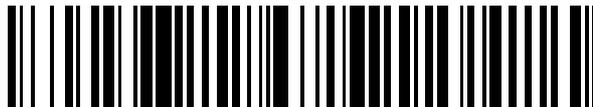


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 792 056**

51 Int. Cl.:

A01N 25/02 (2006.01)
A01N 31/08 (2006.01)
A01N 51/00 (2006.01)
A01N 53/00 (2006.01)
A01N 49/00 (2006.01)
A01N 43/40 (2006.01)
A01P 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.01.2017 E 17151750 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 3348143**

54 Título: **Novedosa formulación de un principio activo para unción puntual**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.11.2020

73 Titular/es:
EVERGREEN ANIMAL HEALTH LLC (100.0%)
22655 Centennial Road
Gretna, NE 68028, US

72 Inventor/es:

HANSEN, OLAF y
THOMA, RUDY

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 792 056 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

Novedosa formulación de un principio activo para unción puntual

- 5 La invención se refiere a una composición mejorada para el control de parásitos en animales, que comprende cantidades relativamente altas de principios activos del grupo de agonistas de los receptores nicotínicos de acetilcolina de los insectos, preferentemente seleccionados de neonicotinoides, y de piretroides en una formulación nueva y mejorada que comprende carvacrol como disolvente y, opcionalmente, además otros principios activos y/o auxiliares. En particular, la invención se refiere al uso de tales composiciones para el control de ectoparásitos tales como, en particular, pulgas, garrapatas y moscas de arena en mascotas tal como, en particular, en perros y hurones.

INTRODUCCIÓN:

- 15 Las composiciones para el control de parásitos tales como, en particular, ectoparásitos, que se basan en una combinación de principios activos del grupo de agonistas de los receptores nicotínicos de acetilcolina de insectos (neonicotinoides) y de piretroides se conocen de la técnica anterior. La desventaja de las formulaciones de unción puntual sobre la base de permetrina sola es la baja actividad contra las pulgas. Las formulaciones de unción puntual basadas en agonistas o antagonistas de los receptores nicotínicos de acetilcolina solos son altamente activos contra las pulgas, pero tienen la desventaja de que no son ineficaces contra garrapatas. Se ha descrito que las composiciones insecticidas sobre la base de una combinación de neonicotinoides y piretroides requieren el uso de cantidades relativamente grandes de los compuestos activos para que actúen eficazmente contra los insectos parásitos como las garrapatas y las pulgas en los animales. Sin embargo, se sabe que tales composiciones con altas cantidades de principios activos causan efectos secundarios no deseados, tales como irritaciones de la piel.

- 25 Especialmente, la solicitud internacional WO 2004/064522 con su correspondiente documento US 2006/211655 se refiere a agentes repelentes de artrópodos, que comprenden una combinación de una piretrina o piretroide con un agonista de los receptores nicotínicos de acetilcolina de los artrópodos (neonicotinoides). En ellos, los ejemplos de piretroides adecuados comprenden permetrina, que puede estar presente en una cantidad de 15 a 75 % en peso. Los ejemplos de neonicotinoides comprenden imidacloprid, que puede estar presente en una cantidad de 1 a 25 % en peso.

- 30 Además, la familia de patentes de WO 2002/087338 con sus equivalentes DE 101 17 676 y US 7.728.011 se refiere a una formulación líquida de aplicación dérmica que comprende una combinación de 35 a 60 % en peso de permetrina (piretroides) y de 2,5 a 12,5 % en peso de imidacloprid (neonicotinoide) en una formulación basada en N-metilpirrolidona (NMP) como disolvente, que está presente en cantidades entre 27,5 a 62,5 % en peso.

- 35 Además, el documento WO 2014/131786 se refiere a composiciones veterinarias para aplicación dérmica que comprenden una combinación de imidacloprid y permetrina en una formulación basada en dimetilsulfóxido (DMSO) como disolvente, que está presente en cantidades entre 20 y 60 % en peso.

- 40 Otras composiciones que comprenden neonicotinoides y piretroides se conocen, por ejemplo, de la solicitud internacional WO 2004/098290, que se refiere a una combinación de una piretrina o un piretroide con agentes neonicotinoides para controlar los parásitos en animales, en la que el piretroide preferido es flumetrina (un llamado piretroide de tipo II) que puede combinarse con el neonicotinoide imidacloprid. En ella se menciona que las composiciones pueden comprender los piretroides en una cantidad de hasta 20 % en peso, sin embargo, las formulaciones específicas en los ejemplos comprenden menos del 1 % en peso del compuesto piretroide.

- 45 El documento WO 2002/43494 se refiere a una composición para combatir parásitos en animales, que comprende una combinación de un neonicotinoide y un piretroide como principios activos. Las formulaciones pueden comprender disolventes, que pueden seleccionarse entre otros de carbonatos cíclicos y alcohol bencílico.

El documento DE 198 07 633 se refiere a formulaciones similares para combatir parásitos en animales que comprenden un neonicotinoide solo como principio activo.

- 55 El problema que surge de las composiciones con altas cantidades de principios activos es la escasa solubilidad de los principios activos, que no se pueden disolver fácilmente en ningún disolvente o formulación de disolvente.

- 60 El imidacloprid es un principio activo prático, mientras que los piretroides, tal como, en particular, permetrina, son compuestos fuertemente apróticos, lo que conduce a la dificultad de encontrar un sistema disolvente adecuado para disolver ambos componentes en grandes cantidades y, así, proporcionar una formulación líquida homogénea y estable aplicable por vía dérmica. Una dificultad adicional surge de la tendencia de los principios activos a recristalizarse y precipitarse a temperatura ambiente y, en particular, a temperaturas inferiores a la temperatura ambiente. Para preparar composiciones de principios activos en forma de formulaciones líquidas dérmicamente aplicables, por lo tanto, es necesario preparar soluciones o emulsiones homogéneas basadas en disolventes orgánicos. Para lograr una disolución suficiente y estable de cantidades tan altas de los principios activos, en particular de imidacloprid y permetrina, hasta ahora, se han requerido cantidades elevadas de N-metilpirrolidona

(NMP) y dimetilsulfóxido (DMSO) en cantidades de al menos 27,5 o 20 % en peso, respectivamente.

Sin embargo, la N-metilpirrolidona está en la lista de productos químicos conocidos en el estado por causar cáncer o toxicidad reproductiva, citada en la Propuesta 65 de California (1986). No obstante, el DMSO se considera no tóxico, tiene la propiedad inusual y no deseada que muchas personas perciben como desagradable, sabor a ajo en la boca, y exhibe un olor negativo no deseado debido al componente de azufre después del contacto con la piel. Además, se sabe que tanto N-metilpirrolidona como dimetilsulfóxido son menos compatibles y causan efectos secundarios no deseados en los animales tratados, tal como, por ejemplo, la capacidad del DMSO de dañar el ojo. Los efectos secundarios más indicados con mayor frecuencia de NMP y DMSO incluyen dolores de cabeza y ardor y picor al contacto con la piel. También se han indicado reacciones alérgicas fuertes. Se sabe además que tanto N-metilpirrolidona como dimetilsulfóxido apoyan el paso transdérmico de principios activos. Con ello, los principios activos se vuelven parcialmente disponibles sistémicamente y ya no están disponibles por vía tópica. Esto reduce la eficacia de los agentes tópicamente activos y es indeseable, en particular en formulaciones de unción puntual o de unción continua.

En principio, se han descrito formulaciones alternativas de disolventes para composiciones de principios activos, que comprenden combinaciones de neonicotinoides con piretroides.

Por ejemplo, la solicitud internacional WO 2001/35739 se refiere a composiciones de principios activos, que comprenden combinaciones de neonicotinoides, tales como imidacloprid, con piretroides, tales como flumetrina, utilizando polisiloxanos que contienen grupos amino cuaternarios como agentes auxiliares de las formulaciones de principios activos. En ellas, los principios activos están presentes solo en cantidades comparativamente pequeñas.

La solicitud internacional WO 2013/000572 con su correspondiente documento US 2015/0038537 se refiere a una combinación de un principio activo del grupo de piretroides como deltametrina o flumetrina (ambos llamados piretroides de tipo II) con un principio activo del grupo de fenilpirazoles, tal como fipronilo. En ella se menciona una formulación que comprende un carbonato de propileno y alcohol bencílico. Sin embargo, la solicitud no menciona una combinación con un neonicotinoide y se refiere además a cantidades comparativamente pequeñas del piretroide de no más del 7 % en peso.

La solicitud internacional WO 2008/080542 y su solicitud prioritaria DE 10 2006 061538 se refieren a agentes para controlar parásitos en animales, que comprende una combinación de N-arilpirazoles y piretroides en una formulación que contiene carbonatos cíclicos alifáticos y poliéteres alifáticos cíclicos o acíclicos. En ellos, se menciona un ejemplo comparativo 3, que comprende una combinación de imidacloprid con el piretroide de tipo II flumetrina en una pequeña cantidad de menos del 1 % en peso.

El documento WO2014/140314 se refiere a composiciones para repeler insectos o arácnidos usando carvacrol, compuestos de comino y cinamato como agente repelente activo. Otros insecticidas conocidos se mencionan generalmente en una lista de posibles socios de mezcla, que comprende entre otros también permetrina e imidacloprid. En ella no se desvela una combinación específica de imidacloprid y permetrina y la idoneidad particular del carvacrol como disolvente para dicha combinación insecticida específica, en particular cuando está presente en cantidades comparativamente altas.

El documento US 2013/331418 describe procedimientos para reducir la incidencia de dermatitis alérgica por pulgas en un animal de compañía, por ejemplo, un perro o un gato, y procedimientos para inhibir la alimentación de sangre por ectoparásitos en un animal de compañía administrando una composición que comprende cifenotrina al animal. El ejemplo 2 desvela una composición de unción puntual (3) que contiene 8,8 % de imidacloprid, 44 % de permetrina y 0,44 % de piperproxifeno.

El documento US 2014/377385 describe composiciones para controlar una plaga objetivo que incluye un producto de control de plagas y al menos un agente activo. El documento desvela largas listas de posibles productos para el control de plagas, que comprenden, entre otros, también piretroides, incluidos, entre otros, permetrina y neonicotinoides, incluido, entre otros, imidacloprid. Las composiciones pueden comprender además compuestos o mezclas de compuestos de origen vegetal, que pueden seleccionarse de una lista adicional que comprende, entre otras, mezclas con aceite de tomillo o carvacrol. Los ejemplos comprenden composiciones con piretro, deltametrina o imidacloprid con mezclas de compuestos de origen vegetal, que comprende, entre otros, también pequeñas cantidades de aceite de tomillo.

El documento US 2016/029638 desvela una composición plaguicida de unción puntual o continua instantánea que comprende 1-20 % (p/p) de un neonicotinoide, comprendiendo en una lista imidacloprid y 1 - 20 % (p/p) de un piretroide, comprendiendo en una lista permetrina, cuya combinación es útil en el tratamiento o prevención de insectos, infestación de parásitos o garrapatas en animales, específicamente mamíferos, incluyendo perros y gatos. Las composiciones pueden comprender además 40 - 90 % (p/p) de un disolvente orgánico y 1-10 % (p/p) son de un antioxidante. El carvacrol generalmente se incluye en una larga lista de posibles antioxidantes.

El documento US 2004/018279 describe soluciones concentradas de carotenoides en aceites esenciales y aceites

cosméticos para su uso en alimentos, bebidas y productos para el cuidado personal, y menciona el carvacrol como un disolvente de tipo terpenoide para carotenoides seleccionados.

5 El documento US 5389665 describe formulaciones fungicidas de procloraz, que puede comprender alquilfenoles como inhibidores de la cristalización.

El documento WO 2015/071741 describe un complejo molecular específico que comprende imidacloprid y un compuesto fenólico.

10 OBJETIVO:

El objetivo de la presente invención era encontrar un disolvente o una formulación alternativa para una combinación de principios activos altamente efectivas, particularmente con un alto nivel de acción a largo plazo, con altas cantidades de un neonicotinoide y un piretroide, tal como, preferentemente, imidacloprid y permetrina, lo que evita las desventajas mencionadas anteriormente. Se deseaba particularmente proporcionar una formulación alternativa para tal combinación de principio activo altamente concentrada, que exhibe un bajo potencial tóxico y causa menos o incluso ningún efecto secundario no deseado, en particular exhibe un alto nivel de compatibilidad, particularmente compatibilidad con la piel, y buena aplicabilidad con baja penetración en la piel (ya que la acción de los compuestos activos debería ser, preferentemente, no sistémica). Al buscar una solución para mejorar la compatibilidad de las formulaciones de principios activos conocidas hasta ahora, los inventores de la presente invención también han considerado intercambiar NMP con sus efectos secundarios tóxicos no deseados contra DMSO, que también es un disolvente conocido y ampliamente utilizado. Sin embargo, el DMSO exhibe efectos de penetración tisular similares a la NMP, reduciendo así la disponibilidad y eficacia de los principios activos aplicados tópicamente por transporte subcutáneo. Tal efecto no es particularmente deseado y, por lo tanto, era un objetivo adicional de la presente invención desarrollar una formulación de principio activo novedosa y mejorada para dicha combinación específica de principio activo, que no tiene las desventajas de las formulaciones de principios activos conocidas sobre la base de NMP y DMSO, tales como, en particular, los efectos de penetración tisular. Al mismo tiempo, la nueva formulación debería proporcionar una buena solubilidad de las altas cantidades de principios activos y permitir así la preparación de una composición de principio activo disuelta homogéneamente con alta estabilidad (en particular, estabilidad de almacenamiento) en todas las zonas climáticas. Las nuevas composiciones deberían ser particularmente adecuadas como formulaciones para unción puntual o continua.

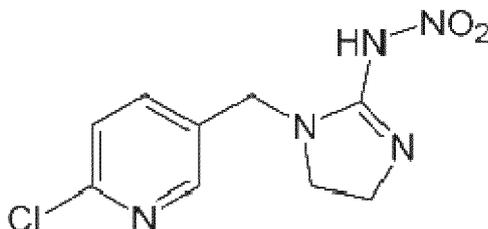
Descripción detallada de la invención:

35 Los inventores de la presente invención descubrieron, sorprendentemente, que las desventajas mencionadas anteriormente pueden resolverse proporcionando una composición para el control de parásitos en animales, que comprende

- 40 - al menos un principio activo seleccionado del grupo de agonistas de los receptores nicotínicos de acetilcolina de los insectos, preferentemente seleccionados de neonicotinoides;
- al menos un principio activo, seleccionado del grupo de piretroides; y
- $\geq 8,0$ % en peso, basado en el peso de la composición total, de carvacrol como disolvente; así como
- opcionalmente, al menos un inhibidor de la cristalización;
- 45 - opcionalmente, al menos un principio activo adicional del grupo de inhibidores del desarrollo; y/o
- opcionalmente otros disolventes y/o principios activos y/o sustancias auxiliares.

El grupo de agonistas de los receptores de nicotínicos de acetilcolina de insectos en el sentido de la presente invención se refiere, preferentemente, a neonicotinoides. Los neonicotinoides se conocen, por ejemplo, de los documentos 2006/0211655, US 7.728.011 y de la técnica anterior como se menciona en ellos. Los ejemplos comprenden acetamiprid, clotianidina, dinotefurano, imidacloprid (que también comprende análogos de imidacloprid), nitenpiram, tiacloprid y tiametoxam, siendo imidacloprid (incluidos los análogos de imidacloprid) particularmente preferente.

55 Imidacloprid ((E) -1- (6-cloro-3-piridilmetil) -N-nitroimidazolidin-2-ilidenamina o (2E)-1-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-N-nitro-2 -imidazolidinimina) es un insecticida sintético que tiene la fórmula estructural



Actúa como una neurotoxina de insecto y pertenece a la clase de los neonicotinoides, que actúan sobre el sistema

nervioso central de los insectos al interferir con la transmisión de los estímulos en el sistema nervioso de los insectos. Específicamente, causa un bloqueo en la vía neuronal nicotérgica, a saber, un bloqueo de los receptores nicotínicos de acetilcolina, evitando así que la acetilcolina transmita impulsos entre nervios, lo que da como resultado la parálisis del insecto, e incluso su muerte. El imidacloprid es efectivo en contacto y a través de la acción del estómago.

Los piretroides, en el sentido de la presente invención, se conocen, por ejemplo, del documento US 2006/0211655 y de la técnica anterior tal como se menciona en el mismo.

Dentro del contexto de la presente invención, los principios activos del grupo de los piretroides incluyen piretroides tanto naturales como sintéticos. Los piretroides naturales incluyen, en particular, piretrinas, tales como piretrina I y piretrina II, así como sus extractos, así como piretro y sus derivados.

Los piretroides sintéticos pueden clasificarse como los llamados piretroides de tipo I (sin grupo alfa-ciano), piretroides de tipo II (piretroides alfa-ciano con grupo alfa-ciano) y piretroides sin éster. Difieren entre sí sustancialmente con respecto a sus acciones agudas.

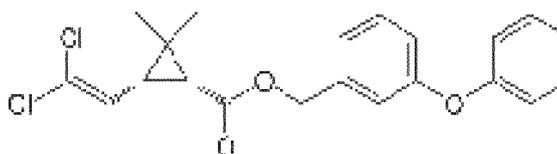
En pruebas con animales, los piretroides de tipo I provocan efectos secundarios, tal como el llamado "síndrome T", que lleva el nombre del temblor que se produjo en los animales de prueba. En el caso del "síndrome T" también se observan ataxia, hiperexcitabilidad e hipersensibilidad a los estímulos. Los ejemplos de piretroides de tipo I comprenden aletrina, bioaletrina, bartrina, cicetrina, dimetrina, permetrina (indotrina), biopermetrina, fenotrina (sumitrina), resmetrina (cismetrina), bioresmetrina, tetrametrina (faltrina) y transflutrina.

Los piretroides de tipo II causan como efecto secundario el llamado "síndrome CS", que lleva el nombre de los síntomas característicos de la coreoatetosis (movimientos lentos involuntarios) y la salivación que se produjo en los animales de prueba. Además, en este caso también se producen un temblor grueso y espasmos clónicos. Los ejemplos de piretroides de tipo II comprenden alfa-cipermetrina, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, cipermetrina, cifenotrina, deltametrina, fenpropanato, fenvalerato, flucirinato, flumetrina, fluvalinato (tau-fluvalinato), tralometrina y tralocitrina.

Los ejemplos de piretroides no éster comprenden, por ejemplo, etofenprox, halfenprox y silafluofeno.

De acuerdo con la presente invención, se prefieren los piretroides de tipo I. Particularmente preferente es la permetrina.

Permetrina (3-fenoxibencil(1RS, 3RS; 1RS, 3SR) -3- (2,2-diclorovinil) -2,2-dimetilciclopropanocarboxilato o 3- (2,2-dicloroetenil) -2,2 -dimetilciclopropanocarboxilato) de (3-fenoxifenil) metilo es un insecticida sintético, acaricida y repelente de insectos y ácaros que tiene la fórmula estructural



Funciona como una neurotoxina, afecta a las membranas de las neuronas al prolongar la activación de los canales de sodio y actúa contra un amplio espectro por contacto y acción en el estómago. Exhibe un efecto repelente.

Por consiguiente, la composición de la presente invención comprende, preferentemente, una combinación de imidacloprid, como principio activo del grupo de agonistas de los receptores nicotérgicos de acetilcolina de insectos (neonicotinoides) y permetrina, como principio activo del grupo de los piretroides.

Las composiciones de la presente invención pueden comprender, opcionalmente, al menos un principio activo adicional, que puede seleccionarse, preferentemente, del grupo de los llamados inhibidores del desarrollo o reguladores del crecimiento de insectos.

Los inhibidores del desarrollo o los reguladores del crecimiento de insectos regulan el desarrollo de las larvas de insectos y evitan su posterior desarrollo y crecimiento en una plaga adulta y, por lo tanto, su reproducción. Los inhibidores del desarrollo pueden proceder, por ejemplo, del grupo de las hormonas juveniles. Los inhibidores del desarrollo y los reguladores del crecimiento de insectos incluyen, por ejemplo, hormonas juveniles, tales como azadiractina, diofenolan, fenoxicarb, hidropreno, kinopreno, metopreno, piriproxifeno, tetrahidroazadiractina, 4-cloro-2-(2-cloro-2-metilpropil)-5-(6-yodo-3-piridilmetoxi)piridazin-3(2H)-ona; así como inhibidores de la síntesis de quitina, tal como clorofluazurón, ciromazina, diflubenzurón, fluazurón, flucicloxurón, flufenoxuron, hexaflumurón, lufenurón, tebufenozida, teflubenzurón, triflumurón. El piriproxifeno y el metopreno son inhibidores del desarrollo preferentes,

particularmente preferente es piriproxifeno.

Todos los principios activos mencionados en el contexto de la invención pueden definirse adicionalmente por las designaciones internacionalmente conocidas de acuerdo con "The Pesticide Manual"; 10ª edición, 1994, Ed. Clive Tomlin, Gran Bretaña.

Cuando procedía, los principios activos utilizados de acuerdo con la invención pueden estar presentes, dependiendo del tipo y disposición de los sustituyentes, en varias formas estereoisoméricas, particularmente como enantiómeros y racematos, en las que tanto los estereoisómeros puros como sus mezclas pueden usarse de acuerdo con la invención.

Opcionalmente, los principios activos de acuerdo con la invención también pueden usarse en forma de sus sales, siendo aptas las sales de adición de ácido y sales básicas farmacéuticamente adecuadas, tales como, por ejemplo, sales de ácidos minerales o ácidos orgánicos (por ejemplo, ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos), tales como, en particular, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido glicólico, ácido láctico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido galacturónico, ácido glucónico, ácido embónico, ácido glutámico o ácido aspártico. Las sales básicas farmacéuticamente adecuadas incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio o potasio, y sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de magnesio o calcio.

Los principios activos de acuerdo con la invención también pueden usarse en forma de sus solvatos, en particular hidratos, que incluye tanto los solvatos (en particular los hidratos) de los propios principios activos, así como los de sus sales.

Las cantidades de los principios activos en la composición de la presente invención pueden variar ampliamente. Las cantidades indicadas (por ejemplo, % en peso) se refieren al peso total de la composición.

De acuerdo con la presente invención, el principio activo del grupo de agonistas de los receptores nicotinérgicos de acetilcolina de los insectos, preferentemente seleccionada de neonicotinoides, en particular imidacloprid, puede variar entre 2,5 y 12,5 % en peso, preferentemente entre 5,0 y 10,0 % en peso, más preferentemente entre 6,5 y 10,0 % en peso.

De acuerdo con la presente invención, el principio activo del grupo de piretroides, en particular piretroides de tipo I, tal como, en particular, permetrina, puede variar entre 30,0 y 60,0 % en peso, preferentemente entre 32,0 y 60,0 % en peso, más preferentemente entre 34,0 y 55,0 % en peso.

Por consiguiente, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición como se describe en el presente documento, que comprende de 2,5 a 12,5 % en peso de al menos un principio activo seleccionado del grupo de agonistas de los receptores nicotinérgicos de acetilcolina de insectos, preferentemente seleccionada de neonicotinoides, más preferentemente, imidacloprid, y de 30,0 a 60,0 % en peso de al menos un principio activo seleccionado del grupo de piretroides, tal como, preferentemente, permetrina, con las cantidades basadas en el peso de la composición total.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición como se describe en el presente documento, que comprende de 5,0 a 10,0 % en peso, preferentemente de 6,5 a 10,0 % en peso del principio activo del grupo de agonistas de los receptores nicotinérgicos de acetilcolina de insectos, preferentemente seleccionada de neonicotinoides, más preferentemente imidacloprid, y de 32,0 a 60,0 % en peso, preferentemente, de 34,0 a 55,0 % en peso del principio activo del grupo de piretroides, tal como, preferentemente, permetrina, con las cantidades basadas en el peso de la composición total.

En una realización preferida, la composición de la presente invención comprende los principios activos del grupo de agonistas de los receptores nicotinérgicos de acetilcolina de insectos, preferentemente seleccionada de neonicotinoides, en particular imidacloprid, y del grupo de piretroides, tal como, en particular, un piretroide de tipo I, particularmente permetrina, en una cantidad total (suma) de al menos de 32,5 a 72,5 % en peso, al menos de 37,0 a 70,0 % en peso, al menos de 40,5 a 65,0 % en peso, o al menos de 40,0 a 60,0 % en peso.

En una realización preferente adicional, la composición de acuerdo con la presente invención comprende los principios activos del grupo de agonistas de los receptores nicotinérgicos de acetilcolina de insectos, preferentemente seleccionada de neonicotinoides, en particular imidacloprid, y del grupo de piretroides, tal como, en particular, un piretroide de tipo I, particularmente permetrina, en una relación (en peso) de 1:5.

Como ya se ha mencionado anteriormente, en particular, los principios activos del grupo de los piretroides, tales como, entre otras, permetrina, son conocidas por su efecto irritante en la piel y la mucosa y por la aparición de efectos secundarios en forma de reacciones de incompatibilidad de la piel, tal como prurito (picor), quemazón, punción, desarrollo de eritema y enrojecimiento, desarrollo de edemas y reacciones alérgicas. Además, la aparición de parestesias se ha descrito en relación con la aplicación de piretroides, en particular con la aplicación de

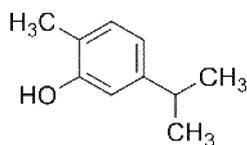
piretroides de tipo II (ciano-piretroides).

Además, los efectos secundarios no deseados, tales como síntomas generales de intoxicación, dolor de cabeza, náuseas, mareos, así como trastornos del sistema nervioso central, trastornos funcionales del hígado y los riñones y los trastornos del recuento sanguíneo pueden surgir del disolvente utilizado habitualmente N-metilpirrolidona y DMSO. Por lo tanto, se prefiere que las composiciones de la presente invención contengan un máximo igual o menor que (\leq) 20,0 % en peso de N-metilpirrolidona y/o DMSO, \leq 10,0 % en peso de N-metilpirrolidona y/o DMSO, preferentemente \leq o $<$ 9,0 % en peso de N-metilpirrolidona y/o DMSO, tal como en particular de 0 a 10,0 % en peso o de 0 a 9,0 % en peso de N-metilpirrolidona y/o DMSO. En una realización muy particularmente preferente, las composiciones de la presente invención están esencialmente libres de N-metilpirrolidona y DMSO.

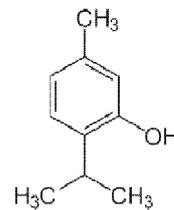
Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, hasta ahora, se ha requerido que la N-metilpirrolidona disuelva suficientemente las altas cantidades de productos de combinación insecticida eficaces sobre la base de, por ejemplo, imidacloprid y permectrina.

Los inventores de la presente invención han descubierto ahora sorprendentemente que el uso de carvacrol como disolvente proporciona una disolución suficiente incluso de altas cantidades de los principios activos de acuerdo con la presente invención. La composición de la presente invención comprende, preferentemente, el disolvente carvacrol en una cantidad de \geq (igual o mayor que) 8,0 % en peso, según el peso de la composición total. Más preferentemente, la composición de la presente invención comprendía el disolvente carvacrol en una cantidad de \geq 10,0 % en peso (preferentemente $>$ (más de) 10,0 % en peso), \geq 15,0 % en peso, \geq 20,0 % en peso, \geq 25,0 % en peso, \geq 30,0 % en peso, \geq 35,0 % en peso, \geq 40,0 % en peso, en cada caso en función del peso de la composición total.

La idoneidad particular del carvacrol como disolvente para solubilizar cantidades comparativamente altas de los agentes activos de acuerdo con la presente invención fue hasta ahora sorprendente, ya que el carvacrol se menciona principalmente en contexto con la inhibición del crecimiento de varias cepas de bacterias o como repelente *per se*. Además, su agradable sabor y olor lo sugieren como un aditivo alimentario con efecto antibacteriano. El carvacrol, también designado como iso-timol o estereoisómero de timol (5-isopropil-2-metilfenol o 2-metil-5-(1-metiletil)-fenol), es un compuesto fenólico monoterpenoide natural y un estereoisómero del compuesto fenólico natural timol:



Carvacrol



Timol

El carvacrol (así como el timol) está presente en el aceite esencial de *Origanum vulgare* (orégano), en el aceite de tomillo, en aceite obtenido de pimienta y de bergamota silvestre. Sorprendentemente, los ventajosos efectos solubilizantes en las formulaciones de la presente invención no pudieron observarse igualmente con timol, sino solo con el estereoisómero carvacrol.

En un aspecto adicional de la invención, se puede usar una formulación de disolvente que comprende una mezcla de carvacrol con al menos un disolvente adicional que se selecciona del grupo que consiste en carbonato cíclico, tal como, preferentemente, carbonato de propileno y alcohol aromático, tal como, preferentemente, alcohol bencílico. En otro aspecto de la invención, se puede usar una formulación disolvente que comprende una mezcla de carvacrol con un carbonato cíclico, tal como, preferentemente, carbonato de propileno, y un alcohol aromático, tal como, preferentemente, alcohol bencílico.

Los carbonatos cíclicos alifáticos de acuerdo con la presente invención también se denominan éster de carbonato, es decir, éster de ácido carbónico y comprenden, por ejemplo, carbonato de etileno, carbonato de propileno y mezclas de los mismos, siendo preferente el carbonato de propileno.

Los alcoholes aromáticos comprenden, por ejemplo, alcohol bencílico, feniletanol, fenoxietanol y mezclas de los mismos, siendo preferente el alcohol bencílico.

Por consiguiente, se prefiere particularmente usar una mezcla disolvente que comprende carbonato de propileno y alcohol bencílico.

Las cantidades del carbonato cíclico alifático y el alcohol aromático en la composición de la presente invención pueden variar ampliamente. Las cantidades indicadas (por ejemplo, % en peso) se refieren al peso total de la

composición.

De acuerdo con la presente invención, el carbonato cíclico alifático, tal como, en particular, carbonato de propileno, puede variar entre 8,0 y 48,0 % en peso, preferentemente entre 9,0 y 40,0 % en peso. En una realización preferente adicional, el carbonato de propileno puede variar entre 20,0 y 40,0 % en peso.

En un aspecto de la invención, se puede usar una formulación disolvente, que comprende \leq (igual o menor que) 50,0 % en peso o \leq 40,0 % en peso o \leq 30,0 % en peso o \leq 20,0 % en peso del al menos un carbonato cíclico alifático, tal como, preferentemente, carbonato de propileno.

De acuerdo con la presente invención, el alcohol aromático, tal como, en particular, alcohol bencílico, puede variar entre 9 y 40 % en peso, preferentemente, entre 9 y 30 % en peso.

En un aspecto de la invención, se puede usar una formulación disolvente, que comprende \leq (igual o menor que) 20,0 % en peso o \leq 15,0 % en peso o \leq 10,0 % en peso del al menos un alcohol aromático, tal como, en particular, alcohol bencílico.

De acuerdo con la invención, cualquiera de los intervalos mencionados anteriormente del carbonato cíclico alifático se puede combinar con cualquiera de los intervalos mencionados anteriormente del alcohol aromático.

En un aspecto adicional de la invención, se puede usar una formulación disolvente, que comprende al menos un carbonato cíclico, tal como, en particular, carbonato de propileno y al menos un alcohol aromático, tal como, en particular, alcohol bencílico, que están presentes en una proporción de 1:6 a 6:1, preferentemente de 1:5 a 5:1, de 1:4 a 4:1, de 1:3 a 3:1, de 1:2,5 a 2,5:1, de 1,2 a 2:1, de 1:1,5 a 1,5:1, de 1:1,2 a 1,2:1 o 1:1.

En una realización posible adicional, la cantidad de carbonato cíclico alifático, tal como, en particular, carbonato de propileno, supera la cantidad del alcohol aromático, tal como, en particular, alcohol bencílico, o es al menos sustancialmente igual, lo que da como resultado proporciones preferentes de carbonato cíclico alifático: alcohol aromático de 6:1, preferentemente de 5:1, preferentemente 4:1, 3:1, 2,5:1, 2:1, 1,5:1, 1,2:1 o 1:1.

En ellos, la expresión "sustancialmente igual" o los valores y proporciones definidas en el presente documento pueden incluir una variación de \pm 5 %.

Las composiciones de la presente invención pueden comprender además a menos un inhibidor de la cristalización. La adición de las mismas puede ser ventajosa con respecto a la mejora adicional de la solubilidad y estabilidad de las formulaciones. Tras la adición de un inhibidor de la cristalización, la tendencia de los principios activos a cristalizar y precipitar, por ejemplo, a temperatura ambiente e incluso a temperaturas inferiores a la temperatura ambiente, tal como en un refrigerador, puede verse influida positivamente y puede ser posible mejorar aún más la estabilidad y la homogeneidad de las composiciones de la presente invención mediante la adición de un inhibidor de la cristalización.

De acuerdo con la invención, el grupo de inhibidores de la cristalización comprende, por ejemplo, glicerina, propilenglicol, aceites minerales, los aceites de silicona, aceites vegetales, por ejemplo, aceite de oliva, aceite de colza, aceite de soja, aceite de girasol, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de linaza, aceites de salvado de arroz, etc.

Los inhibidores de la cristalización preferentes son glicerina y propilenglicol, así como uno o más aceites vegetales, siendo particularmente preferente la glicerina.

La combinación de carvacrol con glicerina, el propilenglicol o un aceite vegetal como inhibidor de la cristalización resultó ser muy efectivo para aumentar aún más la solubilidad, la estabilidad y la homogeneidad de las formulaciones de principios activos altamente concentrados de la presente invención.

Al seleccionar carvacrol como un nuevo disolvente en una nueva formulación para la combinación del principio activo seleccionado como se ha definido anteriormente, fue sorprendentemente posible proporcionar una nueva formulación de principio activo que no solo es altamente efectiva en el control de parásitos en animales, pero que se caracteriza particularmente por una compatibilidad notablemente mejorada, reducción de los efectos secundarios no deseados, tal como se ha mencionado anteriormente, toxicidad reducida, aplicabilidad mejorada cuando se aplica tópicamente (aplicación dérmica, externa) e incluso se mejora con respecto a su eficacia en comparación con formulaciones comunes con altas cantidades de N-metilpirrolidona o DMSO, como el efecto del transporte transdérmico de principios activos, efectuado, por ejemplo, por NMP y DMSO, se reduce o incluso se evita por completo.

Las composiciones de la presente invención pueden comprender opcionalmente adicionalmente otros principios activos y/o auxiliares.

Las sustancias auxiliares adecuadas son sustancias auxiliares habituales, tales como, por ejemplo, disolventes (adicionales), agentes dispersantes, solubilizante, emulsionante, sinergistas para los principios activos de acuerdo con la invención, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, agentes de ajuste del pH, espesantes, cargas, adherentes, inhibidores de la cristalización (distintos de los enumerados anteriormente), colorantes, fragancias etc.

5 Algunos compuestos exhiben más de un efecto auxiliar y, por lo tanto, pueden clasificarse en varios grupos de auxiliares mencionados. Por consiguiente, algunos compuestos pueden mencionarse en diferentes grupos.

Los agentes dispersantes o solubilizantes incluyen, por ejemplo, agentes tensioactivos, tales como tensioactivos, tales como tensioactivos aniónicos (por ejemplo, laurilsulfato de sodio, éter sulfatos de alcohol graso y sales de monoetanolamina de ésteres de ácido ortofosfórico de mono/di-alquilpoliglicoléter), tensioactivos catiónicos (por ejemplo, cloruro de cetiltrimetilamonio), tensioactivos anfóteros (por ejemplo, di-sodio-N-laurilaminodipropionato o lecitina) y tensioactivos no iónicos (por ejemplo, aceite de ricino polioxietilado, monooleato de sorbitano polioxietilado, alcohol etílico, monoestearato de glicerol, estearato de polioxietileno y éter de alquilfenol poliglicol), así como, en particular, tensioactivos poliméricos, por ejemplo los basados en polimetoxisiloxanos, siliconas, grasas y aceites, tales como, por ejemplo, aceites de silicona de diferentes viscosidades; ésteres de ácidos grasos, tales como estearato de etilo, di-n-butiléster, hexiléster de ácido láurico, pelargonato de dipropilenglicol, ésteres de un ácido graso ramificado con una longitud de cadena media y alcoholes grasos saturados C₁₆-C₁₈, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, ésteres de ácido caprílico/cáprico de alcoholes grasos saturados con una longitud de cadena de C₁₂-C₁₈, estearato de isopropilo, éster oleílico del ácido oleico, éster decílico del ácido oleico, etiloleato, ésteres de sorbitán (Spans), tales como monolaurato de sorbitán (Span 20), monooleato de sorbitán (Span 80), monopalmitato de sorbitán (Span 40) o triestearato de sorbitán (Span 65), éster etílico del ácido láctico, ésteres de ácidos grasos similares a cera, ftalato de dibutilo, mezclas de ésteres y éter diisopropílico de ácido adípico; triglicéridos basados en ácido oleico, ácido palmítico, ácido linoleico, ácido esteárico, ácido caprílico y ácido cáprico, tal como, en particular, triglicérido de ácido caprílico/cáprico, mezclas de triglicéridos con ácidos grasos vegetales de longitud de cadena C₈-C₁₂ u otros ácidos grasos naturales especialmente seleccionados, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos saturados e insaturados y mono y/o diglicéridos de los ácidos grasos C₈/C₁₀; alcoholes grasos, tal como alcohol isotridecílico, 2-octildodecanol, alcohol cetilestearílico y alcohol oleílico; ácidos grasos, tales como ácido oleico, ácido palmítico, ácido linoleico, ácido esteárico, ácido caprílico y ácido cáprico, lactonas, tal como butirólactona; fosfolípidos y fosfatidilcolinas, etc. Los ésteres de ácido graso y los ésteres de sorbitán son agentes de dispersión o solubilizantes particularmente preferentes, seleccionándose miristato de isopropilo y monolaurato de sorbitán (Span 20) con particular preferencia.

Los posibles disolventes (adicionales) incluyen, por ejemplo, agua, pirrolidonas, tal como pirrolidona-2, N-metilpirrolidona, n-octil-, N-butilpirrolidona, alcoholes de bajo punto de ebullición, tal como isopropanol, etanol, alcoholes superiores, tal como alcohol n-octílico, alcohol de lanolina y n-butanol, cetonas cíclicas y acíclicas, tales como acetona, metiletilcetona y ciclohexanona, glicoles, tales como etilenglicol y propilenglicol, éteres alifáticos cíclicos o acíclicos, tal como alcohol tetrahydrofurfurílico, éter monoetilico de dietilenglicol, éter monopropílico de dipropilenglicol y glicofuro, benzoato de bencilo, aceites vegetales o sintéticos, dimetilformamida (DMF) y glicerina, etc.

Los antioxidantes y estabilizantes que se pueden mencionar son sulfitos o metabisulfitos, tal como metabisulfito de potasio; ácidos orgánicos, tales como ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido málico; fenoles, butilhidroxitolueno (BHT), butilhidroxianisol, vitamina E (tocoferoles) y derivados de los mismos, etc., siendo antioxidantes preferentes vitamina E (tocoferoles) y sus derivados y butilhidroxitolueno (BHT).

Las cantidades de antioxidante pueden variar ampliamente en el intervalo de 0 a 1,0 % en peso, preferentemente 0 a 0,5 % en peso, preferentemente, las cantidades de antioxidantes están en el intervalo de 0,05 a 0,25 % en peso, más preferentemente, en el intervalo de 0,05 a 0,15 % en peso.

Sin embargo, la vitamina E y sus derivados pueden usarse en cantidades aún mayores, tal como en una cantidad de 0 a ≥ 20,0 % en peso. Preferentemente, la vitamina E o sus derivados se usa en cantidades ≥ 3 % en peso, preferentemente ≥ 5,0 % en peso, preferentemente ≥ 7,0 % en peso, preferentemente ≥ 10,0 % en peso. Por otra parte, se prefiere además usar vitamina E o sus derivados en una cantidad de ≥ 12,0 % en peso, más preferentemente ≥ 15,0 % en peso, más preferentemente ≥ 18,0 % en peso, aún más preferentemente ≥ 20,0 % en peso.

En el mismo y dentro del contexto de la presente invención, los derivados de la vitamina E en particular se refieren a glucósidos, ésteres, sales y complejos de vitamina E. Los ésteres de vitamina E incluyen, por ejemplo, nicotinato de vitamina E y acetato de vitamina E (o nicotinato o acetato de tocoferol o nicotinato o acetato de tocoferol, respectivamente). En ellos, se prefiere particularmente el acetato de vitamina E.

La adición de vitamina E o sus derivados, en particular en las cantidades comparativamente altas como se definen en el presente documento, se prefiere con respecto a los hallazgos descritos en el documento US 2015/038537, en los que se ha demostrado que los efectos secundarios y las reacciones de incompatibilidad, que pueden estar causadas por la aplicación o el contacto dérmico (tópico, externo) con principios activos del grupo de piretroides, pueden reducirse o suprimirse mediante la administración simultánea de vitamina E, particularmente acetato de

vitamina E (acetato de tocoferilo), en particular en las cantidades comparativamente altas como se definen en el presente documento. En particular, efectos secundarios tópicos o dérmicos, tales como prurito (picor) y el desarrollo de eritema (enrojecimiento), así como alopecia y también un aumento de la salivación de la mucosa pueden reducirse mediante la combinación de los piretroides con vitamina E (acetato de vitamina E) de acuerdo con la invención. Además, las parestesias pueden reducirse o suprimirse. En particular, se prefiere la administración inmediata (concurrente, simultánea) de los principios activos insecticidas con vitamina E o acetato de vitamina E en una preparación combinada en el sentido de un tratamiento profiláctico.

Los colorantes son todos colorantes aprobados para su uso en animales y que se pueden disolver o suspender.

Los adherentes, cargas y espesantes son, por ejemplo, derivados de celulosa, tales como carboximetilcelulosa, metilcelulosa y otra celulosa, derivados de almidón, poliácridatos, polímeros naturales, tales como alginatos, goma arábiga, gelatina, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, copolímeros de metilviniléter y anhídrido maleico, polietilenglicoles, ceras, sílice coloidal, etc.

Los emulsionantes que se pueden mencionar son, por ejemplo, tensioactivos no iónicos, por ejemplo aceite de ricino polietoxilado, monooleato de sorbitán polietoxilado, monoestearato de glicerol, estearato de polioxietilo, poliglicoléteres de alquilfenilo, etc.; tensioactivos anfólicos tales como N-lauril-[beta]-iminodipropionato disódico o lecitina; tensioactivos aniónicos, tales como laurilsulfato de sodio, étersulfatos de alcohol graso, sal de monoetanolamina de mono/dialquil poliglicol éter ortofosfato; tensioactivos catiónicos, tal como cloruro de cetiltrimetilamonio.

Ciertamente, es posible usar mezclas de más de una de las sustancias mencionadas en las composiciones de la presente invención.

Las composiciones de acuerdo con la invención son compatibles con el medio ambiente y fáciles de usar debido al muy bajo nivel de toxicidad.

En una realización preferente, la composición de la invención comprende al menos un principio activo y/o auxiliar adicional, que se selecciona entre el grupo que consiste en antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado (BHT), la vitamina E o sus derivados, al menos un inhibidor de la cristalización, tal como glicerina, propilenglicol y/o al menos un aceite vegetal, disolventes orgánicos y agua.

Las composiciones de acuerdo con la invención son adecuadas para el control de insectos parásitos que se producen en el mantenimiento y la cría de animales en mascotas y animales útiles, así como en animales de zoológico, animales de laboratorio, animales de pruebas y animales de compañía. Son efectivos particularmente contra las plagas parasitarias seleccionadas del grupo de los ectoparásitos, tales como insectos y ácaros (por ejemplo, piojos, moscas, pulgas, moscas de la arena, mosquitos, garrapatas, ácaros, etc.), en particular, incluyendo, por ejemplo:

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

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

del orden Diptera, suborden Brachycera, por ejemplo, *Chrysops spp.*, *Tabanus spp.*, *Musca spp.*, *Hydrotaea spp.*, *Muscina spp.*, *Haematobosca spp.*, *Haematobia spp.*, *Stomoxys spp.*, *Fannia spp.*, *Glossina spp.*, *Lucilia spp.*, *Calliphora spp.*, *Auchmeromyia spp.*, *Cordylobia spp.*, *Cochliomyia spp.*, *Crysoomyia spp.*, *Sarcophaga spp.*, *Wohlfartia spp.*, *Gasterophilus spp.*, *Oesteromyia spp.*, *Oedemagena spp.*, *Hypoderma spp.*, *Oestrus spp.*, *Rhinoestrus spp.*, *Melophagus spp.*, *Hippobosca spp.*;

del orden Diptera, suborden Nematocera, por ejemplo, *Culex spp.*, *Aedes spp.*, *Anopheles spp.*, *Culicoides spp.*, *Phlebotomus spp.*, *Simulium spp.*;

del orden Siphonaptera, por ejemplo, *Ctenocephalides spp.*, *Echidnophaga spp.*, *Ceratophyllus spp.*, *Pulex spp.*;

del orden Metastigmata, por ejemplo, *Hyalomma spp.*, *Rhipicephalus spp.*, *Boophilus spp.*, *Amblyomma spp.*, *Haemaphysalis spp.*, *Dermacentor spp.*, *Ixodes spp.*, *Argas spp.*, *Ornithodoros spp.*, *Otobius spp.*;

del orden Mesostigmata, por ejemplo *Dermanyssus spp.*, *Ornithonyssus spp.*, *Pneumonyssus spp.*;

del orden Prostigmata, por ejemplo *Cheyletiella spp.*, *Psorergates spp.*, *Myobia spp.*, *Demodex spp.*, *Neotrombicula spp.*;

del orden Astigmata, por ejemplo, *Acarus spp.*, *Myocoptes spp.*, *Psoroptes spp.*, *Chorioptes spp.*, *Otodectes spp.*, *Sarcoptes spp.*, *Notoedres spp.*, *Knemidocoptes spp.*, *Neoknemidocoptes spp.*, *Cytodites spp.*, *Laminosioptes spp.*.

Particularmente preferente, de acuerdo con la invención, es el control de insectos parásitos del grupo de los ectoparásitos, tales como, en particular, piojos, garrapatas, pulgas, mosquitos y moscas de arena.

Por consiguiente, una realización preferida se refiere a composiciones de acuerdo con la presente invención para su uso en el tratamiento profiláctico o agudo contra ectoparásitos, en particular contra piojos, garrapatas, pulgas, mosquitos y moscas de arena.

- 5 Dentro del contexto de la presente invención, el término animales útiles y reproductores incluye, por ejemplo, ganado bovino, caballos, ovejas, cerdos, cabras, camellos, búfalo acuático, burros, conejos, gamos, renos, animales con pieles, tales como, por ejemplo, visón, chinchilla, mapache, aves, tales como, por ejemplo, gallinas, gansos, pavos, patos, etc.
- De acuerdo con la invención, el término animales de compañía y mascotas, así como los animales de laboratorio y de prueba incluyen, por ejemplo, ratones, ratas, cobayas, hámsteres dorados, perros y hurones, así como erizos.
- 10 Por consiguiente, un aspecto particular se refiere a la composición de la presente invención para el uso en el tratamiento profiláctico y/o agudo de animales de compañía, mascotas, animales de laboratorio y de pruebas, tal como, preferentemente, ratones, ratas, cobayas, hámsteres dorados, perros y hurones y erizos.
- 15 Preferentemente, las composiciones de acuerdo con la invención se proporcionan para su uso en el tratamiento de perros y hurones.
- En este caso, la aplicación puede realizarse tanto profiláctica como terapéuticamente, o para el tratamiento agudo.
- 20 Por consiguiente, otra realización preferida se refiere a composiciones de acuerdo con la presente invención para su uso en el tratamiento profiláctico o agudo de perros y hurones.
- De acuerdo con la invención, la aplicación en el animal se realiza directa o preferentemente en forma de preparaciones adecuadas, tales como, en particular, las formulaciones de principios activos de acuerdo con la invención.
- 25 Un contacto con la piel que sea tan bueno y extenso como sea posible es en este caso ventajoso para una acción óptima, en particular, la acción repelente de los principios activos piretroides.
- 30 El uso de las composiciones de acuerdo con la invención para uso externo, tópico o dérmico es particularmente preferente.
- Por lo tanto, las preparaciones adecuadas son soluciones o concentrados para la administración después de la dilución para su uso en la piel o en las cavidades corporales, formulaciones de infusión, geles, emulsiones y suspensiones, preparaciones semisólidas, tales como formulaciones en las que el principio activo se procesa en una base de ungüento o en una base de emulsión de aceite en agua o agua en aceite, preparaciones sólidas, tales como polvos, premezclas o concentrados, granulados, pellas, aerosoles y cuerpos moldeados que contienen principios activos, que se usan, por ejemplo, disolviéndolos y opcionalmente diluyéndolos para su uso en la piel, etc. De acuerdo con la invención, la aplicación se realiza, preferentemente, mediante pulverización, vertido, goteo o mediante aplicación a través de collares para mascotas, tales como para gatos o perros o hurones.
- 35 40 En particular, es preferente el uso como una formulación de unción puntual o de unción continua de acuerdo con la invención. Por consiguiente, las composiciones de la presente invención están, preferentemente, en forma de una formulación de unción puntual o una formulación de unción continua.
- 45 Los volúmenes de aplicación de las composiciones de la presente invención varían, preferentemente, entre 0,075 y 0,25 ml/1,0 kg de peso corporal del animal tratado, preferentemente, de 0,1 a 0,15 ml/1,0 kg de peso corporal del animal tratado. Tales pequeños volúmenes aplicables son particularmente preferidos para formulaciones de unción puntual, que se prefieren de acuerdo con la invención.
- 50 De acuerdo con la invención, está comprendido el uso de los nuevos compuestos descritos anteriormente para el control de parásitos, tales como, en particular, ectoparásitos, particularmente de garrapatas, pulgas y moscas de arena, por ejemplo, mediante la aplicación y el tratamiento de equipos para el mantenimiento de animales, tales como, por ejemplo, cestas de animales, camas, cepillos, jaulas, establos, etc. En este caso, el uso también puede tener lugar tanto para el tratamiento profiláctico como para el tratamiento agudo.
- 55 Por consiguiente, la invención se refiere además a un procedimiento para controlar ectoparásitos, como se ha definido anteriormente, en animales, comprendiendo el procedimiento aplicar tópicamente una composición de acuerdo con la presente invención a un animal, como se ha definido anteriormente, que se va a tratar. En dicho procedimiento, las definiciones y preferencias dadas anteriormente se aplican en consecuencia.
- 60 Para preparar las composiciones de acuerdo con la invención, las cantidades apropiadas de los componentes deseados se mezclan entre sí de acuerdo con procedimientos conocidos que usan, por ejemplo, tanques de agitación convencionales u otros dispositivos adecuados, preferentemente calentando la mezcla antes y después de mezclar.
- 65 La invención además se refiere particularmente al uso de carvacrol como disolvente para los principios activos como

se define en el presente documento en una composición para el control de parásitos en animales. Otros aspectos de dicho nuevo uso comprenden además la selección particular de cantidades adecuadas de los mismos en la formulación del principio activo, socios de mezcla específicos y combinaciones de principios activos, así como los campos de aplicación específicos y los formularios de administración, cada uno como se define en el presente documento.

Ejemplos:

1. Ejemplos de composición (composiciones de acuerdo con la invención)

Ejemplo 1

Formulación de unción continua

Ingrediente	Peso [g]	[%] en peso	mg/ml
Imidacloprid	50	7	80,65
Permetrina	250	34,99	403,23
Piriproxifeno	2,5	0,35	4,03
Carbonato de propileno	281,5	39,4	
Alcohol bencílico	70	9,8	
Glicerina	0,47	0,07	0,76
Carvacrol	60	8,4	
peso total [g]	714,47		
volumen total [ml]	620		
estabilidad de almacenamiento (TA)	+++		
refrigerador de estabilidad de almacenamiento	+++		

Ejemplo 2

Formulación de unción continua

Ingrediente	Peso [g]	[%] en peso	mg/ml
Imidacloprid	50	6,99	80,65
Permetrina	250	34,96	403,23
Piriproxifeno	2,5	0,35	4,03
Carbonato de propileno	281,5	39,36	
Alcohol bencílico	70	9,79	
BHT	0,71	0,1	1,15
Glicerina	0,47	0,07	0,76
Carvacrol	60	8,39	
peso total [g]	715,18		
volumen total [ml]	620		
estabilidad de almacenamiento (TA)	+++		
refrigerador de estabilidad de almacenamiento	+++		

Ejemplo 3

Formulación de unción continua

Ingrediente	Peso [g]	[%] en peso	mg/1,2 ml
Imidacloprid	50	7,78	102,56
Permetrina	250	38,92	512,82
Piriproxifeno	2,5	0,39	5,13
Carbonato de propileno	0,0	0,00	
Alcohol bencílico	57,6	8,97	
BHT	0,6	0,09	
Glicerina	0,5	0,08	
Carvacrol	281,2	43,77	
peso total [g]	642,4		
volumen total [ml]	585		

(continuación)

Ingrediente	Peso [g]	[%] en peso	mg/1,2 ml
estabilidad de almacenamiento (TA)		+++	
refrigerador de estabilidad de almacenamiento		++	

Ejemplo 4

5

Formulación de unción continua

Ingrediente	Peso [g]	[%] en peso	mg/1,2 ml
Imidacloprid	50	6,98	100,00
Permetrina	250	34,90	500,00
Piriproxifeno	2,5	0,35	5,00
Carbonato de propileno	0,0	0,00	
Alcohol bencílico	0,0	0,00	
BHT	0,6	0,09	
Glicerina	0,5	0,08	
Carvacrol	341	52,90	
peso total [g]	644,6		
volumen total [ml]	600		
estabilidad de almacenamiento (TA)		+++	
refrigerador de estabilidad de almacenamiento		++	

La preparación de las composiciones tuvo lugar en cada caso mezclando los constituyentes individuales entre sí con un ligero calentamiento, hasta obtener un líquido transparente de una sola fase.

- 10 Las composiciones de ejemplo fueron estables a temperatura ambiente (TA; 20 °C ± 5 °C) así como bajo temperaturas disminuidas en un refrigerador (de 4 a 6 °C).

- 15 La estabilidad de las composiciones de ejemplo se examinó con respecto al comportamiento de disolución de los ingredientes incorporados, la homogeneidad de las soluciones preparadas, el comportamiento de cristalización (no deseado) y la aparición de decoloración no deseada.

- 20 Las composiciones del Ejemplo se clasificaron con respecto a estas propiedades mediante "+++" (que indica una excelente estabilidad), "++" (que indica buena estabilidad), "+" (que indica una estabilidad baja pero aún aceptable), "-" (que indica estabilidad baja e insuficiente), "- -" (que indica una estabilidad peor e inaceptable) y "-" (que indica composiciones absolutamente inadecuadas).

REIVINDICACIONES

1. Una composición para el control de parásitos en animales, que comprende
- 5 - al menos un principio activo seleccionado del grupo de agonistas de los receptores nicotinérgicos de acetilcolina de insectos seleccionados preferentemente de neonicotinoides;
 - al menos un principio activo, seleccionado del grupo de piretroides; y
 - $\geq 8,0$ % en peso, basado en el peso de la composición total, de carvacrol como disolvente; así como
 - opcionalmente al menos un inhibidor de la cristalización;
- 10 - opcionalmente al menos un principio activo adicional del grupo de inhibidores del desarrollo; y/u
 - opcionalmente otros disolventes y/o principios activos y/o sustancias auxiliares.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que
- 15 - el principio activo del grupo de agonistas de los receptores nicotinérgicos de acetilcolina de los insectos es imidacloprid, y
 - el principio activo del grupo de los piretroides es permetrina.
3. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que el disolvente carvacrol está presente en una cantidad de $\geq 10,0$ % en peso, preferentemente $> 10,0$ % en peso, más preferentemente $\geq 15,0$ % en peso, más preferentemente $\geq 20,0$ % en peso, más preferentemente $\geq 25,0$ % en peso, más preferentemente $\geq 30,0$ % en peso, más preferentemente $\geq 35,0$ % en peso, más preferentemente $\geq 40,0$ % en peso, en función del peso de la composición total.
- 25 4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende
- del 2,5 al 12,5 % en peso, preferentemente del 5,0 al 10,0 % en peso, más preferentemente del 6,5 al 10,0 % en peso de al menos un principio activo seleccionado del grupo de agonistas de los receptores nicotinérgicos de acetilcolina de insectos, preferentemente seleccionada de neonicotinoides, más preferentemente imidacloprid; y
- 30 - del 30,0 al 60,0 % en peso, preferentemente del 32,0 al 60,0 % en peso, más preferentemente del 34,0 al 55,0 % en peso de al menos un principio activo seleccionado del grupo de piretroides, preferentemente permetrina;
- en cada caso en función del peso de la composición total.
- 35 5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que está presente al menos un principio activo adicional del grupo de los inhibidores del desarrollo y se selecciona del grupo que consiste en piriproxifeno y metopreno, preferentemente piriproxifeno.
6. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además al menos un disolvente adicional seleccionado del grupo de carbonatos cíclicos, preferentemente carbonato de propileno y/o al menos un disolvente adicional seleccionado del grupo de alcoholes aromáticos, preferentemente alcohol bencílico.
- 40 7. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, que comprende al menos un carbonato cíclico, tal como, preferentemente, carbonato de propileno y al menos un alcohol aromático, preferentemente alcohol bencílico, en una proporción de 1:5 a 5:1, preferentemente de 1:4 a 4:1, más preferentemente de 5:1, más preferentemente de 4:1.
8. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 6 o 7, en la que el alcohol bencílico está presente en una cantidad de $\leq 20,0$ % en peso, preferentemente $\leq 15,0$ % en peso, más preferentemente $\leq 10,0$ % en peso.
- 50 9. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende $\leq 50,0$ % en peso, preferentemente $\leq 40,0$ % en peso del al menos un carbonato cíclico alifático, preferentemente carbonato de propileno.
- 55 10. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que están presentes al menos un inhibidor de la cristalización y/o un solubilizante, preferentemente uno seleccionado del grupo que consiste en monolaurato de sorbitán, glicerina, propilenglicol y de uno o más aceites vegetales.
- 60 11. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene la forma de una formulación de unción puntual o una formulación de unción continua.
12. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento profiláctico o agudo de animales contra ectoparásitos, en particular contra piojos, garrapatas, pulgas, mosquitos y moscas de arena.
- 65 13. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en el tratamiento

profiláctico o agudo de animales de compañía, mascotas, animales de laboratorio y de pruebas, preferiblemente ratones, ratas, cobayas, hámsteres dorados, perros y hurones y erizos, más preferentemente perros y hurones.

5 14. El uso de carvacrol como disolvente para disolver una combinación de principio activo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en particular en una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-11.

10 15. La composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en un procedimiento para controlar ectoparásitos en animales, comprendiendo el procedimiento la aplicación tópica de la composición a un animal al que se va a tratar.