

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 801 048**

51 Int. Cl.:

**A01N 43/56** (2006.01)  
**A01N 53/00** (2006.01)  
**A61K 31/22** (2006.01)  
**A61K 31/415** (2006.01)  
**A61K 47/14** (2007.01)  
**A61K 47/20** (2006.01)  
**A61P 33/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.02.2013 PCT/US2013/027312**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.08.2013 WO13126694**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2013 E 13707523 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2020 EP 2816898**

54 Título: **Composiciones tópicas que comprenden fipronilo y permetrina y procedimientos de uso**

30 Prioridad:

**23.02.2012 US 201261602472 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**08.01.2021**

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM ANIMAL HEALTH USA  
INC. (100.0%)  
3239 Satellite Boulevard, Bldg. 500  
Duluth, GA 30096, US**

72 Inventor/es:

**SOLL, MARK DAVID;  
PATE, JAMES y  
BAKER, LISA A.**

74 Agente/Representante:

**SALVÀ FERRER, Joan**

ES 2 801 048 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 tópicas que comprenden fipronil y permetrina y procedimientos de uso

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La materia dada a conocer en el presente documento se refiere a formulaciones farmacéuticas y veterinarias que proporcionan una actividad repelente mejorada inesperada y una eficacia parasiticida superior. El sistema de disolventes de las formulaciones proporciona una excelente solvencia y reduce la cantidad de formación de fipronil sulfona en una amplia gama de condiciones.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Los animales, tales como los mamíferos y las aves, a menudo son susceptibles a las infestaciones por parásitos. Estos parásitos pueden ser ectoparásitos, tales como pulgas, garrapatas, mosquitos, ácaros, moscas, moscas de arena y piojos y endoparásitos, tales como lombrices intestinales, anquilostomas, duelas y gusanos del corazón. Los animales domésticos, incluidos los animales de granja, son particularmente susceptibles a las infecciones e infestaciones parasitarias.

[0003] Las enfermedades parasitarias pueden estar causadas por endoparásitos o ectoparásitos. Los endoparásitos se refieren a aquellos parásitos que viven dentro del cuerpo del huésped (tal como en el estómago, los pulmones, el corazón, los intestinos, etc.). Los ectoparásitos son aquellos parásitos que viven en la superficie externa del huésped, pero que aún obtienen nutrientes del huésped. Las infecciones endoparasitarias pueden subdividirse según la clase de parásito involucrado en la infección. Estas infecciones e infestaciones parasitarias a menudo se asocian con enfermedades y muerte o reducción de la productividad.

[0004] Los ejemplos de endoparásitos que infectan animales incluyen, pero no se limitan a, parásitos gastrointestinales de los géneros *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichuris*, *Enterobius*, *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Cooperia*, *Oesophagostomum*, *Oesophagostomum*, *Strongylus*, *Cyathostomum* y *Parascaris*, entre otros, y los que se encuentran en los vasos sanguíneos u otros tejidos y órganos incluyen *Wuchereria*, *Brugia*, *Onchocerca*, *Dirofilaria* y las etapas extra-intestinales de *Strongyloides*, *Toxocara* y *Trichinella*.

[0005] Los ectoparásitos que infestan el hombre y los animales domésticos incluyen los artrópodos, tales como garrapatas, pulgas, ácaros, mosquitos, piojos, y similares, y las infestaciones por estos parásitos pueden dar como resultado la transmisión de patógenos que pueden provocar enfermedades graves e incluso mortales.

[0006] Las infestaciones por artrópodos ectoparásitos incluyendo, pero no limitado a, garrapatas, ácaros, piojos, moscas del establo, moscas del cuerno, moscas azules, moscas de la cara, pulgas, mosquitos y similares, son también un problema grave. La infestación por estos parásitos puede resultar no solo en la pérdida de sangre y lesiones en la piel, sino que también puede interferir con los hábitos alimenticios normales y causar una pérdida de peso. Las infestaciones ectoparasitarias de un huésped también pueden provocar la transmisión de agentes patógenos que causan enfermedades graves, que incluyen, entre otras, encefalitis, anaplasmosis, babesiosis, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, enfermedad de Lyme, ehrlichiosis, virus del Nilo Occidental, viruela porcina, malaria, fiebre amarilla, y otros, muchas de las cuales pueden ser mortales para el huésped. Los animales pueden estar infectados por varias especies de parásitos al mismo tiempo, ya que la infección por un parásito puede debilitar al animal y hacerlo más susceptible a la infección por una segunda especie de parásito.

[0007] Un parásito que es frecuente entre los animales domesticados es *Stomoxys calcitrans* (mosca del establo). Las moscas del establo se alimentarán de sangre de prácticamente cualquier animal de sangre caliente, incluidos humanos, mascotas y ganado. Durante los períodos de alta actividad de la mosca del establo, los humanos pueden estar muy molestos y este insecto ha sido llamado la mosca doméstica que pica. Las moscas individuales pueden alimentarse más de una vez al día. Los picos de actividad de alimentación tienen lugar comúnmente durante la madrugada y nuevamente al final de la tarde. Las moscas del establo prefieren alimentarse en las partes inferiores de los huéspedes, tales como las piernas o patas.

[0008] Las moscas del establo macho y hembra se alimentan de sangre. La hembra requiere sangre para producir huevos viables. Las hembras depositan sus huevos en una variedad de desechos animales y vegetales en descomposición. Las moscas del establo se reproducen en heno empapado, pastos o piensos, acumulaciones de maleza o hierba cortada en húmedo, restos verdes esparcidos, restos de maní y depósitos de algas marinas entre playas, en lechos de paja sucios y, a veces, en sitios de alimentación de anillos de heno. Cada mosca hembra puede poner 500-600 huevos en 4 lotes separados. Los huevos eclosionan en 2-5 días en larvas que se alimentan y maduran en 14-26 días. El ciclo de vida promedio es de 28 días, variando de 22 a 58 días, dependiendo de las condiciones climáticas.

65

- 5 [0009] Los animales de granja pueden verse severamente afectados por la mosca de los establos. Dado que la mosca toma sangre, los animales se debilitan por la pérdida de sangre y la irritación continua. Los animales, tales como los cerdos, el ganado vacuno y los caballos, infestados de moscas del establo pueden mostrar un aumento de peso reducido, entre otros efectos dañinos. Si bien una mosca del establo no causa daños significativos, 50-100 de estas plagas chupadoras de sangre junto con 500 moscas de cuerno causan una pérdida significativa de sangre. Esto puede dar lugar a una pérdida significativa de la producción de leche y carne de res de los animales cada año.
- 10 [0010] Otro parásito importante es el género de garrapata *Rhipicephalus*, especialmente las de la especie *microplus* (garrapata del ganado), *decoloratus* y *annulatus*. Las garrapatas, tales como *Rhipicephalus microplus*, son particularmente difíciles de controlar porque viven en el pasto donde pastan los animales de granja. Otros parásitos importantes del ganado vacuno y ovino se enumeran de la siguiente manera: miasis, tales como *Dermatobia hominis* (conocida como Berna en Brasil) y *Cochliomyia hominivorax* (botella verde); miasis de las ovejas, tales como *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (conocida como "blowfly strike" en Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica). Estas son moscas cuya larva constituye el parásito animal; moscas propiamente dichas, es decir, aquellas cuyo adulto constituye el parásito, tales como *Haematobia irritans* (mosca del cuerno); piojos tales como *Linognathus vitulorum*, etc.; y ácaros, tales como *Sarcoptes scabiei* y *Psoroptes ovis*.
- 20 [0011] Más frecuente entre los animales domesticados, tales como gatos y perros, son los siguientes: ectoparásitos: en perros y gatos, pulgas (*Ctenocephalides felis*, *C. canis* y similares.), garrapatas (*Rhipicephalus spp.*, *Ixodes spp.*, *Dermacentor spp.*, *Amblyoma spp.* y similares) y ácaros (*Demodex spp.*, *Sarcoptes spp.*, *Cheyletiella spp.*, *Otodectes spp.* y similares), piojos (*Trichodectes spp.*, *Lignonathus spp.*, y similares), mosquitos (*Aedes spp.*, *Culex spp.*, *Anopheles spp.* y similares) y moscas (*Hematobia spp.*, *Musca spp.*, *Stomoxys spp.*, *Dermatobia sp.*, *Cochliomyia spp.* y similares).
- 25 [0012] Las pulgas son un problema particular porque no solo afectan negativamente la salud del animal o humano, sino que también causan una gran cantidad de estrés psicológico. Además, las pulgas también son vectores de agentes patógenos en animales, tales como la tenia canina (*Dipylidium caninum*) y los humanos.
- 30 [0013] De manera similar, las garrapatas también son perjudiciales para la salud física y psicológica del animal. Sin embargo, el problema más grave asociado con las garrapatas es que son el vector de agentes patógenos, agentes que causan enfermedades tanto en humanos como en animales. Las principales enfermedades causadas por garrapatas incluyen borreliosis (enfermedad de Lyme causada por *Borrelia burgdorferi*), babesiosis (o piroplasmosis causadas por *Babesia sp.*) y rickettsiosis (también conocida como fiebre maculosa de las Montañas Rocosas). Las garrapatas también liberan toxinas que causan inflamación o parálisis en el huésped. Ocasionalmente, estas toxinas son fatales para el huésped.
- 35 [0014] Además, los ácaros y piojos son particularmente difíciles de combatir, ya que hay muy pocas sustancias activas que actúan sobre estos parásitos y requieren un tratamiento frecuente.
- 40 [0015] La lista anterior no es exhaustiva y otros ectoparásitos son bien conocidos en la técnica por ser perjudiciales para animales y seres humanos.
- 45 [0016] Aunque se sabe en la técnica que a veces es posible combinar diversos parasiticidas con el fin de ampliar el espectro parasiticida, no es posible predecir, a priori, con certeza razonable qué combinaciones funcionarán para un animal o estado patológico particular. Por esta razón, los resultados de varias combinaciones no siempre son exitosos y existe la necesidad en la técnica de formulaciones más efectivas que puedan administrarse fácilmente al animal y tengan la solvencia, estabilidad y biodisponibilidad requeridas.
- 50 [0017] Las formulaciones que comprenden diferentes principios activos son especialmente difíciles de formular con éxito debido a los desafíos para lograr la solvencia, estabilidad y biodisponibilidad requeridas. Por lo tanto, existe la necesidad en la técnica de formulaciones antiparasitarias combinadas que satisfagan la solvencia, estabilidad y biodisponibilidad requeridas de los parasiticidas que se formularán en la misma.
- 55 [0018] El documento WO 2011/092604 A2 menciona formulaciones tópicas que comprenden demiditraz, fipronil, un modificador de ácido, al menos un vehículo veterinariamente aceptable y, opcionalmente, al menos un antioxidante para tratar una infección o infestación parasitaria en animales.
- 60 [0019] El documento US 2009/017084 A9 describe formulaciones líquidas aptas para la piel, aplicables dérmicamente, que comprenden permetrina y agonistas o antagonistas de receptores nicotínicos de acetilcolina de insectos para controlar insectos parasitarios en animales.

## DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

[0020] La materia dada a conocer en el presente documento se dirige a formulaciones tópicas estables y altamente eficaces que comprenden del 30% (p/p) al 55% (p/p) de permetrina, del 2% (p/p) al 15% (p/p) de fipronil y un sistema de disolventes que es suficiente para solubilizar estos dos principios activos y limitar la oxidación de fipronil a fipronil sulfona, pero que es seguro para la aplicación tópica. En una realización, la formulación tópica tiene la forma de una formulación "spot-on". En otra realización, la formulación tópica está en forma de una formulación para verter ("pour-on"). El sistema de disolventes comprende un aceite o aceites neutros y N-metil pirrolidona (NMP), en donde dicho aceite o aceites neutros y NMP están presentes en una relación peso:peso de 1:2,0 a 1:3,5, aceite o aceites neutros a NMP; en donde dicho aceite o aceites neutros es un triglicérido de ácidos grasos vegetales fraccionados con longitudes de cadena de C<sub>8</sub> a C<sub>10</sub>. Cuando la composición es una formulación "spot-on", la formulación es un líquido que tiene un volumen de 1 ml a 10 ml, y la relación en peso de aceite o aceites neutros a NMP es de 1:2,5 a 1:3,5. En algunas realizaciones, la relación de aceite neutro a NMP es de 1:2,0 a 1:3,0, de 1:2,5 a 1:3,5, o de 1:2,5 a 1:3,0 (peso: peso).

[0021] Se ha encontrado que estos dos principios activos cuando se combinan en las cantidades descritas en los disolventes descritos en el presente documento tienen una excelente actividad parasiticida y una repelencia mejorada inesperada contra moscas de los establos. Sin embargo, es la combinación particular de disolventes en las formulaciones descritas en el presente documento lo que proporciona la solvencia requerida y la estabilidad física y limita la oxidación del fipronil a su sulfona lo que mantiene las concentraciones de los principios activos que resultan en una repelencia mejorada inesperada y una eficacia superior contra moscas del establo después de la aplicación en un animal. Además, tal como se describe en el presente documento, la selección del diluyente que se combinará con NMP es crítica para limitar la oxidación de fipronil a fipronil sulfona en las formulaciones y mantener concentraciones efectivas.

[0022] En algunas realizaciones de la invención, los agentes activos adicionales se pueden combinar en las formulaciones tópicas que comprenden fipronil y permetrina. Los agentes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a, una avermectina, una milbemicina, una espinosina, un espinosoide, un bencimidazol, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, un agente activo de amino acetonitrilo, un regulador del crecimiento de insectos, un neonicotinoide o un agente activo de ariloazol-2-il cianoetilamino activo, o una combinación de los mismos.

[0023] La materia descrita en el presente documento también se refiere a las formulaciones de la invención para uso en el tratamiento y prevención de una infestación parasitaria en un animal, incluyendo infestaciones de ectoparásitos, incluyendo, pero no limitado a, pulgas, garrapatas, mosquitos, y varios tipos de moscas parásitas, tales como moscas del establo, sobre o alrededor de mamíferos o aves y en los entornos donde se encuentran. Las formulaciones para su uso pueden comprender administrar una cantidad eficaz de una formulación descrita en el presente documento, en particular una formulación "spot-on" o de vertido, al mamífero o ave. Los animales incluyen mamíferos, tales como perros, cebras y caballos, vacas, cerdos, yaks, roedores, ciervos, cabras, ovejas y llamas y pájaros, tales como pollos, pavos y codornices. Los entornos incluyen casas de animales, tales como camas para perros, establos para caballos y arena para pollos.

[0024] La presente materia también está dirigida a un procedimiento de preparación de las composiciones descritas en el presente documento. El procedimiento comprende poner en contacto uno o ambos de los agentes activos con uno o más de los disolventes seleccionados de N-metil pirrolidona y aceite o aceites neutros, en las que la formulación final contiene N-metil pirrolidona y aceite o aceites neutros en una relación peso:peso de 1:2,0 a 1:3,5 de aceite o aceites neutros a NMP. En una realización, la relación en peso es de 1:2,0 a 1:3,0, de 1:2,5 a 1:3,5, o de 1:2,5 a 1:3,0 (peso:peso), de aceite o aceites neutros a NMP. El aceite o aceites neutros es un triglicérido de ácidos grasos vegetales fraccionados con longitudes de cadena de C<sub>8</sub> a C<sub>10</sub>. Las formulaciones descritas en el presente documento son estables y exhiben una repelencia y eficacia mejoradas inesperadas contra moscas del establo.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0025] La siguiente descripción detallada, proporcionada a modo de ejemplo, pero que no pretende limitar la invención únicamente a las realizaciones específicas descritas, puede entenderse mejor en conjunción con los dibujos adjuntos, en los que:

La Figura 1 representa la formación de sulfona a 50 °C para formulaciones que contienen N-metilpirrolidona (NMP) y dietilenglicol monoetil éter (DGME, TRANSCUTOL®) (no de acuerdo con la invención) o MIGLYOL® 812 (un aceite neutro) (de acuerdo con la invención). Los datos muestran que la formulación que contiene DGME contiene más del 10% de concentración más alta de fipronil sulfona en comparación con la formulación que contiene aceite neutro. Cada formulación contiene aproximadamente 6% (p/p) de fipronil, 45% (p/p) de permetrina y 33% (p/p) de NMP. La formulación A contiene (DGME), CS hasta 100% (~ 14-15% p/p); la formulación B contiene MIGLYOL® 812, CS al 100% (~ 14-15% p/p). Las formulaciones en este estudio no contienen un antioxidante agregado.

La Figura 2 muestra formulaciones que contienen MIGLYOL® 812 y que no contienen antioxidantes o tienen un nivel diferente de antioxidantes. Los datos muestran que todas las formulaciones tienen niveles de fipronil sulfona por

debajo de aproximadamente 2,950%. La formulación que contiene 0,10% de BHT tiene un nivel de fipronil sulfona de aproximadamente 2,800%.

5 La Figura 3 muestra la repelencia a moscas de arena de formulaciones que contienen fipronil/permetrina y NMP/DGME o NMP/MIGLYOL® 812.

10 La Figura 4 muestra la eficacia contra pulgas de formulaciones que contienen fipronil/permetrina y NMP/DGME, NMP/MIGLYOL® 812 o N, N-dimetildecánamida (DMDA)/acetato de butilo CELLOSOLVE™ (BCA), o permetrina sola. Las formulaciones de NMP/DGME son más susceptibles a la degradación del fipronil.

15 La Figura 5 representa la eficacia contra las garrapatas de formulaciones que contienen fipronil/permetrina y NMP/DGME, NMP/MIGLYOL® 812 o DMDA/BCA, o permetrina sola.

La Figura 6 representa la eficacia contra moscas del establo en ratas con una formulación que comprende permetrina sola o fipronil/permetrina.

20 La Figura 7 representa la repelencia contra moscas del establo en ratas con una formulación que comprende permetrina sola o fipronil/permetrina.

La Figura 8 representa la repelencia contra mosca del establo en perros de una formulación que comprende fipronil y permetrina una hora después de la exposición.

25 La Figura 9 representa la eficacia contra la mosca del establo en perros de una formulación que comprende fipronil y permetrina una hora después de la exposición.

La Figura 10 representa la repelencia contra los mosquitos Culex pipiens de una formulación que comprende fipronil y permetrina una hora después de la exposición.

#### 30 DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0026] La materia aquí descrita se describirá más completamente en este documento. Sin embargo, muchas modificaciones y otras realizaciones de la materia aquí expuesta en este documento le vendrán a la mente a un experto en la materia a la que pertenece la materia aquí descrita teniendo el beneficio de las enseñanzas presentadas en la descripción anterior. Por lo tanto, debe entenderse que la materia aquí descrita no debe limitarse a las realizaciones específicas divulgadas y que pretende incluirse modificaciones y otras realizaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

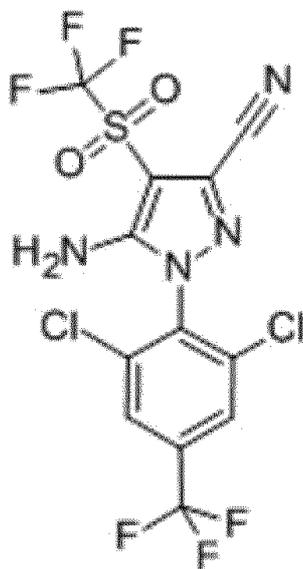
40 [0027] Es bien conocido que la formulación de un activo en una formulación spot-on o formulación de vertido es un reto. Aún más desafiante es formular con éxito dos activos diferentes en una composición, por lo que ambos activos permanecen en solución y están disponibles en las cantidades deseadas. Dado se ha demostrado aquí que la combinación tiene una repelencia mejorada inesperada contra moscas del establo, es crítico que la formulación proporcione la solubilidad requerida y la estabilidad física y química para asegurar que las concentraciones que resultan en una repelencia mejorada se mantengan incluso después de la administración de la formulación al animal.

45 [0028] En el presente documento se describe una combinación única de un sistema de disolventes para usar con la combinación de permetrina y fipronil, en el que los componentes de la formulación están presentes en intervalos específicos y relaciones particulares entre sí. Tales proporciones enumeradas no son cantidades ampliamente generalizadas, sino valores específicos de intervalos y proporciones efectivas para fipronil y permetrina. Ventajosamente, los sistemas de disolventes descritos en este documento solubilizan una alta concentración de permetrina y son compatibles con fipronil. En consecuencia, los activos permanecen en solución, no se degradan sustancialmente y están disponibles para combatir las infestaciones de plagas a concentraciones efectivas en los lugares donde pueden aparecer infestaciones. Tal como se usa en el presente documento, el término "estabilidad física" y "físicamente estable" se refiere a una propiedad de una formulación en la que no se forma una cantidad significativa de cristales de permetrina o fipronil a bajas temperaturas (incluyendo -20 °C, 4 °C y 10 °C), los principios activos permanecen en solución incluso después de la aplicación. La estabilidad física de las composiciones puede describirse en términos de formación de cristales cuando la formulación se almacena a una temperatura particular durante un período de días, semanas, meses o incluso años. El sistema de disolventes también proporciona el perfil de seguridad requerido para los usos previstos.

60 [0029] Las formulaciones que contienen permetrina y un principio activo adicional a menudo sufren de inestabilidad física. La permetrina, especialmente en altas concentraciones superiores al 20% (p/p), tiende a formar cristales en la formulación. Cuando se agrega un segundo activo a la formulación, los problemas de inestabilidad física pueden aumentar exponencialmente, ya que las propiedades físicas y los requisitos para la formulación de un ingrediente adicional también deben considerarse. El segundo activo descrito en el presente documento es fipronil. Sin

embargo, cuando se combina fipronil con N-metilpirrolidona (NMP), que es un disolvente efectivo para altas concentraciones de permetrina, se observan niveles significativos de oxidación de fipronil a fipronil sulfona.

[0030] La fipronil sulfona es también un metabolito principal in vivo de fipronil. Tiene la siguiente estructura:



El Fipronil utilizado para preparar las formulaciones puede contener fipronil sulfona en el momento de la formulación. En otras palabras, es posible que los grados útiles de fipronil tengan alguna cantidad de fipronil sulfona ya presente como un subproducto de su preparación. En una realización, el fipronil tiene por debajo de aproximadamente 3,5% de fipronil sulfona en el momento de la formulación con NMP. Algunos grados de fipronil pueden tener niveles más bajos de fipronil sulfona, incluso 0%. Sin embargo, una vez que el fipronil se pone en contacto con NMP, se cree que la fipronil sulfona puede continuar formándose en solución. Además, es significativamente más costoso usar fipronil que está completamente libre de fipronil sulfona. Sin embargo, la formulación descrita en el presente documento minimiza ventajosamente o ralentiza sustancialmente la formación adicional de fipronil sulfona en comparación con las formulaciones con otros disolventes comunes usados en composiciones tópicas, sin importar cuánto esté presente en el momento de la formulación.

[0031] El sistema de disolventes descrito en el presente documento se diseñó después del hallazgo de que el fipronil es susceptible de la formación de fipronil sulfona en presencia de NMP. Si bien no está vinculado a ninguna teoría en particular, se cree que los peróxidos presentes en NMP pueden facilitar la formación de fipronil sulfona. Además, se sabe que la NMP puede generar peróxidos en presencia de oxígeno (ver Drago y Riley, J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 215-218; Reynolds et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 2012, 101 (2), págs. 761-776). Por lo tanto, se ha descubierto que NMP, aunque es un disolvente útil, presenta obstáculos técnicos cuando se usa como disolvente para fipronil en una formulación tópica concentrada, tal como una formulación "spot-on". La oxidación de fipronil en NMP debe abordarse, ya que la NMP es un disolvente eficaz para la permetrina a los niveles de concentración presentes en las formulaciones descritas en este documento. Sin embargo, se observó inesperadamente que la cantidad requerida de NMP en las formulaciones de la invención daba como resultado la oxidación de fipronil a fipronil sulfona a niveles que eran más altos que los deseados.

[0032] La N-metilpirrolidona (NMP) es un compuesto químico con una estructura de lactama de 5 miembros. Es un líquido de claro a ligeramente amarillo soluble en agua y disolventes orgánicos convencionales. Es un disolvente aprótico polar y una base muy débil. Otros nombres para este compuesto son: 1-metil-2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidinona y m-pirrol, y PHARMASOLVE®. A pesar de su utilidad, su uso para la aplicación tópica puede plantear problemas para el formulador experto. En algunos casos, NMP puede causar irritación de la piel, enrojecimiento o dermatitis. Por consiguiente, aunque es aceptable en formulaciones tópicas, se prefiere que el nivel sea lo más bajo posible.

[0033] La oxidación del fipronil a fipronil sulfona se observó a niveles más altos que los niveles deseados cuando NMP se diluyó con disolventes tradicionales utilizados en combinación con fipronil en formulaciones tópicas, tales como dietilenglicol monoetil éter (Transcutol® o DGME). El dietilenglicol monoetil éter se usa comúnmente en muchas formulaciones tópicas y se ha encontrado que es un disolvente muy eficaz para usar en la formulación de

5 formulaciones tópicas de fipronil. Cuando se usan DGME y otros diluyentes en combinación con NMP, la cantidad de NMP puede reducirse siempre que las propiedades físicas necesarias de la composición permanezcan inalteradas. Sin embargo, se ha encontrado que cuando la NMP se combina con codisolventes normalmente utilizados con fipronil, tal como DGME, el fipronil se oxida a su sulfona a velocidades superiores a las deseadas. En consecuencia, para minimizar la formación de fipronil sulfona, se requirió el uso de un antioxidante a aproximadamente 10 veces el nivel de antioxidante que es efectivo en las formulaciones descritas en este documento.

10 [0034] Se ha encontrado sorprendentemente que un sistema de disolventes que contiene NMP en combinación con un aceite neutro, incluyendo Miglyol® 812 (triglicérido caprílico/cáprico), da como resultado una formación de sulfona significativamente menor en comparación con otros disolventes usados típicamente en formulaciones tópicas de fipronil. Los aceites neutros son conocidos en la técnica. Son líquidos de claros a incoloros de olor y sabor neutros. En la presente invención, los aceites neutros son triglicéridos de ácidos grasos vegetales fraccionados con longitudes de cadena de C<sub>8</sub> a C<sub>10</sub>.

15 [0035] Los aceites neutros de tipo MIGLYOL® son ésteres claros, ligeramente amarillentos, de ácidos grasos caprílicos y cápricos derivados de aceite de coco y semillas de palma saturados y glicerina o propilenglicol. Dos productos disponibles en el mercado se conocen como MIGLYOL® 810 y MIGLYOL®812. Otro aceite neutro útil es un triglicérido de ácidos grasos vegetales fraccionados con longitudes de cadena de C<sub>8</sub> y C<sub>10</sub> combinado con ácido linoleico (aproximadamente 4-5%). Un producto disponible comercialmente se conoce como MIGLYOL® 818. Otro aceite neutro útil es un éster de glicerina de ácidos grasos vegetales fraccionados con longitudes de cadena de C<sub>8</sub> y C<sub>10</sub> combinado con ácido succínico. Un producto disponible comercialmente se conoce como MIGLYOL® 829. Como se describe completamente en este documento, el requisito del diluyente es que no introduzca sustancialmente especies de peróxido adicionales en el sistema NMP/codisolvente. En consecuencia, la formación de fipronil sulfona se mitiga y pueden usarse niveles sustancialmente más bajos de antioxidantes para producir estabilidad a largo plazo de la formulación de combinación de permetrina y fipronil.

20 [0036] Las composiciones de fipronil/permetrina descritas en este documento que contienen NMP en combinación con los aceites neutros descritos anteriormente tendrán un crecimiento significativamente menor de fipronil sulfona en comparación con las composiciones de fipronil/permetrina que usan un sistema diferente de NMP/codisolvente. Es útil que las presentes composiciones inhiban la formación de fipronil sulfona de manera que el nivel de fipronil sulfona presente en aproximadamente 3 meses después de que la formulación no haya aumentado en más de aproximadamente 50% de la fipronil sulfona original presente en el momento de la formulación, por ejemplo, la cantidad presente en la materia prima de fipronil puro, medida por el % de área del pico de fipronil sulfona en relación con el pico de fipronil mediante HPLC. En una realización, el sistema de disolventes de la invención inhibe la formación de fipronil sulfona en un grado que a los tres meses después de la formulación, la fipronil sulfona no ha aumentado en más de aproximadamente el 45% de la fipronil sulfona original presente en el momento de la formulación; o la fipronil sulfona no ha aumentado en más del 40% de la fipronil sulfona original presente en el momento de la formulación; o la fipronil sulfona no ha aumentado en más de aproximadamente el 35% de la fipronil sulfona original presente en el momento de la formulación; o la fipronil sulfona no ha aumentado en más de aproximadamente el 30% de la fipronil sulfona original presente en el momento de la formulación; o la fipronil sulfona no ha aumentado en más de aproximadamente el 25% de la fipronil sulfona original presente en el momento de la formulación. En otra realización, a los tres meses después de la formulación, la fipronil sulfona no ha aumentado en más de aproximadamente un 20% de la fipronil sulfona original presente en el momento de la formulación; o la fipronil sulfona no ha aumentado en más de aproximadamente el 15% de la fipronil sulfona original presente en el momento de la formulación. En otra realización, a los tres meses después de la formulación, la fipronil sulfona no ha aumentado en más de aproximadamente el 10% de la fipronil sulfona original presente en el momento de la formulación.

25 [0037] El propósito del antioxidante en las composiciones es en gran parte para combatir cualquier peróxido que se encuentra en NMP. Se ha encontrado que cuando se selecciona cuidadosamente un diluyente para limitar la introducción adicional de especies oxidativas dañinas, tales como especies de peróxido, en la composición, la cantidad de antioxidante puede mantenerse preferiblemente en niveles GRAS (generalmente reconocido como seguros) o sustancialmente más bajos. En algunas realizaciones, una cantidad efectiva de antioxidante no es más de aproximadamente 0,25% (p/p). En otra realización, el antioxidante está presente a una concentración de no más de aproximadamente: 0,2% (p/p); 0,19% (p/p); 0,18% (p/p); 0,17% (p/p); 0,16% (p/p); 0,15% (p/p); 0,14% (p/p); 0,13% (p/p); 0,12% (p/p) o 0,11% (p/p). En otra realización, el antioxidante está presente a una concentración de no más de aproximadamente 0,1% (p/p).

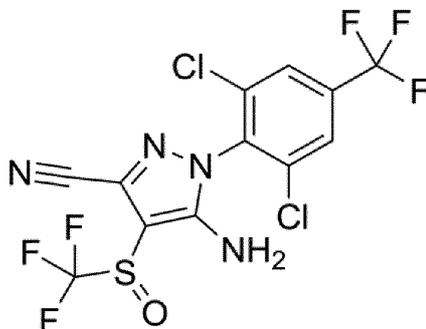
30 [0038] Otro problema con formulaciones tópicas concentradas es que cualquier cantidad de cristales en la formulación puede conducir a una concentración de agente o agentes activos en el material precipitado que es demasiado alta para uso tópico seguro en un punto de aplicación. Además, dado que la precipitación elimina eficazmente el agente o agentes activos de la solución, la concentración del agente o agentes activos que queda en la solución puede ser demasiado baja y, por lo tanto, no proporciona la eficacia descrita en el presente documento. Además, una vez que los cristales comienzan a formarse, se comportan como semillas para una mayor

formación de cristales. Este proceso da como resultado un aumento de la precipitación de componentes fuera del sistema de disolventes y efectos nocivos sobre la concentración de agente o agentes activos en la formulación.

[0039] Es evidente que si uno o ambos de los agentes activos forman cristales o de otra manera precipitan de la solución ya sea antes o después de la aplicación, se alterarían las cantidades relativas de los agentes activos. En consecuencia, se esperaría que las cantidades de agentes activos se desviarán de las cantidades requeridas para una actividad repelente mejorada. Por lo tanto, la propiedad de las presentes composiciones mediante la cual cada agente activo permanece en solución incluso después de la aplicación en el animal también contribuye a la actividad mejorada contra las moscas de establo observadas. Tal como se informó en el documento WO2007/143298, es difícil formar una solución de permetrina de alta concentración. Sin embargo, las presentes composiciones contienen aproximadamente 30% (p/p) de permetrina a la concentración más baja, y en algunas realizaciones, contienen de 40 a 45% (p/p). La dificultad de formular con éxito la permetrina en estas concentraciones es exponencialmente mayor cuando se formula un segundo agente activo diferente. Esto es especialmente cierto si los agentes activos son de diferentes propiedades físicas. Sorprendentemente, se ha demostrado que las composiciones descritas en el presente documento presentan una sorprendente repelencia mejorada y una excelente eficacia insecticida contra moscas del establo cuando se aplican a un área localizada en un animal. Por lo tanto, se esperaría que la repelencia mejorada observada sea el resultado de la concentración de cada agente activo a medida que la composición se extiende sobre el pelaje y la piel del animal. La repelencia mejorada inesperada no se limitaría a los puntos donde la composición se aplica directamente al animal, y esto es importante para el control efectivo de moscas del establo y otros ectoparásitos, ya que estos ectoparásitos se alimentarán en diferentes lugares del animal. Las formulaciones descritas en el presente documento proporcionan cantidades eficaces de los agentes activos de las composiciones incluso cuando la composición se transloca sobre el animal.

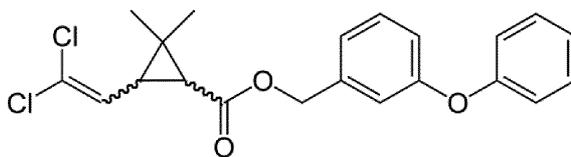
[0040] Aunque muchos sistemas de disolventes están disponibles, un formulador experto no puede predecir qué sistema funcionará de manera eficaz para una combinación determinada de principios activos. Sin embargo, el sistema de disolventes aquí descrito resuelve los problemas de formulación de fipronil y permetrina juntos en cantidades efectivas que resultan en una sorprendente repelencia mejorada contra ciertas moscas parasitarias, incluidas las moscas del establo, en donde se mantienen las concentraciones efectivas de fipronil y permetrina que dan lugar a una repelencia mejorada.

[0041] El fipronil (5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometilsulfinilpirazol) es un insecticida de 1-N-arilpirazol. Tiene la siguiente estructura:



Es miembro de una clase de productos químicos que son bien conocidos en la técnica, así como también procedimientos para su uso en el control de parásitos, incluyendo plagas de insectos, tales como pulgas, moscas de los establos, moscas de los cuernos o mosquitos, y plagas de ácaros, tales como garrapatas, ácaros y piojos, en mamíferos, tales como ganado domesticado o animales de compañía o aves, ya sea solos o en combinación con otros pesticidas, tales como los reguladores del crecimiento de insectos. Ver, por ejemplo, EP-A-295,217, EP 295 177, EP-A-840-686, EP-A-352,944, WO 00/35844, WO 98/39972, las patentes de Estados Unidos Nos. 5.122.530 5.236.938, 5.232.940, 5.576.429 5.814.652, 5.567.429, 6.090.751 y 6.096.329. Los compuestos de las familias definidas en estas patentes son extremadamente activos. El fipronil es particularmente efectivo, pero no exclusivamente efectivo, contra pulgas y garrapatas. Sin embargo, no se sabe que el fipronil tenga actividad repelente contra los ectoparásitos.

[0042] La permetrina es un miembro de los piretroides. Tiene la siguiente estructura:



Los piretroides son una clase de insecticidas derivados sintéticamente. Estos compuestos son particularmente efectivos contra el mosquito (*Culex* spp.) que transmite el virus del Nilo Occidental. Los piretroides están estructuralmente relacionados con piretrinas naturales, piretrina I y piretrina II. Los piretroides sintéticos incluyen permetrina (Patente de los Estados Unidos Núm. 4.113.968), resmetrina y sumitrina (Patentes de los Estados Unidos Nos. 3.934.023 y 2.348.930). La permetrina es conocida por su eficacia repelente contra varios artrópodos.

[0043] Las combinaciones de fipronil y piretroides, tales como permetrina, son conocidas (en particular, los materiales suministrados por Registro de EPA disponible de la base de datos PDMS, el nombre del suministrador: Virbac AH, Inc.) El producto vendido por el nombre comercial EFFITIX® fue aprobado en los Estados Unidos el 18 de noviembre de 2011. La hoja de datos de seguridad del material (MSDS) del producto indica que contiene fipronil, permetrina y dietilenglicol monoetil éter. WO 2001/065941 A1 y EP 1013170 A1 proponen la combinación de un N-arilpirazol y un piretroide en aplicaciones contra plagas de plantas. El documento JP 11049618 A2 utiliza mezclas similares para evitar daños por alimentación en construcciones de madera. El documento WO 95/22902 A1 usa dichas mezclas para el control directo de termitas. El documento GB2396557 A1 enseña que el tratamiento de ectoparásitos con mezclas de N-arilpirazoles y piretroides (si es apropiado también con la adición de sinergistas, tales como MGK264 o butóxido de piperonilo) es posible cuando se usan formulaciones concentradas en polvo.

[0044] Sin embargo, a fin de que los agentes activos funcionen, es crítico para emplear un sistema de disolventes que proporcione la solubilidad y la estabilidad química y física necesarias para garantizar que las concentraciones eficaces responsables de la eficacia repelente mejorada permanezcan en disolución después de la administración y hasta que los agentes activos cubran al animal de manera efectiva o alcancen un lugar de infestación. No se ha descrito sobre componentes de formulación necesarios para formular con éxito el fipronil y la permetrina en combinación donde la permetrina está presente a altas concentraciones en una formulación "spot-on" o de vertido que mantenga las concentraciones en una variedad de condiciones que resultan en una mayor repelencia contra ciertos ectoparásitos que incluyen, pero sin limitación, moscas del establo. Incluso los formuladores expertos no pueden predecir con certeza razonable qué combinaciones y disolventes finalmente funcionarán juntos.

[0045] En una realización, la presente materia se dirige a una formulación que comprende permetrina en una concentración de 30% p/p a 55% p/p; fipronil en una concentración de 2% p/p a 15% p/p; y a) uno o más aceites neutros y b) N-metil pirrolidona (NMP), en la que a) uno o más aceites neutros y b) NMP están presentes en una relación peso:peso de 1:2,0 a 1:3,5, de aceite o aceites neutros a NMP, en la que el aceite o aceites neutros es un triglicérido de ácidos grasos vegetales fraccionados con longitudes de cadena de C<sub>8</sub> a C<sub>10</sub>. En esta realización, si está presente un antioxidante, puede estar presente en una concentración de no más de aproximadamente 0,25% (p/p).

[0046] En otra realización, la invención proporciona una formulación que comprende la permetrina en una concentración de 40% p/p a 55% p/p; fipronil en una concentración de 5% p/p a 15% p/p; y a) uno o más aceites neutros y b) NMP, en la que a) uno o más aceites neutros y b) NMP están presentes en una relación peso:peso de 1:2,0 a 1:3,5, de aceite o aceites neutros a NMP. En esta realización, si está presente un antioxidante, puede estar presente en una concentración de no más de aproximadamente 0,25% (p/p).

[0047] En todavía otra realización, la invención proporciona una formulación que comprende la permetrina en una concentración de 40% p/p a 55% p/p; fipronil en una concentración de 5% p/p a 15% p/p; y a) uno o más aceites neutros y b) NMP, en la que a) uno o más aceites neutros y b) NMP están presentes en una relación de 1:2,5 a 1:3,5, de aceite o aceites neutros a NMP. En esta realización, si está presente un antioxidante, puede estar presente en una concentración de no más de aproximadamente 0,25% (p/p).

[0048] En otra realización, la invención proporciona una formulación que comprende la permetrina en una concentración de 40% p/p a 50% p/p; fipronil en una concentración de 5% p/p a 10% p/p; y a) uno o más aceites neutros y b) NMP, en la que a) uno o más aceites neutros y b) NMP están presentes en una relación de 1:2,5 a 1:3,0, de aceite o aceites neutros a NMP. En esta realización, si está presente un antioxidante, puede estar presente en una concentración de no más de aproximadamente 0,25% (p/p).

[0049] En una realización de la invención, el nivel de fipronil sulfona en las composiciones descritas en el presente documento es inferior a aproximadamente 6% en área con relación al área del pico de fipronil medido por cromatografía líquida de alta presión (HPLC) a aproximadamente tres meses después de la formulación. En otras realizaciones, los niveles de fipronil sulfona estarán por debajo de aproximadamente 5% a aproximadamente tres

meses después de la formulación o por debajo de aproximadamente 4% a aproximadamente tres meses después de la formulación. En otras realizaciones, los niveles de fipronil sulfona estarán por debajo de aproximadamente el 3,5% a aproximadamente tres meses después de que se prepare la formulación. En otra realización, el nivel de fipronil sulfona estará por debajo de aproximadamente 3,2% a aproximadamente tres meses después de la formulación, por debajo de aproximadamente 3,1% a aproximadamente tres meses después de la formulación, por debajo de aproximadamente 3,0% a aproximadamente tres meses después de la formulación, por debajo de aproximadamente 2,9% a aproximadamente tres meses después de la formulación o por debajo de aproximadamente el 2,8% a aproximadamente tres meses después de la formulación. En otras realizaciones, los niveles de fipronil sulfona estarán por debajo de aproximadamente el 2,7% a aproximadamente tres meses después de la formulación, por debajo de aproximadamente el 2,6% a aproximadamente tres meses después de la formulación, o por debajo de aproximadamente el 2,5% a aproximadamente tres meses después de la formulación. En otras realizaciones, los niveles de fipronil sulfona estarán por debajo de aproximadamente el 2,4% a aproximadamente tres meses después de la formulación, por debajo de aproximadamente el 2,3% a aproximadamente tres meses después de la formulación, por debajo de aproximadamente el 2,2% a aproximadamente tres meses después de la formulación. En otra realización, los niveles de fipronil sulfona estarán por debajo de aproximadamente 2,1% a aproximadamente tres meses después de la formulación o por debajo de aproximadamente 2,0% a aproximadamente tres meses de formulación. Tal como se usa en el presente documento, "aproximadamente tres meses después de la formulación" significa un período de 10 semanas a 14 semanas desde el momento en que el fipronil se pone en contacto con otros componentes en la formulación. Típicamente, es el tiempo desde el contacto del fipronil con NMP. El nivel de fipronil sulfona se determina por HPLC en relación con el área del pico de fipronil en la muestra.

[0050] Es la relación de uno o más aceites neutros con respecto a NMP lo que proporciona la estabilidad única de los dos principios activos, permetrina y fipronil en las presentes formulaciones, particularmente dado que se seleccionará el aceite o aceites neutros con el fin de no introducir cantidades significativas de especies de peróxido. A diferencia de las distintas formulaciones conocidas en la técnica para diferentes agentes activos, las formulaciones descritas en el presente documento son capaces de solubilizar permetrina e inhibir o prevenir su cristalización, al tiempo que se limita la formación de fipronil sulfona en solución. En consecuencia, ambos principios activos están disponibles en las concentraciones deseadas, que se muestran en este documento con una eficacia mejorada inesperada contra moscas del establo.

[0051] Una concentración útil de fipronil en las composiciones es de 2% (p/p) a 15% (p/p). En una realización, el fipronil está presente en una concentración de 3% (p/p) a 10% (p/p). En otra realización, el fipronil está presente en una concentración de 4% (p/p) a 8% (p/p). En otra realización, el fipronil está presente a una concentración de aproximadamente 6% (p/p).

[0052] Una concentración útil de permetrina en las composiciones de la invención es de 35% (p/p) al 50% (p/p). En una realización, la permetrina está presente en una concentración de 40% (p/p) a 48% (p/p). En otra realización, la permetrina está presente en una concentración del 42% (p/p) al 47% (p/p). En otra realización, la permetrina está presente a una concentración de aproximadamente el 45% (p/p).

[0053] En algunas realizaciones, la invención proporciona la siguiente formulación: fipronil aproximadamente 6% (p/p); permetrina aproximadamente 45% (p/p); NMP aproximadamente 35% (p/p); MIGLYOL® 812 en una cantidad suficiente para completar la formulación (CS) aproximadamente 10-15% (p/p) y aproximadamente 0,1% (p/p) de BHT. En algunas realizaciones, la cantidad de MIGLYOL® en la formulación será de aproximadamente el 12% (p/p), aproximadamente el 13% (p/p) o aproximadamente el 14% (p/p).

[0054] Las dosis de los principios activos pueden determinarse fácilmente por los expertos en la materia. Sin embargo, en términos generales, una dosis de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal, más típicamente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, administrada como una dosis única o en dosis divididas durante un período de 1 a 5 días pueden ser satisfactorias, pero, por supuesto, puede haber casos en los que se indiquen intervalos de dosificación más altos o más bajos y que estén dentro del alcance de este período de administración específico para una situación particular. Se entenderá que el volumen de dosificación de una formulación también se puede determinar y a continuación ajustar según se desee.

[0055] En algunas realizaciones, la composición comprende fipronil a aproximadamente 6,0% (p/p) y la permetrina a aproximadamente 45% (p/p). Esta composición también comprende la N-metil pirrolidona y el sistema de disolventes de aceites neutros descrito en este documento.

[0056] Los componentes de aceite o aceites neutros y N-metil pirrolidona se pueden cuantificar en términos de las cantidades relativas de cada uno. En algunas realizaciones, las relaciones peso:peso útiles de aceite o aceites neutros a NMP son de 1:2,0 a 1:3,5. En otras realizaciones, las relaciones incluyen de 1:2,0 a 1:3,0; y 1:2,5 a 1:3,0, de aceite o aceites neutros a NMP. En otras realizaciones, los valores de relación incluyen: 1:2, 1:2,1, 1:2,2, 1:2,4, 1:2,5, 1:2,6, 1:2,7, 1:2,8, 1:2,9, 1:3,0, 1:3,1, 1:3,2, 1:3,3, 1:3,4 y 1:3,5, de aceite o aceites neutros a NMP. En otras realizaciones, las relaciones incluyen de 1:2,2 a 1:2,4, de aceite o aceites neutros a NMP. En otra realización, la

relación es de 1:2,3 a 1:3,0, de aceite o aceites neutros a NMP. Estas proporciones son cantidades relativas, pero se basan adecuadamente en una cantidad útil de aceite o aceites neutros o NMP.

5 [0057] Las concentraciones útiles de NMP en las composiciones son de 25% (p/p) al 44% (p/p). En una realización, la concentración de NMP es del 28% (p/p) al 42% (p/p) o del 31% (p/p) al 39% (p/p). En otras realizaciones, la concentración de NMP es del 33% (p/p) a aproximadamente el 37% (p/p). En otra realización, la NMP está presente a una concentración de aproximadamente el 35% (p/p). A partir del nivel de NMP presente o previsto, se puede calcular una cantidad correspondiente de diluyente.

10 [0058] Las composiciones contienen una cantidad de aceite neutro que minimiza la formación de fipronil sulfona en la formulación que comprende fipronil y NMP. La cantidad de aceite neutro utilizada en las formulaciones puede variar ligeramente, ya que se utiliza en una cantidad para completar la formulación (CS). Las concentraciones útiles de aceite o aceites neutros en las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, de 11% (p/p) a 18% (p/p). En algunas realizaciones, las concentraciones de aceite o aceites neutros incluyen de 12% (p/p) a 17% (p/p) y de 13% (p/p) a 16% (p/p). En otras realizaciones, el aceite o aceites neutros están presentes en una concentración de 12% (p/p) a 14% (p/p), de aproximadamente 13% (p/p) a aproximadamente 15% (p/p). En otra realización, el aceite neutro está presente a una concentración de aproximadamente el 14% (p/p).

20 [0059] Cuando está presente en las realizaciones preferidas, un antioxidante es beneficiosamente presente en una concentración de no más de aproximadamente 0,25% (p/p), aunque se podrían añadir concentraciones más altas. En algunas realizaciones, la concentración no es mayor que aproximadamente: 0,2% (p/p); 0,19% (p/p); 0,18% (p/p); 0,17% (p/p); 0,16% (p/p); 0,15% (p/p); 0,14% (p/p); 0,13% (p/p); 0,12% (p/p) o 0,11% (p/p). En otra realización, si está presente, el antioxidante está presente a una concentración de no más de aproximadamente 0,1% (p/p). Los antioxidantes inorgánicos adecuados son, por ejemplo, los sulfitos y bisulfitos, en particular el bisulfito de sodio. En una realización, el antioxidante es un antioxidante fenólico, tal como anisol, hidroxitolueno butilado e hidroxianisol butilado, y sus mezclas entre sí. En otras realizaciones, los agentes antioxidantes son los convencionales en la técnica e incluyen, por ejemplo, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, galato de propilo, tiosulfato de sodio o una mezcla de no más de dos de ellos. Cuando se usa en formulaciones que contienen NMP y un diluyente que no agrega significativamente especies de peróxido a la formulación, la cantidad de antioxidante puede mantenerse beneficiosamente sustancialmente por debajo de la cantidad requerida en formulaciones que no contienen los sistemas de disolventes beneficiosos de la invención.

35 [0060] En todas las realizaciones, se pueden usar otros disolventes y/o diluyentes en las formulaciones de la invención. En una realización, las alquilamidas de cadena larga también pueden usarse siempre que proporcionen la solubilidad necesaria y la estabilidad física y química para mantener las concentraciones deseadas de fipronil y permetrina antes y después de la aplicación. Estas incluyen sistemas que emplean glicerol formal, decanamidas y octanamidas, tales como N, N-dimetildecanamida (DMDA). El glicerol formal es una mezcla de 5-hidroxi-1,3-dioxano y 4-hidroximetil-1,3-dioxolano (60:40). En una realización, el glicerol formal que se agrega a una formulación de la invención es glicerol formal estabilizado. El glicerol formal estabilizado contiene típicamente 0,02% de EDTA disódico, 0,02% de galato de N-propilo y 0,01% de ácido tiopropiónico. Sin embargo, en ciertas realizaciones para aplicaciones tópicas, las composiciones incluirán aceites neutros como diluyente.

#### Agentes activos adicionales

45 [0061] En una realización, la invención proporciona composiciones tópicas que comprenden fipronil y permetrina en combinación con uno o más agentes activos adicionales. En algunas realizaciones, los agentes activos adicionales combinados con fipronil y permetrina pueden incluir, pero no se limitan a, acaricidas, antihelmínticos, insecticidas y otros parasiticidas de diversas clases presentadas en el presente documento.

50 [0062] En otra realización, las composiciones tópicas pueden también incluir agentes terapéuticos veterinarios. Los agentes farmacéuticos veterinarios que pueden incluirse en las composiciones de la invención son bien 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 acarbosa, maleato de acepromazina, acetaminofeno, acetazolamida, acetazolamida sodio, ácido acético, ácido acetohidroxámico, acetilcisteína, acitretina, aciclovir, albendazol, sulfato de albuterol, alfentanilo, alopurinol, alprazolam, altrenogest, amantadina, sulfato de amikacina, ácido aminocaproico, hidrogenosulfato de aminopentamida, aminofilina/teofilina, amiodarona, amitraz, amitriptilina, 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, antiácidos (orales), antídoto, apomorfina, sulfato de apramicina, ácido ascórbico, asparaginasa, aspirina, atenolol, atipamezol, besilato de atracurio, atropina, auranofina, aurotioglucosa, azaperona, azatioprina, azitromicina, baclofeno, barbitúricos, benazeprilo, betametasona, cloruro de betanecol, bisacodilo, subsalicilato de bismuto, sulfato de bleomicina, undecilenato de boldenona, bromuros, mesilato de bromocriptina, budenosida, buprenorfina, buspirona, busulfano, tartrato de butorfanol, cabergolina, calcitonina de salmón, calcitrol, sales de calcio, captopril, 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, ceftiaxona sódica, cefalexina, cefalosporinas, cefapirina, carbón (activado),  
 clorambucilo, cloranfenicol, clordiazepóxido, clordiazepóxido +/-bromuro de clidinio, clorotiazida, maleato de  
 clorfeniramina, clorpromazina, clorpropamida, clortetraciclina, gonadotropina coriónica (HCG), cromo, cimetidina,  
 5 ciprofloxacina, cisaprida, cisplatino, sales de citrato, claritromicina, fumarato de clemastina, clembuterol,  
 clindamicina, clofazimina, clomipramina, clonazepam, clonidina, cloprostenol sódico, clorazepato dipotásico,  
 clorsulon, cloxacilina, fosfato de codeína, colchicina, corticotropina (ACTH), cosintropina, ciclofosfamida,  
 ciclosporina, ciproheptadina, citarabina, dacarbazina, dactinomomicina/actinomicina D, dalteparina sódica, danazol,  
 10 dantroleno sódico, dapsona, decoquinato, mesilato de deferoxamina, deracoxib, acetato de deslorelina, acetato de  
 desmopresina, pivalato de desoxicorticosterona, detomidina, dexametasona, dexpanthenol, dexrazoxano, dextrano,  
 diazepam, diazóxido (oral), diclorfenamida, diclorvos, diclofenac sódico, dicloxacilina, citrato de dietilcarbamazina,  
 dietilestilbestrol (DES), difloxacina, digoxina, dihidrotaquisterol (DHT), diltiazem, dimenhidrinato, dimercaprol/BAL,  
 15 sulfóxido de dimetilo, trometamina de dinoprost, difenilhidramina, fosfato de disopiramida, dobutamina,  
 docusato/DSS, mesilato de dolasetron, domperidona, dopamina, doramectina, doxapram, doxepina, doxorubicina,  
 doxiciclina, edetato de calcio disódico, EDTA cálcico, cloruro de edrofonio, enalapril/enalaprilato, enoxaparina  
 sódica, enrofloxacin, sulfato de efedrina, epinefrina, epoetina/eritropoyetina, eprinomectina, epsiprantel,  
 eritromicina, esmolol, cipionato de estradiol, ácido etacrínico/etacrinato sódico, etanol (alcohol), etidronato sódico,  
 20 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, sulfato de gentamicina, glimepirida, glipizida, glucagón, agentes de glucocorticoides,  
 glucosamina/sulfato de condroitina, glutamina, gliburida, glicerina (oral), glicopirrolato, gonadorelina, griseofulvina,  
 25 guaifenesina, halotano, hemoglobina glutamer-200 (Oxyglobin®), heparina, hetastarch, hialuronato sódico,  
 hidrazalina, hidrocortotiazida, bitartrato de hidrocodona, hidrocortisona, hidromorfona, hidroxiaurea, hidroxizina,  
 ifosfamida, imidacloprid, dipropinato de imidocarb, impenem-cilastatina sódica, imipramina, lactato de inaminona,  
 30 insulina, interferón alfa-2a (recombinante humano), yoduro (sodio/potasio), ipecac (jarabe), ipodato sódico, dextrano  
 de hierro, isoflurano, isoproterenol, isotretinoína, isoxsuprina, itraconazol, ivermectina, caolín/pectina, ketamina,  
 ketoconazol, ketoprofeno, trometamina de ketorolac, lactulosa, leuprolida, levamisol, levetiracetam, levotiroxina  
 sódica, lidocaína, lincomicina, liotironina sódica, lisinopril, lomustina (CCNU), lufenuron, lisina, magnesio, manitol,  
 35 marbofloxacina, mecloretamina, meclizina, ácido meclofenámico, medetomidina, triglicéridos de cadena media,  
 acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melarsomina, la melatonina, meloxicam, melfalan,  
 meperidina, mercaptopurina, meropenem, metformina, metadona, metazolamida, mandelato/hipurato de  
 metenamina, metimazol, metionina, metocarbamol, metohexital sódico, metotrexato, metoxiflurano, azul de metileno,  
 metilfenidato, metilprednisolona, metoclopramida, metoprolol, metronidaxol, mexiletina, mibolerlona, midazolam,  
 40 milbemicina oxima, aceite mineral, minociclina, misoprostol, mitotano, mitoxantrona, tartrato de morantel, sulfato de  
 morfina, moxidecina, naloxona, 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, omeprazol,  
 45 ondansetron, antiarrítmicos opiáceos, orbifloxacina, oxacilina sódica, oxazepam, oxfendazol, cloruro de oxibutinina,  
 oximorfona, oxitretetraciclina, oxitocina, pamidronato disódico, pancreolipasa, bromuro de pancuronio, sulfato de  
 paromomicina, parozetina, pencilamina, penicilinas de información general, penicilina G, penicilina V potásica,  
 pentazocina, pentobarbital sódico, pentosano polisulfato sódico, pentoxifilina, mesilato de pergolida, fenobarbital,  
 fenoxibenzamina, fenilbutazona, fenilefrina, fenilpropanolamina, fenitoína sódica, feromonas, fosfato parenteral,  
 fitonadiona/vitamina K-1, pimobendan, piperazina, pirlimicina, piroxicam, glicosaminoglicano polisulfatado, ponazuril,  
 50 cloruro de potasio, cloruro de pralidoxima, prazicuantel, prazosina, prednisolona/prednisona, primidona,  
 procainamida, procarbazona, proclorperazina, bromuro de propantelina, inyección de *Propionibacterium acnes*,  
 propofol, propranolol, sulfato de protamina, pseudofedrina, muciloide hidrófilo de psilio, pamoato de pirantel,  
 bromuro de piridostigmina, maleato de pirlamina, pirimetamina, quinacrina, quinidina, ranitidina, rifampicina, s-  
 adenosil-metionina (SAMe), laxante salino/hiperosmótico, selamectina, selegilina/1-deprenilo, sertralina, sevelamer,  
 55 sevoflurano, silimarina/cardo mariano, bicarbonato sódico, poliestireno sulfonato sódico, estibogluconato sódico,  
 sulfato sódico, tiosulfato sódico, somatotropina, sotalol, espectinomomicina, espirolactona, estanozolol,  
 estreptocinasa, estreptozocina, succimero, cloruro de succinilcolina, sucralfato, citrato de sufentanilo,  
 sulfaclorpiridazina sódica, sulfadiazina/trimetoprim, sulfametoxazol/trimetoprim, sulfadimentoxina,  
 sulfadimetoxina/ormetoprim, sulfasalazina, taurina, tepoxalina, terbinaflina, sulfato de terbutalina, testosterona,  
 60 tetraciclina, tiabendazol, tiacetarsamida sódica, tiamina, tioguanina, tiopental sódico, tiotepa, tiotropina, tiamulina,  
 ticarcilina disódica, tiletamina/zolazepam, tilmicosina, tiopronina, sulfato de tobramicina, tocinida, tolazolina, ácido  
 telfenámico, topiramato, tramadol, triamcinolona acetónido, trientina, tirofina, tartrato de trimepraxina con  
 prednisolona, tripelennamina, tilosina, urdosiol, ácido valproico, vanadio, vancomicina, vasopresina, bromuro de  
 vecuronio, verapamilo, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vitamina E/selenio, warfarina sódica, xilazina,  
 yohimbina, zafirlukast, zidovudina (AZT), acetato de cinc/sulfato de cinc, zonisamida y mezclas de los mismos.

[0063] En una realización de la invención, compuestos de arilpirazol adicionales, tales como fenilpirazoles, pueden  
 incluirse en las composiciones tópicas de la invención. Los arilpirazoles son conocidos en la técnica y son  
 adecuados para la combinación con los compuestos de isoxazolina en las composiciones masticables blandas de la  
 invención. Los ejemplos de tales compuestos de arilpirazol incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las

Patentes de los Estados Unidos Nos. 6.001.384; 6.010.710; 6.083.519; 6.096.329; 6.174.540; 6.685.954, 6.998.131 y 7.759.381.

5 [0064] En otra realización de la invención, una o más lactonas o lactamas macrocíclicos, que actúan como un acaricida, un agente antihelmíntico y/o un insecticida, pueden incluirse en las composiciones de la invención. Para evitar dudas, el término "lactona macrocíclica", tal como se usa en el presente documento, incluye compuestos de avermectina y milbemectina de origen natural y sintéticos o semisintéticos.

10 [0065] Las lactonas macrocíclicas que pueden usarse en las composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, las avermectinas producidas de forma natural (por ejemplo, incluyendo los componentes designados como A<sub>1a</sub>, A<sub>1b</sub>, A<sub>2a</sub>, A<sub>2b</sub>, B<sub>1a</sub>, B<sub>1b</sub>, B<sub>2a</sub> y B<sub>2b</sub>) y compuestos de milbemectina, avermectinas y milbemectinas semisintéticas, compuestos de monosacáridos de avermectina y compuestos de aglicona de avermectina. Los ejemplos de compuestos de lactona macrocíclica que se pueden usar en las composiciones incluyen, pero no se limitan a, abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina, ML-1,694,554 y milbemectinas que incluyen, pero no se limitan a, milbemectina, milbemectina D, milbemectina A<sub>3</sub>, milbemectina A<sub>4</sub>, oxima de milbemectina, moxidectina y nemadectina. También se incluyen los derivados 5-oxo y 5-oxima de dichas avermectinas y milbemectinas.

20 [0066] Los compuestos de lactona macrocíclicas son conocidos en la técnica y se pueden obtener fácilmente en el mercado o a través de técnicas de síntesis conocidas en el sector. Se hace referencia a la literatura técnica y comercial ampliamente disponible. Para avermectinas, ivermectina y abamectina, se puede hacer referencia, por ejemplo, al trabajo "Ivermectin and Abamectin", 1989, por M.H. Fischer y H. Mrozik, William C. Campbell, publicado por Springer Verlag., o Albers-Schonberg et al. (1981), "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. Para doramectina, se puede consultar "Veterinary Parasitology", vol. 49, N° 1, julio de 1993, 5-15. Para milbemectinas, se pueden hacer referencia, entre otros, a Davies HG et al., 1986, "Avermectins and Milbemycins", Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. et al., 1983, Synthesis of milbemycins from avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, la patente de Estados Unidos N° 4.134.973 y EP 0 677 054.

30 [0067] Las estructuras de las avermectinas y milbemectinas están estrechamente relacionadas, por ejemplo, compartiendo un anillo complejo de lactona macrocíclica de 16 miembros. Los productos naturales de avermectinas se describen en la patente de Estados Unidos n° 4.310.519 y los compuestos de 22,23-dihidroavermectina se describen en la patente de Estados Unidos n° 4.199.569. También se hace mención a las patentes de Estados Unidos n° 4.468.390, 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 n° 237 086, entre otras. Las milbemectinas que se producen naturalmente se describen en la patente de Estados Unidos n° 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, n° 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 las patentes de Estados Unidos n° 5.077.308, 4.859.657, 4.963.582, 4.855.317, 4.871.719, 4.874.749, 4.427.663, 4.310.519, 4.199.569, 5.055.596, 4.973.711, 4.978.677, 4.920.148 y EP 0 667 054.

45 [0068] En una realización, las composiciones tópicas de la invención comprenden una cantidad eficaz de al menos uno de abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina, milbemectina, milbemectina D, milbemectina A<sub>3</sub>, milbemectina A<sub>4</sub>, oxima de milbemectina, moxidectina o nemadectina, o una combinación de las mismas. En otra realización, las composiciones veterinarias tópicas de la invención pueden comprender una cantidad eficaz de al menos una de abamectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, doramectina o selamectina, o una combinación de las mismas. En otra realización, las composiciones tópicas de la invención pueden comprender una cantidad eficaz de al menos una de ivermectina, milbemectina, oxima de milbemectina o moxidectina, o una combinación de las mismas.

50 [0069] En otra realización de la invención, la composición tópica que comprende fipronil y permetrina puede incluir una clase de agentes activos conocidos como reguladores del crecimiento de insectos (IGR). Los compuestos que pertenecen a este grupo son bien conocidos para el experto y representan un amplio rango de diferentes clases químicas. Estos compuestos actúan todos interfiriendo con el desarrollo o crecimiento de las plagas de insectos. Los reguladores del crecimiento de insectos se describen, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos Nos. 3.748.356, 3.818.047, 4.225.598, 4.798.837, 4.751.225, EP 0 179 022 o UK 2 140 010, así como las patentes de Estados Unidos Nos. 6.096.329 y 6.685.954.

60 [0070] En una realización, las composiciones de la invención pueden incluir un compuesto IGR que mimetiza la hormona juvenil o que modula los niveles de hormonas juveniles en insectos. Los ejemplos de mimetizadores de la hormona juvenil incluyen azadiractina, diofenolan, fenoxicarb, hidropreno, kinopreno, metopreno, piriproxifeno, tetrahidroazadiractina y 4-cloro-2 (2-cloro-2-metil-propil)-5-(6-yodo-3-piridilmetoxi)piridazina-3(2H)-ona.

- 5 [0071] En otra realización, las composiciones de la invención incluyen un compuesto IGR que es un inhibidor de la síntesis de quitina. Los inhibidores de la síntesis de quitina incluyen clorofluazuron, ciromazina, diflubenzuron, fluazuron, flucicloxuron, flufenoxuron, hexaflumoron, lufenuron, tebufenozida, teflubenzuron, triflumoron, 1-(2,6-difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilurea, 1-(2,6-difluoro-benzoil)-3-(2-fluoro-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilurea y 1-(2,6-difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilurea.
- 10 [0072] En algunas realizaciones, las composiciones de la invención pueden incluir uno o más agentes antinematodos incluyendo, pero no limitado a, agentes activos en los benzimidazoles, imidazotiazoles, tetrahidropirimidinas y la clase de organofosfato de compuestos. En algunas realizaciones, se pueden incluir en las composiciones bencimidazoles que incluyen, pero no se limitan a, tiabendazol, cambendazol, parbendazol, oxibendazol, mebendazol, flubendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, ciclo bendazol, febantel, tiofanato y su análogo o,o-dimetilo.
- 15 [0073] En otras realizaciones, las composiciones pueden incluir compuestos de imidazotiazol incluyendo, pero no limitado a, tetramisol, levamisol y butamisol.
- [0074] En todavía otras realizaciones, las composiciones de la invención pueden incluir agentes activos de tetrahidropirimidina, pero no limitado a, pirantel, oxantel, y morantel.
- 20 [0075] Los agentes activos de organofosfato adecuados incluyen, pero no se limitan a, cumafos, triclorfón, haloxon, naftalofos y diclorvos, heptenofos, mevinfos, monocrotofos, TEPP y tetraclorvinfos.
- 25 [0076] En otras realizaciones, las composiciones pueden incluir los compuestos antinematodos fenotiazina, piperazina como el compuesto neutro y en diversas formas de sal, dietilcarbamazina, fenoles, tales como disofenol, arsenicales, tales como arsenamida, etanolaminas, tales como befenio, closilato de tenio, y metiridina; colorantes de cianina, incluyendo cloruro de pirvinio, pamoato de pirvinio y yoduro de ditiazanina; isotiocianatos, que incluyen bitoscanato, suramina de sodio, ftalofina, y varios productos naturales, incluyendo, pero no limitado a, higromicina B,  $\alpha$ -santonina y ácido kaínico.
- 30 [0077] En otras realizaciones, las composiciones de la invención pueden incluir agentes antitremátodos. Los agentes antitremátodos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los miracils tales como miracil D y mirasan; prazicuantel, clonazepam y su derivado 3-metilo, oltipraz, lucantona, hicanona, oxamniquina, amoscanato, niridazol, nitroxinil, diversos compuestos de bisfenol conocidos en la técnica, incluyendo hexaclorofeno, bitionol, sulfóxido de bitionol y meniclofolan; diversos compuestos de salicilanilida, incluyendo tribromsalan, oxiclozanida, clioxanida, rafoxanida, brotiana, bromoxanida y closantel; triclabendazol, diamfenetida, clorsulón, hetolín y emetina.
- 35 [0078] Los compuestos anticéstodos también pueden usarse ventajosamente en las composiciones de la invención incluyendo, pero no limitados a, arecolina en diversas formas de sal, bunamidina, niclosamida, nitroscanato, paromomicina, paromomicina II, prazicuantel y epsiprantel.
- 40 [0079] En otras realizaciones, las composiciones de la presente 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-etilo, carbofenotión, clorfenvinfos, clorpirifos, crotoxfos, citioato, diazinón, diclorentión, diemtoato, dioxatión, etión, famfur, fenitrotión, fentión, fospirato, yodofenfos, malatión, naled, fosadona, fosmet, foxim, propetamfos, 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, metropreno, 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).
- 50 [0080] En otra realización, un agente antiparasitario que se puede incluir en la composición veterinaria tópica puede ser un péptido o proteína biológicamente activo, incluyendo, pero no limitado a, depsipéptidos, que actúan en la unión neuromuscular por estimulación de los receptores presinápticos que pertenecen a la familia de receptores de secretina que da lugar a la parálisis y la muerte de los parásitos. En una realización del depsipéptido, el depsipéptido es emodépsido (véase Willson et al, Parasitology, enero de 2003, 126 (Pt 1): 79-86).
- 55 [0081] En otra realización, las composiciones tópicas de la invención pueden comprender un agente activo de la clase de parasiticidas neonicotinoides. Los neonicotinoides se unen e inhiben los receptores de acetilcolina nicotínicos específicos para insectos. En una realización, el agente insecticida neonicotinoide que puede incluirse en las composiciones tópicas de la presente invención es el imidacloprid. Los agentes de esta clase se describen, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos No. 4.742.060 o en el documento EP 0 892 060. En otra realización, las composiciones de la invención pueden comprender nitenpiram, otro agente activo de la clase de pesticidas
- 60

neonicotinoides. El uso de nitenpiram para el control de las pulgas se describe en la patente de los Estados Unidos N° 5.750.548.

5 [0082] En otras ciertas realizaciones de la invención, un agente insecticida que se puede combinar con las composiciones de la invención es una semicarbazona, tal como metaflumizona.

10 [0083] En otra realización, las composiciones de la invención pueden incluir ventajosamente uno o más de otros compuestos de isoxazolina conocidos en la técnica. Estos agentes activos, que son muy efectivos contra los ectoparásitos, se describen en los documentos US 7,964,204 y WO 2007/079162; US 2010/0254960 A1, US2011/0159107, US2012/0309620, US2012/0030841, US2010/0069247, WO 2007/125984, WO 2012/086462, US 8,318,757, US 2011/0144349, US 8,053,452; US 2010/0137612, US 2010/0254959, US 2011/152081, WO 2012/089623, WO 2012/089622, US 8.119.671; US 7,947,715; WO 2102/120135, WO 2012/107533, WO 2011/157748, US 2011/0245274, US 2011/0245239, US 2012/0232026, US 2012/0077765, US 2012/0035122, US 2011/0251247, WO 2011/154433, WO 2011/154434, US 2012/0238517, US 2011/0166193, WO 2011/104088, WO 15 2011/104087, WO 2011/104089, US 2012/015946, US 2009/0143410, WO 2007/123855 A2, US 2011/0118212, US7951828 y US7662972, US 2010/0137372 A1, US 2010/0179194 A2, US 2011/0086886 A2, US 2011/0059988 A1, US 2010/0179195 A1, US 7,897,630, US 7,951,828; WO 2011/075591 y US 2011/0152312, y US 7.662.972.

20 [0084] En otra realización de la invención, el ácido nodulispórico y sus derivados se pueden añadir a las composiciones de la invención. Estos compuestos se usan para tratar o prevenir infecciones en humanos y animales y se describen, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos N° 5.399.582, 5.962.499, 6.221.894 y 6.399.786. Las composiciones pueden incluir uno o más de los derivados de ácido nodulispórico conocidos en la técnica, incluyendo todos los estereoisómeros, tales como los descritos en la literatura citada anteriormente.

25 [0085] En otra realización, los compuestos antihelmínticos de la clase de compuestos de amino acetonitrilo (AAD) de compuestos, tales como monepantel (ZOLVIX) y similares, se pueden añadir a las composiciones de la invención. Estos compuestos se describen, por ejemplo, en el documento US 7,084,280 de Ducray et al.; Sager et al, *Veterinary Parasitology*, 2009, 159, 49-54; Kaminsky et al., *Nature* vol. 452 13 de marzo de 2008, 176-181.

30 [0086] Las composiciones de la invención también pueden incluir compuestos de ariloazol-2-il cianoetilamino, tales como los descritos en la patente de Estados Unidos 8,088,801 y US 2010/0125089 de Soll et al., y derivados de tioamida de estos compuestos, tal como se describe en la patente de Estados Unidos N° 7,964,621 de Le Hir de Fallois.

35 [0087] Las composiciones de la invención también pueden incluir compuestos de parahercuamida y derivados de estos compuestos, incluyendo derquantel (ver Östlind et al, *Research in Veterinary Science*, 1990, 48, 260-61; y Östlind et al, *Medical and Veterinary Entomology*, 1997, 11, 407-408). La familia de compuestos de parahercuamida son una clase conocida de compuestos que incluyen un núcleo de espirodioxepino indol con actividad contra ciertos parásitos (véase *Tet Lett* 1981, 22, 135; *J. Antibiotics* 1990, 43, 1380, y *J. Antibiotics* 1991, 44, 492). Además, la familia de compuestos de marcfortina estructuralmente relacionada, tales como marcfortinas A-C, también es conocida y se puede combinar con las formulaciones de la invención (véase *J. Chem Soc-Chem Comm* 1980, 601 y *Tet Lett.* 1981, 22, 1977). Otras referencias a los derivados de parahercuamida se pueden encontrar, por ejemplo, en los documentos WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432 y US 2010/0197624, patente de Estados Unidos 5.703.078 y patente de Estados Unidos 5.750.695.

45 [0088] En otra realización de la presente invención, las composiciones pueden incluir un agente activo de espinosina producido por el actinomiceto del suelo *Saccharopolispora spinosa* (véase, por ejemplo Salgado V.L. y Sparks T.C., "The Spinosyns: Chemistry, Biochemistry, Mode of Action, and Resistance" en *Comprehensive Molecular Insect Science*, vol. 6, páginas 137-173, 2005) o un agente activo semisintético espinosoide. Las espinosinas se conocen típicamente como los factores o componentes A, B, C, D, E, F, G, H, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W o Y, y cualquiera de estos componentes, o una combinación de los mismos, se pueden usar en las composiciones de la presente invención. El compuesto de espinosina puede ser un sistema de anillos tricíclicos 5,6,5, fusionado a una lactona macrocíclica de 12 miembros, un azúcar neutro (ramnosa) y un azúcar de amina (forosamina). Estos y otros compuestos de espinosina naturales, incluyendo 21-butenil espinosina, producidos por *Saccharopolispora pagona*, que se pueden usar en las composiciones de la presente invención, se pueden producir mediante fermentación utilizando técnicas convencionales conocidas en el sector. Otros compuestos de espinosina que se pueden usar en las composiciones de la presente invención se divulgan en las Patentes de los Estados Unidos N°: 5.496.931; 5.670.364; 5.591.606; 5.571.901; 5.202.242; 5.767.253; 5.840.861; 5.670.486; 5.631.155 y 6.001.981. Los compuestos de espinosina pueden incluir, pero no se limitan a, espinosina A, espinosina D, espinosad, espinetoram o combinaciones de los mismos. El espinosad es una combinación de espinosina A y espinosina D, y espinetoram es una combinación de 3'-etoxi-5,6-dihidro espinosina J y 3'-etoxi espinosina L.

[0089] En general, el agente activo adicional se incluye en las unidades de dosificación de la invención en una cantidad de entre aproximadamente 0,1 µg y aproximadamente 1000 mg. Típicamente, el agente activo puede

incluirse en una cantidad de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 400 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. Más típicamente, el agente activo estará presente en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg en las composiciones de la invención.

[0090] La concentración del agente o agentes activos adicionales en las composiciones tópicas de la invención será típicamente de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 30% (p/p) en función de la potencia del agente activo. En ciertas realizaciones para agentes activos muy potentes que incluyen, pero no se limitan a, un agente activo de lactona macrocíclica, la concentración del agente activo será típicamente de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10% (p/p), de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1% (p/p), de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,5% (p/p), de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,5% (p/p) o de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,1% (p/p). En otras realizaciones, la concentración del agente activo será típicamente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2% (p/p) o de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1% (p/p).

[0091] En otras realizaciones, el agente o agentes activos adicionales estarán presentes típicamente en concentraciones más altas para lograr la eficacia deseada. En algunas realizaciones, el agente activo estará presente en una concentración de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% (p/p), de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% (p/p) o de aproximadamente 1% a aproximadamente 15% (p/p). En otras realizaciones, el agente activo estará presente en una concentración de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% (p/p) o de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% (p/p) en la composición.

[0092] En diversas realizaciones de la invención, un agente activo adicional pueden estar incluido en la composición para administrar una dosis de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg o de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal del animal. En otras realizaciones, el agente activo estará típicamente presente en una cantidad suficiente para administrar una dosis de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. En otras realizaciones, el agente activo estará presente en una cantidad suficiente para administrar una dosis de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg o de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal del animal.

[0093] En ciertas realizaciones de la invención en las que el agente activo adicional es un compuesto muy potente, tal como una lactona macrocíclica u otros compuestos potentes, el agente activo estará presente en una concentración para proporcionar una dosis de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 0,1 mg/kg o de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 0,01 mg/kg. En otras realizaciones, el agente activo está presente en una cantidad suficiente para administrar una dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 2 mg/kg o de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg por peso corporal del animal. En otras realizaciones, el agente activo adicional puede estar presente en una cantidad para administrar una dosis de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 200 µg/kg o de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg de peso de animal.

#### Procedimientos y Usos

[0094] En una realización, la presente materia se refiere a las formulaciones de la invención para uso en el tratamiento y/o control de una infestación de parásitos en un animal. El uso comprende administrar una cantidad efectiva de una formulación descrita aquí al animal. Sorprendentemente, se ha encontrado y divulgado en el presente documento que a concentraciones particulares, el fipronil y la permetrina tienen una actividad repelente sorprendentemente mejorada contra la mosca del establo. En una realización, se encontró inesperadamente que las formulaciones de la invención que tienen una combinación de fipronil y permetrina tienen una eficacia repelente significativamente mayor contra moscas del establo en comparación con una formulación que contiene permetrina sola a la misma concentración administrada para suministrar la misma dosis. La eficacia repelente mejorada observada es sorprendente porque el fipronil, aunque es un agente insecticida muy potente, no se conoce que tenga eficacia repelente contra los ectoparásitos. Por consiguiente, un uso de la invención está dirigido a combatir las infestaciones de plagas de moscas parásitas, incluida la mosca del establo (*Stomoxys calcitrans*) y la mosca del cuerno (*Haematobia irritans*), entre otras especies de moscas.

[0095] En otras realizaciones, las formulaciones de la invención son para uso en el tratamiento y/o la prevención de infestaciones y/o infecciones de parásitos de las plagas, incluidos los del orden de Anoplura, por ejemplo, *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp., *Solenopotes* spp., *Pediculus* spp., *Pthirus* spp.; del orden de los Mallophaga, por ejemplo, *Trimenopon* spp., *Menopon* spp., *Eomenacanthus* spp., *Menacanthus* spp., *Trichodectes* spp., *Felicola* spp., *Damalinea* spp., *Bovicola* spp.; del orden de los Diptera, suborden Brachycera, por ejemplo, *Chrysops* spp., *Tabanus* spp., *Musca* spp., *Hydrotaea* spp., *Muscina* spp., *Haematobosca* spp., *Haematobia* spp., *Stomoxys* spp., *Fannia* spp., *Glossina* spp., *Lucilia* spp., *Calliphora* spp., *Auchmeromyia* spp., *Cordylobia* spp., *Cochliomyia* spp., *Chrysomyia* spp., *Sarcophaga* spp., *Wohlfahrtia* spp., *Gasterophilus* spp., *Oedemagena* spp., *Hypoderma* spp.,

5 *Oestrus* spp., *Rhinoestrus* spp., *Melophagus* spp., *Hippobosca* spp.; del orden de los Diptera, suborden Nematocera, por ejemplo, *Culex* spp., *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Culicoides* spp., *Phlebotomus* spp., *Simulium* spp.; del orden de los Siphonaptera, por ejemplo, *Ctenocephalides* spp., *Echidnophaga* spp., *Ceratophyllus* spp., *Pulex* spp.; del orden de los Metastigmata, por ejemplo, *Hyalomma* spp., *Rhipicephalus* spp., *Boophilus* spp., *Amblyomma* spp.,  
 10 *Haemaphysalis* spp., *Dermacentor* spp., *Ixodes* spp., *Argas* spp., *Otobius* spp.; del orden de los Mesostigmata, por ejemplo, *Dermanyssus* spp., *Ornithonyssus* spp., *Pneumonyssus* spp.; del orden de los Prostigmata, por ejemplo, *Cheyletiella* spp., *Psorergates* spp., *Myobia* spp., *Demodex* spp., *Neotrombicula* spp.; del orden de los Astigmata, por ejemplo, *Acarus* spp., *Myocoptes* spp., *Psoroptes* spp., *Chorioptes* spp., *Otodectes* spp., *Sarcoptes* spp.,  
 15 *Notoedres* spp., *Knemidocoptes* spp., *Neoknemidocoptes* spp., *Cytodites* spp., *Laminosioptes* spp.; y pulgas (Siphonaptera, por ejemplo, *Ctenocephalides* spp., *Echidnophaga* spp., *Ceratophyllus* spp., *Pulex* spp.), garrapatas (*Hyalomma* spp., *Rhipicephalus* spp., *Boophilus* spp., *Amblyomma* spp., *Haemaphysalis* spp., *Dermacentor* spp., *Ixodes* spp., *Argas* spp., *Ornithodoros* spp., *Otobius* spp.) y en particular los Diptera mencionados anteriormente (*Chrysops* spp., *Tabanus* spp., *Musca* spp., *Hydrotaea* spp., *Muscina* spp., *Haematobosca* spp., *Haematobia* spp., *Stomoxys* spp., *Fannia* spp., *Glossina* spp., *Lucilia* spp., *Calliphora* spp., *Auchmeromyia* spp., *Cordylobia* spp.,  
 20 *Cochliomyia* spp., *Chrysomya* spp., *Sarcophaga* spp., *Gasterophilus* spp., *Oedemagena* spp., *Hypoderma* spp., *Oestrus* spp., *Rhinoestrus* spp., *Melophagus* spp., *Hippobosca* spp.).

[0096] En otra realización, la materia descrita en el presente documento se refiere a un procedimiento para la limpieza del pelaje y la piel de los animales mediante la eliminación de los parásitos que se encuentran presentes y de sus residuos y excrementos y la administración al animal de una formulación, tal como se describe en el presente documento. Los animales tratados exhiben así un pelaje que es más agradable a la vista y más agradable al tacto.

[0097] El término "animal", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier mamífero o ave. En particular, los animales bovinos, ovinos, equinos, cerdos, pollos y perros se beneficiarían de la administración de las composiciones descritas en el presente documento, ya que pueden estar infestados por parásitos que están controlados de manera eficaz por las composiciones. Los animales útiles y reproductores incluyen mamíferos, tales como, por ejemplo, animales bovinos, caballos, cebras, ovejas, cerdos, cabras, camellos, yaks, búfalos de agua, burros, gamos, renos, roedores, animales con pieles, tales como, por ejemplo, visón, chinchilla, mapache, pájaros, tales como, por ejemplo, gallinas, pollos, gansos, pavos, codornices y patos. Los animales domesticados incluyen  
 30 perros, y se hace especial hincapié en el tratamiento de los perros.

[0098] Varios procedimientos de formulación de formulaciones parasiticidas son conocidos en la técnica. Estos incluyen formulaciones orales, suplementos dietéticos, polvos, soluciones para la piel (vertido o "spot-on"), aerosoles, cubrimientos, baños, duchas, chorros, polvos, grasas, champús y cremas.

[0099] De particular interés son las formulaciones para aplicaciones tópicas localizadas de agentes activos parasiticidas conocidos en la técnica como formulaciones "spot-on" o de vertido. Cada tipo de formulación tiene propiedades distintas. Por ejemplo, las soluciones de vertido que comprenden derivados de 1-N-fenilpirazol, tales como fipronil, se conocen en la técnica y se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos 6.010.710, patente de Estados Unidos 6.413.542, la patente de Estados Unidos Nº 6.001.384 y la patente de Estados Unidos No. 6.413.542. Las formulaciones "spot-on" son técnicas bien conocidas para administrar tópicamente ciertos agentes antiparasitarios con las propiedades fisicoquímicas requeridas en un área limitada del huésped. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos 5.045.536 describe tales formulaciones para ectoparásitos. Otras formulaciones "spot-on" incluyen la patente de Estados Unidos 6.426.333 y la patente de Estados Unidos No. 6.482.425.

[0100] En una realización, la composición es una formulación "spot-on" que comprende de 2% (p/p) a 10% (p/p) de fipronil; de 30% (p/p) a 55% (p/p) de permetrina; y un aceite neutro y N-metil pirrolidona, en la que dicho aceite neutro y N-metil pirrolidona están presentes en una relación de 1:2,5 a 1:3,5, de aceite neutro a NMP, y además en la que dicha composición es un líquido que tiene un volumen de 1 ml a 10 ml. El aceite o aceites neutros es un triglicérido de ácidos grasos vegetales fraccionados con longitudes de cadena de C<sub>8</sub> a C<sub>10</sub>. En otra realización, el volumen de la composición "spot-on" es de 1 ml a 6 ml.

[0101] En una realización, la composición es una formulación "spot-on" que comprende de 5% (p/p) a 15% (p/p) de fipronil; del 40% (p/p) al 55% (p/p) de permetrina; y un aceite neutro y N-metil pirrolidona, en la que dicho aceite neutro y N-metil pirrolidona están presentes en una relación peso:peso de 1:2,5 a 1:3,5, de aceite neutro a NMP, y además en la que dicha composición es un líquido que tiene un volumen de 1 ml a 10 ml. En otra realización, el volumen de la composición "spot-on" es de 1 ml a 6 ml.

[0102] En otra realización, la composición es una formulación "spot-on" que comprende de 5% (p/p) a 10% (p/p) de fipronil; del 40% (p/p) al 50% (p/p) de permetrina; y un aceite neutro y N-metil pirrolidona, en la que dicho aceite neutro y N-metil pirrolidona están presentes en una relación peso: peso de 1:2,5 a 1:3,5 o de 1:2,5 a 1:3,0, de aceite neutro a NMP, y además en la que dicha composición es un líquido que tiene un volumen de 1 ml a 10 ml. En otra realización, el volumen de la composición "spot-on" es de 1 ml a 6 ml.

65

- 5 [0103] La composición tópica de la invención se puede administrar de varias maneras. La administración comprende poner en contacto el pelaje y/o la piel de dicho animal con dicha composición. En una realización, la formulación es una formulación "spot-on" o por vertido. Estas formulaciones se aplican a la espalda del animal, a lo largo de la línea de la espalda para una formulación de vertido o en uno o dos puntos en la espalda para un producto spot-on. En una realización, la formulación se administrará al animal sobre una región altamente localizada del animal, preferiblemente entre los omóplatos. En otra realización, esta región localizada tiene un área superficial de menos de 10 cm<sup>2</sup>, especialmente entre 5 y 10 cm<sup>2</sup> de área. Dicho contacto o aplicación puede tener lugar tanto profilácticamente como terapéuticamente.
- 10 [0104] La administración de las formulaciones puede ser intermitente en el tiempo y pueden administrarse diariamente, semanalmente, quincenalmente, mensualmente, bimensualmente, trimestralmente o incluso durante períodos de tiempo más largos. El período de tiempo entre tratamientos depende de factores tales como el parásito o parásitos objetivo, el grado de infestación, el tipo de mamífero o ave que se trata y el entorno donde reside. Está dentro del nivel de habilidad del profesional determinar un período de administración específico para una situación particular. Los procedimientos aquí descritos están dirigidos a combatir permanentemente un parásito en un entorno en el que el animal está sometido a una fuerte presión parasitaria donde la administración está a una frecuencia muy inferior a la administración diaria en este caso. Por ejemplo, en una realización, el tratamiento de acuerdo con la invención se llevará a cabo mensualmente en mamíferos tales como perros.
- 15 [0105] En ciertas realizaciones, las formulaciones líquidas de acuerdo con la invención son adecuadas para la aplicación por pulverización, donde la aplicación por pulverización puede llevarse a cabo, por ejemplo, usando una pulverización de bomba o una pulverización de aerosol (pulverización presurizada). Para indicaciones específicas, las formulaciones también pueden usarse después de la dilución con agua como un baño; en este caso, la formulación debe contener aditivos emulsionantes. En una realización, las composiciones se aplican como formulaciones de vertido y "spot-on". La aplicación spot-on es particularmente preferida. Las formulaciones según la invención se distinguen por su excelente compatibilidad con las pipetas plásticas de "dosis única" habituales y por su estabilidad de almacenamiento en diversas zonas climáticas. Tienen baja viscosidad y se pueden aplicar fácilmente.
- 20 [0106] Las formulaciones líquidas, según la invención, se pueden preparar mezclando cantidades apropiadas de los componentes entre sí, utilizando, por ejemplo, tanques de agitación convencionales u otros instrumentos adecuados. Si los ingredientes lo requieren, también es posible operar bajo una atmósfera protectora o con otros procedimientos de exclusión de oxígeno. Las formulaciones "spot-on" se pueden preparar disolviendo los principios activos en el vehículo farmacéutico o veterinario aceptable. Alternativamente, la formulación "spot-on" se puede preparar encapsulando el principio activo 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 del animal huésped a tratar, la gravedad y el tipo de infección y el peso corporal del huésped.
- 25 [0107] En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento no contienen sólidos visibles y son soluciones transparentes, pero no necesariamente transparentes en agua, que tienen las cantidades sinérgicas descritas de fipronil y permetrina completamente solubilizadas en ellas. El sistema de disolventes de dos componentes asegura los objetivos de ausencia de cristalización en el pelaje y de mantenimiento de la apariencia cosmética del pelaje, sin una tendencia a pegarse o a una apariencia pegajosa, a pesar de la alta concentración de principios activos en la composición.
- 30 [0108] En algunas realizaciones, las formulaciones descritas en el presente documento también pueden comprender sinergistas. Los sinergistas en el sentido de esta solicitud deben entenderse como compuestos que, por su parte, no tienen la actividad deseada, pero que, como compañeros de mezcla, aumentan la actividad de los compuestos activos. El butóxido de piperonilo, MGK264, verbutina, S,S,S-tributil fosforotrioato se pueden mencionar aquí de manera ejemplar.
- 35 [0109] Aunque no es necesario, las composiciones pueden incluir además un potenciador de la estabilidad. Un "potenciador de estabilidad" es un compuesto que mejora la estabilidad de un agente activo en comparación con la estabilidad del agente activo en ausencia del potenciador de estabilidad. Los ejemplos de potenciadores de la estabilidad incluyen glicerol formal y polietilenglicol (por ejemplo, PEG 200). Otros potenciadores de la estabilidad son bien conocidos en este campo. En realizaciones particulares, se puede agregar una pequeña cantidad de glicerol formal, por ejemplo, 5% o menos. En algunas realizaciones, puede ser deseable agregar PEG 200 a las formulaciones de la invención para apoyar la mejora de la estabilidad y la función de solvencia del glicerol formal.
- 40 [0110] La invención proporciona además la valoración de la cantidad de potenciador de estabilidad que se añade a las formulaciones de la invención. Por ejemplo, en realizaciones donde el potenciador de la estabilidad es glicerol formal, la cantidad de glicerol formal se puede valorar, de modo que se logra una estabilidad óptima de la composición de fipronil y permetrina en la formulación. La cantidad de potenciador de estabilidad presente en una formulación de la invención puede ser baja, tal como aproximadamente 5% p/v o menos (por ejemplo, 1,5% p/v). En otras realizaciones, el potenciador de la estabilidad estará presente en una cantidad de aproximadamente 5-25% p/v, tal como, por ejemplo, 15% p/v.
- 45 [0111] En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento no contienen sólidos visibles y son soluciones transparentes, pero no necesariamente transparentes en agua, que tienen las cantidades sinérgicas descritas de fipronil y permetrina completamente solubilizadas en ellas. El sistema de disolventes de dos componentes asegura los objetivos de ausencia de cristalización en el pelaje y de mantenimiento de la apariencia cosmética del pelaje, sin una tendencia a pegarse o a una apariencia pegajosa, a pesar de la alta concentración de principios activos en la composición.
- 50 [0112] En algunas realizaciones, las formulaciones descritas en el presente documento también pueden comprender sinergistas. Los sinergistas en el sentido de esta solicitud deben entenderse como compuestos que, por su parte, no tienen la actividad deseada, pero que, como compañeros de mezcla, aumentan la actividad de los compuestos activos. El butóxido de piperonilo, MGK264, verbutina, S,S,S-tributil fosforotrioato se pueden mencionar aquí de manera ejemplar.
- 55 [0113] Aunque no es necesario, las composiciones pueden incluir además un potenciador de la estabilidad. Un "potenciador de estabilidad" es un compuesto que mejora la estabilidad de un agente activo en comparación con la estabilidad del agente activo en ausencia del potenciador de estabilidad. Los ejemplos de potenciadores de la estabilidad incluyen glicerol formal y polietilenglicol (por ejemplo, PEG 200). Otros potenciadores de la estabilidad son bien conocidos en este campo. En realizaciones particulares, se puede agregar una pequeña cantidad de glicerol formal, por ejemplo, 5% o menos. En algunas realizaciones, puede ser deseable agregar PEG 200 a las formulaciones de la invención para apoyar la mejora de la estabilidad y la función de solvencia del glicerol formal.
- 60 [0114] La invención proporciona además la valoración de la cantidad de potenciador de estabilidad que se añade a las formulaciones de la invención. Por ejemplo, en realizaciones donde el potenciador de la estabilidad es glicerol formal, la cantidad de glicerol formal se puede valorar, de modo que se logra una estabilidad óptima de la composición de fipronil y permetrina en la formulación. La cantidad de potenciador de estabilidad presente en una formulación de la invención puede ser baja, tal como aproximadamente 5% p/v o menos (por ejemplo, 1,5% p/v). En otras realizaciones, el potenciador de la estabilidad estará presente en una cantidad de aproximadamente 5-25% p/v, tal como, por ejemplo, 15% p/v.
- 65 [0115] En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento no contienen sólidos visibles y son soluciones transparentes, pero no necesariamente transparentes en agua, que tienen las cantidades sinérgicas descritas de fipronil y permetrina completamente solubilizadas en ellas. El sistema de disolventes de dos componentes asegura los objetivos de ausencia de cristalización en el pelaje y de mantenimiento de la apariencia cosmética del pelaje, sin una tendencia a pegarse o a una apariencia pegajosa, a pesar de la alta concentración de principios activos en la composición.

[0111] En algunas realizaciones, las soluciones, según la invención, que son oleosas, además de un glicol éter, pueden comprender un diluyente o vehículo y también un disolvente (disolvente orgánico) para el agente o agentes activos. Sin embargo, debido a la capacidad del sistema de disolventes de dos componentes descrito en este documento para solubilizar tanto la permetrina como el fipronil, el uso de la adición de potenciadores de la solubilidad sería adecuadamente mínimo.

[0112] Además, aunque no se requiere, si se desea, pueden usarse inhibidores de cristalización en las composiciones. Estos incluyen: 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; o derivados acrílicos, tales como metacrilatos y otros, tensioactivos aniónicos, tales como estearatos alcalinos, en particular, estearatos de sodio, potasio o amonio; estearato de calcio o estearato de trietanolamina; abietato de sodio; sulfatos de alquilo, en particular, lauril sulfato de sodio y cetilsulfato de sodio; dodecibencenosulfonato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio; o ácidos grasos, en particular, los derivados de aceite de coco, tensioactivos catiónicos, tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula  $N^+R'R''R'''Y^-$ , en la que los radicales R', R'', R''' y R'''' son radicales hidrocarbonados, opcionalmente hidroxilados, idénticos o diferentes, e Y<sup>-</sup> 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, sales de amina de fórmula  $N^+HR'R''R'''Y^-$ , en la que los radicales R', R'' y R''' son radicales hidrocarbonados, opcionalmente hidroxilados, idénticos o diferentes, e Y<sup>-</sup> es tal como se ha definido anteriormente; clorhidrato de octadecilamina es uno de los tensioactivos catiónicos que se pueden utilizar, tensioactivos no iónicos, tales como ésteres de sorbitán, opcionalmente polioxietilenados, en particular, 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, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, tensioactivos anfóteros, tales como los compuestos de betaína sustituidos con laurilo; o una mezcla de al menos dos de los compuestos indicados anteriormente.

[0113] Se puede usar 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 seleccionarán en particular entre los compuestos mencionados anteriormente como inhibidores de la cristalización. En ciertas realizaciones de la invención los agentes formadores de películas del tipo polimérico incluyen los diversos grados de polivinilpirrolidona, alcoholes de polivinilo, polietilenglicoles y copolímeros de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona. En una realización, los agentes activos de superficie incluyen los producidos a partir de tensioactivos no iónicos, incluyendo ésteres polioxietilenados de sorbitán y derivados polioxietilenados de aceite de ricino, y en particular los diversos grados de polisorbato, por ejemplo Polisorbato 80.

[0114] El agente formador de película y el agente activo de superficie, en particular, se pueden incorporar en cantidades similares o idénticos dentro del límite de las cantidades totales del inhibidor de la cristalización mencionado en otro lugar.

[0115] Los disolventes orgánicos adicionales que pueden utilizarse en la invención incluyen citrato de acetiltributilo, ésteres de ácidos grasos, tales como el éster de dimetilo, adipato de diisobutilo, acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, butildiglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, dimetilsulfóxido (DMSO), sebacato de dietilo, dimetil isosorbida, dipropilenglicol n-butil éter, etanol, isopropanol, metanol, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter, monometilacetamida, dipropilenglicol monometil éter, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol, 2-pirrolidona, etilenglicol; ésteres de glicol que incluyen acetato de etilenglicol monoetil éter, acetato de etilenglicol monobutil éter, acetato de etilenglicol monometil éter y similares; y ftalato de dietilo, o una mezcla de al menos dos de estos disolventes.

[0116] Además, se pueden mencionar en particular otros ingredientes posibles, tales como aceites vegetales: aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de oliva, aceite de semilla de uva, aceite de girasol, etc.; aceites minerales, tales como vaselina, parafina, silicona, etc.; hidrocarburos alifáticos o cíclicos o alternativamente, por ejemplo, triglicéridos de cadena media (C8 a C12 en particular).

[0117] Puede añadirse además un emoliente y/o agente de difusión y/o agente formador de película puede, siendo este agente seleccionado en particular entre: 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, en particular aceites de polidimetilsiloxano (PDMS), por ejemplo, aquellos que contienen funcionalidades de silanol, o un aceite 45V2, tensioactivos aniónicos, tales como estearatos alcalinos, en particular, estearatos de sodio, potasio o amonio; estearato de calcio o estearato de trietanolamina; abietato de sodio; sulfatos de alquilo, en particular, lauril sulfato de sodio y cetilsulfato de sodio; dodecibencenosulfonato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio; ácidos grasos, en particular, los derivados de aceite de coco, tensioactivos catiónicos, tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula  $N^+R'R''R'''Y^-$ , en la que los radicales R', R'', R''' y R'''' son radicales hidrocarbonados, opcionalmente hidroxilados e Y<sup>-</sup> 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, sales de amina de fórmula  $N^+HR^1R^2R^3Y^-$ , en la que los radicales  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son radicales hidrocarbonados, opcionalmente hidroxilados e  $Y^-$  es tal como se ha definido anteriormente; clorhidrato de octadecilamina es uno de los tensioactivos catiónicos que se pueden utilizar, tensioactivos no iónicos, tales como ésteres de sorbitán, que están opcionalmente polioxietilenados, en particular, polisorbato 80, éteres de alquilo polioxietilenados; alquil éteres polioxietilenados; alcoholes grasos polioxipropilados, tales como polioxipropileno-estiroil 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, tensioactivos anfóteros, tales como los compuestos de betaina sustituidos con laurilo; o una mezcla de al menos dos de estos agentes. El emoliente puede usarse en una relación de 0,1 a 10%, en particular de 0,25 a 5%, en volumen.

[0118] En algunas realizaciones, el vehículo líquido contendrá un disolvente orgánico y opcionalmente un codisolvente orgánico. En una realización, el disolvente orgánico para el vehículo portador líquido tendrá una constante dieléctrica de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 35. En otra realización, el disolvente orgánico tendrá una constante dieléctrica de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30, representando el contenido de este disolvente en la composición general el resto hasta el 100% de la composición. Está dentro del nivel de habilidad del profesional seleccionar un disolvente adecuado sobre la base de estos parámetros.

[0119] En algunas realizaciones, el codisolvente orgánico para el vehículo portador líquido tendrá un punto de ebullición de menos de aproximadamente 100°C. En otra realización, el codisolvente orgánico tendrá un punto de ebullición de menos de aproximadamente 80°C, y tendrá una constante dieléctrica de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 40. En otra realización, el codisolvente orgánico tendrá una constante dieléctrica de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30. Este codisolvente puede estar presente ventajosamente en la composición de acuerdo con una relación peso/peso (p/p) con respecto al disolvente de entre aproximadamente 1/15 y aproximadamente 1/2. En una realización, el codisolvente será volátil para actuar en particular como promotor de secado y es miscible con agua y/o con el disolvente. Nuevamente, está dentro del nivel de habilidad del profesional seleccionar un disolvente adecuado sobre la base de estos parámetros.

[0120] El disolvente orgánico para el vehículo líquido incluye los disolventes orgánicos comúnmente aceptables conocidos en la técnica de la formulación. Estos disolventes se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington Pharmaceutical Science, 16ª edición (1986). Estos disolventes incluyen, por ejemplo, acetona, acetato de etilo, metanol, etanol, isopropanol, dimetilformamida o diclorometano. Se prefieren los disolventes que son adecuados para la aplicación tópica.

[0121] Una concentración útil de fipronil en la composición de la invención es del 2% (p/p) al 15% (p/p). En otra realización, la concentración de fipronil es del 3% (p/p) al 10% (p/p) o del 4% (p/p) al 8% (p/p). En otra realización, la concentración de fipronil es aproximadamente del 6% (p/p).

[0122] Una concentración útil de permetrina en las composiciones de la invención es del 35% (p/p) a 50% (p/p). En otra realización, la permetrina está presente en una concentración del 40% (p/p) al 48% (p/p). En otra realización más, la concentración de permetrina es del 42% (p/p) al 47% (p/p). En otra realización, la concentración de permetrina en la composición es de aproximadamente el 45% (p/p).

[0123] N-aril-pirazoles y su actividad parasiticida y acaricida son conocidos en los documentos US 20060014802 A1, W02005090313 A1, FR2834288 A1, W09828277, US6069157, WO0031043, DE19824487, WO9804530, WO9962903, EP0933363, EP0911329, WO9856767, US5814652, WO9845274, WO9840359, WO9828279, WO9828278, DE19650197, WO9824767, EP0846686, EP0839809, WO9728126, EP0780378, GB2308365, US5629335, WO9639389, US5556873, EP0659745, US5321040, EP0511845 y EP023411, y EP023411, y EP0234119, y EP0234119 y EP021911.

[0124] Los piretroides también tienen una acción parasiticida relativamente amplia, y algunos representantes también pueden mostrar buenos efectos acaricidas. Tal como se ha descrito anteriormente, las diferentes propiedades fisicoquímicas de los materiales utilizados requieren formulaciones especiales. Sin embargo, se ha demostrado que el sistema de disolventes descrito en el presente documento solubiliza una alta concentración de permetrina en combinación con fipronil.

[0125] En algunas realizaciones, las composiciones que comprenden una combinación de fipronil y permetrina pueden contener uno o más de un tipo de cianopiretroide (por ejemplo, flumetrina), un piretroide de tipo 1 (por ejemplo, permetrina) o piretroide sin éster (etofenprox). En otras realizaciones, las composiciones pueden incluir uno o más de los piretroides  $\alpha$ -cianopirretroides (por ejemplo alfa-cipermetrina, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, cipermetrina, deltametrina, fenvalerato, flucitrinato, flumetrina, tau-fluvalinato); piretroides de tipo 1 (por ejemplo, aletrina, bioaletrina, permetrina, fenotrina, resmetrina, tetrametrina, transflutrina); y piretroides sin éster (por ejemplo etofenprox, halfenprox, silafluofen).

[0126] Además, también es posible usar los compuestos activos en forma de sus solvatos, en particular hidratos. Debe entenderse que los solvatos significan tanto los solvatos, en particular los hidratos, de los propios compuestos activos como los solvatos, en particular los hidratos, de sus sales.

5 [0127] También se contemplan las sales de ácido o base farmacéuticamente o veterinariamente aceptables, cuando corresponda, de los compuestos activos proporcionados en este documento. El término "ácido" contempla todos los  
 10 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  
 15 farmacéuticamente aceptables, ácidos dicarboxílicos ácidos tricarboxílicos y ácidos grasos. Los ácidos preferidos son los ácidos carboxílicos alifáticos C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> de cadena lineal o ramificada, saturados o insaturados, que están opcionalmente sustituidos por halógeno o por grupos hidroxilo, o ácidos carboxílicos aromáticos C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>. Los ejemplos de dichos ácidos son ácido acético, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido acético, ácido propiónico, ácido isopropiónico, ácido valérico, 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 linoléico, y ácido fenilestérico. Otros ácidos incluyen ácido glucónico, ácido glucoheptónico, ácido lactobiónico, ácido metanosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido galacturónico, ácido embónico, ácido glutámico o ácido aspártico.

25 [0128] El término "base" contempla todas las bases inorgánicas u orgánicas farmacéutica o veterinariamente aceptables. Dichas bases incluyen, por ejemplo, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como las sales de litio, sodio, potasio, magnesio o calcio. Las bases orgánicas incluyen las sales comunes de amina hidrocarbilo y amina heterocíclica, que incluyen, por ejemplo, las sales de morfolina y piperidina.

30 [0129] En una realización, el vehículo líquido también puede comprender una microemulsión. Las microemulsiones también son muy adecuadas como vehículo de transporte de líquidos. Las microemulsiones son sistemas cuaternarios que comprenden una fase acuosa, una fase oleosa, un tensioactivo y un co-tensioactivo. Pueden ser líquidos translúcidos e isotrópicos.

35 [0130] Las microemulsiones se componen de dispersiones estables de microgotas de la fase acuosa en la fase oleosa o, por el contrario, de microgotas de la fase oleosa en la fase acuosa. El tamaño de estas microgotas es inferior a 200 nm (de 1.000 a 100.000 nm para emulsiones). La película interfacial se compone de una alternancia de moléculas tensioactivas (SA) y co-ensioactivas (Co-SA) que, al reducir la tensión interfacial, permite que la microemulsión se forme espontáneamente.

40 [0131] La fase oleosa se puede formar en particular a partir de aceites minerales o vegetales, a partir de glicéridos poliglicosilados insaturados o de triglicéridos, o alternativamente a partir de mezclas de tales compuestos. La fase oleosa puede comprender triglicéridos que incluyen triglicéridos de cadena media, por ejemplo triglicéridos caprílicos/cápricos de C8-C10. En algunas realizaciones, la fase oleosa representará, en particular, una concentración de aproximadamente 2 a aproximadamente 15%, de aproximadamente 7 a aproximadamente 10%, o  
 45 de aproximadamente 8 a aproximadamente 9%, v/v de la microemulsión.

[0132] En algunas realizaciones, la fase acuosa incluye, por ejemplo, agua o derivados de glicol, tales como propilenglicol, éteres de glicol, polietilenglicoles o glicerol. Se prefieren especialmente el propilenglicol, el dietilenglicol monoetil éter y el dipropilenglicol monoetil éter. Generalmente, la fase acuosa representará una relación  
 50 de aproximadamente 1 a aproximadamente 4% v/v en la microemulsión.

[0133] Los agentes tensioactivos para la microemulsión incluyen dietilenglicol monoetil éter, dipropilenglicol monometil éter, glicéridos C8-C10 poliglicolizados o poligliceril-6 dioleato. Además de estos tensioactivos, los cotensioactivos incluyen alcoholes de cadena corta, tales como etanol y propanol.

55 [0134] Algunos compuestos son comunes a los tres componentes descritos anteriormente, por ejemplo, fase acuosa, tensioactivo y cotensioactivo. Sin embargo, está dentro del nivel de habilidad del profesional utilizar diferentes compuestos para cada componente de la misma formulación.

60 [0135] En una realización, la relación de cotensioactivo a tensioactivo será de aproximadamente 1/7 a aproximadamente 1/2. En otra realización, la concentración de tensioactivo será de aproximadamente 25 a aproximadamente 75% v/v y la concentración del cotensioactivo será de aproximadamente 10 a aproximadamente 55% v/v en la microemulsión.

[0136] Del mismo modo, los codisolventes también son bien conocidos por un profesional en la técnica de formulación. En algunas realizaciones, los codisolventes son aquellos que promueven el secado e incluyen, por ejemplo, etanol absoluto, isopropanol (2-propanol) o metanol.

5 [0137] Para la preparación química de los productos de la invención, se considera que una persona experta en la técnica tiene a su disposición, entre otros, todo el contenido de "Chemical Abstracts" y de los documentos que se citan en el mismo.

10 [0138] Dependiendo de la naturaleza y disposición de los sustituyentes, los compuestos activos pueden, si es apropiado, estar presentes en diversas formas estereoisoméricas, en particular como enantiómeros y racematos. Según la invención, es posible usar los estereoisómeros puros y mezclas de los mismos.

[0139] La presente materia se describe adicionalmente en este documento mediante los siguientes ejemplos no limitativos que ilustran adicionalmente la invención.

## 15 EJEMPLOS

Ejemplo de referencia 1: Repelencia a moscas del establo y eficacia parasiticida en ratas

20 [0140] Este estudio evaluó la efectividad de una formulación que contiene fipronil y permetrina para repeler y matar *Stomoxys calcitrans* en ratas después de una sola administración. Las ratas en el grupo de tratamiento (Grupo 2) se trataron una vez el Día 0 con una formulación tópica de la invención que contenía fipronil 9,2% (p/p) y permetrina 41,5% (p/p) en un sistema de disolventes que contenía DMDA y DGME en una relación de 0,73:1, de DMDA a DGME, para administrar una dosis de 30 mg/kg de permetrina y 6,7 mg/kg de fipronil. Las ratas en el Grupo 3 se trataron con una formulación que contenía permetrina sola para administrar una dosis de 30 mg/kg. Los dos grupos de tratamiento se compararon con un grupo de control tratado con un sistema de disolventes placebo.

30 [0141] Las moscas se exponen a las ratas tratadas durante 1 hora, a continuación se retiran. Las moscas muertas se cuentan al final del período de exposición y a las 4 y 24 horas después de la exposición. El grupo fipronil + permetrina exhibió un nivel muy alto de eficacia en todos los puntos de tiempo medidos. Además, el grupo fipronil + permetrina exhibió una repelencia significativamente mayor medida 24 horas después de la exposición en comparación con el grupo de permetrina solo al mismo nivel de dosis. Este hallazgo es significativo porque no se sabe que el fipronil tenga actividad repelente.

35 [0142] La eficacia dipterocida de las formulaciones se muestra en la Tabla 1 y se representa en la Figura 6. Los datos para la repelencia se muestran en la Tabla 2 y se representan en la Figura 7.

Tabla 1

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	EOE % eficacia	4 h % eficacia	24 h % eficacia
Permetrina	30,0	74,2	82,0	74,7
fipronil + permetrina	6,7	95,8	95,7	95,6
	30,0			

40 EOE = fin del periodo de exposición

Tabla 2

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	% repelencia
Permetrina	30,0	41,2
fipronil + permetrina	6,7	55,9
	30,0	

45 Ejemplo de referencia 2: repelencia a moscas del establo y eficacia parasiticida en perros

[0143] Este estudio evaluó la efectividad de Fipronil + permetrina para repeler y matar a *Stomoxys calcitrans* en perros después de una sola administración.

50 [0144] La repelencia a la mosca y actividad parasiticida de una formulación se evaluó en diez perros. Los perros fueron asignados al azar a uno de dos grupos por sorteo. Los perros en el Grupo 1 no fueron tratados. Los perros en el Grupo 2 recibieron la formulación tópica de la invención que contenía una combinación de fipronil y permetrina descrita en la Tabla 3 a continuación, administrada tópicamente una vez en el Día 0 en un solo lugar para administrar una dosis de aproximadamente 6,70 mg fipronil/kg y 30,15 mg de permetrina/kg.

55

Tabla 3: Formulación

Ingrediente	% p/v	% p/p
fipronil	10	9,2
permetrina	45	41,5
Dimetildecanamida (DMDA): Dietilén glicol monoetiléter (DGME) a 0,7:3:1 (p/p)	CS	~49

5 [0145] En los días 1, 14, 21 y 28, los perros fueron expuestos a aproximadamente 100 *S. calcitrans* de tres a siete días. Después de aproximadamente 60 minutos, se aspiraron moscas vivas en un vial y se recogieron moscas muertas de las jaulas. Después de recolectar todas las moscas, las moscas vivas fueron sacrificadas y las moscas (vivas y muertas) fueron contadas y aplastadas para determinar el estado de alimentación (alimentadas vs. no alimentadas). Debido a la aparición inadecuada de moscas, no se pudieron realizar exposiciones a moscas el día 7

10 [0146] La repelencia a moscas se basó en el número de moscas que se alimentaron en el grupo tratado en comparación con el grupo de control durante cada período de exposición. La repelencia fue del 99% en los perros tratados el día 1 y fue del 85,9%, 84,6% y 61,7% en los días 14, 21 y 28, respectivamente.

15 [0147] La eficacia parasiticida se basó en el número de moscas en vivo en el grupo tratado en comparación con el grupo de control al final de cada período de exposición. La eficacia parasiticida en perros tratados fue del 100% en el día 1 y del 98,7%, 95,5% y 81,3% en los días 14, 21 y 28, respectivamente. El porcentaje de eficacia se indica en la Tabla 3.

20 [0148] En este estudio, una composición que comprende Fipronil + permetrina proporcionó  $\geq 84,6$  % de repelencia y  $\geq 95,5$ % de eficacia parasiticida contra *S. calcitrans* (moscas del establo) durante tres semanas después del tratamiento.

[0149] Los datos de resumen se muestran para la composición de fipronil + permetrina en la Tabla 4:

Tabla 4. Resumen de datos

25

<b>Día</b>	1	7	14	21	28
<b>Repelencia</b>	99,0	ND	85,9	84,6	61,7
<b>Día</b>	1	7	14	21	28
<b>Actividad parasiticida</b>	100,0	ND	98,7	95,5	81,3

Ejemplo de referencia 3: Cristalización de agentes activos

30 [0150] Se prepararon cuatro formulaciones experimentales con 6% p/p de Fipronil y 44,9% p/p de permetrina y cantidades variables de excipientes N-dimetildecanamida (DMDA) y dietilenglicol monoetil éter (DGME). La concentración de DMDA varió entre 5-20% p/p. Estas formulaciones fueron sometidas a diferentes condiciones de baja temperatura, incluyendo -20 °C, 4 °C y 10 °C; algunas muestras se sembraron con cristales que habían crecido en lotes anteriores. Se observó cristalización entre todas las formulaciones en diversas condiciones.

35 [0151] Una formulación de fipronil y permetrina que contiene DMDA, tal como se describe en el presente documento se sometió a bajas temperaturas. Algunas muestras se sembraron con cristales. Se observaron cristales en la formulación de DMDA.

40 [0152] Los disolventes se cribaron por su compatibilidad con permetrina y su capacidad para mantener la permetrina en solución. El resumen de las pruebas y los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5.

Disolvente	Cristales
Captex 170 (éster de ácido caprílico/cáprico)	100%
ácido oleico	100%
propilenglicol	Inmiscible
benzoato de bencilo	Menos del 5%
carbonato de propileno	100%
glicerol formal	100%
etanol	40%

alcohol isopropílico	Inmiscible
dietilenglicol monoetil éter (DGME)	100%
N,N-dimetildecanamida (DMDA)	Menos del 5%

[0153] El cribado indica que benzoato de bencilo y N, N-Dimetildecanamida son más compatibles con permetrina a partir del conjunto experimental.

- 5 [0154] Además de cribar disolventes por su compatibilidad con permetrina, se prepararon varios lotes experimentales que contenían 44,9% p/p de permetrina y 6% p/p de fipronil. Los resultados de las preparaciones se muestran en las Tablas 6 y 7.

Tabla 6

10

Disolvente	Resultado
DGME, etanol, polisorbato 80, PVP	Las muestras sembradas y no sembradas almacenadas a 4 °C cristalizaron al 100% en 24 horas
N-metilpirrolidona	En las muestras sembradas y no sembradas almacenadas a 4 °C no crecieron cristales después de 5 días
dimetil isosorbida/adipato de diisopropilo	La solución se volvió turbia después de añadir todos los ingredientes
dimetil isosorbida/benzoato de bencilo	Fipronil era insoluble
Triacetina/adipato de diisopropilo	Fipronil era insoluble
Triacetina/benzoato de bencilo	Fipronil era insoluble

[0155] La formulación que contiene N-metilpirrolidona tiene la mejor estabilidad física del conjunto.

Tabla 7

15

Formulación (% p/p o gramos por 100 g de solución)					Cristalización en el día 8	
Sistema de disolventes		Fipronil	Permetrina	Preparada en	Sin sembrado	con sembrado
DGME	24,5	6	45	día 1	no	sí
Adipato de diisopropilo	24,5					
polisorbato 80	3,0	6	45	día 1	no	sí
DGME	23,0					
Adipato de diisopropilo	23,0					
DGME	32	6	45	día 2	no	sí
Adipato de diisopropilo	17					
DMDA	23,5	6	45	día 3	no	sí
Adipato de diisopropilo	25,5					
DMDA	16	6	45	día 3	no	sí
Adipato de diisopropilo	33					
NMP	14,5	6	45	día 4	no	sí, cantidades muy pequeñas de cristales
Adipato de diisopropilo	34,5					
NMP	49	6	45	día 5	no	no
NMP	44	6	45	día 5	no	no
Adipato de diisopropilo	5					
NMP	44	6	45	día 5	no	no
Triacetina	5					

Nota: 1) Estos resultados son aproximados y se basan en datos de cribado de laboratorio. 2) La cantidad de DGME, DMDA, NMP es aproximada y dependerá del ensayo de los agentes activos. 3) El análisis de todos los agentes activos se supone el 100% en estos experimentos y cálculos.

Ejemplo 4: Una formulación de la invención descrita completamente en este documento se muestra en la Tabla 8.

[0156]

20

Tabla 8

Ingrediente	% p/p	% p/v
NMP	35	39,4
BHT	0,10	0,11

## ES 2 801 048 T3

Fipronil	6,0	6,8
Permetrina	44,9	50,5
MIGLYOL@812	CS (~ 14)	CS (~ 15)

Ejemplo 5: Eficacia de contra pulgas (*Ctenocephalides felis*) y garrapatas (*Rhipicephalus sanguineus*) en perros.

- 5 [0157] Se realizó un estudio para evaluar la eficacia de tres formulaciones diferentes de la invención que contiene fipronil y permetrina en cantidades para suministrar dosis de  $\geq 6,7$  mg/kg y  $\geq 50,3$  mg/kg, respectivamente, en comparación con una formulación que contiene permetrina sola en una cantidad para administrar una dosis de  $\geq 50,3$  mg/kg.
- 10 [0158] Se formaron cinco grupos de tratamiento de seis perros cada uno. Los perros en el Grupo 1 no fueron tratados. El día 0, los perros de los grupos 2, 3 y 4 recibieron una formulación "spot-on" que contenía fipronil al 6,0% (p/p) y permetrina al 44,9% (p/p) en diferentes sistemas de disolventes. Los perros en el Grupo 5 fueron tratados el Día 0 con una formulación "spot-on" que contenía 44,9% (p/p) de permetrina sola. La eficacia de los tratamientos se midió frente al grupo de control 1 para cada punto de observación. Los componentes de la formulación se muestran en la Tabla 9 a continuación.
- 15

Tabla 9

Ingrediente	Grupo 2* (% p/p)	Grupo 3 (% p/p)	Grupo 4* (% p/p)	Grupo 5* (% p/p)
Fipronil	6,0	6,0	6,0	
Permetrina	44,9	44,9	44,9	44,9
NMP	35	35		35
DGME	CS (~ 12,5)			CS (~ 18,7)
MIGLYOL@812		CS (~ 12,4)		
BCA			25	
DMDA			CS (~ 22,6)	
BHT	0,1	0,1		0,1

\* = no según la invención

- 20 [0159] Todos los perros fueron infestados con aproximadamente 100 *C. felis* en los días -1, 8, 15, 22 y 29. Los recuentos de pulgas se realizaron en los días 1, 9, 16, 23 y 30. Todos los perros también fueron infestados con aproximadamente 50 *Rhipicephalus sanguineus* en los días -1, 14 y 28. Las garrapatas se contaron con el pulgar en los días 15 y 29 y se contaron y eliminaron en los días 1, 16 y 30.
- 25 [0160] La eficacia contra las pulgas fue similar para los grupos 2, 3 y 4, variando desde 95-100% hasta el día 30. La eficacia para el grupo 5 fue del 51% en el día 1 y alcanzó un pico del 96% en el día 9, a continuación, cayó al 13% antes del día 30.
- 30 [0161] La eficacia contra las garrapatas a las 24 horas después del tratamiento fue del 69,1%, 89,9%, 94,7% y 70,2% para los Grupos 2, 3, 4 y 5, respectivamente. La eficacia contra las garrapatas a las 24 horas después de la infestación varió del 91-99% en todos los grupos tratados el día 15 y del 56-81% el día 29. La eficacia contra las garrapatas a las 48 horas después de la infestación varió del 96-100% en todos los grupos tratados en el día 16 y del 74-85% el día 30.
- 35 [0162] Este estudio demuestra que las formulaciones de la invención proporcionan una eficacia superior contra *C. felis* y *R. sanguineus* en comparación con una formulación que contiene permetrina sola. Los datos de eficacia también se presentan en las Figuras 4 y 5.

Ejemplo 6: Repelencia y eficacia contra moscas de la arena *Phlebotomus perniciosus* en perros

- 40 [0163] Este estudio evaluó la efectividad de dos formulaciones que contienen fipronil y permetrina para repeler y matar *Phlebotomus perniciosus* en perros después de una sola administración.
- 45 [0164] Siguiendo un procedimiento muy similar al descrito en el Ejemplo 2, se estudió la repelencia y la eficacia insecticida de las formulaciones. Se formaron tres grupos de tratamiento de cinco perros cada uno. Los perros en el Grupo 1 no fueron tratados. Los perros en los Grupos 2 y 3 fueron tratados una vez el Día 0 con las formulaciones descritas en la Tabla 10 a continuación para administrar dosis de  $\geq 6,7$  mg/kg de fipronil y  $\geq 50,3$  mg/kg de permetrina.

50

Tabla 10

Ingrediente	Grupo 2* (% p/p)	Grupo 3 (% p/p)
Fipronil	6,0	6,0
Permetrina	44,9	44,9
NMP	35	35
DGME	CS (~ 12,5)	
MIGLYOL@812		CS (~ 12,4)
BCA		
DMDA		
BHT	0,1	0,1
* = no según la invención		

- 5 [0165] Los perros fueron expuestos a ochenta ( $\pm 5$ ) moscas de la arena hembra *P. perniciosus* en los días 1, 7, 14, 21, 29 y 35. Después de 60 minutos, las moscas de la arena fueron retiradas y clasificadas como vivas (congestionadas o no congestionadas), muertas (congestionadas o no congestionadas). La eficacia se determinó determinando el número de moscas muertas aproximadamente cuatro horas después de la exposición y en los días 2, 8, 15, 22 y 29 aproximadamente veinticuatro horas después de la exposición. La repelencia se midió comparando el número de moscas congestionadas (vivas o muertas) en los grupos de tratamiento en comparación con el número de moscas congestionadas en el grupo de control.
- 10 [0166] La repelencia observada para los perros en el Grupo de tratamiento 2 en los días 1, 7, 14, 21, 29 y 35 se midió que era del 97,0%, 90,1%, 96,0%, 80,0%, 96,4% y 79,6%, respectivamente. Se encontró que la repelencia para perros en el Grupo 3 en los días 1, 7, 14, 21, 29 y 35 fue del 94,4%, 94,7%, 99,3%, 88,6%, 97,3% y 82,5%, respectivamente.
- 15 [0167] La eficacia para el Grupo 2 a las 4 horas después de la exposición en los días 1, 7, 14, 21, 29 y 35 fue del 99,8%, 100,0%, 94,0%, 63,2%, 91,1% y 65,8%, respectivamente. La eficacia para el Grupo 3 a las 4 horas después de la exposición en los días 1, 7, 14, 21, 29 y 35 fue del 99,6%, 100,0%, 92,3%, 56,3%, 90,6% y 70,0%, respectivamente.
- 20 [0168] La eficacia para el Grupo 2 a las 24 horas después de la exposición en los días 2, 8, 15, 22, 30 y 36 fue del 100,0%, 99,4%, 94,4%, 66,3%, 91,7% y 69,6%, respectivamente. La eficacia para el Grupo 3 a las 4 horas después de la exposición en los días 2, 8, 15, 22, 30 y 36 fue del 99,6%, 100,0%, 92,6%, 58,0%, 93,1% y 70,7%, respectivamente.
- 25 [0169] Este estudio demuestra que las formulaciones proporcionan una excelente repelencia durante al menos 35 días y una excelente eficacia insecticida durante al menos 30 días contra *Phlebotomus perniciosus* en perros después de un solo tratamiento. Los datos también se presentan en la Figura 3.
- 30 Ejemplo 7: Repelencia y eficacia contra moscas del establo (*Stomoxys calcitrans*) en perros
- [0170] Este estudio se realizó para evaluar la repelencia y la eficacia de una formulación "spot-on" de la invención descrita en la Tabla 8 anterior que comprende una combinación de fipronil y permetrina contra moscas del establo *Stomoxys calcitrans* después de una única administración tópica.
- 35 [0171] Siguiendo un procedimiento muy similar al descrito en el Ejemplo 2 anterior, se formaron dos grupos de ocho perros cada uno. Los perros en el Grupo 1 no fueron tratados y sirvieron como grupo de control. Los perros en el Grupo 2 fueron tratados una vez el Día 0 con la formulación de la Tabla 8 para administrar una dosis de 6,8 mg/kg de fipronil y 50,5 mg/kg de permetrina. Los perros fueron expuestos a aproximadamente 100 moscas del establo en los días 1, 7, 14, 21, 28 y 35 durante aproximadamente 60 minutos, después de lo cual las moscas (tanto vivas como muertas) fueron recogidas y examinadas para determinar el estado de alimentación. La repelencia de la formulación administrada a los perros del Grupo 2 se midió que fue del 100,0%, 100,0%, 99,2%, 97,3%, 96,6% y 88,7% en los días 1, 7, 14, 21, 28 y 35, respectivamente. La eficacia insecticida de la formulación aplicada a los perros del Grupo 2 se midió que fue del 100,0%, 99,9%, 99,4%, 99,6%, 98,3% y 98,3% en los días 1, 7, 14, 21, 28 y 35, respectivamente. Los datos de repelencia y eficacia se presentan en las Figuras 8 y 9.
- 45 [0172] El nivel muy alto de repelencia y eficacia insecticida contra *Stomoxys calcitrans* con una duración de acción de al menos 35 días para la formulación del Ejemplo 8 es sorprendente para una formulación tópica que comprende permetrina al nivel de dosis aplicada. Por ejemplo, Fourie et al. informó que una formulación tópica que comprende 10% de imidacloprid y 50% de permetrina (la misma concentración de permetrina en la formulación utilizada en el presente ejemplo) solo evitó que el 82% de *S. calcitrans* se alimentara en perros durante 4 semanas después del tratamiento y mostró una eficacia promedio del 85,6% durante el período de evaluación de 29 días. (ver "The efficacy of a Topically Applied Combination of Imidacloprid and Permethrin against *Stomoxys calcitrans* on Dogs", Intern. J. Appl. Res. Vet. Med., 2006, vol. 4 (1), págs. 29-33). En este estudio, la repelencia más alta observada durante todo el período de evaluación de 29 días fue del 90,2% 1 día después del tratamiento, mientras que la

repelencia en todos los demás puntos temporales fue inferior al 90%. La repelencia y eficacia exhibidas por la formulación de la invención es sorprendentemente superior a otra formulación tópica que comprende la misma concentración de permetrina en combinación con un agente activo pesticida diferente. La repelencia superior es particularmente sorprendente porque no se sabe que el fipronil tenga actividad repelente. Ejemplo 8: Repelencia contra mosquitos (*Culex pipiens*) en perros.

[0173] Este estudio se realizó para evaluar la repelencia y la eficacia de una formulación "spot-on" de la invención descrita en la Tabla 8 anterior contra *Culex pipiens* después de una única administración tópica.

[0174] Siguiendo un procedimiento muy similar al descrito en el Ejemplo 2 anterior, se formaron dos grupos de ocho perros cada uno. Los perros en el Grupo 1 no fueron tratados y sirvieron como grupo de control. Los perros en el Grupo 2 fueron tratados una vez el Día 0 con la formulación de la Tabla 8 para administrar dosis de 6,8 mg/kg de fipronil y 50,5 mg/kg de permetrina. Los perros fueron expuestos a aproximadamente 100 mosquitos hembra *Culex pipiens* por perro en los días 1, 7, 14, 21 y 28 durante aproximadamente 60 minutos, después de lo cual los mosquitos (vivos y muertos) fueron recogidos y examinados para determinar el estado de alimentación.

[0175] La repelencia de la formulación administrada a los perros del Grupo 2 se midió que fue del 99,4%, 98,9%, 94,7%, 91,7% y 90,4% para los días 1, 7, 14, 21 y 28, respectivamente. Los datos de repelencia se presentan en la Figura 10.

[0176] A lo largo de esta memoria descriptiva y las reivindicaciones, las palabras "comprenden", "comprende" y "que comprende" se usan en un sentido no exclusivo, excepto donde el contexto requiera otra cosa.

[0177] Tal como se utiliza aquí, el término "aproximadamente", cuando se refiere a un valor se entiende que abarca variaciones de, en algunas realizaciones,  $\pm 20\%$ , en algunas realizaciones  $\pm 10\%$ , en algunas realizaciones  $\pm 5\%$ , en algunas realizaciones  $\pm 1\%$ , en algunas realizaciones  $\pm 0,5\%$ , y en algunas realizaciones  $\pm 0,1\%$  de la cantidad especificada, ya que tales variaciones son apropiadas para realizar los procedimientos divulgados o emplear las composiciones divulgadas.

[0178] Se entenderá que, aunque se hace referencia a una serie de solicitudes de patentes, patentes y otras referencias en el presente documento, dicha referencia no constituye una admisión de que ninguno de estos documentos forme parte del conocimiento general común en la técnica.

## REIVINDICACIONES

1. Composición tópica para el tratamiento y prevención de una infestación ectoparasitaria que comprende:  
 5 de 2% (p/p) a 15% (p/p) de fipronil;  
 de 30% (p/p) a 55% (p/p) de permetrina; y  
 un aceite o aceites neutros y N-metil pirrolidona, en la que dicho aceite o aceites neutros y N-metil pirrolidona están  
 presentes en una relación peso:peso de 1:2,0 a 1:3,5, de aceite o aceites neutros a N-metilpirrolidona; y  
 en la que dicho aceite o aceites neutros es un triglicérido de ácidos grasos vegetales fraccionados con longitudes de  
 10 cadena de C<sub>8</sub> a C<sub>10</sub>.
2. Composición de la reivindicación 1, en la que dicho fipronil está presente en una concentración de 4% (p/p) a 8%  
 (p/p).
3. Composición de la reivindicación 1, en la que dicho fipronil está presente en una concentración de  
 15 aproximadamente 6% (p/p).
4. Composición de la reivindicación 1, en la que dicha permetrina está presente en una concentración de 35% (p/p) a  
 50% (p/p).
- 20 5. Composición de la reivindicación 1, en la que dicha permetrina está presente en una concentración de 40% (p/p) a  
 48% (p/p).
6. Composición de la reivindicación 1, en la que dicha permetrina está presente en una concentración de  
 25 aproximadamente 45% (p/p).
7. Composición de la reivindicación 1, en la que dicho fipronil está presente en una concentración de  
 aproximadamente 6,0% (p/p) y dicha permetrina está presente a una concentración de aproximadamente 45% (p/p).
- 30 8. Composición de la reivindicación 1, en la que dicho aceite o aceites neutros y dicha N-metil pirrolidona están  
 presentes en una relación peso:peso de 1:2,0 a 1:3,0, de aceite o aceites neutros a N-metil pirrolidona.
9. Composición de la reivindicación 1, en la que dicho aceite o aceites neutros están presentes en una concentración  
 de 12% (p/p) a 14% (p/p) y dicha N-metil pirrolidona está presente en una concentración de aproximadamente 35 %  
 (p/p).
- 35 10. Composición de la reivindicación 1, en la que dicho aceite o aceites neutros y dicha N-metil pirrolidona están  
 presentes en una relación peso:peso de 1:2,5 a 1:3,0, de aceite o aceites neutros a N-metil pirrolidona.
11. Composición de la reivindicación 1, en la que dicho aceite o aceites neutros y dicha N-metil pirrolidona están  
 40 presentes en una relación peso:peso de 1:2,5 a 1:3,5, de aceite o aceites neutros a N-metil pirrolidona.
12. Composición de la reivindicación 1, en la que dicho aceite o aceites neutros y dicha N-metil pirrolidona están  
 presentes en una relación peso:peso de 1:2,2 a 1:2,4, de aceite o aceites neutros a N-metil pirrolidona.
- 45 13. Composición de la reivindicación 1, en la que dicho aceite o aceites neutros y dicha N-metil pirrolidona están  
 presentes en una relación peso:peso de 1:2,5 a 1:2,8, de aceite o aceites neutros a N-metil pirrolidona.
14. Composición de la reivindicación 1, que comprende  
 50 aproximadamente 6% (p/p) de fipronil;  
 aproximadamente 45% (p/p) de permetrina;  
 de 12% a 14% (p/p) de triglicéridos de ácidos grasos vegetales fraccionados que tienen longitudes de cadena de  
 C<sub>8</sub> y C<sub>10</sub>;  
 aproximadamente 35% (p/p) de N-metil pirrolidona; y  
 aproximadamente 0,1% (p/p) de hidroxitolueno butilado.
- 55 15. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende además un antioxidante.
16. Composición de la reivindicación 15, en la que dicho antioxidante es hidroxitolueno butilado.
- 60 17. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que comprende además uno o más agentes  
 activos adicionales.
18. Composición de la reivindicación 17, en la que el uno o más agentes activos adicionales es una avermectina,  
 una milbemicina, una espinosina, un espinosoide, un bencimidazol, levamisol, pirantel, morantel, prazicuantel,

closantel, clorsulon, un agente activo de amino acetonitrilo, un regulador del crecimiento de insectos, un neonicotinoide o un agente activo de ariloazol-2-il cianoetilamino, o una combinación de los mismos.

- 5 19. Composición "spot-on", que comprende de 2% (p/p) a 15% (p/p) de fipronil; de 30% (p/p) a 55% (p/p) de permetrina; y un aceite o aceites neutros y N-metil pirrolidona, en la que dicho aceite o aceites neutros y N-metil pirrolidona están presentes en una relación peso:peso de 1:2,5 a 1:3,5, en la que dicha composición es un líquido que tiene un volumen de 1 ml a 10 ml; y
- 10 en la que dicho aceite o aceites neutros es un triglicérido de ácidos grasos vegetales fraccionados con longitudes de cadena de C<sub>8</sub> a C<sub>10</sub>.
- 15 20. Composición de la reivindicación 1 o 19, que comprende además fipronil sulfona por debajo de aproximadamente 3,5% por área con respecto al área del pico para fipronil medido mediante HPLC aproximadamente tres meses después de la formulación.
- 20 21. Composición de la reivindicación 1 o 19, que comprende además fipronil sulfona, en la que dicha cantidad de fipronil sulfona aproximadamente tres meses después de la formulación, no ha aumentado en más del 50% de la cantidad original de dicha fipronil sulfona presente en el momento de la formulación.
- 25 22. Composición, según la reivindicación 1, para usar en el tratamiento y prevención de una infestación parasitaria en un animal.
23. Composición para usar, según la reivindicación 22, en la que la infestación parasitaria es por moscas del establo.
24. Composición, según la reivindicación 1 o 19, en la que el aceite o aceites neutros se selecciona de un triglicérido caprílico/cáprico.

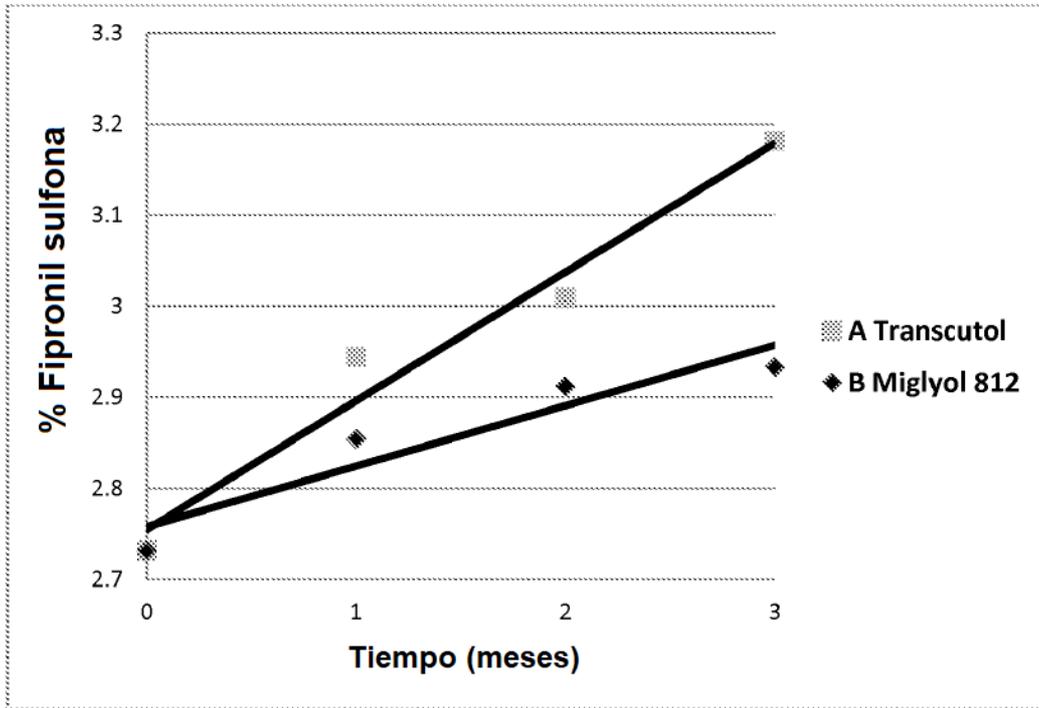


Figura 1

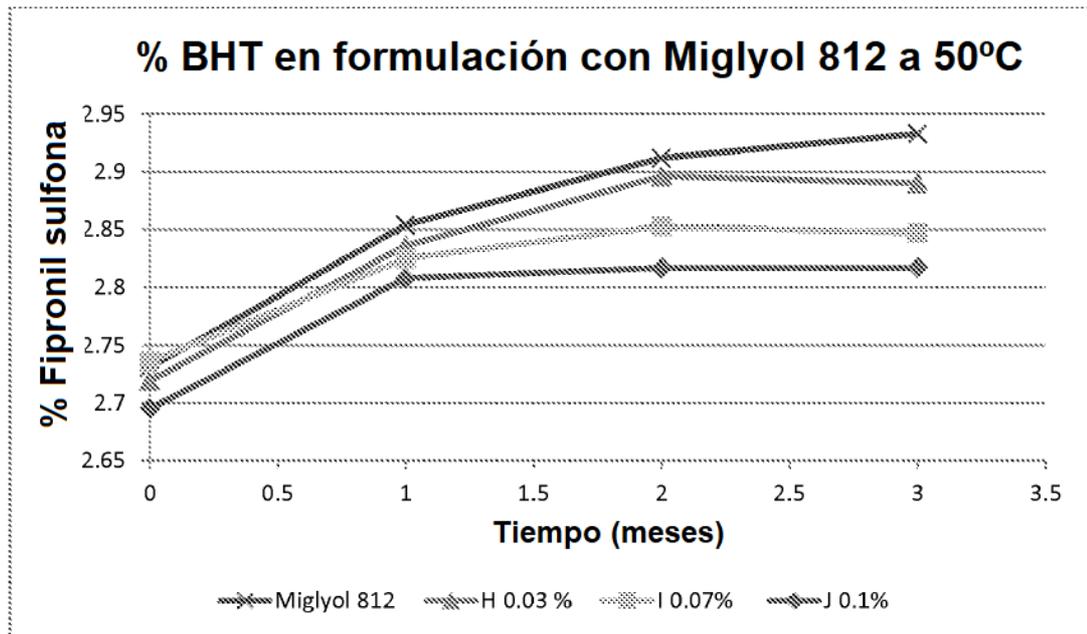


Figura 2

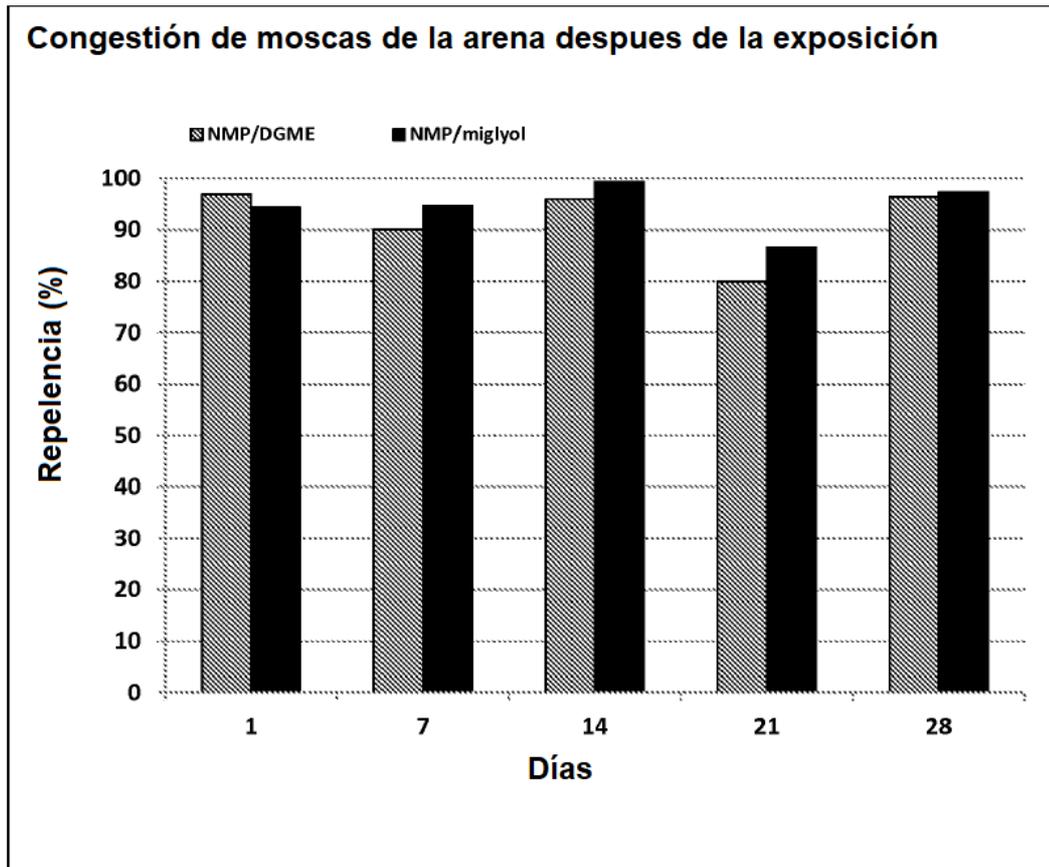


Figura 3

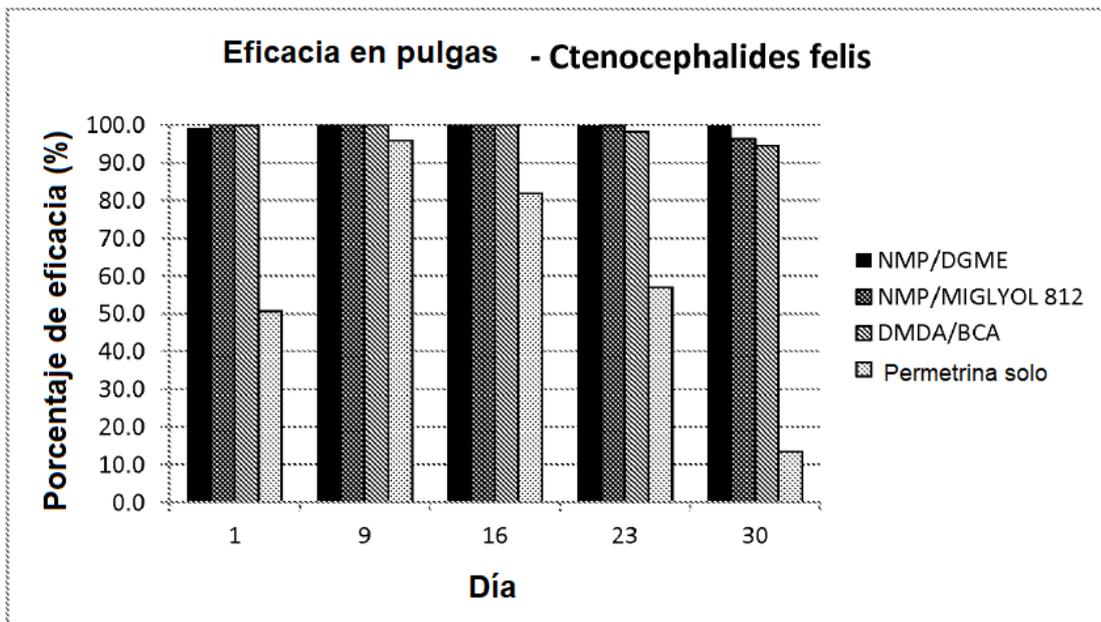


Figura 4

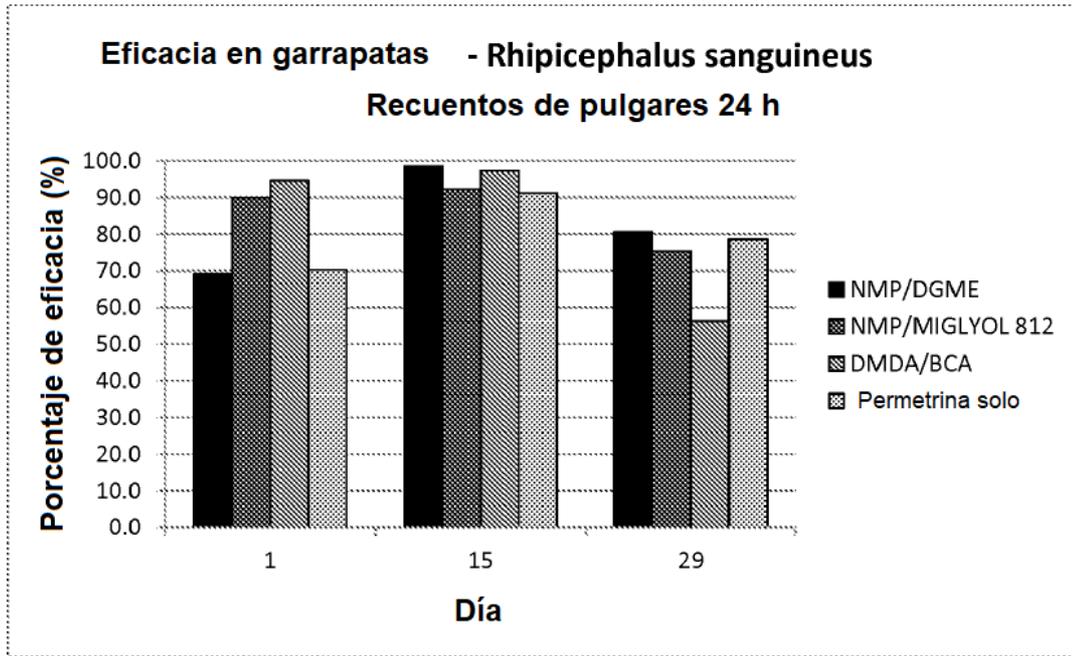


Figura 5

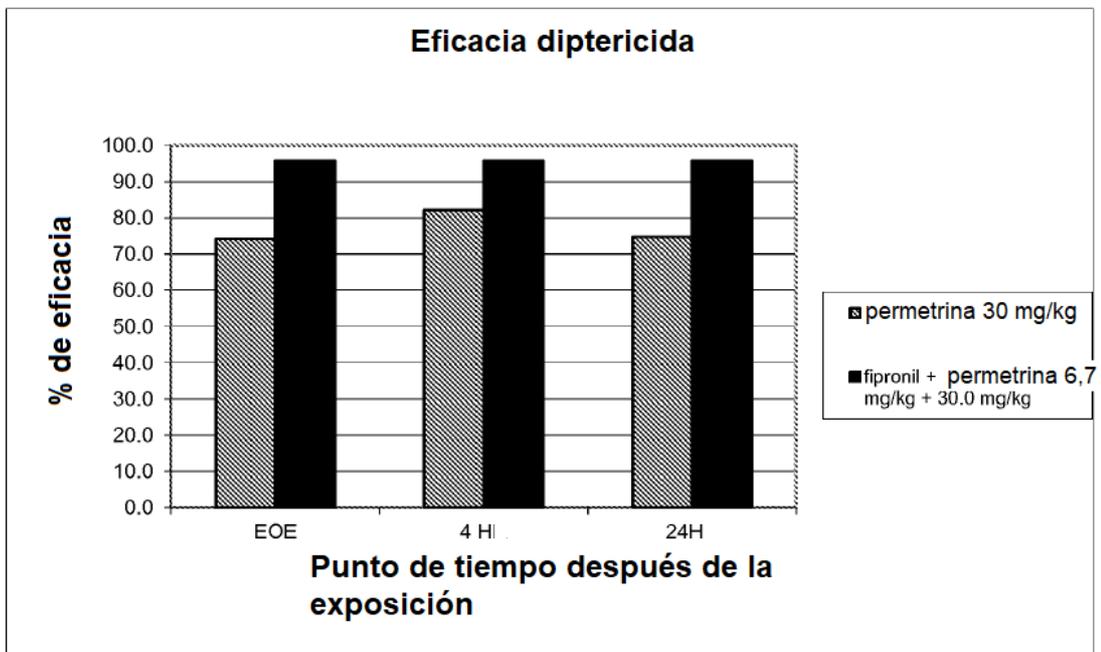


Figura 6

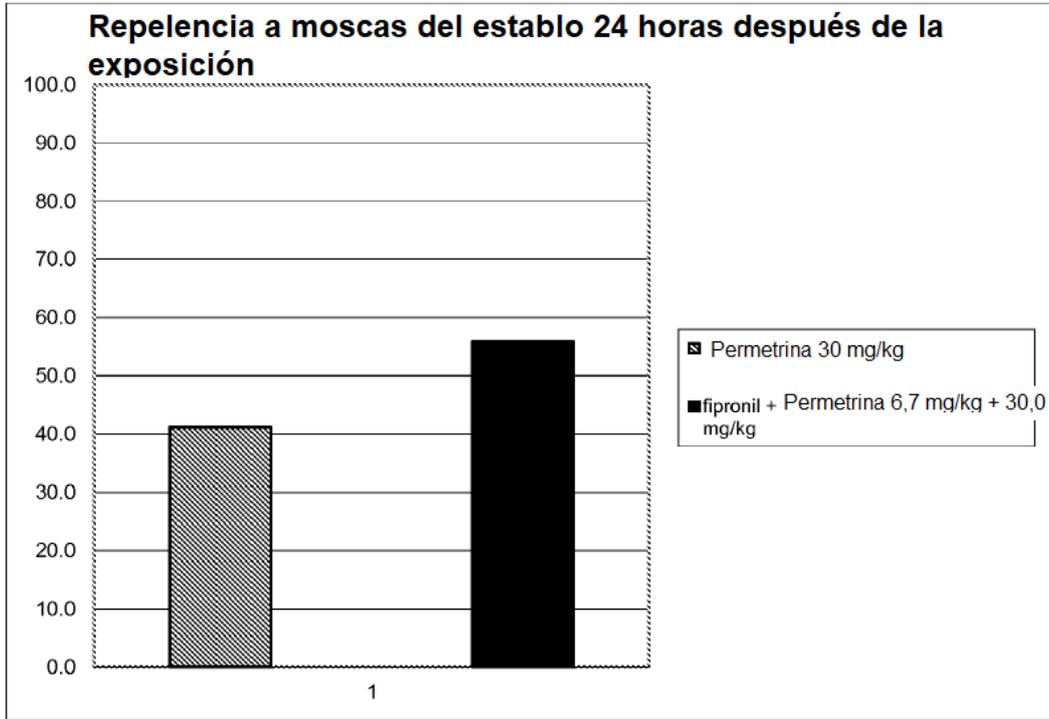


Figura 7



Figura 8

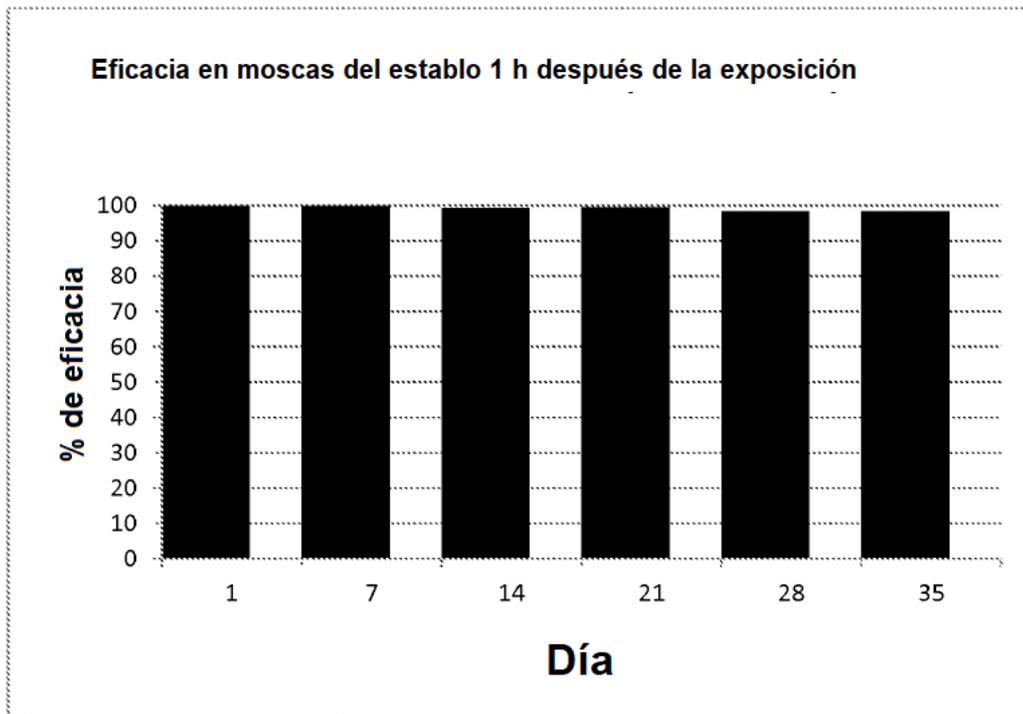


Figura 9

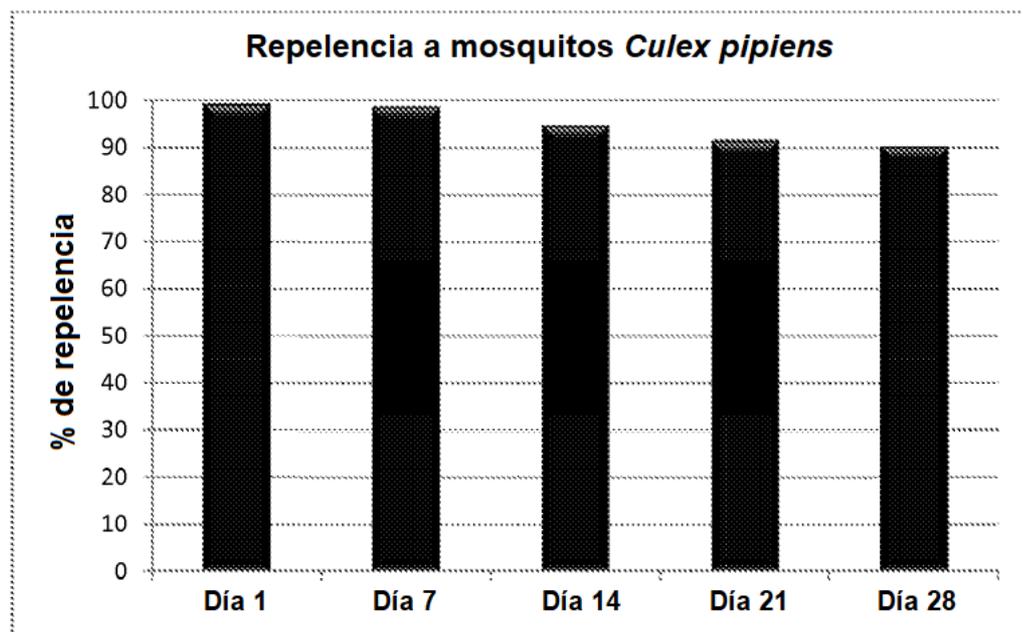


Figura 10