(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 619 255**

(51) Int. Cl.:

A01N 43/00	(2006.01)	***A01N 31/02***	(2006.01)
A61P 33/00	(2006.01)	***A01N 43/56***	(2006.01)
A61K 31/4985	(2006.01)		
A61K 31/4155	(2006.01)		
A61K 31/365	(2006.01)		
A61K 31/231	(2006.01)		
A01N 43/60	(2006.01)		
A01N 43/90	(2006.01)		
A01N 47/02	(2006.01)		
A01N 49/00	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.04.2011** **PCT/US2011/030930**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2011** **WO11123773**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2011** **E 11714200 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016** **EP 2552201**

(54) Título: **Composiciones antiparasitarias que comprenden múltiples agentes activos, procedimientos y utilizaciones de las mismas**

(30) Prioridad:

02.04.2010 US 320559 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.06.2017

(73) Titular/es:

MERIAL, INC. (100.0%)
3239 Satellite Boulevard, Bldg. 500
Duluth, GA 30096, US

(72) Inventor/es:

ROSENTEL, JR., JOSEPH K.;
TEJWANI, MONICA y
DAS-NANDY, ARIMA

(74) Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

ES 2 619 255 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

Composiciones antiparasitarias que comprenden múltiples agentes activos, procedimientos y utilizaciones de las mismas

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0001] La presente invención proporciona composiciones veterinarias que comprenden al menos un agente activo de 1-arilpirazol, al menos un agente activo de lactona macrocíclica, al menos un agente activo regulador del crecimiento de insectos (IGR), y al menos un agente activo antihelmíntico para el control de ectoparásitos y endoparásitos en animales; el uso de estas composiciones contra ectoparásitos y endoparásitos, y procedimientos para la prevención o el tratamiento de infecciones parasitarias e infestaciones en animales.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] Los animales, tales como mamíferos y aves, son a menudo susceptibles a las infestaciones/infecciones de parásitos. Estos parásitos pueden ser ectoparásitos, tales como insectos, y endoparásitos, tales como filarias y otros gusanos. Los animales domésticos, tales como gatos y perros, a menudo se infestan con una o más de los siguientes ectoparásitos:
- pulgas (por ejemplo, *Ctenocephalides spp*, tal como *Ctenocephalides felis* y similares),
- garrapatas (por ejemplo, *Rhipicephalus spp, Ixodes spp, Dermacentor spp., Amblyoma spp*., y similares),
- ácaros (por ejemplo, *Demodex spp., Sarcoptes spp., Otodectes spp*., y similares),
- piojos (por ejemplo, *Trichodectes spp., Cheyletiella spp., Lignonathus spp*. y similares),
- mosquitos (*Aedes spp., Culux spp., Anopheles spp*. y similares) y
- moscas (*Hematobia spp., Musca spp., Stomoxys spp., Dematobia spp., Coclyomia spp*. y similares).

[0003] Las pulgas son un problema particular porque no sólo afectan negativamente a la salud del animal o humano, sino que también causan una gran cantidad de estrés psicológico. Por otra parte, las pulgas también son vectores de agentes patógenos en animales y humanos, tal como la tenia del perro (*Dipylidium caninum*).

[0004] De manera similar, las garrapatas también son perjudiciales para la salud física y psicológica del animal o humano. Sin embargo, el problema más grave asociado con las garrapatas es que son el vector de agentes patógenos en seres humanos y animales. Las principales enfermedades que son causadas por las garrapatas incluyen la borreliosis (enfermedad de Lyme causada por *Borrelia burgdorferi*), babesiosis (o piroplasmosis causadas por *Babesia spp*.) y rickettsiosis (también conocida como fiebre maculosa de las Montañas Rocosas). Las garrapatas también liberan toxinas que causan inflamación o parálisis en el huésped. En ocasiones, estas toxinas son mortales para el huésped.

[0005] Del mismo modo, los animales de granja también son susceptibles a infestaciones de parásitos. Por ejemplo, el ganado se ve afectado por un gran número de parásitos. Un parásito que es muy frecuente entre los animales de granja es la garrapata del género *Boophilus*, especialmente los de la especie *microplus* (garrapata del ganado), *decoloratus* y *annulatus*. Las garrapatas, tales como *Boophilus microplus*, son particularmente difíciles de controlar debido a que viven en el pasto donde pastan los animales de granja.

[0006] Los animales y los seres humanos también sufren de infecciones endoparasitical incluyendo, por ejemplo, la helmintiasis que con mayor frecuencia es causada por un grupo de gusanos parásitos clasificados como cestodos (tenia), nematodos (gusanos redondos) y trematodos (gusano plano). Estos parásitos afectan negativamente a la nutrición del animal y causan graves pérdidas económicas en cerdos, ovejas, caballos y ganado, así como afectan a los animales domésticos y aves de corral. Otros parásitos que se producen en el tracto gastrointestinal de animales y seres humanos incluyen Ancylostoma, Necator, Ascaris, Strongyloides, Trichinella, Capillaria, Toxocara, Toxascaris, Trichiris, Enterobius y parásitos que se encuentran en la sangre u otros tejidos y órganos, tales como gusanos filariales y las etapas extraintestinales de Strogyloides, Toxocara y Trichinella

[0007] Los 1-aril-pirazoles como una clase de productos químicos son bien conocidos en la técnica, y se ha encontrado que ciertos compuestos de esta clase son potentemente activos contra una amplia gama de plagas y parásitos que son dañinos para los animales y las plantas. Por ejemplo, se conoce en la técnica que los derivados de 1-arilpirazol previenen, tratan o controlan infestaciones de ectoparásitos en mamíferos, tales como gatos, perros y ganado. Ciertos 1-aril-pirazoles y su uso contra las plagas se describen en las publicaciones de patente de Estados Unidos Nº US2005/0182048; US2006/0135778; US2008/0132487; US2008/0031902; patentes de Estados Unidos Nos. 4.963.575; 5.122.530; 5.232.940; 5.236.938; 5.246.255; 5.547.974; 5.567.429; 5.576.429; 5.608.077; 5.714.191; 5.814.652; 5.885.607; 5.567.429; 5.817.688; 5.885.607; 5.916.618; 5.922.885; 5.994.386; 6.001.384; 6.010.710; 6.057.355; 6.069.157; 6.083.519; 6.090.751; 6.096.329; 6.124.339; 6.180.798; 6.335.357; 6.350.771; 6.372.774; 6.395.906; 6.413.542; 6.685.954; y 7.468.381. Véase también: EP 0 234 119, EP 0 295 117, EP 0 352 944, EP 0 500 209, EP 0 780 378, EP 0 846 686, y EP 0 948 485, todos los cuales se incorporan aquí por referencia en su totalidad.

[0008] Los compuestos de las familias definidas en estas patentes son extremadamente activos y uno de estos compuestos, el 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometilsulfinilpirazol, o fipronil, es particularmente eficaz contra las plagas, incluyendo las pulgas y garrapatas.

[0009] Estos compuestos se describen como poseedores de actividad contra un gran número de parásitos, incluyendo insectos y ácaros en campos tan variados como la agricultura, la salud pública y la medicina veterinaria. La enseñanza general de estos documentos indica que estos compuestos activos se pueden administrar por diferentes vías: oral, parenteral, percutánea y tópica. La administración tópica comprende, en particular, las soluciones de la piel (pour-on o spot-on), aerosoles, pociones, baños, duchas, chorros, polvos, grasas, champús, cremas, etc. Las soluciones de la piel de tipo pour-on pueden diseñarse para la administración percutánea.

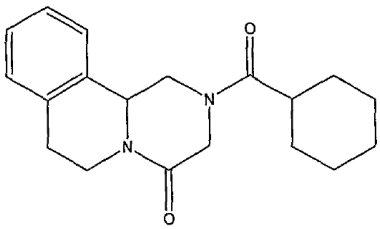
[0010] Otros compuestos que son conocidos en la técnica para prevenir, tratar o controlar infestaciones de endoparásitos y ectoparásitos incluyen derivados de milbemicina o avermectina, que son compuestos naturales o semisintéticos que contienen un anillo macrocíclico de 16 miembros. La serie de compuestos de avermectina y milbemicina son agentes antihelmínticos y antiparasitarios potentes contra una amplia gama de parásitos internos y externos. Las avermectinas de productos naturales se dan a conocer en la patente US 4.310.519 de Albers-Schonberg, et al., y los compuestos de 22,23-dihidro-avermectina están descritos en Chabala, et al., patente de Estados Unidos 4.199.569. Para una descripción general de las avermectinas, que incluyen una descripción de sus usos en humanos y animales, véase "Ivermectin and Abamectin," W.C. Campbell, ed., Springer-Verlag, Nueva York (1989). Las milbemicinas naturales se describen en Aoki et al., patente de Estados Unidos No. 3.950.360.

[0011] El documento US 20081031902 describe ciertos compuestos de 1-arilpirazol que están sustituidos en la posición 5 del anillo de pirazol con grupos alquilo o haloalquilo C_1-C_4. También se encontró que estos compuestos eran particularmente eficaces contra pulgas y garrapatas.

[0012] Las patentes de Estados Unidos Nos. 6.096.329 y 6.685.954 describen combinaciones sinérgicas de compuestos de 1-arilpirazol y un agente actio regulador del crecimiento de insectos (IGR), tal como (S)-metopreno, que son altamente eficaces contra ectoparásitos.

[0013] Otros agentes farmacéuticos o terapéuticos son los conocidos en la técnica para tratar una infección parasitaria causada por nematodos y trematodos. Con el fin de tratar las infecciones por cestodos (y trematodos) en animales de sangre caliente, se conoce la administración de derivados de 2-acil-4-oxo-pirazino-isoquinolina al animal (véase, por ejemplo, US 4.001.441).

[**0014**] Un compuesto de esta clase que se utiliza a menudo para tratar las infecciones por cestodos y nematodos es el praziquantel, que tiene la siguiente estructura:



[0015] El praziquantel se puede utilizar en el tratamiento de infecciones de endoparásitos, incluyendo infecciones por trematodos hepáticos o Schistosoma. El praziquantel actúa causando severos espasmos y parálisis de los músculos del gusano.

[0016] Las patentes de Estados Unidos Nº 6.482.425; 6.426.333; 6.962.713 y 6.998.131 describen composiciones que comprenden combinaciones de compuestos de arilpirazol y agentes activos de lactona macrocíclica que son eficaces contra ectoparásitos y endoparásitos.

[0017] El documento WO 2010109214 describe un antiparasitario tópico que comprende (i) un fenil pirazol y/o un neonicotinoide (ii) una lactona macrocíclica y/o un derivado de aminoacetonitrilo, (iii) un regulador del crecimiento de insectos y (iv) un derivado de 2-acil-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-4H-pirazino[2,1a]isoquinolina.

[0018] El documento US 20040167175 describe un procedimiento para prevenir o interrumpir la transmisión de enfermedades transmitidas por mosquitos y artrópodos que comprende la aplicación de una formulación que comprende al menos un 1-N-arilpirazol.

[0019] El documento WO2004016252 describe formulaciones veterinarias masticables.

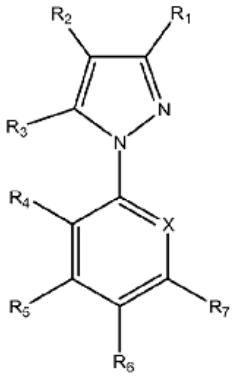
[0020] El documento US 2004198676 describe formulaciones veterinarias tópicas que se utilizan en el tratamiento, control y prevención de las infecciones de endoparásitos y ectoparásitos en animales de sangre caliente o aves, que comprenden al menos un compuesto antihelmíntico macrólido y un segundo agente antihelmíntico.

[0021] A pesar de las composiciones que comprenden agentes activos de arilpirazol solos o en combinación con otros agentes activos descritos en los documentos antes mencionados, hay una necesidad de composiciones veterinarias y procedimientos con una mayor eficacia y espectro de cobertura para proteger a los animales contra los endoparásitos y ectoparásitos.

[0022] La cita o identificación de cualquier documento en esta solicitud no es una admisión de que dicho documento está disponible como técnica anterior a la presente invención.

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCIÓN

[0023] La presente invención proporciona una composición veterinaria tópica en forma de una solución spot-on, en la que dicha composición es para tratar o prevenir una infección o infestación parasitaria en un animal, comprendiendo dicha composición:
(a) una combinación de al menos un agente activo de 1-arilpirazol de fórmula (I),



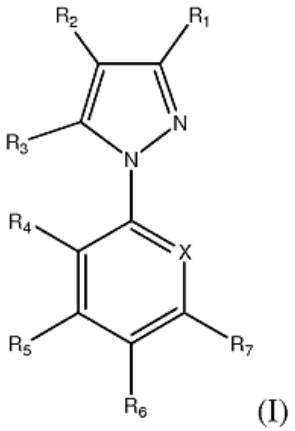
(I)

en la que:
R_1 es hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, R_3, R_8, formilo, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-C(=NOH)NH_2$, $-C(=NNH_2)R_9$, o $-C(S)NH_2$;
R_2 es R_8, halógeno, ciano, nitro, -SCN, 4-5-dicianoimidazol-2-ilo, o $-S(O)_mR_{11}$;
R_3 es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, OH, OR_8, $S(O)_mR_{11}$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, NR_9R_{10}, $-N=C(R_9)(R_{14})$, $-N=C(R_{10})-Z-(R_9)$, $-N=C(R_{10})-NR_9R_{10}$, $-N(R_8)-C(R_{10})=NR_9$, $-N(R_{11})C(O)CR_{15}R_{10}R_{11}$, $-N(R_{11})C(O)$arilo, $-N(R_{11})C(O)$heteroarilo o $-N(R_{11})C(O)OR_{10}$;
R_4, R_5 y R_7 son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, ciano o nitro;
R_6 es halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalquiloxi, ciano, nitro, $-C(O)R_{12}$, $-S(O)_nR_{12}$ o SF_5;
X es un átomo de nitrógeno o $C-R_{13}$;
Z es O, $S(O)_m$, o NR_9
R_8 es alquilo o haloalquilo;
R_9 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo o alcoxi;
R_{10} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, o $-C(O)R_8$;
R_{11} es alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxialquilo, o haloalcoxialquilo;
R_{12} es alquilo o haloalquilo;
R_{13} es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi;
R_{14} es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
R_{15} es hidrógeno, halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, formiloxi, alquilcarboniloxi, haloalquilcarboniloxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilamino, dialquilamino, haloalquilamino, di(haloalquil)amino, ariloxi o arilalcoxi;
en la que dichos grupos alquilo, haloalquilo o alcoxi están opcionalmente sustituidos con alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, o heteroarilo; dichos grupos arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más de alquilo, haloalquilo, arilo, halógeno, $C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-C(S)NH_2$, o $-S(O)_mR_{11}$
m es 0, 1 o 2; y
n es 0, 1 o 2; o
una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos;
al menos un agente activo de lactona macrocíclica que es una avermectina o una milbemicina;

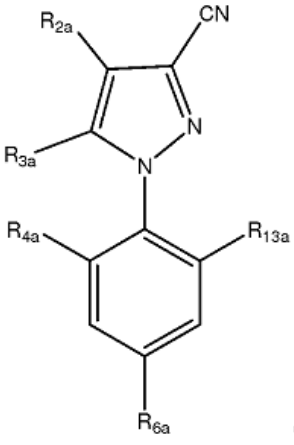
al menos un agente activo regulador del crecimiento de insectos seleccionado entre (S)-metopreno, piriproxifeno, hidropreno, ciromazina, fluazurón, lufenurón, y novalurón;
y al menos un agente activo antihelmíntico seleccionado entre tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol, febantel, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, un agente activo de amino acetonitrilo, y un agente activo de ariloazol-2-il cianoetilamino;
(b) un portador farmacéuticamente aceptable que comprende glicerol formal y dimetil isosorbida; y
(c) opcionalmente un inhibidor de la cristalización; usos o usos veterinarios de los mismos para el tratamiento o profilaxis de infecciones e infestaciones parasitarias de los animales (ya sea salvajes o domesticados), incluyendo ganado y animales de compañía, tales como gatos, perros, caballos, pollos, ovejas, cabras, cerdos, pavos y ganado bovino, con el objetivo de liberar a estos huéspedes de parásitos comúnmente encontrados por estos animales. La composición veterinaria tópica de la invención está ventajosamente en forma de una formulación spot-on para la aplicación en áreas localizadas en el animal a tratar.

[0024] Sorprendentemente, se ha encontrado que las composiciones de la invención y formulaciones descritos en este documento muestran una eficacia de amplio espectro superior contra endoparásitos y ectoparásitos nocivos con una larga duración en comparación con las composiciones conocidas en la técnica.

[0025] En una realización, la presente invención proporciona composiciones veterinarias tópicas que comprenden cantidades eficaces de al menos un 1-arilpirazol de fórmula (I) o fórmula (IA) a continuación, en las que las variables X, R_1, R_1, R_{2a}, R_3, R_{3a}, R_4, R_{4a}, R_5, R_6, R_{6a}, R_7, y R_{13a} son como se definen en el presente documento, en combinación con al menos un agente activo IGR, al menos un agente activo de lactona macrocíclica y al menos un agente activo antihelmíntico y un portador líquido farmacéutica o veterinariamente aceptable, tal como se define anteriormente.



(I)



(IA)

[0026] En algunas realizaciones preferidas, las composiciones veterinarias tópicas comprenden fipronil. El agente activo de lactona macrocíclica es un agente activo de avermectina o milbemicina incluyendo, pero no limitado a, eprinomectina, ivermectina, selamectina, milbemectina, milbemicina D, oxima de milbemicina o moxidectina.

[0027] Las composiciones de la presente invención comprenden los agentes activos IGR (S)-metopreno, piriproxifeno, hidropreno, ciromazina, fluazurón, lufenurón o novalurón. Las composiciones comprenden además al menos uno de tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol, febantel, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulón, un agente activo de amino acetonitrilo, o un agente activo de ariloazol-2-il cianoetilamino.

[0028] Es un objetivo de la invención no abarcar dentro de la invención cualquier producto, proceso de fabricación del producto, o procedimiento de utilización del producto conocidos anteriormente, de manera que los solicitantes se reservan el derecho y por la presente describen la renuncia de cualquier producto, proceso o procedimiento conocidos previamente. Cabe indicar además que la invención no tiene la intención de abarcar dentro del alcance de la invención cualquier compuesto, producto, proceso de fabricación del producto o procedimiento de utilización del producto, que no cumpla con los requisitos de descripción escrita y capacidad de realización de la USPTO (35 U.S.C. 112, párrafo primero) o la OEP (artículo 83 del CPE), de manera que los solicitantes se reservan el derecho y por la presente describen la renuncia a cualquier producto, proceso de fabricación del producto o procedimiento de utilización del producto descritos previamente.

[0029] Estas y otras realizaciones se describen o son evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y están abarcadas por la misma.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0030] La presente invención proporciona composiciones nuevas e inventivas tal como se definen en las reivindicaciones.

[0031] Las composiciones están en una forma que es adecuada para la administración tópica, más particularmente, formulaciones spot-on que se aplican a un área localizada en un animal. Estas formulaciones proporcionan una protección sorprendentemente eficaz de los animales contra ectoparásitos y endoparásitos durante un período prolongado de tiempo.

[0032] Las composiciones de la invención comprenden al menos un compuesto de avermectina o milbemicina. En otra realización, dicho al menos un compuesto de avermectina o milbemicina incluido en las composiciones es abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina, milbemectina, milbemicina D, moxidectina o nemadectina.

[0033] También se proporcionan usos para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones e infestaciones parasitarias de animales, que comprende administrar una cantidad eficaz de una formulación de la invención al animal.

[0034] La invención incluye al menos las siguientes características:
(a) La invención proporciona nuevas composiciones tal como se definen en el presente documento que muestran una actividad superior contra parásitos de animales.

[0035] En esta descripción y en las reivindicaciones, los términos tales como "comprende", "que comprende", "que contiene" y "que tiene" y similares pueden tener el significado que se les atribuye en la ley de patentes de Estados Unidos y pueden significar "incluye", "que incluye", y similares; "que consiste esencialmente en" o "consiste esencialmente en" así mismo tienen el significado atribuido en la ley de patentes de Estados Unidos y el término es abierto, permitiendo la presencia de más de lo que se indica siempre que las características básicas o novedosas de lo que se indica no se cambie por la presencia de más de lo que se indica, sino que excluye realizaciones de la técnica anterior.

[**0036]** También se observa que en esta descripción y en las reivindicaciones y/o párrafos, los compuestos de la invención pretenden incluir todos los estereoisómeros y formas cristalinas (que incluye las formas hidratadas, formas polimórficas y formas amorfas con hasta 15% en peso de la estructura cristalina) de los mismos.

Definiciones

[0037] Los términos utilizados en este documento tienen su significado habitual en la técnica a menos que se especifique lo contrario. Los restos orgánicos mencionados en las definiciones de las variables de la fórmula (I) o (IA) son, como el término halógeno, términos colectivos para listados individuales de los miembros individuales del grupo. El prefijo C_n-C_m indica en cada caso el número posible de átomos de carbono en el grupo.

[0038] El término "animal" se utiliza en el presente documento para incluir todos los mamíferos, aves y peces e incluyen también todos los animales vertebrados, incluyendo los seres humanos. Los animales incluyen, pero no se limitan a, seres humanos, gatos, perros, ganado vacuno, pollos, vacas, ciervos, cabras, caballos, llamas, cerdos, ovejas y yaks. También incluye un animal individual en todas las etapas de desarrollo, incluyendo las etapas embrionaria y fetal.

[0039] El término "alquilo" se refiere a hidrocarburos saturados lineales, ramificados, cíclicos, primarios, secundarios o terciarios, incluyendo los que tienen de 1 a 20 átomos. En algunas realizaciones, los grupos alquilo incluirán grupo alquilo C_1-C_{12}, C_1-C_{10}, C_1-C_8, C_1-C_6 o C_1-C_4. Ejemplos de alquilo C_1-C_{10} incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, heptilo, octilo, 2-etilhexilo, nonilo y decilo y sus isómeros. Alquilo C_1-C_4 significa, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

[0040] Los grupos alquilo cíclicos, que están abarcados por alquilo, incluyen aquellos con 3 a 10 átomos de carbono que tienen anillos condensados individuales o múltiples. En algunas realizaciones, los grupos cicloalquilo incluyen grupos alquilo cíclicos C_4-C_7 o C_3-C_4. Los ejemplos de grupos cicloalquilo no limitantes incluyen adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

[0041] Los grupos alquilo descritos en este documento puede estar no sustituidos o sustituidos con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, acilo, aciloxi, amino, alquilamino o dialquilamino, amido, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, azido, tiol, imino, ácido sulfónico, sulfato, sulfonilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfamoílo, éster, fosfonilo, fosfinilo, fosforilo, fosfina, tioéster, tioéter, haluro de ácido, anhídrido, oxima, hidracina, carbamato, ácido fosfónico, fosfato, fosfonato, o cualquier otro grupo funcional viable que no inhiba la actividad biológica de los compuestos de la invención, ya sea sin protección, o protegido según sea

necesario, tal como se conoce para los expertos en la técnica, por ejemplo, tal como se enseña en Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Tercera Edición, 1999, que se incorpora por referencia.

[0042] El término "alquenilo" se refiere a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. En algunas realizaciones, los grupos alquenilo pueden incluir grupos alquenilo C_2-C_{20}. En otras realizaciones, alquenilo incluye grupos alquenilo C_2-C_{12}, C_2-C_{10}, C_1-C_8, C_2-C_6 o C_2-C_4. En una realización de alquenilo, el número de dobles enlaces es 1-3, en otra realización de alquenilo, el número de dobles enlaces es uno o dos. Otros rangos de dobles enlaces carbono-carbono y números de carbono también se contemplan dependiendo de la ubicación del resto alquenilo en la molécula. Los grupos "alquenilo C_2-C_{10}" pueden incluir más de un doble enlace en la cadena. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-etenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo; 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2- metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2- pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo y 1-etil-2-metil-2-propenilo.

[**0043**] "Cicloalquenilo" se refiere a grupos alquenilo cíclicos monovalentes de 4 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 5 a 8 átomos de carbono, que tienen anillos condensados individuales o múltiples, cuyos anillos condensados pueden ser o no cicloalquenilo, siempre que el punto de unión sea un átomo de anillo de cicloalquenilo. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, a modo de ejemplo, ciclopenten-4-ilo, cicloocten-5-ilo y similares. Los grupos alquenilo y cicloalquenilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes tal como se describe para alquilo anteriormente.

[0044] "Alquinilo" se refiere a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. En una realización de alquinilo, el número de triples enlaces es 1-3; en otra realización de alquinilo, el número de triples enlaces es uno o dos. En algunas realizaciones, los grupos alquinilo incluyen grupos alquinilo C_2-C_{20}. En otras realizaciones, los grupos alquinilo pueden incluir grupos alquinilo C_2-C_{12}, C_2-C_{10}, C_2-C_8, C_2-C_6 o C_2-C_4. Otros rangos de enlaces triples carbono-carbono y el número de carbonos también se contemplan dependiendo de la ubicación del resto alquenilo en la molécula. Por ejemplo, el término "alquinilo C_2-C_{10}" tal como se utiliza en este documento se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace, tal como etinilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, n-but-1-in-1-ilo, n-but-1-in-3-ilo, n-but-1-in-4- ilo, n-but-2-in-1-ilo, n-pent-1-in-1-ilo, n-pent-1-in-3-ilo, n-pent-1-in-4-ilo, n-pent-1-in-5-ilo, n-pent-2-in-1-ilo, n-pent-2-in-4-ilo, n-pent-2-in-5-ilo, 3- metilbut-1-in-3-ilo, 3-metilbut-1-in-4-ilo, n-hex-1-in-1-ilo, n-hex-1-in-3-ilo, n-hex 1-in-4-ilo, n-hex-1-in-5-ilo, n-hex-1-in-6-ilo, n-hex-2-in-1-ilo, n-hex-2- in-4-ilo, n-hex-2-in-5-ilo, n-hex-2-in-6-ilo, n-hex-3-in-1-ilo, n-hex-3-in-2-ilo, 3-metilpent-1-in-1-ilo, 3-metilpent-1-in-3-ilo, 3-metilpent-1-in-4-ilo, 3-metilpent-1-in-5-ilo, 4-metilpent-1-in-1-ilo, 4-metilpent-2-in-4-ilo o 4-metilpent-2-in-5-ilo y similares.

[0045] El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento, que está sustituido por uno o más átomos de halógeno. Por ejemplo haloalquilo C_1-C_4 incluye, pero no se limita a, clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2 -fluoroethyl, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-trichloroetilo, pentafluoroetilo y similares.

[**0046]** El término "fluoroalquilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de flúor, por ejemplo difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo o pentafluoroetilo.

[0047] El término "haloalquenilo" se refiere a un grupo alquenilo, tal como se define en el presente documento, que está sustituido por uno o más átomos de halógeno.

[0048] El término "haloalquinilo" se refiere a un grupo alquinilo, tal como se define en el presente documento, que está sustituido por uno o más átomos de halógeno.

[0049] "Alcoxi" se refiere a grupos alquilo-O-, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente. Del mismo modo, los términos "alqueniloxi", "alquiniloxi", "haloalcoxi", "haloalqueniloxi", "haloalquiniloxi", "cicloalcoxi", "cicloalqueniloxi", "halocicloalcoxi," y "halocicloalqueniloxi" se refieren a los grupos alquenilo-O-, alquinilo-O-, haloalquilo-O-, haloalquenilo-O-, haloalquinilo-O-, cicloalquilo-O-, cicloalquenilo-O-, halocicloalquilo-O-, y

halocicloalquenilo-O-, respectivamente, en los que alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, halocicloalquilo y halocicloalquenilo son como se definen anteriormente. Ejemplos de alcoxi C_1-C_6 incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, C_2H_5-CH_2O-, $(CH_3)_2CHO$-, n-butoxi, C_2H_5-$CH(CH_3)O$-, $(CH_3)_2CH$-CH_2O-, $(CH_3)_3CO$-, n-pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2,2-dimetil-propoxi, 1-etilpropoxi, n-hexoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi, 1-etil-2-metilpropoxi y similares.

[**0050**] "Arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático monovalente de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados. En algunas realizaciones, los grupos arilo incluyen grupos arilo C_6-C_{10}. Los grupos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, bifenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y fenilciclopropilo. Los grupos arilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más restos seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, hidroxi, mercapto, amino, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, haloalcoxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, halocicloalcoxi, halocicloalqueniloxi, alquiltio, haloalquiltio, cicloalquiltio, halocicloalquiltio, alquilsulfinilo, alquenilsulfinilo, alquinilo-sulfinilo, haloalquilsulfinilo, haloalquenilsulfinilo, haloalquinilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, alquinilsulfonilo, haloalquilo-sulfonilo, haloalquenilsulfonilo, haloalquinilsulfonilo, alquilamino, alquenilamino, alquinilamino, di(alquil)amino, di(alquenil)amino, di(alquinil)amino, o trialquilsililo.

[0051] El término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo que está unido al compuesto parental a través de un puente de alquileno dirradical, $(-CH_2-)_n$, donde n es 1 a 12 y donde "arilo" es como se define anteriormente.

[0052] "Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monovalente de 1 a 15 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, que tiene uno o más heteroátomos de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo, preferiblemente de 1 a 4 heteroátomos, o de 1 a 3 heteroátomos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. Dichos grupos heteroarilo pueden tener un solo anillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados, siempre que el punto de unión sea a través de un átomo de anillo heteroarilo. Los heteroarilos preferidos incluyen piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, pirrolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, furanilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo benzofuranilo y benzotiofenilo. Los anillos heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos por uno o más restos como se describe para arilo anteriormente.

[**0053**] "Heterociclilo", "heterocíclico" o "heterociclo" se refieren a grupos cíclicos totalmente saturados o insaturados, por ejemplo, sistemas anulares monocíclico de 3 a 7 miembros o monocíclico de 4 a 7 miembros; bicíclico de 7 a 11 o tricíclico de 10 a 15 miembros, que tienen uno o más heteroátomos de oxígeno, azufre o nitrógeno en el anillo, preferiblemente de 1 a 4 o de 1 a 3 heteroátomos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillo y puede estar no sustituido o sustituido por uno o más restos tal como se describe para los grupos arilo anteriormente.

[**0054**] Los ejemplos de grupos heterocíclicos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo , tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, triazolilo, triazinilo, y similares.

[**0055**] Los ejemplos de grupos heterocíclicos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo] o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4 dihidro-4-oxo-quinazolinilo), tetrahidroquinolinilo y similares.

[0056] Los ejemplos de grupos heterocíclicos tricíclicos incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo, y similares.

[0057] Alcoxicarbonilo se refiere a -C(=O)-O-alquilo, en el que alcoxi es como se define anteriormente;

[0058] Halógeno significa los átomos de flúor, cloro, bromo y yodo. La designación de "halo" (por ejemplo, como se ilustra en el término haloalquilo) se refiere a todos los grados de sustituciones desde una sola sustitución hasta una sustitución perhalo (por ejemplo, tal como se ilustra con metilo como clorometilo ($-CH_2Cl$), diclorometilo ($-CHCl_2$), triclorometilo ($-CCl_3$)).

<u>Estereoisómeros y formas polimórficas</u>

[**0059**] Se entenderá por los expertos en la técnica que ciertos compuestos dentro de las composiciones de la invención pueden existir y aislarse como formas ópticamente activas y racémicas. Los compuestos que tienen uno o más centros quirales, incluyendo en un átomo de azufre, pueden estar presentes como enantiómeros o diastereómeros individuales o como mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, es bien sabido en la técnica que los compuestos de sulfóxido pueden ser ópticamente activos y pueden existir como enantiómeros individuales o mezclas racémicas. Además, los compuestos dentro de las composiciones de la invención pueden incluir uno o más centros quirales, lo que resulta en un número teórico de isómeros ópticamente activos. Cuando los compuestos dentro de las composiciones de la invención incluyen n centros quirales, los compuestos pueden comprender hasta 2^n isómeros ópticos. La presente invención abarca los enantiómeros o diastereómeros específicos de cada compuesto, así como mezclas de diferentes enantiómeros y/o diastereoisómeros de los compuestos de la invención que poseen las propiedades útiles descritas en este documento. Las formas ópticamente activas se pueden preparar mediante, por ejemplo, la separación de las formas racémicas mediante técnicas de cristalización selectiva, mediante síntesis a partir de precursores ópticamente activos, mediante síntesis quiral, mediante separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral o mediante separación enzimática.

[0060] Los compuestos dentro de las composiciones de la presente invención también pueden estar presentes en diferentes formas sólidas, tales como diferentes formas cristalinas o en forma de un sólido amorfo. La presente invención abarca diferentes formas cristalinas, así como formas amorfas de los compuestos de la invención.

[**0061**] Además, los compuestos dentro de las composiciones de la presente invención pueden existir como hidratos o solvatos, en los que una cierta cantidad estequiométrica de agua o un disolvente está asociada con la molécula en la forma cristalina. Las composiciones de la presente invención puedne incluir hidratos y solvatos de los agentes activos.

Sales

[**0062**] También se contemplan dentro del alcance de la invención sales de ácido o base, cuando sea aplicable, de los compuestos de la invención proporcionados en el presente documento.

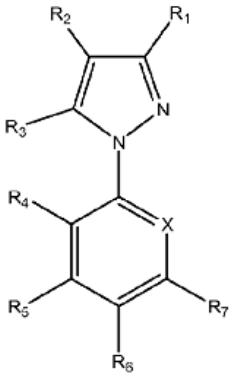
[0063] El término "ácido" contempla todos los ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos incluyen ácidos minerales, tales como hidrácidos halogenados, tales como ácidos bromhídrico y clorhídrico, ácidos sulfúricos, ácidos fosfóricos y ácidos nítricos. Los ácidos orgánicos incluyen todos los ácidos carboxílicos alifáticos, alicíclicos y aromáticos farmacéuticamente aceptables, ácidos dicarboxílicos ácidos tricarboxílicos y ácidos grasos. En una realización de los ácidos, los ácidos carboxílicos alifáticos C_1-C_{20} de cadena lineal o ramificada, saturados o insaturados, que están opcionalmente sustituidos por halógeno o por grupos hidroxilo, o ácidos carboxílicos aromáticos C_6-C_{12}. Los ejemplos de dichos ácidos son ácido carbónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido acético, ácido propiónico, ácido isopropiónico, ácido valérico, ácidos α-hidroxiácidos, tales como ácido glicólico y ácido láctico, ácido cloroacético, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, y ácido salicílico. Los ejemplos de ácidos dicarboxílicos incluyen ácido oxálico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico y ácido maleico. Un ejemplo de un ácido tricarboxílico es el ácido cítrico. Los ácidos grasos incluyen todos los ácidos carboxílicos, alifáticos o aromáticos, saturados o insaturados, farmacéutica o veterinariamente aceptables que tienen de 4 a 24 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ácido butírico, ácido isobutírico, ácido sec-butírico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, y ácido fenilestérico. Otros ácidos incluyen ácido glucónico, ácido glicoheptónico, y ácido lactobiónico.

[0064] El término "base" contempla todas las bases inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos. Las sales formadas con tales bases incluyen, por ejemplo, las sales de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos, que incluyen, pero no limitados a, sales de litio, sodio, potasio, magnesio o calcio. Las sales formadas con bases orgánicas incluyen las sales de aminas de hidrocarburos y heterocíclicas habituales, que incluyen, por ejemplo, sales de amonio ($NH4^+$), las sales de alquilamonio y dialquilamonio, y sales de aminas cíclicas, tales como las sales de morfolina y piperidina.

[**0065**] Los 1-aril-pirazoles como una clase de productos químicos son bien conocidos en la técnica, y se ha encontrado que ciertos compuestos de esta clase son potentemente activos contra una amplia gama de plagas y parásitos que son dañinos para los animales y las plantas. Por ejemplo, los derivados de 1-arilpirazol se conocen en la técnica para prevenir, tratar o controlar infestaciones de ectoparásitos en mamíferos, tales como gatos, perros y ganado. Ciertos 1-aril-pirazoles y su uso contra las plagas se describen en las publicaciones de patente de Estados Unidos Nº US2008/0132487 y US 2008/0031902; patentes de Estados Unidos Nº 4.963.575; 5.122.530; 5.232.940; 5.236.938; 5.246.255; 5.547.974; 5.567.429; 5.576.429; 5.608.077; 5.714.191; 5.814.652; 5.885.607; 5.567.429; 5.817.688; 5.885.607; 5.916.618; 5.922.885; 5.994.386; 6.001.384; 6.010.710; 6.057.355; 6.069.157; 6.083.519; 6.090.751; 6.096.329; 6.124.339; 6.180.798; 6.335.357; 6.350.771; 6.372.774; 6.395.906; 6.413.542; 6.685.954; y 7.468.381, 7.517.877, y 7.514.561; y las publicaciones de patentes europeas Nos. EP 0 234 119, EP 0 295 117, EP 0 352 944, EP 0 500 209, EP 0 780 378, EP 0 846 686, y EP 0 948 485.

[0066] Los compuestos de las familias definidas en estas patentes son extremadamente activos y uno de estos compuestos, el 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometilsulfinilpirazol, o fipronil, es particularmente eficaz contra las plagas, incluyendo las pulgas y garrapatas.

[0067] La presente invención proporciona composiciones que comprenden al menos un compuesto de 1-arilpirazol de fórmula (I):



(I)

en la que:
R_1 es hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, R_3, R_8, formilo, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-C(=NOH)NH_2$, $-C(=NNH_2)R_9$, o $-C(S)NH_2$;
R_2 es R_8, halógeno, ciano, nitro, -SCN, 4-5-dicianoimidazol-2-ilo, o $-S(O)_mR_{11}$;
R_3 es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, OH, OR_8, $S(O)_mR_{11}$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, NR_9R_{10}, $-N=C(R_9)(R_{14})$, $-N=C(R_{10})-Z-(R_9)$, $-N=C(R_{10})-NR_9R_{10}$, $-N(R_8)-C(R_{10})=NR_9$, $-N(R_{11})C(O)CR_{15}R_{10}R_{11}$, $-N(R_{11})C(O)$arilo, $-N(R_{11})C(O)$heteroarilo o $-N(R_{11})C(O)OR_{10}$;
R_4, R_5 y R_7 son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, ciano o nitro;
R_6 es halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalquiloxi, ciano, nitro, $-C(O)R_{12}$, $-S(O)_nR_{12}$ o SF_5;
X es un átomo de nitrógeno o $C-R_{13}$;
Z es O, $S(O)_m$, o NR_9
R_8 es alquilo o haloalquilo;
R_9 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo o alcoxi;
R_{10} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, o $-C(O)R_8$;
R_{11} es alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxialquilo, o haloalcoxialquilo;
R_{12} es alquilo o haloalquilo;
R_{13} es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi;
R_{14} es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
R_{15} es hidrógeno, halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, formiloxi, alquilcarboniloxi, haloalquilcarboniloxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilamino, dialquilamino, haloalquilamino, di(haloalquil)amino, ariloxi o arilalcoxi;
en la que dichos grupos alquilo, haloalquilo o alcoxi están opcionalmente sustituidos con alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, o heteroarilo; dichos grupos arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más de alquilo, haloalquilo, arilo, halógeno, $C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-C(S)NH_2$, o $-S(O)_mR_{11}$
m es 0, 1 o 2; y
n es 0, 1 o 2; o
una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos;
en combinación con al menos un agente activo de lactona macrocíclica, al menos un compuesto IGR y al menos un agente activo antihelmíntico o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

[0068] En una realización, la invención proporciona una composición que comprende un 1-arilpirazol de fórmula (I) en la que R_1 es ciano, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-C(=NOH)NH_2$, $-C(=NNH_2)R_9$, o $-C(S)NH_2$, y todas las otras variables son como se definen anteriormente.

[0069] En otra realización, la invención proporciona una composición que comprende un 1-arilpirazol de fórmula (I) en la que R_3 es alquilo o haloalquilo.

[0070] En una realización, la invención proporciona una composición que comprende un 1-arilpirazol de fórmula (I) en la que:

R_1 es ciano, -C(O)R_8, -C(O)OR_8, -C(O)NR_9R_{10}, -C(=NOH)NH_2, -C(=NNH_2)R_9, o -C(S)NH_2; y
R_2 es -SCN, 4-5-dicianoimidazol-2-ilo, o -S(O)$_m$$R_{11}$.

[**0071]** En otra realización, la invención proporciona una composición que comprende un 1-arilpirazol de fórmula (I) en la que:
R_1 es ciano, -C(O)R_8, -C(O)OR_8, -C(O)NR_9R_{10}, -C(=NOH)NH_2, -C(=NNH_2)R_9, o -C(S)NH_2;
R_2 es -SCN, 4-5-dicianoimidazol-2-ilo, o -S(O)$_m$$R_{11}$; y
R_3 es alquilo, haloalquilo o NR_9R_{10}.

[0072] En otra realización, la invención proporciona una composición que comprende un 1-arilpirazol de fórmula (I) en la que:
R_1 es ciano;
R_2 es -SCN, 4-5-dicianoimidazol-2-ilo, o -S(O)$_m$$R_{11}$; y
R_3 es -N=C(R_9)(R_{14}), -N=C(R_{10})-Z-(R_9), -N=C(R_{10})-NR_9R_{10}, -N(R_8)-C(R_{10})=NR_9.

[0073] En otra realización, la invención proporciona una composición que comprende un 1-arilpirazol de fórmula (I) en la que:
R_1 es ciano;
R_2 es -SCN, 4-5-dicianoimidazol-2-ilo, o -S(O)$_m$$R_{11}$; y
R_3 es -N(R_{11})C(O)C$R_{15}R_{10}R_{11}$, -N(R_{11})C(O)arilo, -N(R_{11})C(O)heteroarilo o -N(R_{11})C(O)OR_{10}.

[0074] En aún otra realización, la invención proporciona una composición que comprende un 1-arilpirazol de fórmula (I) en la que:
R_1 es ciano;
R_2 es -SCN, 4-5-dicianoimidazol-2-ilo, o -S(O)$_m$$R_{11}$;
R_3 es alquilo, haloalquilo o NR_9R_{10};
R_4, R_5 y R_7 son independientemente hidrógeno, o halógeno; y
X es C-R_{13}.

[0075] En otra realización, la invención proporciona una composición que comprende un 1-arilpirazol de fórmula (I) en la que:
R_1 es ciano;
R_2 es -SCN, 4-5-dicianoimidazol-2-ilo, o -S(O)$_m$$R_{11}$;
R_3 es alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4;
R_6 es halógeno, haloalquilo o SF_5; y
X es C-R_{13}.

[0076] En una realización, la invención proporciona una composición que comprende un 1-arilpirazol de fórmula (I) en la que:
R_1 es ciano;
R_2 es -S(O)$_m$$R_{11}$;
R_3 es alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, o NR_9R_{10};
R_4, R_5 y R_7 son independientemente hidrógeno, o halógeno;
R_6 es halógeno, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4 o SF_5;
X es C-R_{13}; y
R_{13} es halógeno o haloalquilo C_1-C_4.

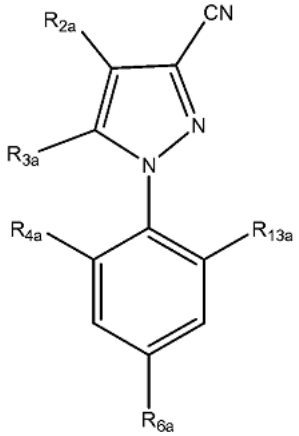
[0077] En otra realización, la invención proporciona una composición que comprende un 1-arilpirazol de fórmula (I) en la que:
R_1 es ciano;
R_2 es -S(O)$_m$$R_{11}$;
R_3 es –NH_2;
R_4, R_5 y R_7 son independientemente hidrógeno, o halógeno;
R_6 es alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, o SF_5;
X es C-R_{13}; y
R_{13} es hidrógeno o halógeno.

[0078] En otra realización más de la composición, se proporciona un 1-arilpirazol de fórmula (I) en la que:
R_1 es ciano;
R_2 es -S(O)$_m$$R_{11}$;
R_3 es metilo, etilo, propilo, o haloalquilo C_1-C_4;
R_4 es halógeno;
R_5 y R_7 son hidrógeno;
R_6 es haloalquilo C_1-C_4;
X es C-R_{13};
R_{11} es –CF_3, -$CClF_2$, o $CFCl_2$; y

R_{13} es halógeno.

[0079] En aún otra realización, la invención proporciona una composición que comprende un 1-arilpirazol de fórmula (I) en la que:
R_1 es ciano;
R_2 es $-S(O)_mR_{11}$;
R_3 es metilo o etilo;
R_4 es cloro o fluoro;
R_5 y R_7 son hidrógeno;
R_6 es $–CF_3$;
X es $C-R_{13}$;
R_{11} es $–CFCl_2$ o CF_3; y
R_{13} es cloro o fluoro.

[0080] En otra realización, la invención proporciona una composición que comprende un 1-arilalquilo o 5-haloalquilpirazol de fórmula (IA) a continuación:



(IA)

o una sal del mismo, en la que:
R_{2a} es $-S(O)_mR_{11a}$;
R_{3a} es metilo, etilo o haloalquilo C_1-C_4;
R_{4a} es halógeno;
R_{6a} es alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4;
R_{13a} es halógeno;
R_{11a} es haloalquilo C_1-C_4; y
m es 0, 1 o 2; o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; en combinación con al menos un agente activo de lactona macrocíclica, al menos un compuesto IGR, y al menos un compuesto antihelmíntico, o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente.

[0081] Los compuestos de fórmula (IA), así como procedimientos para la preparación de estos compuestos, se describen en US 2008/0031902 A1 y la patente de Estados Unidos No. 7.759.381 de Lee et al., que se incorporan en este documento por referencia en su totalidad.

[0082] En otra realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de 1-aril-5-alquil-pirazol de fórmula (IA) en la que:
R_{2a} es $-S(O)_mR_{11a}$;
R_{3a} es metilo, o etilo;
R_{4a} es halógeno;
R_{6a} es haloalquilo C_1-C_4;
R_{13a} es halógeno;
R_{11a} es $–CF_3$, $-CClF_2$, o $–CFCl_2$; y
m es 0, 1 o 2.

[**0083**] En otra realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de 1-aril-5-alquil-pirazol de fórmula (IA) en la que:
R_{2a} es $-S(O)_mR_{11a}$;
R_{3a} es metilo, o etilo;

R_{4a} es halógeno;
R_{6a} es haloalquilo C_1-C_4;
R_{13a} es halógeno;
R_{11a} es $–CF_3$, $-CClF_2$, o $–CFCl_2$; y
m es 0, 1 o 2.

[**0084**] En aún otra realización de la invención, se proporciona una composición que comprende un compuesto de 1-aril-5-alquil-pirazol de fórmula (IA) en la que:
R_{2a} es $-S(O)_mR_{11a}$;
R_{3a} es metilo;
R_{4a} es -Cl;
R_{6a} es $–CF_3$;
R_{13a} es -F;
R_{11a} es $–CFCl_2$ o CF_3; y
m es 0, 1 o 2.

[0085] En una realización preferida, la invención proporciona composiciones para el tratamiento o prevención de una infección o infestación parasitaria en un animal que comprende al menos un compuesto de 1-arilpirazol, al menos un agente activo de lactona macrocíclica, al menos un IGR, y al menos un compuesto antihelmíntico junto con un portador farmacéuticamente aceptable, como se definió anteriormente, en las que el compuesto de 1-arilpirazol es 1-[2,6-dicloro-4-trifluorometil fenil]-3-ciano-4-trifluorometilsulfinilo-5-amino pirazol, que también se conoce como fipronil.

[0086] Los compuestos de lactona macrocíclica también son bien conocidos en la técnica y se pueden obtener comercialmente o por medio de técnicas de síntesis conocidas. Para las avermectinas, ivermectina y abamectina, se puede hacer referencia, por ejemplo, a la publicación "Ivermectin and Abamectin", 1989, por M.H. Fischer y H. Mrozik, William C. Campbell, publicado por Springer Verlag., “Macrocyclic Lactones in Antiparasitic Therapy”, 2002, por J Vercruysse y RS Rew publicado por CABI Publishing o Albers-Schonberg et al. (1981), "Avermectins structure determination", J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. Para la doramectina, puede consultarse "veterinary Parasitology", vol. 49, No. 1, julio de 1993, 5 a 15. Para milbemicinas, se puede hacer referencia, entre otros, a Davies H.G. et al., 1986, "Avermectins and Milbemycins", Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, H. Mrozik et al., 1983, Synthesis of Milbemicyns from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5.336, patente de Estados Unidos Nº 4.134.973 y EP 0 677 054.

[**0087**] Las lactonas macrocíclicas son productos naturales o derivados semi-sintéticos de los mismos. Las estructuras de las avermectinas y milbemicinas están estrechamente relacionadas, por ejemplo, compartiendo un anillo complejo de lactona macrocíclica de 16 miembros; las milbemicinas carecen del resto glucosídico de las avermectinas. Los productos naturales de avermectinas se describen en la patente de Estados Unidos nº 4.310.519 de Albers-Schönberg y col., y los compuestos de 22,23-dihidroavermectina se describen en Chabala y col., patente de Estados Unidos nº 4.199.569. También se hace mención a Kitano, patente de Estados Unidos nº 4.468.390, Beuvry y col., patente de Estados Unidos nº 5.824.653, EP 0 007 812 A1, memoria descriptiva de patente del Reino Unido 1 390 336, EP 0 002 916, y la patente de Nueva Zelanda de Ancare nº 237 086, entre otras. Las milbemicinas que se producen naturalmente se describen en Aoki y col., patente de Estados Unidos nº 3.950.360, además de en las diversas referencias citadas en “The Merck Index” 12ª ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996). La latidectina se describe en “International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)”, WHO Drug Information, vol. 17, nº 4, pág. 263- 286 (2003). Los derivados semisintéticos de estas clases de compuestos son muy conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos nº 5.077.308, la patente de Estados Unidos nº 4.859.657, la patente de Estados Unidos nº 4.963.582, la patente de Estados Unidos nº 4.855.317, la patente de Estados Unidos nº 4.871.719, la patente de Estados Unidos nº 4.874.749, la patente de Estados Unidos nº 4.427.663, la patente de Estados Unidos nº 4.310.519, la patente de Estados Unidos nº 4.199.569, la patente de Estados Unidos nº 5.055.596, la patente de Estados Unidos nº 4.973.711, la patente de Estados Unidos nº 4.978.677, la patente de Estados Unidos nº. 4.920.148 y el documento EP 0 667 054.

[0088] Las composiciones de la invención comprenden al menos un compuesto de 1-arilpirazol en combinación con al menos un compuesto avermectina o milbemicina, al menos un compuesto IGR y al menos un agente activo antihelmíntico, como se definen anteriormente. Los agentes activos de avermectina y milbemicina incluyen, pero no se limitan a, abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina, milbemectina, milbemicina D, oxima de milbemicina, moxidectina o nemadectina, o mezclas de estos agentes activos .

[0089] La clase de los acaricidas o insecticidas conocidos como reguladores del crecimiento de los insectos (IGR) son bien conocidos en la técnica y representan un amplio rango de diferentes clases químicas. Los compuestos IGR se incluyen ventajosamente en las composiciones de la invención para proporcionar una eficacia superior frente a ectoparásitos. Todos estos compuestos actúan interfiriendo con el desarrollo o crecimiento de las plagas de insectos. Por ejemplo, algunos compuestos IGR actúan bloqueando el desarrollo de etapas inmaduras (huevos y larvas) a etapas adultas, o mediante la inhibición de la síntesis de quitina. Algunos compuestos en la clase IGR

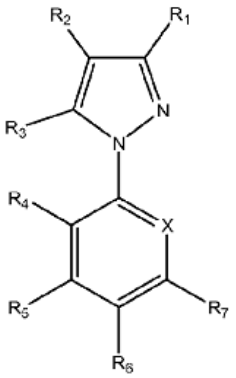
imitan las hormonas juveniles. Los reguladores del crecimiento de los insectos se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos Nº 3.748.356; patente de Estados Unidos Nº 3.818.047; patente de Estados Unidos Nº 4.225.598; patente de Estados Unidos Nº 4.798.837; patente de Estados Unidos No. 4.751.225, EP 0 179 022 o UK 2 140 010, así como la patente de Estados Unidos Nos. 6.096.329 y 6.685.954. Las composiciones de la invención comprenden al menos un IGR seleccionado entre (S)-metopreno, piriproxifeno, hidropreno, ciromazina, fluazurón, lufenurón, y novalurón.

[0090] En algunas realizaciones preferidas, las composiciones de la invención comprenden metopreno incluyendo (S)-metopreno, piriproxifeno, hidropreno, ciromazina y lufenurón.

[0091] Se pueden usar varios tipos de agentes antihelmínticos (además de uno o más lactonas macrocíclicas) en las composiciones de la invención.

[0092] Las composiciones de la invención incluyen también al menos un agente activo antihelmíntico seleccionado entre tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol, febantel, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulón, un agente activo de amino acetonitrilo y un agente activo de ariloazol-2-il cianoetilamino.

[0093] En aún otra realización, la invención proporciona una composición que comprende al menos un 1-arilpirazol de fórmula (I):

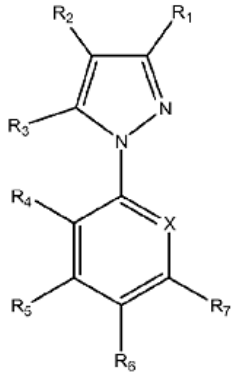


(I)

en la que R_1 es ciano;
R_2 es $-S(O)_mR_{11}$;
R_3 es NR_9R_{10};
R_4, R_5 y R_7 son independientemente hidrógeno, o halógeno;
R_6 es haloalquilo C_1-C_4, o SF_5;
X es $C-R_{13}$;
R_{11} es alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4.

[0094] R_{13} es un halógeno; y R_9 y R_{10} y m son como se definen anteriormente para la fórmula (I); en combinación con al menos uno de eprinomectina, ivermectina, selamectina, milbemectina, milbemicina D, oxima de milbemicina, o moxidectina; al menos uno de (S)-metopreno, piriproxifeno, hidropreno, ciromazina, fluazurón, lufenurón o novalurón; y al menos uno de tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol, febantel, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulón, un amino acetonitrilo, tal como monepantel, o un compuesto de ariloazol-2-il cianoetilamino, tal como N-[2-(6-bromo-2H-pirazolo [4,3-b]piridin-2-il)-2-ciano-2-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida; en combinación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente.

[0095] En otra realización, la invención proporciona una composición que comprende al menos un 1-arilpirazol de fórmula (I):

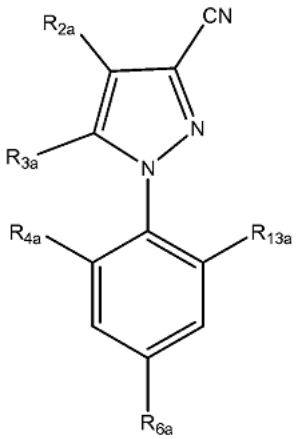


(I)

en la que R_1 es ciano;
R_2 es $-S(O)_mR_{11}$;
R_3 es NR_9R_{10};
R_4, R_5 y R_7 son independientemente hidrógeno, o halógeno;
R_6 es haloalquilo C_1-C_4, o SF_5;
X es C-R_{13};
R_{11} es alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4.

[**0096**] R_{13} es halógeno; y R_9 y R_{10} y m son como se definen anteriormente para la fórmula (I); en combinación con al menos uno de eprinomectina, ivermectina, oxima de milbemicina, o moxidectina; al menos uno de (S)-metopreno, piriproxifeno, o lufenurón; y al menos uno de febantel, levamisol, pirantel, o praziquantel; en combinación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente.

[0097] En otra realización, la invención proporciona una composición que comprende un 1-aril-alquilo o 5-haloalquilpirazol de fórmula (IA) a continuación:

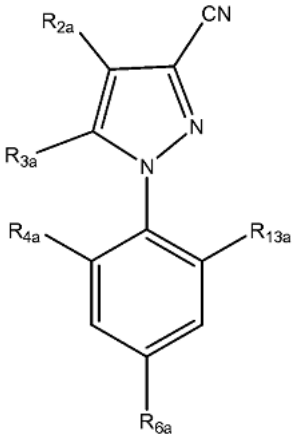


(IA)

o una sal del mismo, en la que:
R_{2a} es $-S(O)mR_{11a}$;
R_{3a} es metilo, etilo o haloalquilo C_1-C_4;
R_{4a} es halógeno;
R_{6a} es alquilo o haloalquilo C_1-C_4;
R_{13a} es halógeno;
R_{11a} es haloalquilo C_1-C_4; y
m es 0, 1 o 2; en combinación con al menos uno de eprinomectina, ivermectina, selamectina, milbemectina,

milbemicina D, oxima de milbemicina, o moxidectina; al menos uno de (S)-metopreno, piriproxifeno, hidropreno, ciromazina, fluazurón, lufenurón o novalurón; y al menos uno de tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol, febantel, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, amino acetonitrilo, tal como monepantel, compuesto de ariloazol-2-il cianoetilamino, tal como N-[2-(6-bromo-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-2-ciano-2-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida; en combinación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente.

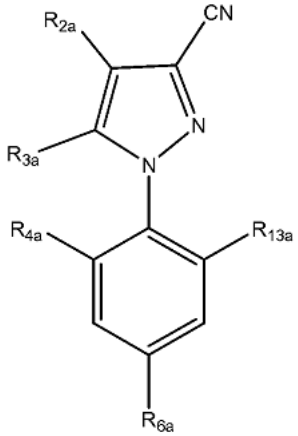
[0098] En otra realización, la invención proporciona una composición que comprende un 1-arilalquilo o 5-haloalquilpirazol de fórmula (IA) a continuación:



(IA)

una sal de los mismos, en la que:
R_{2a} es $-S(O)_mR_{11a}$;
R_{3a} es metilo, o etilo;
R_{4a} es halógeno;
R_{6a} es haloalquilo C_1-C_4;
R_{13a} es halógeno;
R_{11a} es $–CF_3$, $-CClF_2$, o $–CFCl_2$; y
m es 0, 1 o 2; en combinación con al menos uno de eprinomectina, ivermectina, oxima de milbemicina o moxidectina; al menos uno de (S)-metopreno, piriproxifeno, o lufenurón; y al menos uno de febantel, levamisol, pirantel, o praziquantel; en combinación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente.

[0099] En otra realización, la invención proporciona una composición que comprende un 1-arilalquilo o 5-haloalquilpirazol de fórmula (IA) a continuación:



(IA)

o una sal de los mismos, en la que:
R_{2a} es $-S(O)_mR_{11a}$;
R_{3a} es metilo;
R_{4a} es -Cl;
R_{6a} es $–CF_3$;
R_{13a} es -F;
R_{11a} es $-CClF_2$ o CF_3; y
m es 0, 1 o 2; en combinación con al menos uno de eprinomectina, ivermectina, oxima de milbemicina o moxidectina; al menos uno de (S)-metopreno, piriproxifeno, o lufenurón; y al menos uno de febantel, levamisol, pirantel, o praziquantel; en combinación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente.

[**0100]** En una realización preferida, la invención proporciona una composición que comprende 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometilsulfinilpirazol (fipronil) en combinación con al menos uno de eprinomectina, ivermectina, selamectina, milbemectina, milbemicina D, oxima de milbemicina o moxidectina; al menos uno de (S)-metopreno, piriproxifeno, hidropreno, ciromazina, fluazurón, lufenurón o novalurón; y al menos uno de tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol, febantel, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulón, amino acetonitrilo como monepantel, compuesto de ariloazol-2-il cianoetilamino, tal como N-[2-(6-bromo-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-2-ciano-2-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida; en combinación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente.

[0101] En otra realización preferida, la invención proporciona una composición que comprende 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometilsulfinilpirazol (fipronil) en combinación con al menos uno de eprinomectina, ivermectina, oxima de milbemicina o moxidectina; al menos uno de (S)-metopreno, piriproxifeno, hidropreno, ciromazina, fluazurón, lufenurón o novalurón; y al menos uno de albendazol, triclabendazol, levamisol, pirantel o praziquantel; en combinación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente.

[0102] En otra realización más preferida, la invención proporciona una formulación que comprende 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometilsulfinilpirazol (fipronil) en combinación con al menos uno de eprinomectina, ivermectina, oxima de milbemicina o moxidectina; al menos uno de (S)-metopreno, piriproxifeno, lufenurón o novalurón; y al menos uno de levamisol, febantel, pirantel o praziquantel; en combinación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente.

[0103] En otra realización preferida, la invención proporciona una composición que comprende 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifiuorometilfenil)-4-trifluorometilsulfinilpirazol (fipronil) en combinación con al menos uno de eprinomectina, ivermectina, oxima de milbemicina o moxidectina; (S)-metopreno; y al menos uno de febantel, pirantel o praziquantel; en combinación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente.

[0104] En aún otra realización preferida, la invención proporciona una composición que comprende 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometilsulfinilpirazol (fipronil) en combinación con al menos uno de ivermectina, eprinomectina u oxima de milbemicina; (S)-metopreno; y praziquantel; en combinación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente.

[**0105**] Se ha descubierto, sorprendentemente, que las composiciones de la invención, que incluyen al menos cuatro agentes activos diferentes en un sistema portador que es compatible con cada agente activo, son estables y eficaces contra un amplio espectro de ectoparásitos y endoparásitos. Será así evidente para un experto en la técnica que la combinación de múltiples agentes activos en una única composición sin afectar la estabilidad de los agentes activos durante el almacenamiento o la eficacia de cada agente activo después de la administración es extremadamente difícil e impredecible. Las cuatro clases de agentes activos incluidos en las composiciones de la invención tienen estructuras sustancialmente diferentes y por lo tanto tienen diferentes requisitos de solubilidad y estabilidad. Esto presenta un problema significativo si se incluyen los múltiples agentes activos en una única formulación, en particular en formulaciones que requieren que los cuatro agentes activos estén en solución, tal como en formulaciones spot-on o pour-on. La solubilidad, logP, peso molecular y otras características físicas de cada agente activo en el sistema portador afecta a la capacidad para administrar el fármaco en el pelaje del animal o permear la piel, según sea necesario. La identificación de un sistema portador adecuado que solubilizará cada agente activo en una solución estable, a la vez que es capaz de liberar los agentes activos a la región diana sobre el animal a la concentración requerida es una tarea muy difícil y no es predecible o evidente.

[0106] Además, la identificación de un sistema portador adecuado para producir una composición estable que comprende cuatro clases diferentes de agentes activos es un reto y no es evidente.

[**0107**] Es bien conocido en la técnica que es muy difícil de formular agentes activos de lactona macrocíclica junto con ciertos otros agentes activos debido a los diferentes requisitos del portador y la propensión de las lactonas

macrocíclicas para degradarse en ciertos disolventes. Las avermectinas y las milbemicinas son poco solubles en agua y no son compatibles con condiciones ácidas, mientras que algunos agentes antihelmínticos, tal como levamisol, son más solubles en agua y requieren pH ácido para una estabilidad óptima (véase el documento US 2006/0128641 A1). Por ejemplo, el documento WO 00/74489 describe composiciones líquidas que comprenden una lactona macrocíclica y otro antihelmíntico (levamisol), donde la composición contiene fases separadas que contienen los diferentes agentes activos con el fin de cumplir los diversos requisitos de solubilidad y estabilidad de cada activo. La patente de Estados Unidos No. 6.489.303 de Jancys et al. describe que las mezclas de una lactona macrocíclica y otro agente antihelmíntico insoluble daban lugar a un aumento de la velocidad de degradación del agente activo de lactona macrocíclica, lo que requiere la adición de un exceso de antioxidante para estabilizar la mezcla. Por lo tanto, la combinación de cuatro agentes activos, incluyendo una lactona macrocíclica, en una única composición líquida que es estable durante un período prolongado de tiempo y eficaz contra un amplio espectro de ectoparásitos y endoparásitos representa un logro significativo en el campo de la medicina veterinaria que no es predecible o evidente.

[0108] Las composiciones de la presente invención combinan agentes activos que son eficaces contra parásitos internos y externos. Por ejemplo, los 1-aril-pirazoles y compuestos IGR, tales como fipronil y metopreno, son activos contra las pulgas y garrapatas en el pelaje del animal donde las pulgas y garrapatas entran en contacto con los compuestos. Por el contrario, las lactonas macrocíclicas y compuestos antihelmínticos ejercen su actividad contra parásitos internos, tales como los gusanos parásitos, mediante la exposición sistémica. Debido a que el vehículo portador en la composición tiene un impacto crucial en la distribución de los agentes activos en el animal, es extremadamente problemático conseguir una formulación que comprenda una combinación de agentes activos que requieran una exposición sistémica o tópica para lograr la eficacia deseada contra parçasitos internos y externos en un sistema portador líquido. Por lo tanto, las composiciones de la invención, que en algunas realizaciones están en forma de soluciones tópicas en un portador homogéneo, son únicas en que logran una excelente eficacia de larga duración contra parásitos externos, tales como pulgas y garrapatas, mientras que al mismo tiempo controlan eficazmente parásitos internos, tales como *Dirofilaria immitis* (gusano del corazón), nemátodos y otros gusanos parásitos. Las composiciones de la invención sorprendentemente logran la distribución requerida de una cantidad eficaz de cada agente activo diferente al sitio del animal necesario para lograr una eficacia excelente contra parásitos internos y externos dañinos tal como se demuestra en los ejemplos. En particular, la excelente eficacia lograda contra *Dirofilaria immitis* (gusano del corazón), nemátodos, incluyendo *T. cati*, tenias incluyendo *D. caninum*, y anquilostomas incluyendo *A. tubaeforme* simultáneamente con la eficacia de larga duración lograda contra pulgas y garrapatas es notable y única.

[0109] Es bien sabido que se requiere que los agentes activos de lactona macrocíclica y agentes activos antihelmínticos sean absorbidos en el torrente sanguíneo para ser eficaz contra los parásitos internos. Como tal, las formulaciones dirigidas al tratamiento y control de endoparásitos normalmente contienen disolventes fuertes y/o agentes que mejoran la penetración que pueden alterar la función de barrera de la capa córnea para permitir el paso de los agentes activos en el torrente sanguíneo. Los ejemplos de disolventes con esta propiedad incluyen dimetilsulfóxido y dimetil isosorbida, entre otros. Los potenciadores de la penetración incluyen compuestos con un grupo de cabeza polar y cadenas largas de alquilo, tales como tensioactivos no iónicos, ácido oleico, decil metil sulfóxido y Azone, entre otros.

[0110] Sin embargo, este estrategia no es adecuada para su uso con agentes activos, tales como 1-arilpirazol o agentes activos IGR que deben estar presentes en concentraciones eficaces en la superficie (pelaje) del animal para ser eficaces contra ectoparásitos, tales como pulgas y garrapatas, ya que el paso excesivo de estos agentes activos a la corriente de sangre disminuiría la eficacia frente a los ectoparásitos que están presentes en la superficie del animal. Además, es bien sabido que concentraciones elevadas de ciertos arilpirazoles en el torrente sanguíneo pueden dar lugar a efectos adversos. Por lo tanto, no se esperaría que el uso de disolventes o potenciadores de la penetración que son adecuados para la conducción de concentraciones suficientes de lactona macrocíclica y agentes activos antihelmínticos al torrente sanguíneo mediante la alteración de la función de barrera de la capa córnea fuera adecuado para formulaciones que comprenden agentes activos que se requiere que se mantengan en la superficie del animal.

[0111] Se encontró sorprendentemente que las composiciones tópicas de la presente invención son capaces de lograr la penetración transdérmica efectiva de la lactona macrocíclica y de agentes activos antihelmínticos, manteniendo las cantidades eficaces del 1-arilpirazol y agentes activos IGR en la superficie del animal. Este resultado es inesperado, ya que se esperaría que el uso de disolventes que son conocidos por funcionar como potenciadores de la penetración llevarían también una alta proporción del 1-arilpirazol y agentes activos IGR a la circulación sistémica, en lugar de mantener las concentraciones eficaces del ectoparasiticida en la superficie del animal. Al conseguir concentraciones efectivas de cada agente activo en el lugar requerido en el animal, las composiciones de la invención son capaces de controlar eficazmente tanto endoparásitos como ectoparásitos.

[0112] En una realización preferida de las composiciones de la invención, la composición estará en forma de una solución líquida o suspensión.

[**0113**] El portador comprende glicerol formal. El glicerol formal es una mezcla de 5-hidroxi-1,3-dioxano y 4-

hidroximetil-1,3-dioxolano (aproximadamente 60:40), que son compuestos de éter cíclicos derivados de glicerol y que tienen 2 átomos de oxígeno en la estructura de anillo y están sustituidos por un grupo alcohol. El glicerol formal es un disolvente con poco olor y poco tóxico para una amplia variedad de aplicaciones en las industrias farmacéutica y cosmética, incluyendo formulaciones veterinarias antiparasitarias.

[0114] El portador también comprende dimetil isosorbida. La dimetil isosorbida (DMI) es un disolvente y portador de alta pureza que ofrece un mecanismo de mejora de la liberación segura y efectiva para los ingredientes activos en productos de cuidado personal y formulaciones farmacéuticas. Además, la dimetil isosorbida se utiliza a veces como un potenciador de la penetración epidérmica para proporcionar una mayor penetración de agentes activos a la epidermis. También puede proporcionar la liberación de agentes activos en la piel, evitando a la vez la cristalización del agente activo, lo que limitará severamente la eficacia de la formulación. La dimetil isosorbida es soluble en una variedad de ingredientes incluyendo agua, aceite de semilla de algodón, isopropanol, miristato de isopropilo, propilenglicol, polisorbato 20 y polisorbato 80. Es insoluble en aceite de ricino hidrogenado, lanolina, aceites minerales o aceite de silicona (dimeticona).

[0115] Se pueden añadir colorantes a las formulaciones de la invención. Los colorantes contemplados por la presente invención son los conocidos habitualmente en la técnica. Los colorantes específicos incluyen, por ejemplo, colorantes de tinción, FD & C Blue # 1 Aluminium Lake, caramelo, colorante basado en óxido de hierro o una mezcla de cualquiera de los anteriores. Especialmente preferidos son los colorantes orgánicos y dióxido de titanio. Los intervalos preferidos incluyen de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 25%.

[0116] Las composiciones de la invención son para la administración tópica a un animal. La aplicación tópica de las composiciones de la invención puede permitir que los agentes activos si liberen y distribuyan a través de las glándulas sebáceas del animal o a través de todo el pelaje y/o permitir que algunos agentes activos alcancen un efecto sistémico (concentración en plasma). Cuando el compuesto se distribuye a través de las glándulas sebáceas, las glándulas sebáceas pueden actuar como un depósito, por lo que no puede haber un efecto de larga duración, por ejemplo, un efecto de 1-2 meses o más. Cotchet y colaboradores describieron la distribución de fipronil, un compuesto de 1-arilpirazol, en la capa córnea, la epidermis viable y las glándulas sebáceas y las capas epiteliales de perros beagle después de administración spot-on (ver Cochet y col., Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet, 1997, 22 (3), 211-216). Usando fármacos marcados radioactivamente con ^{14}C, la publicación demostró que el fipronil se desplaza desde el punto de aplicación y se distribuye a toda la piel, donde se detectó persistentemente durante hasta 56 días después del tratamiento.

[**0117**] Las composiciones de la invención están en forma de un formulación spot-on que se aplica a un área localizada en un animal, en lugar de a todo el pelaje del animal o una gran parte del pelaje del animal. En una realización de una región localizada, la localización es entre los hombros. La formulación spot-on de acuerdo con la presente invención proporciona un efecto duradero y eficaz de amplio espectro contra ectoparásitos y endoparásitos, cuando la solución se aplica al mamífero o ave. Las formulaciones spot-on proporcionan la administración tópica de una solución concentrada, para la aplicación intermitente a un punto en el animal, por lo general entre los dos hombros (solución de tipo spot-on).

[0118] Las formulaciones spot-on son técnicas bien conocidas para la administración por vía tópica de un agente antiparasitario a un área limitada del huésped. Por ejemplo, las patentes de Estados Unidos Nº 5.045.536, 6.426.333; 6.482.425; 6.962.713; y 6.998.131, describen formulaciones spot-on. WO 01/957715 describe un procedimiento para controlar ectoparásitos en pequeños roedores, así como la interrupción o prevención de las enfermedades causadas por artrópodos en pequeños roedores, que comprenden la aplicación de formulaciones tópicas, tales como composiciones spot-on, a la piel o el cabello de los roedores.

[**0119**] Para las formulaciones spot-on, el portador farmacéuticamente aceptable puede ser un vehículo portador líquido, tal como se describe en el presente documento, y otros portadores descritos en la técnica, por ejemplo en la patente de Estados Unidos No. 6.426.333. En algunas realizaciones, el vehículo portador líquido puede contener opcionalmente un inhibidor de la cristalización, tales como los inhibidores de la cristalización que se describen a continuación, o mezclas de los mismos, para inhibir la formación de cristales o precipitados de los componentes activos.

[0120] El portador veterinariamente aceptable comprenderá generalmente un diluyente o vehículo en el que los agentes activos son solubles. Será evidente para los expertos en la técnica que el portador o diluyente de las composiciones tópicas debe ser capaz de liberar los agentes activos a la región diana sin que los agentes activos precipiten a partir de la solución o la formación de cristales. En algunas realizaciones, el portador o diluyente de las composiciones será adecuado para evitar la precipitación o cristalización de los agentes activos. En otras realizaciones, las composiciones pueden incluir un inhibidor de la cristalización, además del portador o diluyente.

[0121] Las composiciones tópicas comprenden glicerol formal y dimetil isosorbida.

[0122] Las formulaciones spot-on, que se describen por ejemplo en la patente de Estados Unidos No. 7.262.214, se pueden preparar disolviendo los principios activos en el vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable.

Alternativamente, la formulación spot-on se puede preparar mediante la encapsulación de los principios activos para dejar un residuo del agente terapéutico en la superficie del animal. Estas formulaciones variarán con respecto al peso del agente terapéutico en la combinación dependiendo de la especie de animal huésped a tratar, la gravedad y tipo de infección y el peso corporal del huésped.

[0123] Habitualmente, los agentes activos de 1-arilpirazol están presentes en la formulación a una concentración de aproximadamente 1 a aproximadamente 25% (p/v). En algunas realizaciones de la invención, los agentes activos de 1-arilpirazol están presentes en la formulación como una concentración de aproximadamente 1 a aproximadamente 20% o de aproximadamente 5 a aproximadamente 15% (p/v). En aún otra realización de la invención, el agente o agentes activos de 1-arilpirazol están presentes en la formulación como una concentración de aproximadamente el 8-12% (p/v).

[0124] Habitualmente, las formulaciones de la invención comprenderán de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10% (p/v) del agente o agentes activos delactona macrocíclica. Más habitualmente, las formulaciones contendrán de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5% o de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2% (p/v) del agente o agentes activos de lactona macrocíclica. Preferiblemente, las formulaciones contendrán de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5% o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1% (p/v) del agente o agentes activos de lactona macrocíclica.

[0125] Las formulaciones nuevas e inventivas contendrán habitualmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 30% (p/v) de al menos un compuesto IGR. En otras realizaciones, las formulaciones contendrán de aproximadamente 1 a aproximadamente 20% (p/v), de aproximadamente 5 a aproximadamente 15% (p/v) de uno o más compuestos IGR. Más habitualmente, el agente activo está presente en la formulación como una concentración de aproximadamente el 8-12% (p/v).

[0126] La cantidad del agente o agentes activos antihelmínticos en las formulaciones de la invención será normalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 30% (p/v). Más habitualmente, las formulaciones contendrán de aproximadamente 1 a aproximadamente 20% (p/v), de aproximadamente 5 a aproximadamente 15% (p/v) o de aproximadamente 8 a aproximadamente 12% (p/v).

[0127] En una realización, las formulaciones de la invención comprenderán de aproximadamente 5 a aproximadamente 15% de al menos un 1-arilpirazol o 1-arilpirazoles, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5% de al menos una lactona o lactonas macrocíclicas, de aproximadamente 5 a aproximadamente 15% (p/v) de al menos un agente o agentes activos IGR y de aproximadamente 5 a aproximadamente 15% (p/v) de al menos un agente o agentes activos antihelmínticos.

[0128] En otra realización, las composiciones de la invención comprenderán de aproximadamente 5 a aproximadamente 15% (p/v) de al menos un arilpirazol o arilpirazoles, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2% (p/v) de al menos uno de eprinomectina, ivermectina, selamectina, milbemectina, milbemicina D, oxima de milbemicina o moxidectina; de aproximadamente 5 a aproximadamente 15% (p/v) de al menos uno de (S)-metopreno, piriproxifeno, hidropreno, ciromazina, fluazurón, lufenurón o novalurón; y de aproximadamente 5 a aproximadamente 15% (p/v) de al menos uno de tiabendazol, cambendazol, parbendazol, oxibendazol, mebendazol, flubendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, ciclobendazol, triclabendazol, febantel, tetramisol, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, triclabendazol, emodepsida, un amino acetonitrilo, tal como monepantel, un compuesto de ariloazol-2-il cianoetilamino, tal como N-[2-(6-bromo-2H-pirazolo [4,3-b] piridin-2-il)-2-ciano-2-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida, o una parahercuamida, tal como derquantel.

[**0129**] En una realización preferida, las composiciones de la invención comprenden de aproximadamente 5 a aproximadamente 15% (p/v) de fipronil, aproximadamente de 0,01 a 2% (p/v) de al menos uno de eprinomectina, ivermectina, oxima de milbemicina o moxidectina; de aproximadamente 5 a aproximadamente 15% (p/v) de al menos uno de (S)-metopreno, piriproxifeno, o lufenurón; y de aproximadamente 5 a aproximadamente 15% (p/v) de al menos uno de febantel, levamisol, pirantel o praziquantel. En otra realización preferida, las composiciones de la invención comprenderán de aproximadamente 8 a aproximadamente 12% (p/v) de fipronil, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1% (p/v) de al menos uno de eprinomectina, ivermectina, oxima de milbemicina o moxidectina; de aproximadamente 8 a aproximadamente 12% (p/v) de al menos uno de (S)-metopreno, piriproxifeno, o lufenurón; y de aproximadamente 8 a aproximadamente 12% (p/v) de al menos uno de febantel, levamisol, pirantel o praziquantel.

[0130] En algunas realizaciones de la invención, se puede añadir un emoliente y/o agente de difusión y/o agente formador de películas a las composiciones tópicas de la invención. En algunas realizaciones, el emoliente y/o agente de difusión y/o agente formador de películas incluyen:
(a) polivinilpirrolidona, alcoholes de polivinilo, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitán polioxietilenados; lecitina, carboximetilcelulosa de sodio, aceites de silicona, aceites de polidiorganosiloxano (tales como, aceites de polidimetilsiloxano (PDMS)), por ejemplo, aquellos que contienen funcionalidades silanol, o un aceite 45V2,
(b) tensioactivos aniónicos, tales como estearatos alcalinos, estearatos de sodio, potasio o amonio; estearato de

calcio, estearato de trietanolamina; abietato de sodio; sulfatos de alquilo (por ejemplo, lauril sulfato de sodio y cetilsulfato de sodio); dodecilbencenosulfonato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio; ácidos grasos (por ejemplo, los derivados de aceite de coco),
(c) tensioactivos catiónicos, tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula $N^+R'R''R'''R'''' Y^-$, en la que los radicales R son radicales hidrocarbonados opcionalmente hidroxilados e Y^- es un anión de un ácido fuerte, tal como los aniones haluro, sulfato y sulfonato; bromuro de cetiltrimetilamonio es uno de los tensioactivos catiónicos que se pueden utilizar,
(d) sales de amina de fórmula $N^+R'R''R'''$, en la que los radicales R son radicales hidrocarbonados opcionalmente hidroxilados; clorhidrato de octadecilamina es uno de los tensioactivos catiónicos que se pueden utilizar,
(e) agentes tensioactivos no iónicos, tales como ésteres de sorbitán, que están opcionalmente polioxietilenados (por ejemplo, polisorbato 80), éteres de alquilo polioxietilenados; alcoholes grasos polioxipropilado, tales como el polioxipropile*N*-estirol éter; estearato de polietilenglicol, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno,
(f) agentes tensioactivos anfóteros, tales como los compuestos de betaína sustituidos con laurilo; o
(g) una mezcla de al menos dos de estos agentes.

[**0131**] En una realización, el emoliente se utiliza en una proporción de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% o de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 5% (p/v).

[0132] En una realización de la invención, la composición puede estar en forma de solución lista para su uso como se describe, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos Nº 6.395.765, que se incorpora aquí por referencia. Además de los agentes activos, la solución lista para su uso puede contener un portador o diluyente, que incluye un disolvente o disolventes orgánicos, y un inhibidor de la cristalización.

[**0133**] En algunas realizaciones, el inhibidor de la cristalización puede estar presente en una proporción de aproximadamente 1 a aproximadamente 30% (p/v). Habitualmente, el inhibidor de la cristalización puede estar presente en una proporción de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% (p/v) o de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% (p/v). Los inhibidores aceptables son aquellos cuya adición a la formulación inhibe la formación de cristales de los agentes activos cuando se aplica la formulación. En algunas realizaciones, las formulaciones pueden incluir compuestos que funcionan como inhibidores de la cristalización distintos de los indicados en este documento. En estas realizaciones, la idoneidad de un inhibidor de la cristalización se puede determinar probando si se inhibirá suficientemente la formación de cristales de manera que una muestra que contiene 10% (p/v) de 1-arilpirazol en un disolvente tal como se describió anteriormente con 10% (p/v) del inhibidor de la cristalización dará lugar a menos de 20, preferiblemente menos de 10 cristales cuando se coloca sobre un portaobjetos de vidrio a 20ºC durante 24 horas

[**0134**] Los inhibidores de la cristalización que son útiles para la invención incluyen, pero sin limitación:
(a) polivinilpirrolidona, alcoholes de polivinilo, copolímeros de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona, 2-pirrolidona incluyendo N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol o ésteres de sorbitán polioxietilenados; lecitina o carboximetilcelulosa de sodio; o derivados acrílicos, tales como polímeros derivados de monómeros acrílicos, que incluyen poliacrilatos o polimetacrilatos; y, un disolvente, tal como se describe en este documento que inhibe la cristalización del agente activo, y compuestos similares;
(b) tensioactivos aniónicos, tales como estearatos alcalinos (por ejemplo, estearato de sodio, potasio o amonio); estearato de calcio o estearato de trietanolamina; abietato de sodio; sulfatos de alquilo, que incluyen, pero sin limitación, lauril sulfato de sodio y cetilsulfato de sodio; dodecilbencenosulfonato sódico o dioctil sulfosuccinato de sodio; o ácidos grasos (por ejemplo, aceite de coco);
(c) tensioactivos catiónicos, tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula $N^+R'R''R'''R'''' Y^-$, en la que los radicales R son radicales hidrocarbonados opcionalmente hidroxilados idénticos o diferentes e Y^- es un anión de un ácido fuerte, tal como los aniones haluro, sulfato y sulfonato; bromuro de cetiltrimetilamonio es uno de los tensioactivos catiónicos que se pueden utilizar,
(d) sales de amina de fórmula $N^+R'R''R'''$, en la que los radicales R son radicales hidrocarbonados opcionalmente hidroxilados idénticos o diferentes; clorhidrato de octadecilamina es uno de los tensioactivos catiónicos que se pueden utilizar;
(e) agentes tensioactivos no iónicos, tales como ésteres de sorbitán opcionalmente polioxietilenados, por ejemplo, polisorbato 80, o éteres de alquilo polioxietilenados; estearato de polietilenglicol, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados, o copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno,
(f) agentes tensioactivos anfóteros, tales como los compuestos de betaína sustituidos con laurilo; o
(g) una mezcla de al menos dos de los compuestos indicados en (a)-(f) anteriores.

[0135] En una realización del inhibidor de la cristalización, se utilizará un par de inhibidores de la cristalización. Tales pares incluyen, por ejemplo, la combinación de un agente formador de películas de tipo polimérico y de un agente activo de superficie. Estos agentes se pueden seleccionar entre los compuestos mencionados anteriormente como inhibidores de la cristalización.

[**0136**] En una realización del agente formador de películas, los agentes son del tipo polimérico, que incluyen, pero sin limitación, los diversos grados de polivinilpirrolidona, alcoholes de polivinilo, y copolímeros de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona.

[0137] En una realización de los agentes activos de superficie, los agentes incluyen, pero sin limitación, los producidos a partir de tensioactivos no iónicos; en otra realización de los agentes activos de superficie, el agente es un éster de sorbitán polioxietilenado. En otra realización del agente activo de superficie, los agentes incluyen los diversos grados de polisorbato, por ejemplo, polisorbato 80.

[0138] En otra realización de la invención, el agente formador de películas y el agente activo de superficie pueden incorporarse en cantidades similares o idénticas dentro del límite de las cantidades totales del inhibidor de la cristalización mencionada anteriormente.

[0139] El volumen de la composición tópica aplicadado no está limitado, siempre que se muestre que la cantidad de sustancia administrada es segura y eficaz. Habitualmente, el volumen aplicado depende del tamaño y el peso del animal, así como la concentración del agente activo, la extensión de la infestación por parásitos y el tipo de administración. Para composiciones spot-on, el volumen aplicado es habitualmente del orden de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 ml, o de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 5 ml, o de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 10 ml. En otras realizaciones, el volumen puede ser de aproximadamente 4 ml a aproximadamente 7 ml. Para animales más grandes, el volumen puede ser mayor, incluyendo, pero no limitado a, hasta 10 ml, hasta 20 ml o hasta 30 ml, o superior. En una realización del volumen, el volumen está en el orden de aproximadamente 0,5 ml a aproximadamente 1 ml o de aproximadamente 0,5 ml a aproximadamente 2 ml para los gatos, y del orden de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 3 ml o 4 ml para perros, dependiendo del peso del animal.

[0140] Las formas de dosificación pueden contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 g de una combinación de agentes activos. En una realización de la forma de dosificación, la dosis es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un agente activo, habitualmente de aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 800 mg, o aproximadamente 1.000 mg.

Procedimientos de tratamiento

[0141] En otro aspecto, se proporciona un procedimiento para prevenir o tratar una infestación/infección de parásitos en un animal, que comprende administrar una composición de acuerdo con la invención. Las composiciones o formulaciones de la invención tienen una eficacia de larga duración contra ectoparásitos (por ejemplo, pulgas y garrapatas), y también son activos contra endoparásitos que dañan animales.

[0142] En un aspecto, se proporcionan procedimientos para el tratamiento o la prevención de una infestación o infección parasitaria en un animal doméstico, que comprenden administrar una composición tal como se define anteriormente al animal. Los ectoparásitos contra los que los procedimientos y composiciones de la invención son eficaces incluyen, pero no se limitan a, pulgas, garrapatas, ácaros, mosquitos, moscas y piojos. Las composiciones y procedimientos de la invención también son eficaces contra endoparásitos, incluyendo, pero no limitado a, cestodos, nematodos, tales como filarias, *Dirofilaria immitis* (gusano del corazón), anquilostomas y nematodos (lombrices) del tracto digestivo de los animales y los seres humanos.

[0143] Un aspecto proporciona procedimientos para el tratamiento y prevención de infecciones e infestaciones parasitarias de los animales (ya sean salvajes o domesticados), que incluyen ganado y animales de compañía, tales como gatos, perros, caballos, gallinas, ovejas, cabras, cerdos, pavos y ganado bovino, con el objetivo de liberar estos huéspedes de parásitos hallados habitualmente en dichos animales.

[0144] En una realización preferida, la invención proporciona composiciones para el tratamiento o la prevención de infecciones e infestaciones parasitarias en animales de compañía, incluyendo, pero no limitado a, gatos y perros. En una realización particularmente preferida de la invención, las composiciones descritas se utilizan para prevenir o tratar infecciones o infestaciones parasitarias en gatos.

[0145] Por "tratar" o "tratamiento" se entiende la aplicación o administración de una composición de la invención a un animal que tiene una infestación parasitaria para la erradicación del parásito o la reducción del número de los parásitos que infestan el animal sometido a tratamiento. Se observa que las composiciones de la invención pueden usarse para prevenir dicha infestación parasitaria.

[0146] Se entenderá por los expertos en la técnica que los procedimientos de la invención abarcan la administración del compuesto o compuestos de 1-arilpirazol, el agente o agentes activos de lactona macrocíclica, el compuesto o compuestos IGR y el agente o agentes antihelmínticos en un mismo portador o diluyente.

[0147] En otro aspecto, el procedimiento comprende la administración de cada uno de los 1-arilpirazol o 1-

arilpirazoles, la lactona o lactonas macrocíclicas, el o los IGR y el antihelmíntico o antihelmínticos de forma simultánea.

[0148] En otro aspecto, el procedimiento comprende la administración de cada uno de los 1-arilpirazol o 1-arilpirazoles, la lactona o lactonas macrocíclicas, el o los IGR y el antihelmíntico o antihelmínticos de forma simultánea en el mismo portador o diluyente.

[**0149**] En otro aspecto de la invención, se proporciona un kit para el tratamiento o la prevención de una infestación parasitaria en un animal, que comprende al menos un 1-arilpirazol o 1-arilpirazoles, al menos una lactona o lactonas macrocíclicas, al menos un o unos IGR y al menos un antihelmíntico o antihelmínticos junto con un portador farmacéuticamente aceptable, tal como se ha definido anteriormente y un dispositivo dispersador para la aplicación tópica de la composición. El dispositivo dispensador puede ser una pipeta, jeringas, rolón, goteros, cápsulas, envases de papel de aluminio, viales, recipientes de punta giratoria y otros recipientes de una sola dosis y de dosis múltiples, que incluye una dosis eficaz de cada agente activo en el portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Agentes activos adicionales

[0150] Se pueden usar principios activos veterinarios/farmacéuticos adicionales con las composiciones de la invención. En algunas realizaciones, los agentes activos adicionales pueden incluir, pero no se limitan a, acaricidas, antihelmínticos, antiparasitarios e insecticidas. Los agentes antiparasitarios pueden incluir agentes ectoparasiticidas y endoparasiticidas.

[0151] Los agentes farmacéuticos veterinarios que se puedne incluir en las composiciones de la invención son muy conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Plumb' Veterinary Drug Handbook, 5ª edición, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) o The Merck Veterinary Manual, 9ª edición, (enero de 2005)) e incluyen, pero no se limitan a, acarbosa, maleato de acepromazina, acetaminofeno, acetazolamida, acetazolamida sodio, ácido acético, ácido acetohidroxámico, acetilcisteína, acitretina, aciclovir, albendazol, sulfato de albuterol, alfentanilo HCl, alopurinol, alprazolam, altrenogest, amantadina HCl, sulfato de amikacina, ácido aminocaproico, hidrogenosulfato de aminopentamida, aminofilina/teofilina, amiodarona HCl, amitraz, amitriptilina HCl, besilato de amlodipina, cloruro de amonio, molibdenato de amonio, amoxicilina, amoxicilina, clavulanato de potasio, desoxicolato de anfotericina B, anfotericina B basada en lípidos, ampicilina, amprolio HCl, antiácidos (orales), antídoto, apomorfiona HCl, sulfato de apramicina, ácido ascórbico, asparaginasa, aspirina, atenolol, atipamezol HCl, besilato de atracurio, atropina, auranofina, aurotioglucosa, azaperona, azatioprina, azitromicina, baclofeno, barbitúricos, benazeprilo HCl, betametasona, cloruro de betanecol, bisacodilo, subsalicilato de bismuto, sulfato de bleomicina, undecilenato de boldenona, bromuros, mesilato de bromocriptina, budenosida, buprenorfina HCl, buspirona HCl, busulfano, tartrato de butorfanol, cabergolina, calcitonina de salmón, calcitrol, sales de calcio, captoprilo, carbenicilina indanil sódica, carbimazol, carboplatino, carnitina, carprofeno, carvedilol, cefadroxilo, cefazolina sódica, cefixima, cefoperazona sodica, cefotaxima sódica, cefotetan disódico, cefoxitina sódica, cefpodoxima proxetilo, ceftazidima, ceftiofur sódico, ceftiofur HCl, ceftiaxona sódica, cefalexina, cefalosporinas, cefapirina, carbón (activado), clorambucilo, cloranfenicol, clordiazepóxido, clordiazepóxido +/-bromuro de clidinio, clorotiazida, maleato de clorfeniramina, clorpromazina HCl, clorpropamida, clortetraciclina, gonadotropina coriónica (HCG), cromo, cimetidina, ciprofloxacina, cisaprida, cisplatino, sales de citrato, claritromicina, fumarato de clemastina, clembuterol HCl, clindamicina, clofazimina, clomipramina HCl, claonazepam, clonidina, cloprostenol sódico, clorazepato dipotásico, clorsulon, cloxacilina, fosfato de codeína, colchicina, corticotropina (ACTH), cosintropina, ciclofosfamida, ciclosporina, ciproheptadina HCl, citarabina, dacarbazina, dactinomicina/actinomicina D, dalteparina sódica, danazol, dantroleno sódico, dapsona, decoquinato, mesilato de deferoxamina, deracoxib, acetato de deslorelina, acetato de desmopresina, pivalato de desoxicorticosterona, detomidina HCl, dexametasona, dexpantenol, dexrazoxano, dextrano, diazepam, diazóxido (oral), diclorfenamida, diclorvos, diclofenac sódico, dicloxacilina, citrato de dietilcarbamazina, dietilestilbestrol (DES), difloxacina HCl, digoxina, dihidrotaquisterol (DHT), diltiazem HCl, dimenhidrinato, dimercaprol/BAL, sulfóxido de dimetilo, trometamina de dinoprost, difenilhidramina HCl, fosfato de disopiramida, dobutamina HCl, docusato/DSS, mesilato de dolasetron, domperidona, dopamina HCl, doramectina, doxapram HCl, doxepina HCl, doxorubicina HCl, doxiciclina, edetato de calcio disódico, EDTA cálcico, cloruro de edrofonio, enalaprilo/enalaprilato, enoxaparina sódica, enrofloxacina, sulfato de efedrina, epinefrina, epoetina/eritropoyetina, eprinomectina, epsiprantel, eritromicina, esmolol HCl, cipionato de estradiol, ácido etacrínico/etacrinato sódico, etanol (alcohol), etidronato sódico, etodolac, etomidato, agentes de eutanasia con pentobarbital, famotidina, ácidos grasos (esenciales/omega), felbamato, fenbendazol, fentanilo, sulfato ferroso, filgrastim, finasterida, fipronilo, florfenicol, fluconazol, flucitosina, acetato de fludrocortisona, flumazenilo, flumetasona, meglumina de flunixin, fluorouracilo (5-FU), fluoxetina, propionato de fluticasona, maleato de fluvoxamina, fomepizol (4-MP), furazolidona, furosemida, gabapentina, gemcitabina HCl, sulfato de gentamicina, glimepirida, glipizida, glucagón, agentes de glucocorticoides, glucosamina/sulfato de condroitina, glutamina, gliburida, glicerina (oral), glicopirrolato, gonadorelina, griseofulvina, guaifenesina, halotano, hemoglobina glutamer-200 (Oxyglobin®), heparina, hetastarch, hialuronato sódico, hidrazalina HCl, hidroclorotiazida, bitartrato de hidrocodona, hidrocortisona, hidromorfona, hidroxiurea, hidroxizina, ifosfamida, imidacloprid, dipropinato de imidocarb, impenem-cilastatina sódica, imipramina, lactato de inaminona, insulina, interferón alfa-2a (recombinante humano), yoduro (sodio/potasio), ipecac (jarabe), ipodato sódico, dextrano de hierro, isoflurano, isoproterenol HCl, isotretinoína, isoxsuprina HCl, itraconazol, ivermectina, caolín/pectina,

ketamina HCl, ketoconazol, ketoprofeno, trometamina de ketorolac, lactulosa, leuprolida, levamisol, levetiracetam, levotiroxina sódica, lidocaína HCl, lincomicina HCl, liotironina sódica, lisinoprilo, lomustina (CCNU), lufenuron, lisina, magnesio, manitol, marbofloxacina, mecloretamina HCl, meclizina HCl, ácido meclofenámico, medetomidina HCl, triglicéridos de cadena media, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melarsomina, la melatonina, meloxican, melfalan, meperidina HCl, mercaptopurina, meropenem, metformina HCl, metadona HCl, metazolamida, mandelato/hipurato de metenamina, metimazol, metionina, metocarbamol, metohexital sódico, metotrexato, metoxiflurano, azul de metileno, metilfenidato, metilprednisolona, metoclopramida HCl, metoprolol, metronidaxol, mexiletina HCl, mibolerlona, midazolam HCl, milbemicina oxima, aceite mineral, minociclina HCl, misoprostol, mitotano, mitoxantrona HCl, tartrato de morantel, sulfato de morfina, moxidectina, naloxona HCl, decanoato de mandrolona, naproxeno, analgésicos de agonistas narcóticos (opiáceos), sulfato de neomicina, neostigmina, niacinamida, nitazoxanida, nitenpiram, nitrofurantoína, nitroglicerina, nitroprusiato sódico, nizatidina, novobiocina sódica, nistatina, acetato de octreotida, olsalazina sódica, omeprozol, ondansetron, antidiarréicos opiáceos, orbifloxacina, oxacilina sódica, oxazepam, oxfendazol, cloruro de oxibutinina, oximorfona HCl, oxitretraciclina, oxitocina, pamidronato disódico, pancreolipasa, bromuro de pancuronio, sulfato de paromomicina, parozetina HCl, pencilamina, penicilinas de información general, penicilina G, penicilina V potásica, pentazocina, pentobarbital sódico, pentosano polisulfato sódico, pentoxifilina, mesilato de pergolida, fenobarbital, fenoxibenzamina HCl, fenilbutazona, fenilefrina HCl, fenilpropanolamina HCl, fenitoína sódica, feromonas, fosfato parenteral, fitonadiona/vitamina K-1, pimobendan, piperazina, pirlimicina HCL, piroxicam, glicosaminoglicano polisulfatado, ponazuril, cloruro de potasio, cloruro de pralidoxima, praziquantel, prazosina HCl, prednisolona/prednisona, primidona, procainamida HCl, procarbazina HCl, proclorperazina, bromuro de propantelina, inyección de *Propionibacterium acnes*, propofol, propranolol HCl, sulfato de protamina, pseudoefedrina HCl, muciloide hidrófilo de psilio, pamoato de pirantel, bromuro de piridostigmina, maleato de pirilamina, pirimetamina, quinacrina HCl, quinidina, ranitidina HCl, rifampicina, s-adenosil-metionina (SAMe), laxante salino/hiperosmótico, selamectina, selegilina HCl/1-deprenilo, sertralina HCl, sevelamer HCl, sevoflurano, silimarina/cardo mariano, bicarbonato sódico, poliestireno sulfonato sódico, estibogluconato sódico, sulfato sódico, tiosulfato sódico, somatotropina, sotalol HCl, espectinomicina HCl, espironolactona, estanozolol, estreptocinasa, estreptozocina, succimero, cloruro de succinilcolina, sucralfato, citrato de sufentanilo, sulfacloropiridazina sódica, sulfadiazina/trimetroprim, sulfametoxazol/trimetoprim, sulfadimentoxina, sulfadimetoxina/ormetoprim, sulfasalazina, taurina, tepoxalina, terbinaflina HCl, sulfato de terbutalina, testosterona, tetraciclina HCl, tiabendazol, tiacetarsamida sódica, tiamina HCl, tioguanina, tiopental sódico, tiotepa, tirotropina, tiamulina, ticarcilina disódica, tiletamina HCl HCl/zolazepam, tilmicosina, tiopronina, sulfato de tobramicina, tocainida HCl, tolazolina HCl, ácido telfenámico, topiramato, tramadol HCl, triamcinolona acetónido, trientina HCl, trilostano, tartrato de trimepraxina con prednisolona, tripelennamina HCl, tilosina, urdosiol, ácido valproico, vanadio, vancomicina HCl, vasopresina, bromuro de vecuronio, verapamilo HCl, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vitamina E/selenio, warfarina sódica, xilazina HCl, yohimbina HCl, zafirlukast, zidovudina (AZT), acetato de cinc/sulfato de cinc, zonisamida y mezclas de los mismos.

[0152] En otra realización de la invención, también se pueden añadir a la composición de la invención insecticidas y acaricidas adulticidas adicionales. Estos incluyen piretrinas (que incluyen cinerina I, cinerina II, jasmolina I, jasmolina II, piretrina I, piretrina II y mezclas de los mismos) y piretroides y carbamatos (que incluyen pero no se limitan a benomilo, carbanolato, carbaril, carbofuran, mettiocarb, metolcarb, promacil, propoxur, aldicarb, butocarboxim, oxamil, tiocarboxima y tiofanox).

[0153] Los agentes activos organofosforados adecuados incluyen, pero no se limitan a, cumafos, triclorfón, haloxon, naftalofos y diclorvos, heptenofos, mevinfos, monocrotofos, TEPP y tetraclorvinfos.

[0154] En otras realizaciones, las composiciones de la invención pueden incluir otros agentes activos que son eficaces contra parásitos artrópodos. Los agentes activos adecuados incluyen, pero no se limitan a, bromocicleno, clordano, DDT, endosulfán, lindano, metoxicloro, toxafeno, bromofos, bromofos-etil, carbofenotión, clorfenvinfos, clorpirifos, crotoxifos, citioato, diazinón, diclorentión, diemtoato, dioxatión, etión , famfur, fenitrotión, fentión, fospirato, yodofenfos, malatión, naled, fosalona, fosmet, foxim, pilpropetamfos, ronnel, stirofos, aletrina, cihalotrina, cipermetrina, deltametrina, fenvalerato, flucitrinato, permetrina, fenotrina, piretrinas, resmetrina, benzoato de bencilo, disulfuro de carbono, crotamitón, diflubenzurón, difenilamina, disulfiram, tiocianato acetato de isobornilo, monosulfiram, pirenonilbutóxido, rotenona, acetato de trifenilestaño, hidróxido de trifenilestaño, deet, ftalato de dimetilo, y los compuestos, 1,5a,6,9,9a,9b-hexahidro-4a(4H)-dibenzofurancarboxaldehído (MGK-11), 2-(2-etilhexil) 3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H) diona (MGK-264), dipropil-2,5-piridindicarboxilato (MGK-326) y 2-(octiltio)etanol (MGK-874).

[0155] Un agente insecticida que se puede combinar con el compuesto de la invención para formar una composición puede ser un compuesto derivado de piridilmetilo sustituido, tal como imidacloprid. Los agentes de esta clase se han descrito anteriormente, y por ejemplo, en la patente de Estados Unidos Nº 4.742.060 o en el documento EP 0 892 060. Estaría dentro del nivel de habilidad del profesional decidir qué compuesto individual se puede usar en la formulación de la invención para tratar una infección particular de un insecto.

[0156] En ciertas realizaciones, un agente insecticida que se puede combinar con las composiciones de la invención es una semicarbazona, tal como metaflumizona.

[0157] En general, el agente activo adicional se incluye en la composición en una cantidad de entre aproximadamente 0,1 μg y aproximadamente 1000 mg. Más habitualmente, el agente activo adicional se puede incluir en una dosis de aproximadamente 10 μg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg. En una realización de la invención, el agente activo adicional se incluye en una dosis de entre aproximadamente 1 μg y aproximadamente 10 mg. En otras realizaciones de la invención, el agente activo adicional se puede incluir en una dosis de aproximadamente 5 μg/kg a aproximadamente 50 mg/kg por peso del animal. En otras realizaciones, el agente activo adicional puede estar presente en una dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, o de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso del animal. En otras realizaciones, el agente activo adicional puede estar presente en una dosis de aproximadamente 5 μg/kg a aproximadamente 200 μg/kg o de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg de peso del animal. En aún otra realización de la invención, el agente activo adicional se incluye en una dosis entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg.

[0158] Opcionalmente, se puede añadir una fragancia a cualquiera de las composiciones de la invención. Las fragancias que son útiles para la invención incluyen, pero no se limitan a:
(i) ésteres de ácidos carboxílicos, tales como acetato de octilo, acetato de isoamilo, acetato de isopropilo y acetato de isobutilo;
(ii) aceites fragantes, tales como el aceite de lavanda.

[0159] Las composiciones de la invención se preparan mezclando la cantidad apropiada de los agentes activos, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente un inhibidor de la cristalización, antioxidante, conservante, formador de película, etc., para formar una composición de la invención. Diversas formas (por ejemplo, comprimidos, pastas, pour-on, spot-on, collares, etc.) de la composición pueden obtenerse por el procedimiento de fabricación de estas formas descritas anteriormente en la descripción de fabricación de estas formas que se encuentran en el texto general de formulación conocido para los expertos en la materia, por ejemplo Remington – The Science and Practice of Pharmacy (21ª Edición) (2005), Goodman & Gilman's The Pharmacological BAsis of Therapeutics (11ª edición) (2005) y Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (8ª Edición), editado por Allen et al., Lippincott Williams & Wilkins, (2005).

[0160] Las formulaciones de la invención pueden contener otros ingredientes inertes, tales como antioxidantes, conservantes, o estabilizadores del pH. Estos compuestos son bien conocidos en la técnica de la formulación. A la presente formulación se pueden añadir antioxidantes, tales como un alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ácido fumárico, ácido málico, ascorbato de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, n-propil galato, BHA (hidroxi anisol butilado), BHT (hidroxi tolueno butilado) monotioglicerol y similares. Los antioxidantes se añaden generalmente a la formulación en cantidades de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2,0%, basado en el peso total de la formulación, siendo especialmente preferente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,0%.

[0161] Los conservantes, tales como los parabenos (metilparabeno y/o propilparabeno), se usan adecuadamente en la formulación en cantidades que varían de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2,0%, siendo especialmente preferente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,0%. Otros conservantes incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, bronopol, butilparabeno, cetrimida, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cresol, etilparabeno, imidurea, metilparabeno, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio, ácido sórbico, timerosal, y similares. Los intervalos preferidos para estos compuestos incluyen de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5%.

[0162] También se contemplan compuestos que estabilizan el pH de la formulación. Una vez más, dichos compuestos son bien conocidos para un técnico, así como cómo usar estos compuestos. Los sistemas tampón incluyen, por ejemplo, los sistemas seleccionados del grupo que consiste en ácido acético/acetato, ácido málico/malato, ácido cítrico/citrato, ácido tartárico/tartrato, ácido láctico/lactato, ácido fosfórico/fosfato, glicina/glicimato, tris, ácido glutámico/glutamatos y carbonato de sodio

[0163] Las composiciones de la invención se administran en cantidades eficaces antiparasitarias que están determinadas por la ruta de administración. En cada aspecto de la invención, los compuestos y composiciones de la invención se pueden aplicar contra una única plaga o combinaciones de los mismos.

[0164] Las composiciones de la invención pueden administrarse de forma continua, para el tratamiento o la prevención de infecciones o infestaciones parasitarias. De esta manera, las composiciones de la invención proporcionan una cantidad eficaz de los compuestos activos para el animal en necesidad del mismo para controlar los parásitos diana. Por "cantidad eficaz" se entiende una cantidad suficiente de una composición de la invención para erradicar o reducir el número de parásitos que infestan al animal. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz del agente activo alcanza por lo menos el 70% de eficacia contra el parásito diana. En otras realizaciones, una

cantidad eficaz del agente activo alcanza al menos el 80%, o al menos el 90% de eficacia contra las plagas diana. Preferiblemente, una cantidad eficaz del agente activo logrará al menos el 95%, al menos 98% o 100% de eficacia contra los parásitos diana.

[0165] En general, una dosis de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal suministrada como una dosis única o en dosis divididas durante un período de 1 a 5 días será satisfactoria, pero, por supuesto, pueden haber casos donde se indican intervalos de dosificación mayores o menores, y están dentro del alcance de esta invención. Está dentro de la experiencia rutinaria del médico determinar un régimen de dosificación particular para un huésped y el parásito específico.

[0166] En una realización de tratamiento, el tratamiento se lleva a cabo con el fin de administrar al animal, en una sola ocasión, una dosis que contiene entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg/kg de los agentes activos. En otra realización, la composición administrada proporciona una dosis de aproximadamente 1 a 20 mg/kg de un arilpirazol, de aproximadamente 1 a 20 mg/kg de un IGR, de aproximadamente 0,01 a 5 mg/kg de un agente activo de lactona macrocíclica, y de aproximadamente 1 a 20 mg/kg de un compuesto antihelmíntico. En una realización preferida, las composiciones de la invención liberarán de aproximadamente 5 a 15 mg/kg de un arilpirazol, de aproximadamente 5 a 15 mg/kg de un IGR, de aproximadamente 0,1 a 1 mg/kg de una lactona macrocíclica y de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 mg/kg de un compuesto antihelmíntico.

[0167] Se pueden proporcionar cantidades más altas para una liberación muy prolongada en o sobre el cuerpo del animal. En otra realización del tratamiento, la cantidad de agentes activos para las aves y otros animales que son de pequeño tamaño es mayor que aproximadamente 0,01 mg/kg, y en otra realización para el tratamiento de las aves de pequeño tamaño y otros animales, la cantidad es de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 20 mg/kg de peso del animal.

[0168] Las soluciones según la invención pueden aplicarse utilizando cualquier medio conocido per se, por ejemplo, utilizando una pistola de aplicación o un matraz de medición, pipeta, jeringas, rolón, goteros, cápsulas, envases de papel de aluminio, viales, contenedores de punta giratoria y otros recipientes de dosis única y de dosis múltiples.

[0169] En una realización preferida del procedimiento de uso en gatos, una composición que comprende un compuesto de 1-arilpirazol, una lactona macrocíclica, un IGR y un compuesto antihelmíntico tiene una eficacia contra las pulgas de al menos aproximadamente el 80,0% o más durante al menos aproximadamente 43 días, al menos aproximadamente 50 días, al menos aproximadamente 57 días o al menos aproximadamente 63 días. En otra realización de este procedimiento de uso en gatos, una composición que comprende un compuesto de 1-arilpirazol, una lactona macrocíclica, un IGR y un compuesto antihelmíntico tiene una eficacia contra las pulgas de al menos el 90,0% o más durante al menos aproximadamente 43 días, al menos aproximadamente 50 días, o al menos aproximadamente 57 días. En aún otra realización de la invención para el tratamiento de gatos, una composición que comprende un compuesto de 1-arilpirazol, una lactona macrocíclica, un IGR y un compuesto antihelmíntico tiene una eficacia contra las pulgas de al menos aproximadamente el 95% o más durante al menos aproximadamente 36 día, al menos aproximadamente 43 días o al menos aproximadamente 54 días.

[0170] En otra realización para el tratamiento de gatos, una composición de la invención que comprende un compuesto de 1-arilpirazol, una lactona macrocíclica, un IGR y un compuesto antihelmíntico tiene una eficacia de al menos aproximadamente el 90% contra las garrapatas durante al menos aproximadamente 30 o 37 días. En otra realización para el tratamiento de gatos, una composición que comprende un compuesto de 1-arilpirazol, una lactona macrocíclica, un IGR y un compuesto antihelmíntico tiene una eficacia de al menos aproximadamente el 95% contra las garrapatas durante al menos 30 días o 37 días. En cada una de estas realizaciones de su uso contra pulgas y garrapatas, el compuesto de arilpirazol puede ser fipronil; el compuesto de lactona macrocíclica puede ser ivermectina, eprinomectina o moxidectina; el IGR es (S)-metopreno, piriproxifeno, hidropreno, ciromazina, fluazurón, lufenurón o novalurón; y el compuesto antihelmíntico es levamisol, febantel, pirantel o praziquantel.

[0171] En otra realización para el tratamiento de gatos, la composición que comprende un compuesto de 1-arilpirazol, una lactona macrocíclica, un IGR y un compuesto antihelmíntico tiene una eficacia de al menos 90% en la inhibición de la eclosión de las larvas de las pulgas durante al menos aproximadamente 47 días, al menos aproximadamente 54 días o al menos aproximadamente 61 días.

[0172] En otra realización para el tratamiento de gatos, una composición de la invención que comprende un compuesto de 1-arilpirazol, una lactona macrocíclica, un IGR y un compuesto antihelmíntico tiene una eficacia de al menos el 90% frente a endoparásitos que incluyen *Dipylidium caninum* y *Taenia taeniaeformis*. En otra realización para el tratamiento de gatos, una composición de la invención tiene una eficacia del 100% contra *Taenia taeniaeformis*.

[**0173**] En otra realización para el tratamiento de gatos, una composición que comprende un compuesto de 1-arilpirazol, una lactona macrocíclica, un IGR y un compuesto antihelmíntico tiene una eficacia de al menos el 85%, al menos el 90%, al menos el 95% o 100% frente a *Toxocara cati* (nemátodo).

[0174] En otra realización para el tratamiento de gatos, una composición de la invención que comprende un compuesto de 1-arilpirazol, una lactona macrocíclica, un IGR y un compuesto antihelmíntico tiene una eficacia del 100% contra *Ancylostoma tubaeforme* (anquilostoma).

[**0175**] En otra realización para el tratamiento de gatos, una composición de la invención que comprende un compuesto de 1-arilpirazol, una lactona macrocíclica, un IGR y un compuesto antihelmíntico tiene una eficacia del 100% contra la *Dirofilaria immitis* (gusano del corazón).

[**0176]** En otra realización para el tratamiento de gatos, una composición de la invención que comprende un compuesto de 1-arilpirazol, una lactona macrocíclica, un IGR y un compuesto antihelmíntico ha demostrado ser seguro para su uso en gatos con la infección con *Dirofilaria immitis* adulto (gusano del corazón).

[0177] En una realización de la localización de administración, una única formulación que contiene el agente activo en un portador sustancialmente líquido y en una forma que hace posible una única aplicación o una aplicación repetida de un pequeño número de veces, se administrará al animal sobre una región localizada del animal, por ejemplo, entre los dos hombros. En una realización de la invención, la región localizada tiene un área superficial de aproximadamente 10 cm^2 o más. En otra realización de la invención, la región localizada tiene una superficie entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 cm^2 de área.

EJEMPLOS

[0178] La invención se describe adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos que ilustran adicionalmente la invención, y no pretenden limitar el alcance de la invención, ni debe intepretarse como tal.

Ejemplo 1 Eficacia contra pulgas

[0179] Se estudió la eficacia de una composición spot-on de la invención que comprende fipronil, (S)-metopreno, eprinomectina y praziquantel en un portador líquido farmacéutica o veterinariamente aceptable contra pulgas adultas (*Ctenocephalides felis*), huevos y larvas en gatos. Las composiciones contenían fipronil y (S)-metopreno en concentraciones para liberar una dosis de 10 mg/kg de fipronil y 12 mg/kg de (S)-metopreno a los gatos infestados con pulgas adultas. Se demostró que en volúmenes de 0,10, 0,15 y 0,20 ml/kg y diferentes concentraciones de agentes activos, la eficacia de las formulaciones no se vio afectada.

[0180] Todos los gatos se infectaron con un número definido de pulgas (por ejemplo, 100) antes del tratamiento con las composiciones. En el día 0, los gatos fueron tratados con la composición, a excepción de un grupo de control. En el día 1, todos los gatos se peinaron para la extracción y el recuento de pulgas vivas. Los gatos fueron posteriormente infectados semanalmente con un número definido de pulgas (por ejemplo, 100). Todos los gatos se peinaron para la extracción y el recuento de pulgas vivas semanalmente, 24 horas después de haber sido infectados con pulgas para determinar la eficacia de las composiciones en el tiempo. La reducción de eficacia o porcentaje de un tratamiento se calcula en cualquier punto de tiempo dado mediante la comparación del número promedio de pulgas en el grupo tratado con el número promedio de pulgas en el grupo de control. El punto de tiempo temprano (día 1) permite la evaluación de la aparición de la eficacia; los puntos de tiempo semanales permiten la evaluación de la duración de la eficacia.

[0181] La Tabla 1 muestra la eficacia (% de reducción) de una composición spot-on de la invención que contiene fipronil, (S)-metopreno, eprinomectina y praziquantel en glicerol formal y dimetil isosorbida en concentraciones para liberar 10 mg/kg de fipronil, 12 mg/kg de (S)-metopreno, 0,5 mg/kg de eprinomectina y 10 mg/kg de praziquantel a gatos infestados con pulgas adultas (*Ctenocephalides felis*). El volumen de la composición administrada fue de 0,2 ml/kg por peso del animal.

Tabla 1: Eficacia contra pulgas adultas (% de reducción)

	Día 1	Día 3	Día 15	Día 22	Día 29	Día 36	Día 43	Día 50
% de reducción	96,1	99,8	99,9	98,1	99,3	99,6	98,3	91,6

[0182] En otro estudio, se estudiaron la eficacia de la composición contra las pulgas adultas y su capacidad para inhibir el desarrollo de los huevos y las larvas de pulgas. La eficacia contra pulgas adultas se ensayó tal como se describe anteriormente en el Ejemplo 1 hasta el día 29, después de lo cual la eficacia se evaluó cuatro días después de cada infestación. Durante un período de 4 días después de la infestación con pulgas, se recogieron los huevos de pulgas producidos que se cayeron de los gatos, se contaron y se incubaron. Después de períodos de incubación definidos (alrededor de 3 días para la evaluación de la eclosión de las larvas y alrededor de 35 días para la evaluación de aparición del adulto), se comparó la proporción de las larvas eclosionadas y/o adultos aparecidos en el grupo tratado con la proporción de larvas eclosionadas y/o adultos aparecidos en el grupo de control. La tabla 2 muestra la inhibición de eclosión de las larvas de la composición descrita para la Tabla 1 anterior. Como resultado de la eficacia superior de la composición, no aparecieron huevos de pulgas antes de este día 43 del estudio. La eficacia de al menos el 90% para inhibir la eclosión de las larvas se demostró durante 2 semanas después de la

mitigación del efecto adulticida, es decir, cuando los huevos de las pulgas empiezan a aparecer en el día 43.

Tabla 2: Inhibición de la eclosión de larvas

	Día 1	*Día 15*	*Día 22*	*Día 29*	*Día 36*	*Día*	
% de reducción de pulgas adultas	93,7	99,4	99,7	98,8	99,6	98,3	91,6
					Hasta el día 47	Día 54	Día 61
Inhibición de la eclosión de larvas (%)					100	99,2	91,1

[0183] La Tabla 3 siguiente muestra la eficacia de una composición spot-on de la invención que contiene fipronil, (S)-metopreno, eprinomectina y praziquantel en un portador farmacéuticamente aceptable (mezcla de glicerol formal y dimetil isosorbida) en concentraciones para liberar 10 mg/kg de fipronil, 9 mg/kg de (S)-metopreno, 0,4 mg/kg de eprinomectina y 8 mg/kg de praziquantel en volúmenes de 0,10 ml/kg por peso de animal.

Tabla 3: Eficacia contra pulgas adultas (%)

	Volumen (ml/kg)	*Día 1*	*Día 15*	*Día 22*	*Día 29*	*Día 36*	*Día 43*	*Día 50*	*Día 57*	*Día 63*
% de reducción	0,15	96,6	99,9	99,6	97,5	98,9	99,2	98,0	96,4	88,4
	0,10	96,7	99,8	99,1	97,4	97,7	99,5	97,8	97,9	99,9

Ejemplo 2: Eficacia contra garrapatas

[0184] Se ha estudiado la eficacia de una composición de la invención que comprende fipronil, (S)-metopreno, eprinomectina y praziquantel en un portador farmacéuticamente aceptable (mezcla de glicerol formal y dimetil isosorbida) contra las garrapatas. La composición contenía concentraciones de los agentes activos para liberar 10 mg/kg de fipronil, 12 mg/kg de (S)-metopreno, 0,45 mg/kg de eprinomectina y 10 mg/kg de praziquantel en un volumen de 0,10 ml/kg por peso de animal. Los gatos fueron infectados con un número definido de las garrapatas (por ejemplo, 50 hembras, *Ixodes ricinus*) antes del tratamiento. En el día 0, todos los gatos fueron tratados con una composición que comprende fipronil, (S)-metopreno, eprinomectina y praziquantel en glicerol formal y dimetil isosorbida. En el día 2, se extraen las garrapatas unidas o libres de cada gato, y se contaron las garrapatas vivas. Semanal después, todos los gatos estaban infestados con un número definido de garrapatas (por ejemplo, 50 hembras), y se extrajeron las garrapatas unidas y libres y se contaron 48 horas después. La tabla 4 a continuación muestra la eficacia (% de reducción) de la composición contra las garrapatas.

Tabla 4: Eficacia contra garrapatas (% de reducción)

	Día 2	Día 9	Día 16	Día 23	Día 30	Día 37
% de reducción	97,2	100	99,7	98,8	98,8	97,6

Ejemplo 3: Eficacia contra endoparásitos

[0185] Se ha estudiado la eficacia de las composiciones que comprenden (S)-metopreno, eprinomectina y praziquantel en un portador farmacéuticamente aceptable (mezcla de glicerol formal y dimetil isosorbida) contra endoparásitos. Las composiciones contenían concentraciones de los agentes activos para liberar 10 mg/kg de fipronil, 12 mg/kg de (S)-metopreno, y diferentes dosis de eprinomectina y praziquantel.

[0186] Los gatos fueron infectados con materiales infecciosos (huevos, larvas) del parásito diana antes del tratamiento. Los gatos fueron examinados y seleccionados para el estudio basándose en el diagnóstico positivo del parásito diana (por ejemplo, identificación de huevos en las heces). Alternativamente, a los gatos positivos para el parásito diana se les determinó el origen y se confirmó la infección con el parásito (por ejemplo, la identificación de huevos en las heces). En el día 0, los gatos fueron tratados con la composición de prueba, excepto el grupo de control. Aproximadamente en el día 7-10 (tiempo necesario para que el parásito muera y sea eliminado del cuerpo), a los gatos se les practicó la autopsia para la recuperación del parásito y recuento. La reducción de eficacia o porcentaje del tratamiento se calcula comparando el número pro medio de parásitos diana vivos en el grupo tratado con el número promedio de parásitos diana vivos en el grupo de control.

[0187] Las composiciones que comprenden el praziquantel para suministrar dosis de 6, 8 o 10 mg/kg se analizaron contra *Dipylidium caninum* en 3 estudios. La eficacia de las composiciones que comprenden el praziquantel también se analizaron contra *T. Taeniaeformis* y *T. cati* en ciertas dosis. La tabla 5 a continuación muestra la eficacia de las composiciones que comprenden fipronil en una dosis de 10 mg/kg, (S) -metopreno a 12 mg/kg, y eprinomectina y praziquantel en dosis variables contra estos tres endoparásitos.

Tabla 5: Eficacia contra endoparásitos

Estudio				**% de reducción**	
	praziquantel dosis (mg/kg)	*eprinomectina dosis (mg/kg)*	*D. caninum*	*T. taeniaeformis*	*T. cati*
1	6	2,5	64	100	ne
	8	2,5	78	100	ne
	10	2,5	92	100	ne
2	8	0,5	98	ne	95
	10	0,5	98	ne	87
3	10	0,25	100	ne	95
	10	0,5	91	ne	100

ne = no evaluado

Ejemplo 4: Efecto de la dosis de eprinomectina contra endoparásitos

[0188] En 12 estudios separados, se estudiaron la eficacia de las composiciones que comprenden fipronil, (S)-metopreno, praziquantel y dosis variables de eprinomectina contra varios endoparásitos. Las composiciones contenían concentraciones de fipronil, (S)-metopreno y praziquantel para suministrar dosis de 10 mg/kg, 12 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente, de cada agente activo. La concentración de eprinomectina se varió para suministrar dosis de entre 0,1 mg/kg a 10 mg/kg. Se utilizaron en el estudio gatos infectados de manera natural o experimental con *A. tubaeforme* (anquilostoma), *T. cati* (nemátodos), *D. caninum* y diferentes cepas de *D. immitis* (gusano del corazón). Los resultados de los 12 estudios se presentan en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6: Eficacia contra endoparásitos

	% de reducción					
Tipo de gusano *Tipo de infección*	*Anquilostoma*[1] *Exp.*	*Nemátodo*[2] *Exp.*	*Nemátodo*[2] *Exp.*	*Nemátodo*[2] *Exp.*	*Anquilostoma*[1] *Exp.*	*Nemátodo*[3] *Nat.*
Dosis de eprinomectina (mg/kg)						
10	100	100	--	--	--	--
2,5	100	100	--	--	--	--
1,0	--	--	100			
0,5	--	--	100	97	100	92
0,35	--	--	--	96	100	--
0,25	--	--	--	--	--	--
0,2	--	--	--	92	100	--
0,1	--	--	--	73	100	--

1. *A. tubaeforme*, 2. *T. cati*, 3. Mezclado *D. caninum/T. cati*

[0189] La Tabla 7 muestra el efecto de la dosis de eprinomectina de entre 0,1 mg/kg a 0,5 mg/kg contra nemátodos, incluyendo una nueva cepa de *T. cati* y contra dos cepas del gusano del corazón (*D. immitis*). Aunque el número de gatos no tratados (controles) infectados con *D. immitis* era insuficiente (2/10) para calcular un porcentaje de reducción, se observó que la dosis más baja de eprinomectina era eficaz contra ambas cepas del gusano del corazón.

Tabla 7: Eficacia contra endoparásitos

	% de reducción					
Tipo de gusano Tipo de infección	Nemátodo[4] Exp.	Nemátodo[2] Nat.	Nemátodo[5] Exp.	Anquilostoma[6] Exp.	Corazón[7] Exp.	Corazón[8] Nat.
Dosis de eprinomectina						

(mg/kg)						
0,5	--	100	100	100	0/10	0/10
0,4	100	--	--	--	--	--
0,25		95	--	--	--	--
0,2	99,5	--	98	100		
0,1	--	--	--	--	0/10	0/10

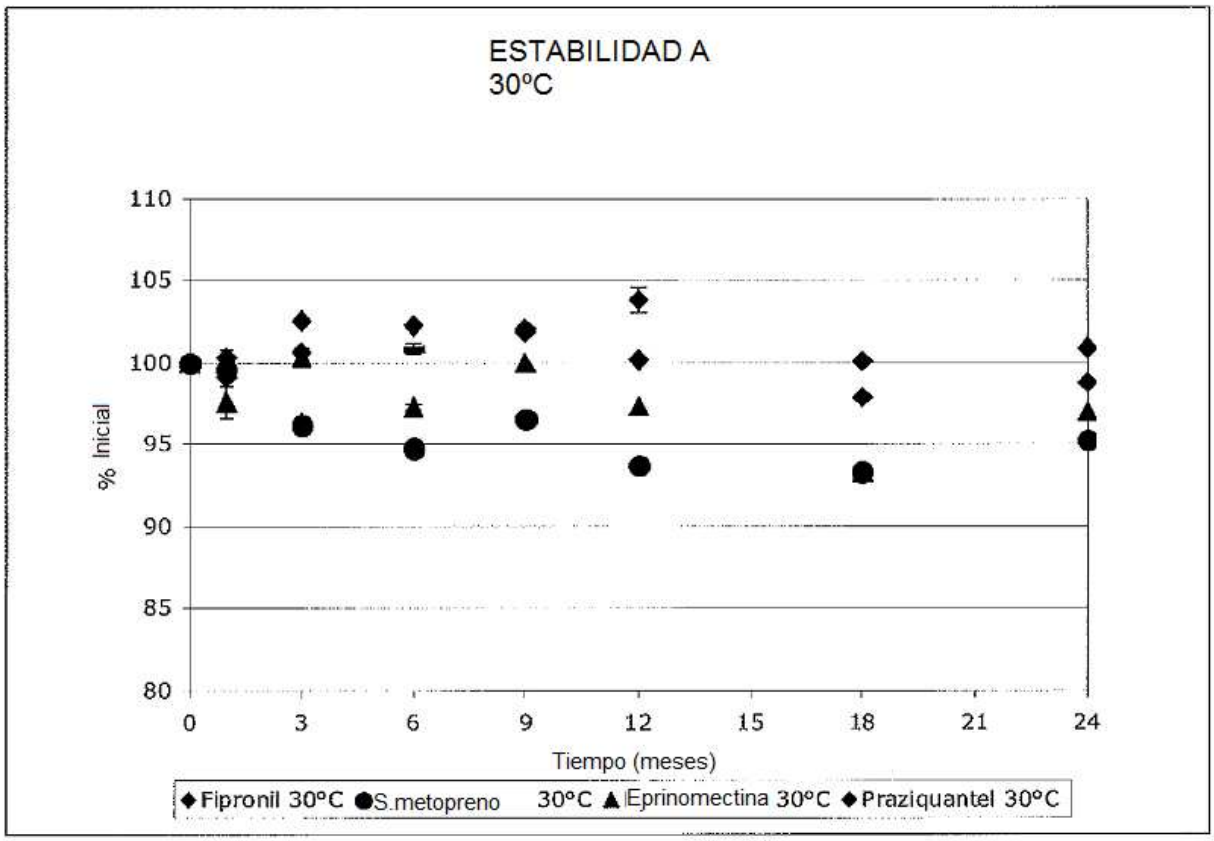
4. nueva cepa de *T, cati,* 2. *T. cati*, 5. Etapa inmadura de *T. cati*
6. etapa inmadura de *A. tubaeforme*, 7. Cepa europea de *D. immitis*, 8. Cepa norteamericana de *D. immitis*

[0190] En otro estudio, el número de gatos no tratados (controles) infectados con una cepa norteamericana de *D. immitis* era suficiente (12/14) para calcular el porcentaje de reducción, que fue del 100% (0/14).

Ejemplo 5: Estabilidad de la formulación a 30ºC

[0191] Como se discutió anteriormente, es sorprendente que las formulaciones de la presente invención que tienen al menos un 1-arilpirazol, al menos una lactona macrocíclica, al menos un IGR y al menos un compuesto antihelmíntico con sustancialmente diferentes propiedades físicoquímicas, incluyendo solubilidad y compatibilidad disolvente, se puedan formular con éxito en una composición estable en un sistema portador farmacéuticamente aceptable. La estabilidad de cada agente activo en una composición preferida de la invención que comprende fipronil, (S)-metopreno, eprinomectina y praziquantel en un portador que comprende glicerol formal y dimetil isosorbidao se evaluó a 30ºC utilizando cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). El estudio demostró que cada agente activo en la composición era estable en solución durante hasta 24 meses a 30ºC en presencia de otros compuestos.

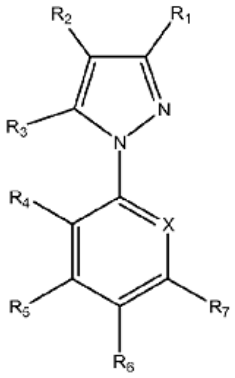
[0192] A continuación, se muestra un gráfico de la estabilidad de una de las formulaciones de hasta 24 meses a 30ºC.



[0193] Tal como muestran los ejemplos no limitativos anteriores, las composiciones de la invención que comprenden al menos un agente activo de arilpirazol, al menos una lactona macrocíclica, al menos un IGR y al menos un compuesto antihelmíntico muestran una eficacia superior de larga duración contra ectoparásitos y endoparásitos en un mamífero (gato).

REIVINDICACIONES

1. Composición veterinaria tópica en forma de una solución spot-on, en la que dicha composición es para tratar o prevenir una infección o infestación parasitaria en un animal, comprendiendo dicha composición:
(a) una combinación de al menos un agente activo de 1-arilpirazol de fórmula (I),



(I)

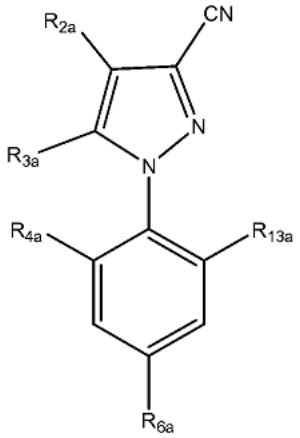
en la que:
R_1 es hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, R_3, R_8, formilo, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-C(=NOH)NH_2$, $-C(=NNH_2)R_9$, o $-C(S)NH_2$;
R_2 es R_8, halógeno, ciano, nitro, -SCN, 4-5-dicianoimidazol-2-ilo, o $-S(O)_mR_{11}$;
R_3 es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, OH, OR_8, $S(O)_mR_{11}$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, NR_9R_{10}, $-N=C(R_9)(R_{14})$, $-N=C(R_{10})-Z-(R_9)$, $-N=C(R_{10})-NR_9R_{10}$, $-N(R_8)-C(R_{10})=NR_9$, $-N(R_{11})C(O)CR_{15}R_{10}R_{11}$, $-N(R_{11})C(O)$arilo, $-N(R_{11})C(O)$heteroarilo o $-N(R_{11})C(O)OR_{10}$;
R_4, R_5 y R_7 son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, ciano o nitro;
R_6 es halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalquiloxi, ciano, nitro, $-C(O)R_{12}$, $-S(O)_nR_{12}$ o SF_5;
X es un átomo de nitrógeno o $C-R_{13}$;
Z es O, $S(O)_m$, o NR_9
R_8 es alquilo o haloalquilo;
R_9 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo o alcoxi;
R_{10} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, o $-C(O)R_8$;
R_{11} es alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxialquilo, o haloalcoxialquilo;
R_{12} es alquilo o haloalquilo;
R_{13} es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi;
R_{14} es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
R_{15} es hidrógeno, halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, formiloxi, alquilcarboniloxi, haloalquilcarboniloxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilamino, dialquilamino, haloalquilamino, di(haloalquil)amino, ariloxi o arilalcoxi;
en la que dichos grupos alquilo, haloalquilo o alcoxi están opcionalmente sustituidos con alquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, o heteroarilo; dichos grupos arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más de alquilo, haloalquilo, arilo, halógeno, $C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-C(S)NH_2$, o $-S(O)_mR_{11}$
m es 0, 1 o 2; y
n es 0, 1 o 2; o
una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos;
al menos un agente activo de lactona macrocíclica que es una avermectina o una milbemicina;
al menos un agente activo regulador del crecimiento de insectos seleccionado entre (S)-metopreno, piriproxifeno, hidropreno, ciromazina, fluazurón, lufenurón, y novalurón; y
al menos un agente activo antihelmíntico seleccionado entre tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol, febantel, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, un agente activo de amino acetonitrilo, y un agente activo de ariloazol-2-il cianoetilamino;
(b) un portador farmacéuticamente aceptable que comprende glicerol formal y dimetil isosorbida; y
(c) opcionalmente un inhibidor de la cristalización

2. Composición tópica veterinaria, según la reivindicación 1, en la que:
R_1 es ciano, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-C(=NOH)NH_2$, $-C(=NNH_2)R_9$, o $-C(S)NH_2$;
R_2 es -SCN, 4-5-dicianoimidazol-2-ilo, o $-S(O)_mR_{11}$; y
R_3 es alquilo, haloalquilo o NR_9R_{10}.

3. Composición tópica veterinaria, según la reivindicación 1, en la que:
R_1 es ciano;

R_2 es $-S(O)_mR_{11}$;
R_3 es alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, o NR_9R_{10};
R_4, R_5 y R_7 son independientemente hidrógeno, o halógeno;
R_6 es halógeno, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4 o SF_5;
X es C-R_{13}; y
R_{13} es halógeno o haloalquilo C_1-C_4.

4. Composición tópica veterinaria, según la reivindicación 1, en la que el agente activo de 1-arilpirazol tiene la fórmula (IA)
continuación:



(IA)

en la que:
R_{2a} es $-S(O)_mR_{11a}$;
R_{3a} es metilo, etilo o haloalquilo C_1-C_4;
R_{4a} es halógeno;
R_{6a} es haloalquilo o alquilo C_1-C_4;
R_{13a} es halógeno;
R_{11a} es haloalquilo C_1-C_4; y
m es 0, 1 o 2; o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Composición tópica veterinaria, según la reivindicación 1, en la que el agente activo de 1-arilpirazol es fipronil.

6. Composición tópica veterinaria, según la reivindicación 1, en la que la avermectina o milbemicina es eprinomectina, ivermectina, selamectina, milbemectina, milbemicina D, oxima de milbemicina o moxidectina.

7. Composición tópica veterinaria, según la reivindicación 1, en la que dicho al menos un 1-arilpirazol es fipronil y dicha al menos una lactona macrocíclica es eprinomectina, ivermectina, selamectina, milbemectina, milbemicina D, oxima de milbemicina o moxidectina.

8. Composición, según la reivindicación 1, que comprende:
de aproximadamente 5 a aproximadamente 15% (p/v) de fipronil;
de aproximadamente 0,01 a 2% (p/v) de al menos uno de eprinomectina, ivermectina, oxima de milbemicina o moxidectina;
de aproximadamente 5 a aproximadamente 15% (p/v) de al menos uno de (S)-metopreno, piriproxifeno o lufenurón; y
de aproximadamente 5 a aproximadamente 15% (p/v) de al menos uno de febantel, levamisol, pirantel o praziquantel.

9. Composición, según la reivindicación 1, que comprende:
de aproximadamente 8 a aproximadamente 12% (p/v) de fipronil;
de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1% (p/v) de al menos uno de eprinomectina, ivermectina, oxima de milbemicina o moxidectina;
de aproximadamente 8 a aproximadamente 12% (p/v) de al menos uno de (S)-metopreno, piriproxifeno o lufenurón; y
de aproximadamente 8 a aproximadamente 12% (p/v) de al menos uno de febantel, levamisol, pirantel o praziquantel.

10. Composición, según la reivindicación 1, en la que dicho al menos un 1-arilpirazol es fipronil, dicha al menos una lactona macrocíclica es eprinomectina; dicho al menos un IGR es (S)-metopreno; y dicho al menos un antihelmíntico es praziquantel.

11. Composición veterinaria tópica, según la reivindicación 1, para utilizar en el tratamiento o prevención de una infestación o infección parasitaria en un animal.

12. Composición para utilizar, según la reivindicación 11, en la que dicho al menos un 1-arilpirazol es fipronil, dicha al menos una lactona macrocíclica es eprinomectina; dicho al menos un IGR es (S)-metopreno; y dicho al menos un antihelmíntico es praziquantel.

13. Composición para utilizar, según la reivindicación 11, en la que el parásito es un ectoparásito.

14. Composición para utilizar, según la reivindicación 11, en la que el parásito es un endoparásito.