturados con una longitud de cadena de C12-C18, estearato de isopropilo, éster de oleílo de ácido oleico, éster de decilo de ácido oleico, oleato de etilo, éster de etilo de ácido láctico, éster de ácido graso de tipo cera, ftalato de dibutilo, éster de diisopropilo de ácido adípico y mezclas de ésteres; triglicéridos a base de ácido oleico, ácido palmítico, ácido linoleico, ácido esteárico, ácido caprílico y ácido cáprico así como en particular triglicéridos de ácidos caprílico/cáprico, mezclas de triglicéridos con ácidos grasos vegetales con una longitud de cadena de C8-C12 u otros ácidos grasos naturales seleccionados especialmente, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos saturados e insaturados y mono- y/o diglicéridos de ácidos grasos C8-/C10; alcoholes grasos tales como alcohol isotridecílico, 2-octildodecanol, alcohol cetilestearílico y alcohol oleílico; ácidos grasos tales como ácido oleico, ácido palmítico, ácido linoleico, ácido esteárico, ácido caprílico y ácido cáprico, lactonas tales como butirolactona; fosfolípidos y fosfatidilcolina, etc.

Son agentes de esparcimiento particularmente preferentes ésteres de ácido graso, seleccionándose de forma particularmente preferente miristato de isopropilo.

Por tanto, se prefieren las formulaciones de principio activo de acuerdo con la invención que contienen una combinación de carbonato cíclico alifático (en particular carbonato de propileno) y al menos un agente de esparcimiento del grupo de los ésteres de ácido graso (en particular miristato de isopropilo).

La selección específica de una combinación de carbonato de propileno y un éster de ácido graso de isopropilo, a este respecto, ha resultado sorprendentemente, particularmente adecuada. Gracias al carbonato de propileno, por un lado, se puede conseguir una buena solubilidad de la combinación de principios activos seleccionada. No obstante, debido a la elevada polaridad del carbonato de propileno se da únicamente una distribución y aplicabilidad insuficientes. Gracias a la selección específica del agente de esparcimiento miristato de isopropilo se ha podido conseguir una óptima estabilización de la formulación de principios activos y, por tanto, una mejora de la capacidad de distribución, que frente a otros agentes de esparcimiento conocidos tal como en particular frente a siliconas o polisiloxanos, tensioactivos no iónicos o fosfatidilcolina es ventajosa en el sentido de que con ello no se produce una cristalización de la formulación y, por ello, una sobredosificación local en el lugar de aplicación directo. Una buena capacidad de distribución, aparte de en una mejora de la compatibilidad, se manifiesta ventajosamente, además, en el efecto a largo plazo como se ha mostrado en los siguientes ejemplos.

Por el estado de la técnica se conoce en principio el uso de carbonatos cíclicos alifáticos tales como carbonato de propileno así como de agentes de esparcimiento tales como por ejemplo también ésteres de ácidos grasos tales como miristato de isopropilo en formulaciones de principios activos insecticidas, por ejemplo por el documento WO 2001/35739 y el documento DE 19954394, en los que se describen formulaciones de principios activos a base de polisiloxanos que pueden contener, entre otros, también carbonatos de propileno, aunque no dan ningún indicio de agentes de esparcimiento tales como ésteres de ácidos grasos, en particular miristato de isopropilo, o de forma muy general también por el documento EP 1624756. De ninguno de esos documentos se puede desprender una combinación específica de carbonato de propileno con miristato de isopropilo o incluso de esta combinación con la combinación de principios activos específica de acuerdo con la presente invención.

También el documento DE 102006061538 o el documento WO 2008/080542 así como el documento GB 2457734 mencionan carbonatos cíclicos como posibles constituyentes de la formulación y, de hecho, en combinación con poliéteres cíclicos o acíclicos alifáticos, comprendiendo el documento DE 102006061538 o el documento WO 2008/080542 como agentes de esparcimiento aquellos del grupo de los polisiloxanos, mientras que el documento GB 2457734 no menciona ni agentes de esparcimiento del grupo de las siliconas/los polisiloxanos ni del grupo de los ésteres de ácidos grasos. En cada caso no se menciona en absoluto el uso del tocoferol.

El uso de agentes de esparcimiento del grupo de las siliconas o de los polisiloxanos es desventajoso a causa de la inestabilidad que se ha descrito de la formulación en la aplicación sobre el animal.

El uso de poliéteres cíclicos o acíclicos alifáticos es desventajoso, ya que los mismos representan compuestos comparativamente polares que tienen un efecto negativo sobre el comportamiento de expansión de la formulación de principios activos, lo que, a su vez, es desventajoso para la compatibilidad de la formulación. De manera correspondiente se prefieren particularmente de acuerdo con la invención aquellas formulaciones de principios activos o agentes en los que queda descartado el uso de agentes de esparcimiento del grupo de las siliconas o

polisiloxanos y/o poliéteres cíclicos o acíclicos alifáticos.

En las formulaciones de principios activos mejoradas de acuerdo con la invención pueden estar contenidos los principios activos en las siguientes cantidades:

Fenilpirazoles en una cantidad de al menos el 1,0 % en peso, más preferentemente al menos el 3,0 % en peso, aún más preferentemente al menos el 5,0 % en peso, de forma muy particularmente preferente al menos el 7,0 % en peso o en una cantidad de hasta el 20,0 % en peso, más preferentemente hasta el 17,0 % en peso, aún más preferentemente hasta el 15,0 % en peso, de forma muy particularmente preferente hasta el 12,0 % en peso; piretroides en una cantidad de al menos el 0,05 % en peso, más preferentemente al menos el 0,1 % en peso, aún más preferentemente al menos el 0,2 % en peso, de forma muy particularmente preferente al menos el 0,3 % en peso o en una cantidad de hasta el 7,0 % en peso, más preferentemente hasta el 5,0 % en peso, aún más preferentemente hasta el 3,0 % en peso, de forma muy particularmente preferente hasta el 1,5 % en peso.
En particular se prefieren los siguientes intervalos en principios activos: fenilpirazoles del 1,0 al 20,0 % en peso, más preferentemente del 3,0 al 17,0 % en peso, aún más preferentemente del 5,0 al 15,0 % en peso, de forma muy particularmente preferente del 7,0 al 12,0 % en peso y piretroides del 0,05 al 7,0 % en peso, más preferentemente del 0,1 al 5,0 % en peso, aún más preferentemente al 0,2 al 3,0 % en peso, de forma muy particularmente preferente del 0,3 al 1,5 % en peso.

A este respecto es posible, por un lado, mediante la presente invención en particular conseguir gracias a la combinación con la vitamina E (o sus derivados) en el caso del uso de cantidades de principios activos comparativamente altas, a pesar de ello, una buena compatibilidad.

Sin embargo, por otro lado, en el caso del uso de cantidades de principios activos comparativamente reducidas sin una mejor compatibilidad asociada a ellos en especial en el caso del uso de la formulación de principios activos preferente de acuerdo con la invención gracias a su buena aplicación y capacidad de distribución sobre el animal que se va a tratar se pueden conseguir, a pesar de ello, un efecto suficiente o bueno (en particular efecto a largo plazo).

Además, los agentes de acuerdo con la invención pueden contener coadyuvantes habituales tales como en particular disolventes, mediadores de solución, sinergistas para los principios activos de acuerdo con la invención, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, agentes de ajuste del pH, cargas, inhibidores de la cristalización, colorantes, etc..

Los posibles disolventes incluyen en particular alcoholes aromáticos tales como alcohol bencílico, carbonatos cíclicos tales como carbonato de propileno y etileno, pirrolidonas tales como pirrolidona-2, N-metilpirrolidona, N-octil-, n-butil-pirrolidona, alcoholes de bajo punto de ebullición tales como isopropanol, etanol, alcoholes superiores tales como alcohol n-octílico, alcohol lanolínico y n-butanol, cetonas cíclicas y acíclicas tales como acetona, metiletilcetona y ciclohexanona, glicoles tales como etilen- y propilenglicol, éteres cíclicos o acíclicos alifáticos tales como alcohol tetrahidrofurfurílico, monoetiléter de dietilenglicol, monopropiléter de dietilenglicol, monopropiléter de dipropilenglicol y glicofurol, benzoato de bencilo, etc. Se prefieren carbonatos cíclicos alifáticos tales como en particular carbonato de propileno, etanol, alcohol bencílico y benzoato de bencilo. Se prefiere muy en particular carbonato de propileno.

Como estabilizantes y antioxidantes se mencionan sulfitos o metabisulfitos tales como metabisulfito de potasio; ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido maleico; fenoles, butilhidroxitolueno (BHT), butilhidroxianisol, vitamina E (tocoferoles) etc.

Los agentes de acuerdo con la invención son compatibles con el medio ambiente y son cómodos para el usuario a causa de la muy baja toxicidad.

Los agentes de acuerdo con la invención son adecuados para combatir insectos parásitos que aparecen en la tenencia de animales y en la cría de animales en animales domésticos y de producción así como en animales de zoológico, laboratorio, de experimentación y de aficionados. Son eficaces en particular frente a organismos nocivos parasitarios que están seleccionados del grupo de los ectoparásitos tales como insectos y ácaros (por ejemplo, piojos, garrapatas, moscas, ácaros, pulgas, flebotomos, etc.), que comprenden en particular, por ejemplo:

del orden de los *Anoplura* por ejemplo Haematopinus spp., Linognathus spp., Solenopotes spp., Pediculus spp., Pthirus spp.;
del orden de los *Mallophaga* por ejemplo *Trimenopon* spp., *Menopon* spp., *Eomenacanthus* spp., *Menacanthus* spp., *Trichodectes* spp., *Felicola* spp., *Damalinea* spp., *Bovicola* spp;
del orden de los *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 los *Diptera* en el suborden *Nematocera* por ejemplo *Culex* spp., *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Culicoides* spp., *Phlebotomus* spp., *Simulium* spp.;
del orden de los *Siphonaptera* por ejemplo *Ctenocephalides* spp., *Echidnophaga* spp., *Ceratophyllus* spp., *Pulex* spp.;
del orden de los *Metastigmata* por ejemplo *Hyalomma* spp., *Rhipicephalus* spp., *Boophilus* spp., *Amblyomma* spp., *Haemaphysalis* spp., *Dermacentor* spp., *Ixodes* spp., *Argas* spp., *Ornithodorus* spp., *Otobius* spp.;
del orden de los *Mesostigmata* por ejemplo *Dermanyssus* spp., *Ornithonyssus* spp., *Pneumonyssus* spp.;
del orden de los *Prostigmata* por ejemplo *Cheyletiella* spp., *Psorergates* spp., *Myobia* spp., *Demodex* spp., *Neotrombicula* spp.;
del orden de los *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.

De acuerdo con la invención se prefiere en particular combatir insectos parasitarios del grupo de los ectoparásitos tales como en particular garrapatas, pulgas y flebotomos.

Correspondientemente, una forma de realización preferente se refiere a agentes de acuerdo con la presente invención para el uso en el tratamiento profiláctico o agudo frente a ectoparásitos, en particular frente a garrapatas, pulgas y flebotomos.

En el marco de la presente invención, la expresión de los animales de producción y cría comprende, por ejemplo, vacas, caballos, ovejas, cerdos, cabras, camellos, búfalos asiáticos, burros, conejos, gamos, renos, animales peleteros tales como, por ejemplo, visones, chinchillas, mapaches, aves tales como, por ejemplo, gallinas, gansos, pavos, patos, etc.

La expresión de los animales de aficionados y domésticos así como animales de laboratorio y de experimentación comprende de acuerdo con la invención por ejemplo ratones, ratas, cobayas, hámster, perros, gatos y hurones.

Preferentemente, los agentes de acuerdo con la invención están previstos para el uso en el tratamiento de perros, gatos y hurones.

A este respecto, la aplicación se puede realizar de forma tanto profiláctica como terapéutica o para tratamiento agudo.

Correspondientemente, otra forma de realización preferente se refiere a agentes de acuerdo con la presente invención para el uso en el tratamiento profiláctico o agudo de perros, gatos y hurones.

La aplicación en el animal se realiza de acuerdo con la invención directamente o preferentemente en forma de preparaciones adecuadas tales como en particular las formulaciones de principios activos de acuerdo con la invención.

A este respecto es ventajoso para un efecto óptimo, en particular el efecto repelente de los principios activos piretroides, un contacto con la piel lo más óptimo y de gran superficie como sea posible.

Se prefiere en particular el uso de los agentes de acuerdo con la invención para el uso externo, tópico o dérmico.

Son preparaciones adecuadas para ello soluciones o concentrados para la administración después de la dilución para el uso sobre la piel o en cavidades corporales, formulaciones de vertido externo, geles, emulsiones y suspensiones, preparaciones semisólidas tales como formulaciones en las que el principio activo está procesado en una base de pomada o en una base de emulsión de aceite en agua o de agua en aceite, preparaciones sólidas tales como polvo, premezclas o concentrados, granulados, pellas, aerosoles y cuerpos de moldeo que contienen principios activos que se usan, por ejemplo, mediante disolución y dado el caso dilución para el uso sobre la piel etc. De acuerdo con la invención se realiza la aplicación preferentemente mediante pulverización, vertido, aplicación por gotas o mediante aplicación a través de collares para gatos o perros o hurones.

De acuerdo con la invención se prefiere en particular el uso como formulación de unción dorsal puntual o unción dorsal continua así como la aplicación a través de collares de principios activos.

De acuerdo con la invención queda comprendido también el uso de los nuevos agentes que se han descrito anteriormente para combatir parásitos tales como en particular ectoparásitos, en particular garrapatas, pulgas y flebotomos, por ejemplo mediante aplicación y tratamiento de objetos de dotación o equipamiento de la tenencia de animales tales como por ejemplo de cestas para animales, cojines, cepillos, jaulas, establos, etc. A este respecto, también en este caso se puede realizar el uso para el tratamiento profiláctico así como agudo.

Para la preparación de los agentes de acuerdo con la invención, los constituyentes deseados se mezclan entre sí según procedimientos conocidos en cantidades correspondientes, por ejemplo mediante el uso de reactores de

agitación convencionales u otros aparatos adecuados.

La invención se aclara en más detalle mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos:

1. Ejemplos de preparación (agentes de acuerdo con la invención)

Formulación de unción dorsal puntual con fipronilo, deltametrina y acetato de vitamina E composición:

Ejemplo de preparación 1 (BF-006)		**Ejemplo de preparación 2 (BF-006.1)**	
Fipronilo	10,0 %	Fipronilo	10,0 %
Deltametrina	1,0 %	Deltametrina	0,2 %
Acetato de vitamina E	10,0 %	Acetato de vitamina E	10,0 %
Carbonato de propileno	35,0 %	Carbonato de propileno	35,8 %
Miristato de isopropilo	15,0 %	Miristato de isopropilo	15,0 %
Etanol	9,0 %	Etanol	9,0 %
Benzoato de bencilo	12,5 %	Benzoato de bencilo	12,5 %
Alcohol bencílico	7,5 %	Alcohol bencílico	7,5 %

Ejemplo de preparación 3 (BF-006.21)	
Fipronilo	10,0 %
Acetato de vitamina E	10,0 %
Carbonato de propileno	36,0 %
Miristato de isopropilo	15,0 %
Etanol	9,0 %
Benzoato de bencilo	12,5 %
Alcohol bencílico	7,5 %

Ejemplo de preparación 4 (BF-006.4)		**Ejemplo de preparación 5 (BF-006.5)**	
Fipronilo	10,0 %	Fipronilo	10,0 %
Deltametrina	0,4 %	Deltametrina	0,4 %
Acetato de vitamina E	15,0 %	Acetato de vitamina E	18,0 %
Carbonato de propileno	32,6 %	Carbonato de propileno	30,6 %
Miristato de isopropilo	13,0 %	Miristato de isopropilo	12,0 %
Etanol	9,0 %	Etanol	9,0 %
Benzoato de bencilo	12,5 %	Benzoato de bencilo	12,5 %
Alcohol bencílico	7,5 %	Alcohol bencílico	7,5 %

La preparación de las composiciones se realizó, respectivamente, mezclando los constituyentes individuales entre sí hasta obtener un líquido monofásico claro.

2. Formulaciones comparativas

De forma análoga se obtuvieron las siguientes formulaciones comparativas:

	Ejemplo 1	**Ejemplo 2**	**Ejemplo 3**	**Ejemplo 4**	**Ejemplo 5**	**Ejemplo 6**
Fipronilo	10 %	10 %	10 %	10 %	10 %	10 %
Deltametrina	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %
Acetato de vitamina E	-	-	-	-	-	-
BHT	-	2 %	-	-	-	2 %
Carbonato de propileno	89 %	73 %	10 %	40 %	40 %	87 %
Miristato de isopropilo	-	-	-	15 %	15 %	-

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
Ciclometicona 5NF (silicona/polisiloxano)	-	10 %	26 %	-	-	-
Abil B8832 (tensioactivo no iónico/silicona)	-	4 %	-	-	-	-
Phosal 53 MCT (fosfatidilcolina)	-	-	34 %	-	-	-
Etanol	-	-	19 %	19 %	9 %	-
Benzoato de bencilo	-	-	-	15 %	15 %	-
Alcohol bencílico	-	-	-	-	10 %	-

3. Estabilidad de la formulación y comportamiento de esparcimiento (aplicabilidad)

Formulación comparativa 2

Se aplican 0,1 ml/kg de la formulación de la Formulación comparativa n.º 2 sobre un perro de experimentación entre las escápulas. Después de aproximadamente 2 horas se mostraron, en el punto de aplicación, cristales en las puntas del pelo. La formulación no transporta los principios activos sobre todo el animal, los principios activos se concentran en el punto de aplicación.

Formulación comparativa 3

Se aplican 0,1 ml/kg de la formulación de la Formulación comparativa n.º 3 sobre un perro de experimentación entre las escápulas. Después de aproximadamente 2 horas se muestran, en el punto de aplicación, cristales en las puntas del pelo. La formulación no transporta los principios activos sobre todo el animal, los principios activos se concentran en el punto de aplicación.

Ejemplo de preparación 1

Se aplican 0,1 ml/kg de la formulación de acuerdo con la invención BF-006 sobre un perro de experimentación entre las escápulas. Inmediatamente después de la aplicación, la solución se distribuye por completo sobre todo el animal. No se pueden observar cristales en ningún momento.

Resultado:

Se mostró que para la combinación de principios activos seleccionada de acuerdo con la invención, los agentes de esparcimiento conocidos del grupo de las siliconas/polisiloxanos, tensioactivos así como fosfatidilcolina no son adecuados para posibilitar una formulación con buena aplicabilidad y elevada capacidad de dispersión sobre el animal. Para una compatibilidad óptima y un efecto a largo plazo de la formulación de principios activos es importante una distribución óptima en el sentido de que una cristalización y concentración de los principios activos y coadyuvantes en el lugar de aplicación, como se observa en las formulaciones comparativas, conduce a una sobredosificación local y, por tanto, a una peor compatibilidad y un menor efecto a largo plazo.

4. Comprobación de la eficacia

Eficacia frente a pulgas y garrapatas

Seis gatos se dividieron aleatoriamente en dos grupos y se infestaron el día -1 con aproximadamente 100 pulgas y 50 garrapatas adultas vivas. El día 0 se trataron tres gatos (n.º 149, 96 y 168) con la formulación de unción dorsal puntual BF-006.1 según el Ejemplo de preparación 2 (0,1 ml/kg de peso de animal), tres animales (n.º 66, 53 y 47) sirvieron como control no tratado.

Se llevaron a cabo reinfestaciones, es decir, nuevas infestaciones con pulgas y garrapatas en los días siguientes: día 5, día 12, día 19 y día 26.

Los seis gatos se peinaron los días siguientes y se examinaron en relación con una infestación por pulgas y garrapatas: día 2, día 7, día 14, día 21 y día 28.

Los números de infestación así como las eficacias están representados en la Tabla 1 (pulga) y Tabla 2 (garrapata):

Tabla 1: Eficacia frente a pulgas
Cantidad de pulgas vivas sobre el animal

Gato n.º		Día 2	Día 7	Día 14	Día 21	Día 28
	149	1	0	0	0	2
	96	0	0	0	0	11
	168	0	0	0	0	0
	66	81	84	91	10	91
	53	67	73	87	79	93
	47	79	71	78	67	58
Eficacia en %		**99,6**	**100**	**100**	**100**	**94,6**

Tabla 2: Eficacia frente a garrapatas
Cantidad de garrapatas agarradas vivas sobre el animal

Gato n.º		Día 2	Día 7	Día 14	Día 21	Día 28
	149	0	0	0	0	0
	96	1	3	0	0	1
	168	0	0	0	0	0
	66	0	5	22	7	3
	53	0	2	13	13	24
	47	1	3	4	4	1
Eficacia en %		**0**	**70**	**100**	**100**	**96,4**

5. Examen con respecto a la compatibilidad

Se examinaron seis perros y seis gatos en relación con la compatibilidad local y sistémica de la combinación de principios activos de acuerdo con la invención con y sin vitamina E.

En cada caso tres perros y tres gatos obtuvieron la unción dorsal puntual BF-006 (correspondiente al Ejemplo de preparación 1) con vitamina E (0,3 ml/kg de peso de animal), en cada caso tres perros y tres gatos obtuvieron la unción dorsal correspondiente sin vitamina E.

Todos los animales se observaron y examinaron después tras 30', 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h y 24 h en relación con la compatibilidad local y sistémica de las formulaciones de unción dorsal puntual.

La Tabla 3 muestra las compatibilidades en la compilación de los perros, la Tabla 4 la de los gatos:

Tabla 3: Compatibilidad perro

Perros n.º	Unción dorsal puntual	Compatibilidad sistémica	Compatibilidad local tras 24 h
42	Sin vitamina E (VF005, 0,3 ml/kg)	picor: + + tras 2 h	enrojecido: ++; alopecia aproximadamente de tamaño de 50 céntimos
44		picor: + tras 4 h	enrojecido: +
45		picor: +++ tras 30'; intensa salivación	enrojecido: +; alopecia aproximadamente de tamaño de 50 céntimos
36	Con 10 % de vitamina E (BF-006, 0,3 ml/kg)	buena	buena
47		buena	buena
51		buena	buena

Tabla 4: Compatibilidad gato

Gato n.º	Unción dorsal puntual	Compatibilidad sistémica	Compatibilidad local tras 24 h
22	Sin vitamina E (VF005, 0,3 ml/kg)	picor: + tras 30'	enrojecido: + +
27		buena, ligera salivación	enrojecido: +
39		picor: + + tras 2 h; intensa salivación	enrojecido: ++; alopecia de tamaño de aproximadamente 2 €
25	Con 10 % vitamina E (BF-006, 0,3 ml/kg)	buena	buena
29		buena, ligera salivación	buena
31		buena	buena

+ ligera
++ media
+++ intensa

6. Ensayos comparativos con respecto al estado de la técnica

Comparación con composiciones según el estado de la técnica (documento US 2011/0071193)

Formulación de acuerdo con la invención BF-006.3 (n.º 1)

	w en (%)
Fipronilo	10,0
Deltametrina	0,4
Carbonato de propileno	35,6
Etanol	9,0
Miristato de isopropilo	15,0
Benzoato de bencilo	12,5
Alcohol bencílico	7,5
Acetato de vitamina E	10,0

Dosificación 0,1 ml/kg peso animal

Formulación según el estado de la técnica (análogo al documento US2011/0071193 A1) (n.º 2)

	w en (%)
Fipronilo	10,0
Cifentoína	0,4
Nicotinato de vitamina E	0,5
Monoetiléter de dietilenglicol	89,1

Dosificación 0,1 ml/kg peso animal

Ensayo de aplicación de las dos formulaciones n.º 1 y n.º 2 en gatos

Dosificación 0,3 ml/kg

Gato 1/1,35 ml						
	Tras 24 h		**Tras 48 h**		**Tras 72 h**	
Formulación	**n.º 1**	**n.º 2**	**n.º 1**	**n.º 2**	**n.º 1**	**n.º 2**
Punto de aplicación visible	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí
Pelos adheridos	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí
Cristales de principio activo en el lugar de aplicación	No	No	No	Sí	No	Sí
Gato 2/1,50 ml						
Punto de aplicación visible	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí
Pelos adheridos	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí
Cristales de principio activo en el lugar de aplicación	No	Sí	No	Sí	No	Sí
Gato 3/1,80 ml						
Punto de aplicación visible	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Pelos adheridos	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Cristales de principio activo en el lugar de aplicación	No	Sí	No	Sí	No	Sí

A partir de estos datos se puede ver que la formulación de acuerdo con la invención BF-006.3 **(n.º 1)** en comparación con la formulación análoga al documento US 2011/00711193 A1 **(n.º 2)** presenta en particular las siguientes ventajas decisivas:

1. La solución que contiene principios activos se distribuye claramente mejor sobre el animal, de tal manera que a partir de aquí resulta también una mejor distribución del principio activo, lo que garantiza una mayor protección

del animal y conduce también a una mejor compatibilidad, ya que los principios activos están distribuidos sobre una mayor superficie.

2. La formulación análoga al documento US 201 1/0071 193 A1 **(n.º 2)** tiene una intensa tendencia a la cristalización. En el lugar de la aplicación se forman a más tardar después de 24 h cristales de principio activo que se pueden encontrar en las puntas de los pelos. Debido a la cristalización, la distribución de los principios activos sobre el animal ya no es completa, esto significa que se queda por debajo de la dosis eficaz. Además, por ello, existe un mayor peligro de contaminación para el dueño del animal.

REIVINDICACIONES

1. Agente que contiene

- fipronilo como un principio activo del grupo de los fenilpirazoles,
- deltametrina como un principio activo del grupo de los piretroides y
- vitamina E o un derivado de la misma del grupo de los glicósidos, ésteres, sales y complejos de la vitamina E así como
- dado el caso, adicionalmente, otros principios activos y/o coadyuvantes para el uso para combatir parásitos en animales.

2. Agente para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la vitamina E o el derivado de la misma está contenido en una cantidad ≥ 10 % en peso en relación con la composición total.

3. Agente para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 2, que contiene adicionalmente uno o varios principios activos del grupo de los inhibidores de desarrollo y/o coadyuvantes del grupo de los carbonatos cíclicos alifáticos y de los agentes de esparcimiento.

4. Agente para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, que contiene adicionalmente uno o varios principios activos del grupo de los inhibidores de desarrollo que están seleccionados del grupo compuesto por piriproxifeno y metopreno.

5. Agente para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, que contiene al menos un coadyuvante del grupo de los carbonatos cíclicos alifáticos seleccionado de carbonato de propileno.

6. Agente para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, que contiene al menos un coadyuvante del grupo de los agentes de esparcimiento seleccionado del grupo de los ésteres de ácidos grasos.

7. Agente como se define en la reivindicación 6, en el que el agente de esparcimiento del grupo de los ácidos grasos es miristato de isopropilo.

8. Agente como se define en una de las reivindicaciones precedentes para el uso en el tratamiento profiláctico o agudo frente a ectoparásitos.

9. Agente como se define en la reivindicación 8, en el que los ectoparásitos son garrapatas, pulgas y flebotomos.

10. Agente como se define en una de las reivindicaciones precedentes para el uso en el tratamiento profiláctico o agudo de perros, gatos y hurones.

11. Agente para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes para la aplicación tópica.

12. Agente para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes para la aplicación como formulación de unción dorsal puntual.

13. Agente como se define en una de las reivindicaciones precedentes, en el que la vitamina E o el derivado de la misma es acetato de vitamina E o acetato de alfa-tocoferol.