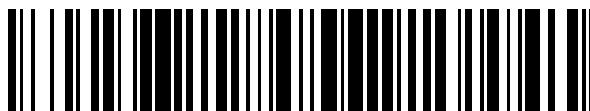


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 781 828**

51 Int. Cl.:

A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/08 (2006.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A01N 43/56 (2006.01)
A01N 47/02 (2006.01)
A61P 33/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2009 E 12189478 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019 EP 2550962**

54 Título: **Composiciones que comprenden un aril pirazol y/o una formamidina, procedimientos y usos de las mismas**

30 Prioridad:

19.11.2008 US 116038 P
05.01.2009 US 142561 P
07.04.2009 US 167381 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.09.2020

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;
CRAMER, LUIZ GUSTAVO;
WURTZ, PATRICE;
PATE, JAMES;
SHUB, NATALYA;
LE HIR DE FALLOIS, LOIC PATRICK y
TIMMONS, PHILIP REID

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 781 828 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 que comprenden un aril pirazol y/o una formamidina, procedimientos y usos de las mismas

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

[0001] La presente invención proporciona composiciones veterinarias que comprenden 1-aril-pirazoles, solo o en combinación con otros agentes activos, para la erradicación de ectoparásitos y/o endoparásitos; el uso de estas composiciones contra ectoparásitos y/o endoparásitos, y procedimientos para la prevención o el tratamiento de infestaciones parasitarias de animales, que comprenden administrar la composición de la invención al animal. También se proporcionan composiciones que comprenden un formamidina que exhiben una estabilidad mejorada, y un kit para tratar o prevenir las infestaciones parasitarias en animales, que comprende al menos un 1-aril-pirazol y al menos una formamidina en un recipiente de doble cavidad.

15 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

[0002] Los animales, tales como mamíferos y aves, son a menudo susceptibles a las infestaciones/infecciones de parásitos. Estos parásitos pueden ser ectoparásitos, tales como insectos, y endoparásitos, tales como filarias y otros gusanos. Los animales domésticos, tales como gatos y perros, a menudo se infestan con una o más de los siguientes ectoparásitos:

- pulgas (por ejemplo, *Ctenocephalides spp.*, tal como *Ctenocephalides felis* y similares),
- garrapatas (por ejemplo, *Rhipicephalus spp.*, *Ixodes spp.*, *Dermacentor spp.*, *Amblyoma spp.*, y similares),
- ácaros (por ejemplo, *Demodex spp.*, *Sarcoptes spp.*, *Otodectes spp.*, y similares),
- piojos (por ejemplo, *Trichodectes spp.*, *Cheyletiella spp.*, *Lignonathus spp.* y similares),
- mosquitos (*Aedes spp.*, *Culux spp.*, *Anopheles spp.* y similares) y
- moscas (*Hematobia spp.*, *Musca spp.*, *Stomoxys spp.*, *Dematobia spp.*, *Cochlyomia spp.* y similares).

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

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

[0005] Por otra parte, los ácaros y piojos son particularmente difíciles de combatir, ya que hay muy pocas sustancias activas que actúen sobre estos parásitos y requieren un tratamiento frecuente.

[0006] Del mismo modo, los animales de granja también son susceptibles a infestaciones de parásitos. Por ejemplo, el ganado se ve afectado por un gran número de parásitos. Un parásito que es muy frecuente entre los animales de granja es la garrapata del género *Boophilus*, especialmente los de la especie *microplus* (garrapata del ganado), *decoloratus* y *annulatus*. Las garrapatas, tales como *Boophilus microplus*, son particularmente difíciles de controlar debido a que viven en el pasto donde pastan los animales de granja. Otros parásitos importantes de ganado vacuno y ovino se indican a continuación:

- moscas causantes de miasis, tales como *Dermatobia hominis* (conocidos como Berna en Brasil) y *Cochlyomia hominivorax* (mosca verde); moscas causantes de miasis en ovejas, tales como *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (conocida como "blowfly strike" en Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica). Estas son las moscas cuyas larvas constituyen el parásito de animales;
- moscas adecuada, es decir, aquellas cuyos adultos constituyen el parásito, tales como *Haematobia irritans* (mosca de los cuernos);
- piojos, tales como *Linognathus vitulorum*, etc; y
- ácaros, tales como *Sarcoptes scabiei* y *Psoroptes ovis*.

[0007] Los 1-aril-pirazoles como una clase de productos químicos son bien conocidos en la técnica, y se ha encontrado que ciertos compuestos de esta clase son potentemente activos contra una amplia gama de plagas y parásitos que son dañinos para los animales y las plantas. Por ejemplo, se conoce en la técnica que los derivados de 1-arilpirazol previenen, tratan o controlan infestaciones de ectoparásitos en mamíferos, tales como gatos, perros y ganado. Ciertos 1-aril-pirazoles y su uso contra las plagas se describen en la publicación de patentes de Estados Unidos N° US 2005/0182048; US 2006/0135778; US 2008/0132487; US 2008/0031902; patentes de Estados Unidos n° 4.963.575.; 5.122.530; 5.232.940; 5.236.938; 5.246.255; 5.547.974; 5.567.429; 5.576.429; 5.608.077; 5.714.191; 5.814.652; 5.885.607; 5.567.429; 5.817.688; 5.885.607; 5.916.618; 5.922.885; 5.994.386; 6.001.384; 6.010.710; 6.057.355; 6.069.157; 6.083.519; 6.090.751; 6.096.329; 6.124.339; 6.180.798; 6.335.357; 6.350.771; 6.372.774; 6.395.906; 6.413.54

2; 6.685.954; y 7.468.381. Ver también: EP 0 234 119, EP 0 295 117, EP 0 352 944, EP 0 500 209, EP 0 780 378, EP 0 846 686, y EP 0 948 485.

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

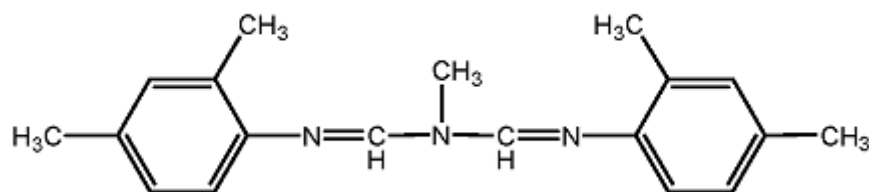
10 **[0009]** El documento US 7.759.381 describe ciertos compuestos de 1-arilpirazol que están sustituidos en la posición 5 del anillo de pirazol con grupos alquilo o haloalquilo C₁-C₄. También se encontró que estos compuestos eran particularmente eficaces contra pulgas y garrapatas.

15 **[0010]** Estos compuestos se proporcionan como poseedores de actividad contra un gran número de parásitos, incluyendo insectos y ácaros en campos tan variados como la agricultura, la salud pública y la medicina veterinaria. La enseñanza general de estos documentos indica que estos compuestos activos se pueden administrar por diferentes vías: oral, parenteral, percutánea y tópica. La administración tópica comprende, en particular, las soluciones de la piel (pour-on o spot-on), aerosoles, pociones, baños, duchas, chorros, polvos, grasas, champús, cremas, etc. Las soluciones de la piel de tipo pour-on pueden diseñarse para la administración percutánea.

20 **[0011]** A pesar de la eficacia de ciertos compuestos de arilpirazol en ciertos parásitos, sigue existiendo una necesidad de nuevas formulaciones que comprenden 1-aril-pirazoles en portadores farmacéuticamente aceptables que presentan mejor eficacia contra parásitos.

25 **[0012]** Otros compuestos que son conocidos en la técnica para prevenir, tratar o controlar infestaciones de endoparásitos y ectoparásitos incluyen derivados de milbemicina o avermectina, que son compuestos naturales o semisintéticos que contienen un anillo macrocíclico de 16 miembros. La serie de compuestos de avermectina y milbemicina son agentes antihelmínticos y antiparasitarios potentes contra una amplia gama de parásitos internos y externos. Las avermectinas de productos naturales se dan a conocer en la patente US 4.310.519 de Albers-Schonberg, et al., y los compuestos de 22,23-dihidro-avermectina están descritos en Chabala, et al., patente de Estados Unidos 4.199.569. Para una descripción general de las avermectinas, que incluyen una descripción de sus usos en humanos y animales, véase "Ivermectin and Abamectin," W.C. Campbell, ed., Springer-Verlag, Nueva York (1989). Las milbemicinas naturales se describen en Aoki et al., patente de Estados Unidos No. 3.950.360.

35 **[0013]** Otra familia de parasiticidas son las formamidinas que incluyen pero no se limitan a amitraz (MITABAN[®], Pfizer; POINT-GUARD[®], Intervet; PREVENTIC[®], Virbac; TAKTIC[®], Intervet), clorodimeform, cloromebuform, formetanato y formparanato. Amitraz es un acaricida/insecticida bien conocido de la familia de formamidina reconocido por ser útil como un agente acaricida y para el control de garrapatas. Véase Plumb's Veterinary Drug Handbook (Quinta edición), ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, pág. 34, (2005). La familia de formamidina de compuestos se distingue por un resto característico -N=CR-NR¹-. Amitraz difiere de otros miembros de la familia de formamidina en que hay dos de dichos restos en la molécula. Amitraz tiene la siguiente estructura:



55 **[0014]** Un problema asociado con las composiciones que comprenden compuestos de formamidina, incluyendo amitraz, es la falta de estabilidad a largo plazo bajo ciertas condiciones. Por ejemplo, se ha demostrado que el amitraz se degrada en soluciones acuosas a ciertos intervalos de pH, tal como se describe, por ejemplo, en E. Corta, A. Bakkali, L.A. Berrueta, B. Gallo, F. Vicente, "Kinetics and Mechanism of Amitraz Hydrolysis in Aqueous Media by HPLC and GC-MS", Talanta 48 (1999) 189-199. Algunos degradados de amitraz han demostrado además eficacia plaguicida, tal como se describe, por ejemplo, en Osborne, M.P., "Actions of Formamidines, Local Anesthetics, Octopamine and Related compounds Upon the electrical Activity of Neurohaemal Organs of the Stick Insect (Carausius morosus) y Sense Organs of Fly Larvae (Musca demstica, Calliphora erythrocephala)", Pesticide Biochemistry and Physiology 23, 190-204 (1985).

60 **[0015]** Por lo tanto, aunque los parasiticidas de formamidina, incluyendo amitraz, tienen una utilidad considerable para tratar y prevenir infestaciones parasitarias, hay varios problemas asociados con el uso de amitraz como parasiticida en un producto farmacéutico veterinario comercial. Estos problemas incluyen: (1) estabilidad insuficiente en ciertos valores de pH: aunque el amitraz es estable a valores de pH más altos, el amitraz tiende a hidrolizarse en el tiempo a intervalos de pH habitualmente asociados con el uso fisiológico (por ejemplo, pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,0); (2) el amitraz no es eficaz para el control de pulgas; y (3) composiciones que comprenden amitraz no pueden proporcionar una vida útil suficiente a largo plazo en mezclas con algunos agentes antiparasitarios y ciertos

portadores. Por ejemplo, las composiciones que contienen amitraz pueden no tener suficiente estabilidad (vida útil) a largo plazo en ciertos sistemas de disolventes que son óptimos para otros agentes antiparasitarios con los que se pueden combinar.

5 **[0016]** Las posibles soluciones a los problemas de estabilidad a menudo han dado lugar a soluciones con olores de larga duración o reacciones adversas que hacían que estas soluciones sean inadecuadas para un uso veterinario o farmacéutico una vez mensual.

10 **[0017]** Una composición que comprende un 1-aril-pirazol con un compuesto de formamidina, por ejemplo fipronil con amitraz, que muestra una eficacia sinérgica contra ectoparásitos se describe en la patente de Estados Unidos N° 7.531.186 de Boeckh et al.; sin embargo, ciertas realizaciones de la composición, donde un 1-arilpirazol y una formamidina están presentes juntos en ciertos portadores, pueden no tener un tiempo suficientemente largo de vida útil de almacenamiento. Una posible razón de la insuficiencia de vida útil a largo plazo es que el fipronil es estable a un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,0, mientras que el amitraz se degradará en este intervalo de pH. Por lo tanto, sigue habiendo una necesidad en la técnica para formulaciones, procedimientos de almacenamiento y procedimientos de administración que proporcionan 1-aril-pirazoles y formamidinas en una formulación sinérgicamente activa para tratar parásitos. También existe una necesidad en la técnica para proporcionar composiciones que comprenden amitraz que proporcionan una mayor estabilidad con otros agentes activos, incluyendo 1-aril-pirazoles, y una mejor disipación del olor.

20 **[0018]** La cita o identificación de cualquier documento en esta solicitud no es una admisión de que dicho documento esté disponible como técnica anterior para la presente invención.

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

25 **[0019]** La presente invención proporciona composiciones y formulaciones que comprenden un compuesto de 1-arilpirazol en combinación con un compuesto de formamidina, para usar en el tratamiento o profilaxis de infestaciones parasitarias de animales (ya sea salvajes o domesticados), incluyendo el ganado y animales de compañía, tales como gatos, perros, caballos, pollos, ovejas, cabras, cerdos, pavos y ganado, con el objetivo de liberar estos huéspedes de parásitos habitualmente hallados en dichos animales.

30 **[0020]** Sorprendentemente, se ha encontrado que las composiciones de la invención y formulaciones descritas en este documento presentan una estabilidad superior y una eficacia sinérgica contra parásitos dañinos durante una larga duración en comparación con las composiciones conocidas en la técnica. En particular, la presente invención ha superado sorprendentemente los problemas asociados con la inestabilidad de un formamidina en solución y los problemas asociados con la inestabilidad de una solución que comprende un 1-arilpirazol y una formamidina.

35 **[0021]** Las composiciones o formulaciones para usar según la invención incluyen formulaciones "spot-on", "pour-on" o de pulverización y pueden incluir un ectoparasitocida adicional, tal como un regulador del crecimiento de insectos (IGR), un derivado de avermectina o milbemicina, un acaricida, un insecticida piretroide o un antihelmíntico, tales como bencimidazoles o imidazotiazoles.

40 **[0022]** Un aspecto de la invención es proporcionar una composición para el tratamiento y prevención de una infestación parasitaria en un animal que comprende fipronil en un primer portador veterinariamente aceptable, amitraz en un segundo portador veterinariamente aceptable; y opcionalmente al menos un inhibidor de la cristalización; en la que el fipronil y el primer portador veterinariamente aceptable están compartimentados juntos, y no en comunicación de fluidos con el amitraz y el segundo portador veterinariamente aceptable, y en la que el primer y segundo portadores veterinariamente aceptables son diferentes

45 **[0023]** En algunas realizaciones, la invención proporciona composiciones que comprenden al menos un compuesto de 1-arilpirazol en un primer portador veterinariamente aceptable y al menos un compuesto de formamidina en un segundo portador veterinariamente aceptable, cuando los compuestos y los portadores veterinariamente aceptables se almacenan y administran desde recipientes de doble cavidad, para utilizar de acuerdo con la invención. Las composiciones permiten composiciones sinérgicas estables que comprenden compuestos de 1-arilpirazol y compuestos de formamidina que tienen una actividad superior contra parásitos. En realizaciones preferidas, el compuesto de 1-arilpirazol es fipronil y el compuesto de formamidina es amitraz. En algunas realizaciones, el compuesto o compuestos de 1-arilpirazol y el portador correspondiente se administran simultáneamente con el compuesto o compuestos de formamidina en un segundo portador. La invención también proporciona un kit para el tratamiento o la prevención de una infestación parasitaria en un animal, que comprende: fipronil en un primer portador veterinariamente aceptable, amitraz en un segundo portador veterinariamente aceptable, y un recipiente con múltiples cavidades; en el que el fipronil en un primer portador veterinariamente aceptable está en una primera cavidad del recipiente con múltiples cavidades y el amitraz en un segundo portador veterinariamente aceptable está en una segunda cavidad del recipiente con múltiples cavidades; y en el que la primera cavidad está definida por una pared frontal y una pared divisoria, y la segunda cavidad está definida por una pared posterior y la pared divisoria.

65

[0024] Estas y otras realizaciones se describen o son evidentes a partir de, y están abarcadas por, la siguiente descripción detallada.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

5

[0025] La Fig. 1 es una vista lateral de una realización de un recipiente.

La Fig. 2 es una vista lateral de una realización de un recipiente.

La Fig. 3 es una vista lateral de una realización de un recipiente.

La Fig. 4 es una vista lateral de una realización de un recipiente.

10

La Fig. 5 es una vista superior de una realización de un recipiente.

La Fig. 6 es una vista superior de una realización de un recipiente.

La Fig. 7 es una vista superior de una realización de una tira de 3 recipientes.

La Fig. 8 es una vista superior de una vista 3CAD de una realización de un recipiente pequeño individual.

Las Fig. 9a y 9b son vistas 3CAD de una realización de un recipiente grande individual.

15

La Fig. 10 muestra el efecto de fipronil solo, amitraz solo y una combinación fipronil/amitraz en la media geométrica de la motilidad de garrapatas con el tiempo

La Fig. 11 muestra el % de eficacia de diversas composiciones de la invención contra las pulgas en los perros.

La Fig. 12 muestra el % de eficacia de diversas composiciones de la invención contra las pulgas en los gatos.

20

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0026] La invención se describe mediante las reivindicaciones adjuntas.

25

[0027] En el presente documento se describen composiciones y formulaciones que comprenden al menos un compuesto de 1-arilpirazol solo o en combinación con uno o más compuestos de formamidina y un portador o diluyente veterinariamente aceptable. También se describen en este documento procedimientos y usos para el tratamiento o profilaxis de infecciones parasitarias e infestaciones de animales, que comprenden administrar una cantidad eficaz de una composición de la invención al animal. Sorprendentemente, se ha encontrado que las composiciones y formulaciones de la invención descritos en este documento que comprenden un compuesto de 1-arilpirazol solo o en combinación con un compuesto de formamidina muestran una estabilidad y eficacia superiores, incluyendo una eficacia sinérgica en algunas realizaciones, contra parásitos dañinos. En particular, la presente invención ha superado sorprendentemente los problemas asociados con la falta de estabilidad a largo plazo de una formamidina en solución y los problemas asociados con la insuficiencia de la vida útil de una composición que comprende un 1-arilpirazol y una formamidina en ciertos portadores.

35

[0028] En el presente documento se describen las siguientes características:

(a) composiciones que comprenden al menos un 1-arilpirazol de fórmula (I), o sales veterinariamente aceptables del mismo, junto con un portador o diluyente veterinariamente aceptable, que muestran una actividad superior contra parásitos de animales y mejoran la estabilidad;

40

(b) composiciones veterinarias que comprenden al menos una formamidina de fórmula (II), o sales veterinariamente aceptables de la misma, junto con un portador o diluyente veterinariamente aceptable, que exhiben una estabilidad mejorada;

45

(c) composición veterinaria que comprende al menos un 1-arilpirazol de fórmula (I) y una formamidina de fórmula (II), o sales veterinariamente aceptables de los mismos, junto con uno o más portadores o diluyentes veterinariamente aceptables que muestra una eficacia sinérgica contra parásitos de animales y mejora la estabilidad;

50

(d) procedimientos para el tratamiento o la prevención de infestaciones parasitarias en un animal que comprenden administrar una cantidad eficaz de una composición que comprende al menos un 1-arilpirazol de fórmula (I), o sales veterinariamente aceptables del mismo, al animal en un portador o diluyente veterinariamente aceptable;

55

(e) procedimientos para el tratamiento o la prevención de infestaciones parasitarias en animales que comprenden administrar una cantidad eficaz de una composición que comprende al menos una formamidina de fórmula (II), o sales veterinariamente aceptables de la misma, en un portador o diluyente veterinariamente aceptable, en la que la formamidina exhibe una estabilidad superior en solución;

60

(f) procedimientos para el tratamiento o la prevención de infestaciones parasitarias en animales, que comprenden administrar una cantidad eficaz de al menos un 1-arilpirazol de fórmula (I) y al menos una formamidina de fórmula (II), o sales veterinariamente aceptables de los mismos, junto con portadores o diluyentes veterinariamente aceptables, en los que el 1-arilpirazol o 1-arilpirazoles y el compuesto o compuestos de formamidina se administran en portadores separados;

65

(g) procedimientos para el tratamiento o la prevención de infestaciones parasitarias en animales, que comprenden administrar una cantidad eficaz de al menos un 1-arilpirazol de fórmula (I) y al menos una formamidina de fórmula (II), o sales veterinariamente aceptables de los mismos, junto con portadores o diluyentes veterinariamente aceptables, en los que el 1-arilpirazol o 1-arilpirazoles y el compuesto o compuestos de formamidina se administran simultáneamente;

(h) procedimientos para el tratamiento o la prevención de infestaciones parasitarias en animales, que comprenden administrar una cantidad eficaz de al menos un 1-arilpirazol de fórmula (I) y al menos una formamidina de fórmula (II), o sales veterinariamente aceptables de los mismos, junto con portadores o diluyentes veterinariamente aceptables, en el que el 1-arilpirazol o 1-arilpirazoles y la formamidina o formamidinas se administran simultáneamente y el 1-arilpirazol o 1-arilpirazoles y la formamidina o formamidinas están en portadores separados;

(i) procedimientos para el tratamiento o la prevención de infestaciones parasitarias en animales, que comprenden administrar una cantidad eficaz de al menos un 1-arilpirazol de fórmula (I) y al menos una formamidina de fórmula (II), o sales veterinariamente aceptables de los mismos, junto con portadores o diluyentes veterinariamente aceptables, en los que 1-arilpirazol o 1-arilpirazoles y formamidina o formamidinas se administran simultáneamente usando un recipiente de doble cavidad que contiene el 1-arilpirazol y la formamidina en portadores separados; y

(j) un recipiente de doble cavidad para almacenar y administrar las composiciones de la invención, en el que el recipiente comprende una primera cavidad definida por una pared frontal y una pared divisoria, y una segunda cavidad definida por una pared posterior y una pared divisoria.

[0029] En esta descripción y en las reivindicaciones, los términos tales como "comprende", "que comprende", "que contiene" y "que tiene" pueden tener el significado que se les atribuye en la ley de patentes de Estados Unidos y pueden significar "incluye", "que incluye", "que consiste esencialmente en" o "consiste esencialmente en" así mismo tienen el significado atribuido en la ley de patentes de Estados Unidos y el término es abierto, permitiendo la presencia de más de lo que se indica siempre que las características básicas o novedosas de lo que se indica no se cambie por la presencia de más de lo que se indica, sino que excluye realizaciones de la técnica anterior.

[0030] También se observa que en esta descripción y en las reivindicaciones y/o párrafos, los compuestos de la invención pretenden incluir todos los estereoisómeros y formas cristalinas (que incluye las formas hidratadas, formas polimórficas y formas amorfas con hasta 15% en peso de la estructura cristalina) de los mismos.

Definiciones

[0031] Los términos utilizados en este documento tienen su significado habitual en la técnica a menos que se especifique lo contrario. Los restos orgánicos mencionados en las definiciones de las variables de la fórmula (I) o (II) son, como el término halógeno, términos colectivos para listados individuales de los miembros individuales del grupo. El prefijo C_n-C_m indica en cada caso el número posible de átomos de carbono en el grupo.

[0032] El término "animal" se utiliza en el presente documento para incluir todos los mamíferos, aves y peces e incluyen también todos los animales vertebrados, incluyendo los seres humanos. Los animales incluyen seres humanos, gatos, perros, ganado vacuno, pollos, vacas, ciervos, cabras, caballos, llamas, cerdos, ovejas y yaks. También incluye un animal individual en todas las etapas de desarrollo, incluyendo las etapas embrionaria y fetal.

[0033] El término "alquilo" se refiere a hidrocarburos saturados lineales, ramificados, cíclicos, primarios, secundarios o terciarios, incluyendo los que tienen de 1 a 20 átomos. En algunas realizaciones, los grupos alquilo incluirán grupo alquilo C₁-C₁₂, C₁-C₁₀, C₁-C₈, C₁-C₆ o C₁-C₄. Ejemplos de alquilo C₁-C₁₀ incluyen metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, heptilo, octilo, 2-etilhexilo, nonilo y decilo y sus isómeros. Alquilo C₁-C₄ significa, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

[0034] Los grupos alquilo cíclicos, que están abarcados por alquilo, se pueden referir como "cicloalquilo" e incluyen aquellos con 3 a 10 átomos de carbono que tienen anillos condensados individuales o múltiples. En algunas realizaciones, los grupos cicloalquilo incluyen grupos alquilo cíclicos C₄-C₇ o C₃-C₄. Los ejemplos de grupos cicloalquilo no limitantes incluyen adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

[0035] Los grupos alquilo y cicloalquilo descritos en este documento puede estar no sustituidos o sustituidos con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, acilo, aciloxi, amino, alquilamino o dialquilamino, amido, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, azido, tiol, imino, ácido sulfónico, sulfato, sulfonilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfamoilo, éster, fosfonilo, fosfinilo, fosforilo, fosfina, tioéster, tioéter, haluro de ácido, anhídrido, oxima, hidracina, carbamato, ácido fosfónico, fosfato, fosfonato, o cualquier otro grupo funcional viable que no inhiba la actividad biológica de los compuestos de la invención, ya sea sin protección, o protegido según sea necesario, tal como se conoce para los expertos en la técnica, por ejemplo, tal como se enseña en Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Tercera Edición, 1999, que se incorpora por referencia.

[0036] El término "alquenilo" se refiere a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. En algunas realizaciones, los grupos alquenilo pueden incluir grupos alquenilo C₂-C₂₀. En otras realizaciones, alquenilo incluye grupos alquenilo C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₁-C₈, C₂-C₆ o C₂-C₄. En una realización de alquenilo, el número de dobles enlaces es 1-3, en otra realización de alquenilo, el número de dobles enlaces es uno o dos. Otros rangos de dobles enlaces carbono-carbono y números de carbono también se contemplan dependiendo de la ubicación del resto alquenilo en la molécula. Los grupos "alquenilo C₂-C₁₀" pueden incluir más de un doble enlace en la cadena. Los ejemplos incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-etenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo; 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo,

alquilinsulfonilo, haloalquilo-sulfonilo, haloalqueniilsulfonilo, haloalquilinsulfonilo, alquilamino, alquenilamino, alquilamino, di(alquil)amino, di(alqueni)amino, di(alquini)amino, o trialquilsililo.

5 [0045] El término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo que está unido al compuesto parental a través de un puente de alquileo dirradical, $(-CH_2-)_n$, donde n es 1 a 12 y donde "arilo" es como se define anteriormente.

10 [0046] "Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monovalente de 1 a 15 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, que tiene uno o más heteroátomos de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo, preferiblemente de 1 a 4 heteroátomos, o de 1 a 3 heteroátomos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar
15 opcionalmente oxidados. Dichos grupos heteroarilo pueden tener un solo anillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados, siempre que el punto de unión sea a través de un átomo de anillo heteroarilo. Los heteroarilos preferidos incluyen piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, pirrolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, furanilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo benzofuranilo y benzotiofenilo. Los anillos heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos por uno o más restos como se describe para arilo anteriormente.

20 [0047] "Heterociclilo", "heterocíclico" o "heterociclo" se refieren a grupos cíclicos totalmente saturados o insaturados, por ejemplo, sistemas anulares monocíclico de 3 a 7 miembros o monocíclico de 4 a 7 miembros; bicíclico de 7 a 11 o tricíclico de 10 a 15 miembros, que tienen uno o más heteroátomos de oxígeno, azufre o nitrógeno en el anillo, preferiblemente de 1 a 4 o de 1 a 3 heteroátomos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillo y puede estar no sustituido o sustituido por uno o más restos tal como se describe para los grupos arilo anteriormente.

25 [0048] Los ejemplos de grupos heterocíclicos monocíclicos incluyen pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, triazolilo, triazinilo.

30 [0049] Los ejemplos de grupos heterocíclicos bicíclicos incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopirranilo, indolizínilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, benzopirranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo) o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4 dihidro-4-oxo-quinazolinilo), tetrahidroquinolinilo.

35 [0050] Los ejemplos de grupos heterocíclicos tricíclicos incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo.

40 [0051] Alcoxycarbonilo se refiere a $-C(=O)-O$ -alquilo, en el que alcoxi es como se define anteriormente. Halógeno significa los átomos de flúor, cloro, bromo y yodo. La designación de "halo" (por ejemplo, como se ilustra en el término haloalquilo) se refiere a todos los grados de sustituciones desde una sola sustitución hasta una sustitución perhalo (por ejemplo, tal como se ilustra con metilo como clorometilo $(-CH_2Cl)$, diclorometilo $(-CHCl_2)$, triclorometilo $(-CCl_3)$).

Estereoisómeros y formas polimórficas

50 [0052] Se entenderá por los expertos en la técnica que ciertos compuestos dentro de las composiciones para utilizar según la invención pueden existir y aislarse como formas ópticamente activas y racémicas. Los compuestos que tienen uno o más centros quirales, incluyendo en un átomo de azufre, pueden estar presentes como enantiómeros o diastereómeros individuales o como mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, es bien sabido en la técnica que los compuestos de sulfóxido pueden ser ópticamente activos y pueden existir como enantiómeros individuales o mezclas racémicas. Además, los compuestos dentro de las composiciones para utilizar según la invención pueden incluir uno o más centros quirales, lo que resulta en un número teórico de isómeros ópticamente activos. Cuando los compuestos dentro de las composiciones de la invención incluyen n centros quirales, los compuestos pueden comprender hasta 2^n isómeros ópticos. La presente invención abarca los enantiómeros o diastereómeros específicos de cada compuesto, así como mezclas de diferentes enantiómeros y/o diastereoisómeros de los compuestos de la invención que poseen las propiedades útiles descritas en este documento. Las formas ópticamente activas se pueden preparar mediante, por ejemplo, la separación de las formas racémicas mediante técnicas de cristalización selectiva, mediante síntesis a partir de precursores ópticamente activos, mediante síntesis quiral, mediante separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral o mediante separación enzimática.

65 [0053] Los compuestos dentro de las composiciones para utilizar según la presente invención también pueden estar presentes en diferentes formas sólidas, tales como diferentes formas cristalinas o en forma de un sólido amorfo. La presente invención abarca diferentes formas cristalinas, así como formas amorfas de los compuestos de la invención.

[0054] Además, los compuestos dentro de las composiciones para utilizar según la presente invención pueden existir como hidratos o solvatos, en los que una cierta cantidad estequiométrica de agua o un disolvente está asociada con la molécula en la forma cristalina. Los hidratos y solvatos del fipronil o amitraz también son materia de la descripción.

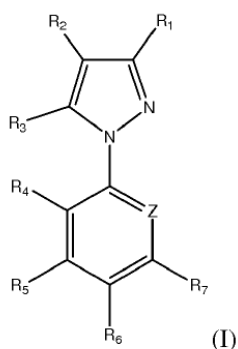
Sales

[0055] También se contemplan dentro del alcance de la invención sales de ácido o base, cuando sea aplicable, de los compuestos para utilizar según la invención proporcionados en el presente documento.

[0056] El término "ácido" contempla todos los ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos incluyen ácidos minerales, tales como hidrácidos halogenados, tales como ácidos bromhídrico y clorhídrico, ácidos sulfúricos, ácidos fosfóricos y ácidos nítricos. Los ácidos orgánicos incluyen todos los ácidos carboxílicos alifáticos, alicíclicos y aromáticos farmacéuticamente aceptables, ácidos dicarboxílicos ácidos tricarboxílicos y ácidos grasos. En una realización de los ácidos, los ácidos carboxílicos alifáticos C₁-C₂₀ de cadena lineal o ramificada, saturados o insaturados, que están opcionalmente sustituidos por halógeno o por grupos hidroxilo, o ácidos carboxílicos aromáticos C₆-C₁₂. Los ejemplos de dichos ácidos son ácido carbónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido acético, ácido propiónico, ácido isopropiónico, ácido valérico, ácidos α-hidroxiácidos, tales como ácido glicólico y ácido láctico, ácido cloroacético, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, y ácido salicílico. Los ejemplos de ácidos dicarboxílicos incluyen ácido oxálico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico y ácido maleico. Un ejemplo de un ácido tricarboxílico es el ácido cítrico. Los ácidos grasos incluyen todos los ácidos carboxílicos, alifáticos o aromáticos, saturados o insaturados, farmacéutica o veterinariamente aceptables que tienen de 4 a 24 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ácido butírico, ácido isobutírico, ácido sec-butírico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, y ácido fenilestérico. Otros ácidos incluyen ácido glucónico, ácido glicoheptónico, y ácido lactobiónico.

[0057] El término "base" contempla todas las bases inorgánicas u orgánicas farmacéutica o veterinariamente aceptables, que incluyen hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos. Las sales formadas con tales bases incluyen, por ejemplo, las sales de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos, que incluyen sales de litio, sodio, potasio, magnesio o calcio. Las sales formadas con bases orgánicas incluyen las sales de aminas de hidrocarburos y heterocíclicas habituales, que incluyen, por ejemplo, sales de amonio (NH₄⁺), las sales de alquilamonio y dialquilamonio, y sales de aminas cíclicas, tales como las sales de morfolina y piperidina.

[0058] En el presente documento se describe una formulación con un aumento de la estabilidad y/o eficacia para tratar o prevenir una infestación de un animal con ectoparásitos y/o endoparásitos que comprenden:
(a) un compuesto de 1-aril pirazol de fórmula (I), o una sal veterinariamente aceptable del mismo:



en la que:

R₁ es hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, R₈, formilo, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₉R₁₀, -C(=NOH)NH₂, -C(=NNH₂), o -C(S)NH₂;

R₂ es R₈, halógeno, ciano, nitro, -SCN, 4-5-dicianoimidazol-2-ilo, o -S(O)_mR₁₁;

R₃ es alquilo, haloalquilo, OH o NR₉R₁₀;

R₄, R₅ y R₇ son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, ciano o nitro;

R₆ es halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, nitro, -C(O)R₁₂, -S(O)_nR₁₂ o SF₅;

Z es un átomo de nitrógeno o C-R₁₃;

R_g es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R₉ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo o alcoxi;

R₁₀ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, o -C(O)R₈;

en el que dicho alquilo, haloalquilo, alcoxi, o grupos -C(O)R₈ están opcionalmente sustituidos con alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, arilo, o heteroarilo; en el que dichos grupos arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, halógeno, C(O)R₈, -

$C(O)OR_8$, $-C(O)NR_9R_9$, $-C(S)NH_2$, o $-S(O)_mR_{11}$

R_{11} es alquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino o cicloalquilo;

R_{12} es alquilo o haloalquilo;

R_{13} es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi;

m es 0, 1 o 2; y

n es 0, 1 o 2; o

una sal del mismo;

(b) un vehículo portador farmacéutico o veterinariamente aceptable; y

(c) opcionalmente, un inhibidor de la cristalización.

[0059] Los compuestos de fórmula (I) y procedimientos para preparar los compuestos se describen, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos N° 6.096.329; 6.395.765; 6.685.954; 6.867.229; EP 0 205 117 y WO 87/03781.

[0060] Un aspecto de la invención es proporcionar formulaciones que comprenden Fipronil que exhiben una eficacia y/o estabilidad mejorada. Sorprendentemente, se ha descubierto que las formulaciones de "spot-on", "pour-on" o "spray-on" de compuestos de 1-arilpirazol en ciertos portadores presentan una mayor estabilidad y/o eficacia contra ectoparásitos y/o endoparásitos en comparación con formulaciones de 1-aril-pirazoles de la técnica anterior.

[0061] En una realización, el portador farmacéutico o veterinariamente comprende acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, etanol, isopropanol, adipato de diisobutilo, adipato de diisopropilo (también conocido como CERAPHYL 230), butildiglicol, éter n-butílico de dipropilenglicol, éter monoetílico de etilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, éter monometílico de dipropilenglicol, polioxietilenglicoles líquidos, éter monometílico de propilenglicol, éter monoetílico de propilenglicol, 2-pirrolidona incluyendo N-metilpirrolidona, éter monoetílico de dietilenglicol, triacetina, acetato de butilo, acetato de octilo, carbonato de propileno, carbonato de butileno, sulfóxido de dimetilo, amidas incluyendo dimetilformamida y dimetilacetamida, o cualquier combinación de los mismos.

[0062] En una realización preferida de la invención, el portador farmacéutico o veterinariamente aceptable de la formulación incluye alcoholes C1-C10 o ésteres de los mismos (incluyendo acetatos, tales como acetato de etilo, acetato de butilo), ácidos grasos saturados C10-C18 o ésteres de los mismos, ácidos grasos monoinsaturados C10-C18 o ésteres de los mismos, monoésteres o diésteres de diácidos alifáticos, monoésteres de glicerol (por ejemplo, monoglicéridos), diésteres de glicerol (por ejemplo diglicéridos), triésteres de glicerol (por ejemplo, triglicéridos, tales como triacetina), glicoles, éteres de glicol, ésteres de glicol o carbonatos de glicol, polietilenglicoles de diversos grados (PEG) o monoéteres, diéteres, monoésteres o diésteres de los mismos (por ejemplo, éter monoetílico de dietilenglicol), o mezclas de los mismos.

[0063] En otra realización de la invención, el portador puede incluir adipato de diisopropilo, éter monometílico de dipropilenglicol, éter monometílico de propilenglicol, 2-pirrolidona incluyendo N-metilpirrolidona, éter monoetílico de dietilenglicol, triacetina, acetato de butilo, acetato de octilo, carbonato de propileno, ácido oleico, o una mezcla de al menos dos de estos disolventes.

[0064] En aún otra realización de la invención, el portador puede incluir triacetina o éter monoetílico de dietilenglicol.

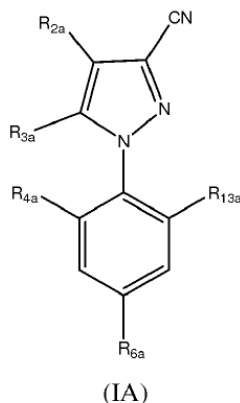
[0065] Un aspecto adicional de la invención es proporcionar formulaciones con mayor eficacia contra ectoparásitos, tales como pulgas, garrapatas, ácaros, mosquitos, moscas y piojos. La invención también puede ser eficaz contra endoparásitos, cestodos, nematodos, tales como filarias, y ascárides del tracto digestivo de los animales y los seres humanos.

[0066] En otra realización de la invención, el portador farmacéutico o veterinariamente aceptable es un disolvente orgánico usado habitualmente en la técnica de formulación. Estos disolventes orgánicos pueden encontrarse, por ejemplo, en Remington Pharmaceutical Sciences, 16a edición (1986). Estos disolventes incluyen, por ejemplo, acetona, acetato de etilo, metanol, etanol, isopropanol, dimetilformamida, diclorometano o éter monoetílico de dietilenglicol (TRANSCUTOL), adipato de diisobutilo, adipato de diisopropilo (CERAPHYL 230), butildiglicol, éter n-butílico de dipropilenglicol, éter monoetílico de etilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, éter monometílico de dipropilenglicol, polioxietilenglicoles líquidos, éter monometílico de propilenglicol, éter monoetílico de propilenglicol, 2-pirrolidona incluyendo N-metilpirrolidona, éter monoetílico de dietilenglicol, triacetina, acetatos de alcoholes C1-C10, ácidos grasos monoinsaturados C10-C18 o ésteres de los mismos, carbonato de propileno, carbonato de butileno, o cualquier combinación de los mismos. Estos disolventes pueden complementarse con diversos excipientes de acuerdo con la naturaleza de las fases deseadas, tales como triglicérido caprílico/cáprico C8-C10 (ESTASAN o MIGLYOL 812), ácido oleico o propilenglicol.

[0067] En el presente documento se describe una formulación que comprende una 1-arilpirazol de fórmula (I), en la que R_1 es ciano, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-C(=NOH)NH_2$, $-C(=NNH_2)$, o $-C(S)NH_2$, y todas las otras variables son como se han definido anteriormente.

[0068] En el presente documento se describe una formulación que comprende un 1-arilpirazol de fórmula (I) en la que R_3 alquilo está o haloalquilo.

- 5 **[0069]** En el presente documento se describe una formulación que comprende un 1-arilpirazol de fórmula (I) en la que:
 R₁ es ciano, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₉R₁₀, -C(=NOH)NH₂, -C(=NNH₂), o -C(S)NH₂; y
 R₂ es -SCN, 4-5-dicianoimidazol-2-ilo, o -S(O)_mR₁₁.
- 10 **[0070]** En el presente documento se describe una formulación que comprende un 1-arilpirazol de fórmula (I) en la que:
 R₁ es ciano, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₉R₁₀, -C(=NOH)NH₂, -C(=NNH₂), o -C(S)NH₂;
 R₂ es -SCN, 4-5-dicianoimidazol-2-ilo o -S(O)_mR₁₁; y
 R₃ es alquilo o haloalquilo.
- 15 **[0071]** En el presente documento se describe una formulación que comprende un 1-arilpirazol de fórmula (I) en la que:
 R₁ es ciano;
 R₂ es -SCN, 4-5-dicianoimidazol-2-ilo, o -S(O)_mR₁₁;
 R₃ es alquilo o haloalquilo;
 R₄, R₅ y R₇ son independientemente hidrógeno, o halógeno; y
 Z es C-R₁₃.
- 20 **[0072]** En el presente documento se describe una formulación que comprende un 1-arilpirazol de fórmula (I) en la que:
 R₁ es ciano;
 R₂ es -SCN, 4-5-dicianoimidazol-2-ilo, o -S(O)_mR₁₁;
 R₃ es alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;
 R₆ es halógeno, haloalquilo o SF₅; y
 Z es CR₁₃.
- 25 **[0073]** En el presente documento se describe es una formulación que comprende una 1-arilpirazol de fórmula (I) en la que:
 R₁ es ciano;
 R₂ es -S(O)_mR₁₁;
 R₃ es alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, o NR₉R₁₀;
 R₄, R₅ y R₇ son independientemente hidrógeno, o halógeno;
 R₆ es halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, o SF₅;
 Z es CR₁₃; y
 R₁₃ es halógeno o haloalquilo C₁-C₄.
- 30 **[0074]** En el presente documento se describe una formulación en la que se proporciona un 1-arilpirazol de fórmula (I) en la que:
 R₁ es ciano;
 R₂ es -S(O)_mR₁₁;
 R₃ es metilo, etilo, propilo, o haloalquilo C₁-C₄;
 R₄ es halógeno;
 R₅ y R₇ son hidrógeno;
 R₆ es haloalquilo C₁-C₄;
 Z es CR₁₃;
 R₁₁ es -CF₃, -CClF₂, o CFCl₂; y
 R₁₃ es halógeno.
- 35 **[0075]** En el presente documento se describe una formulación que comprende un 1-arilpirazol de fórmula (I) en la que:
 R₁ es ciano;
 R₂ es -S(O)_mR₁₁;
 R₃ es metilo o etilo;
 R₄ es cloro o fluoro;
 R₅ y R₇ son hidrógeno;
 R₆ es -CF₃;
 Z es CR₁₃;
 R₁₁ es -CFCl₂; y
 R₁₃ es cloro o fluoro.
- 40 **[0076]** En el presente documento se describe una formulación que comprende un 1-aril-alquilo o 5-haloalquilpirazol de fórmula (I) que tiene la estructura de fórmula (IA) a continuación en combinación con un portador veterinariamente aceptable y, opcionalmente, un inhibidor de la cristalización:
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65



o una sal del mismo, en la que:

R_{2a} es -S(O)_mR_{11a};

R_{3a} es metilo, etilo o haloalquilo C₁-C₄;

R_{4a} es halógeno;

R_{6a} es alquilo C₁-C₄ o haloalquilo;

R_{13a} es halógeno;

R_{11a} es haloalquilo C₁-C₄; y

m es 0, 1 o 2.

[0077] Los compuestos de fórmula (IA), así como el procedimiento para la preparación de estos compuestos, se describen en US 2008/0031902 A1 de Lee et al.

[0078] En el presente documento se describe una formulación que comprende un compuesto de 1-aryl-5-alkil pirazol de fórmula (IA) en la que:

R_{2a} es -S(O)_mR_{11a};

R_{3a} es metilo, o etilo;

R_{4a} es halógeno;

R_{6a} es haloalquilo C₁-C₄;

R_{13a} es halógeno;

R_{11a} es -CF₃, -CClF₂, o -CFCl₂; y

m es 0, 1 o 2.

[0079] En el presente documento se describe una formulación que comprende un compuesto de 1-aryl-5-alkil pirazol de fórmula (IA) en la que:

R_{2a} es -S(O)_mR_{11a};

R_{3a} es metilo, o etilo;

R_{4a} es halógeno;

R_{6a} es haloalquilo C₁-C₄;

R_{13a} es halógeno;

R_{11a} es -CF₃, -CClF₂ o -CFCl₂; y

m es 0, 1 o 2.

[0080] En el presente documento se describe una formulación que comprende un compuesto de 1-aryl-5-alkil pirazol de fórmula (IA) en la que:

R_{2a} es -S(O)_mR_{11a};

R_{3a} es metilo;

R_{4a} es -Cl;

R_{6a} es -CF₃;

R_{13a} es -F;

R_{11a} es -CFCl₂; y

m es 0, 1 o 2.

En el presente documento se describe una formulación que comprende 3-ciano-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-4-diclorofluorometilsulfinil-5-metil-1H-pirazol (Compuesto 1) en combinación con un portador farmacéuticamente o veterinariamente aceptable y opcionalmente un inhibidor de la cristalización.

[0081] Se ha descubierto sorprendentemente que compuestos de 1-aryl-5-alkil o 5-haloalquil pirazol son altamente eficaces contra ectoparásitos y proporcionan protección contra ectoparásitos de larga duración durante al menos 30, al menos 40 o al menos 60 días. Por lo tanto, los 1-aryl-5-alkil o 5-haloalquil pirazoles de fórmula (IA) son

extremadamente útiles y ofrecen ventajas sustanciales a otros compuestos parasiticidas. Además, se ha descubierto que los compuestos de 1-aril-5-alquil o 5-haloalquil pirazol de fórmula (IA) son capaces de erradicar parásitos, particularmente pulgas y garrapatas, procedentes de animales más rápidamente que otros parasiticidas.

5 **[0082]** Un tercer aspecto de la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de formamidina, a saber, amitraz, que exhibe una estabilidad mejorada. Las composiciones de formamidina para utilizar de acuerdo con la invención típicamente comprenden amitraz en combinación con un disolvente aprótico. En realizaciones preferidas, las composiciones comprenden una cantidad veterinariamente eficaz de una formamidina en combinación con un disolvente polar aprótico. Los disolventes apróticos y disolventes polares apróticos son bien conocidos en la técnica, y la
10 invención proporciona composiciones que comprenden cualquier disolvente aprótico o polar aprótico veterinariamente aceptable que proporciona suficiente solubilidad para el compuesto de formamidina. Los disolventes polares apróticos particularmente preferidos incluyen ésteres de ácidos carboxílicos, cetonas y éteres de arilo.

15 **[0083]** En otras realizaciones, las composiciones de formamidina estables para utilizar según la invención comprenden una cantidad veterinariamente eficaz de uno o más compuestos de formamidina (por ejemplo, amitraz) y disolvente con una constante dieléctrica de 2 a 30. En algunas realizaciones preferidas, las composiciones de formamidina estables para utilizar según la invención comprenden disolventes apróticos que tienen una constante dieléctrica de 2 a 30. En todavía otras realizaciones, las composiciones de formamidina estables comprenden
20 disolventes polares apróticos que tienen una constante dieléctrica de 2 a 30.

[0084] En otras realizaciones de la invención, el portador comprende un disolvente con una constante dieléctrica de 2 a 40, 2 a 20, 5 a 30, o 10 a 30. Preferiblemente, el disolvente con constantes dieléctricas de 2 a 40 es un disolvente aprótico o un disolvente polar aprótico.

25 **[0085]** En otras realizaciones, el portador comprende uno o más disolventes con una constante dieléctrica de 2 a 15 o de 3 a 10. En aún otra realización, la constante dieléctrica de los uno o más disolventes es de 3,5 a 10. En otra realización, la constante dieléctrica de dicho uno o más disolventes es de 4 a 6,5.

30 **[0086]** En otras realizaciones de la invención, el portador comprende uno o más disolventes apróticos con constantes dieléctricas de 2 a 40, de 2 a 20, de 5 a 30, o de 10 a 30.

[0087] En otras realizaciones, el portador comprende uno o más disolventes apróticos con constantes dieléctricas de 2 a 15 o de 3 a 10. En aún otra realización, la constante dieléctrica de dicho uno o más disolventes apróticos es de 3,5 a 10. En otra realización, la constante dieléctrica de dicho uno o más disolventes apróticos es de 4 a 6,5.
35

[0088] En otras realizaciones de la invención, el portador comprende uno o más disolventes polares apróticos con constantes dieléctricas de 2 a 40, de 2 a 20, de 5 a 30, o de 10 a 30.

40 **[0089]** En otras realizaciones, el portador comprende uno o más disolventes polares apróticos con constantes dieléctricas de 2 a 15 o de 3 a 10. En aún otra realización, la constante dieléctrica de dicho uno o más disolventes polares apróticos es de 3,5 a 10. En otra realización, la constante dieléctrica de dicho uno o más disolventes polares apróticos es de 4 a 6,5.

45 **[0090]** En una realización, el portador comprende un único disolvente con una constante dieléctrica de 2 a 30. En otra realización, el portador comprende una mezcla de dos o más disolventes con una constante dieléctrica de 2 a 30, que pueden ser preferiblemente apróticos o polares apróticos.

50 **[0091]** En otra realización, el portador comprende un disolvente con una constante dieléctrica de 2 a 30 en combinación con uno o más disolventes que no tienen una constante dieléctrica de 2 a 30.

[0092] En otras realizaciones, el disolvente en las composiciones de formamidina estables contendrá menos de 0,5% o menos de 0,3% (p/p) de agua. En otras realizaciones, el disolvente típicamente contendrá menos de 0,2% (p/p) de agua. Preferiblemente, el disolvente contendrá menos de 0,1%, o menos de 0,05% o menos de 0,025% (p/p) de agua. En otras realizaciones, el disolvente contendrá de 0,0001% (p/p) a 0,5% (p/p) de agua. Más típicamente, el
55 disolvente contendrá de 0,0001% a 0,3%, de 0,001% a 0,3%, de 0,001% a 0,1% o de 0,001% a 0,05% (p/p) de agua. Preferiblemente, el disolvente contendrá de 0,001% a 0,025% (p/p) de agua. Como se discutió anteriormente, el amitraz se ha demostrado que es inestable en soluciones acuosas a ciertos intervalos de pH o soluciones que contienen cantidades significativas de agua a ciertos intervalos de pH.

60 **[0093]** Además, se ha descubierto que los compuestos de formamidina, y amitraz en particular, pueden no tener suficiente estabilidad a largo plazo en ciertos sistemas de disolventes. Por ejemplo, en ciertos sistemas de disolventes, el amitraz no puede proporcionar una vida útil suficiente para su uso como un producto farmacéutico veterinario comercial. Por lo tanto, son muy deseadas composiciones de formamidinas en ciertos portadores que muestren una estabilidad superior.

65

- 5 **[0094]** En una realización, la presente invención proporciona una composición que comprende una formamidina, a saber amitraz, en combinación con un portador adecuado que es estable durante hasta 2 meses a 50°C. Se entenderá por los expertos en la técnica que una composición estable que comprende una formamidina, tal como se describe en el presente documento, mostrará menos de 5% de degradación del compuesto de formamidina en las condiciones indicadas (temperatura y humedad relativa) con respecto a la medida inicial de pureza o concentración, según las pruebas realizadas mediante un procedimiento indicador de la estabilidad adecuado durante un periodo de tiempo determinado. Preferiblemente, la estabilidad de una formulación se evalúa por HPLC midiendo el cambio en la concentración de la sustancia activa en la formulación con el tiempo frente a un patrón de referencia.
- 10 **[0095]** En otra realización, la invención proporciona una composición que comprende una formamidina, a saber amitraz, que es estable durante al menos 3 meses a 50°C. En todavía otras realizaciones, la invención proporciona una composición que comprende formamidina, a saber amitraz, que es estable durante al menos 4 meses, al menos 5 meses o al menos 6 meses a 50°C.
- 15 **[0096]** En otra realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de formamidina, a saber amitraz, que es estable durante al menos 3 meses a 40°C y 75% de humedad relativa (RH). En todavía otra realización, la composición que comprende un compuesto de formamidina será estable durante al menos 6 meses a 40°C y 75% de HR. En todavía otra realización, la composición que comprende una formamidina será estable durante al menos 9 meses a 40°C y 75% de HR.
- 20 **[0097]** En otra realización, la invención proporciona una composición que comprende una formamidina, a saber amitraz, que es estable durante al menos 12 meses a 25°C y 60% de HR. En otras realizaciones, la invención proporciona una composición que comprende una formamidina, a saber amitraz, que es estable durante al menos 18 meses, 24 meses o 36 meses a 25°C y 60% de HR.
- 25 **[0098]** En algunas realizaciones, la invención proporciona composiciones estables que comprenden una formidina en combinación con una o más de amidas que incluyen dimetilformamida, dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; uno o más sulfóxidos incluyendo sulfóxido de dimetilo; y combinaciones de los mismos.
- 30 **[0099]** En una realización, el disolvente incluye éteres de arilo incluyendo compuestos de alcoxibenceno; ésteres de ácidos carboxílicos, incluyendo ácidos carboxílicos alifáticos y aromáticos, tales como ésteres de ácido benzoico, y compuestos con múltiples grupos carboxilato y; cetonas alifáticas, cetonas alifáticas saturadas, cetonas cíclicas, o mezclas de los mismos.
- 35 **[0100]** En otra realización, el disolvente incluye ésteres de ácidos carboxílicos C₁-C₁₀, ésteres de ácidos fenil carboxílicos, ésteres bencílicos de ácido carboxílico, ésteres alquílicos C₁-C₄ de ácido benzoico, cetonas alifáticas saturadas C₁-C₆, y mezclas de los mismos.
- 40 **[0101]** Los ejemplos de ésteres de ácidos carboxílicos incluyen, ésteres alquílicos C₁-C₂₀ de ácidos alcanóicos. En una realización, el disolvente incluye ésteres alquílicos C₁-C₂₀ de ácidos alcanóicos C₁-C₁₂. En otras realizaciones, el disolvente incluye ésteres alquílicos C₁-C₁₂ de ácidos alcanóicos C₁-C₁₂, ésteres alquílicos C₁-C₁₂ de ácidos alcanóicos C₁-C₁₀, ésteres alquílicos C₁-C₁₂ de ácidos alcanóicos C₁-C₈, ésteres alquílicos C₁-C₁₂ de ácidos alcanóicos C₁-C₆ o ésteres alquílicos C₁-C₁₂ de ácidos alcanóicos C₁-C₄. En diversas realizaciones, el disolvente incluye ésteres alquílicos C₁-C₁₂ de ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butanoico, ácido pentanoico, ácido isobutanoico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido octanoico, ácido nonanoico y ácido decanoico.
- 45 **[0102]** También se incluyen en la invención ésteres fenílicos y bencílicos de ácidos alquilcarboxílicos. Otros ésteres de ácidos carboxílicos incluyen ésteres alquílicos C₁-C₂₀ de ácidos dicarboxílicos y tricarboxílicos, incluyendo ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico y ácido cítrico.
- 50 **[0103]** También se contemplan ésteres de ácidos carboxílicos aromáticos, incluyendo ésteres alquílicos C₁-C₂₀ de ácidos carboxílicos aromáticos, así como ésteres bencílicos de ácidos carboxílicos aromáticos. Ejemplos no limitantes de ácidos carboxílicos aromáticos incluyen ácido benzoico, ácido fenilacético, ácido salicílico, ácido mandélico, ácido ftálico y ácido cinámico.
- 55 **[0104]** Las cetonas alifáticas que pueden usarse como disolventes para formulaciones veterinarias son bien conocidas en la técnica e incluyen acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, metil isopropil cetona, 2-butanona, 2-pentanona, 3-pentanona, 2-hexanona y 3-hexanona.
- 60 **[0105]** Los éteres de arilo que pueden usarse incluyen alquil C₁-C₁₂ aril éteres, tales como anisol y derivados de anisol, etil fenil éter (fenetol), propil fenil éter y butil fenil éter.
- 65 **[0106]** En todavía otra realización del tercer aspecto de la invención, el disolvente de las composiciones de formamidina estables descritas en el presente documento incluye alcoxi C₁-C₄ benceno, ésteres de ácidos carboxílicos C₁-C₁₀, ésteres de ácidos fenilcarboxílicos, ésteres bencílicos de ácido carboxílico, cetonas alifáticas saturadas C₁-C₆, ésteres C₁-C₄ de ácido benzoico o mezclas de los mismos.

- 5 [0107] En otras realizaciones, el disolvente incluye metoxibenceno (4,33), acetato de butilo (5,0), acetato de bencilo (5,0), metil isobutil cetona (13,1), benzoato de etilo (6,02), benzoato de bencilo (4,8), acetato de octilo o mezclas de los mismos. (Las constantes dieléctricas se indican entre paréntesis).
- [0108] En una realización, el disolvente es una mezcla de acetato de butilo y anisol o una mezcla de acetato de butilo y metil isobutil cetona.
- 10 [0109] En otra realización de la invención, el disolvente es acetato de octilo. En otra realización, el portador comprende una mezcla de acetato de octilo con otro disolvente aprótico o con un disolvente que tiene una constante dieléctrica de 2 a 30. En una realización preferida, el disolvente será un disolvente polar aprótico con una constante dieléctrica de 2 a 30. En otra realización, el portador comprende una mezcla de acetato de octilo con uno o más de acetato de butilo, metil isobutil cetona o anisol.
- 15 [0110] En una realización de la invención, la solubilidad en % [peso/volumen] de amitraz a temperatura ambiente en el disolvente es de 20% a 50%. En otra realización, la solubilidad en % [peso/volumen] de amitraz a temperatura ambiente es de 24% a 46%. En todavía otras realizaciones, la solubilidad en % [peso/volumen] de amitraz a temperatura ambiente en el disolvente es de 10% a 60%, de aproximadamente 20% a 60%, o de 10% a 50%.
- 20 [0111] Un cuarto aspecto de la invención proporciona una composición de formamidina (por ejemplo amitraz) con una disipación de olor mejorada después de la aplicación o administración que comprende una cantidad veterinariamente efectiva de formamidina y uno o al menos dos disolventes apróticos, preferiblemente al menos dos disolventes apróticos polares, o al menos dos disolventes, cada uno con una constante dieléctrica de 2 a 30, incluyendo los disolventes descritos anteriormente. Como se usa en el presente documento, la disipación de olor mejorada se refiere a la disipación rápida del olor inicial exhibida por la formulación dentro de un período de tiempo en comparación con el tiempo requerido para la disipación del olor por las formulaciones de la técnica anterior. Por ejemplo, en una realización del cuarto aspecto de la invención, la disipación de olor se produce en de 5 a 25 minutos. En otra realización, la disipación de olor se produce en de 10 a 15 minutos. En otra realización más, la disipación de olor se produce en de 5 minutos a 15 minutos, en de 10 minutos a 25 minutos o en de 15 minutos a 25 minutos. En comparación, las formulaciones de formamidina de la técnica anterior exhiben un olor que no se disipa en 25 minutos.
- 25 [0112] En otras realizaciones, la composición de formamidina con propiedades de disipación de olor mejorada comprende uno o más disolventes con constantes dieléctricas de 2 a 20, de 5 a 30, o 10 a 30. Más típicamente, la constante dieléctrica de los uno o más disolventes será entre de 2 a 15 o de 2 a 10.
- 30 [0113] En otras realizaciones, la composición de formamidina con propiedades de disipación de olor mejorada comprende uno o más disolventes apróticos, preferiblemente uno o más disolventes polares apróticos, con constantes dieléctricas de 2 a 20, de 5 a 30, o de 10 a 30. Más típicamente, la constante dieléctrica de los uno o más disolventes polares apróticos será entre de 2 a 15 o de 2 a 10.
- 35 [0114] En una realización, el uno o al menos dos disolventes que mejoran la disipación de olor de las composiciones de formamidina incluyen un alcoibenceno, ésteres de ácidos carboxílicos, cetonas alifáticas, cetonas alifáticas saturadas, ésteres de ácido benzoico o mezclas de los mismos.
- 40 [0115] En otra realización, el uno o más disolventes que mejoran la disipación de olor de las composiciones de formamidina incluyen éteres de arilo incluyendo compuestos de alcoibenceno; ésteres de ácidos carboxílicos, incluyendo ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos y aromáticos, tales como ésteres de ácido benzoico, y compuestos con múltiples grupos carboxilato; cetonas alifáticas, cetonas cíclicas, o mezclas de los mismos.
- 45 [0116] En una realización, el uno o al menos dos disolventes que mejoran la disipación de olor de las composiciones de formamidina incluyen alcoxi C₁-C₄-benceno, ésteres de ácidos carboxílicos C₁-C₁₀, ésteres de ácidos fenilcarboxílicos, ésteres bencílicos de ácido carboxílico, ésteres fenílicos de ácidos carboxílicos, ésteres de ácido bencilcarboxílico, cetonas alifáticas saturadas C₁-C₆, ésteres de ácidos benzoicos C₁-C₄ y mezclas de los mismos.
- 50 [0117] En una realización adicional de la invención, las composiciones de formamidina con una disipación de olor mejorada comprenden uno o al menos dos disolventes apróticos, cada uno con una constante dieléctrica de 2 a 15, incluyendo metoxibenceno (4,33), acetato de butilo (5,0), acetato de bencilo (5,0), metil isobutil cetona (13,1), benzoato de etilo (6,02), benzoato de bencilo (4,8), acetato de octilo y mezclas de los mismos, (constantes dieléctricas entre paréntesis).
- 55 [0118] En todavía otras formas de realización, la constante dieléctrica de los uno o más disolventes es de 3 a 10, de 3,5 a 10, o de 4 a 6,5.
- 60 [0119] En una realización preferida, el disolvente es acetato de octilo.
- 65

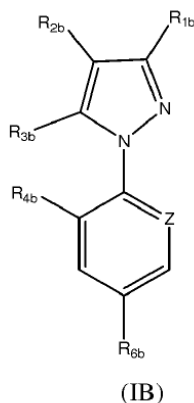
[0120] En otra realización preferida, los al menos dos disolventes en las composiciones de formamidina con una disipación de olor mejorada es una mezcla de acetato de butilo y anisol o una mezcla de acetato de butilo y metil isobutil cetona.

5 [0121] En el presente documento se describe es una composición para el tratamiento y/o prevención de una infestación parasitaria en un animal que comprende al menos uno (es decir, uno o más) compuestos de 1-arilpirazol y al menos un compuesto o compuestos de formamidina en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente o veterinariamente aceptable y opcionalmente un inhibidor de la cristalización, donde el compuesto o compuestos de 1-arilpirazol y el compuesto o compuestos de formamidina pueden estar juntos en el mismo portador o cada compuesto activo puede estar en un portador separado.

10 [0122] En el presente documento se describe que el uno o más compuestos de 1-arilpirazol están en un primer portador y el compuesto o compuestos de formamidina están en un segundo soporte, en el que los compuestos y el primer y segundo portadores están compartimentados por separado el uno del otro y no están en comunicación de fluidos antes de la administración.

15 [0123] En el presente documento se describe que el uno o más compuestos de 1-arilpirazol y el compuesto o compuestos de formamidina están en un portador común.

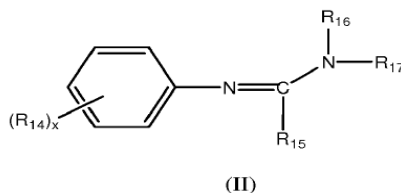
20 [0124] En el presente documento se describe que la composición comprende:
(a) al menos un compuesto de 1-arilpirazol de fórmula (IB):



en la que:

- 40 R_{1b} es alquilo, CN o halógeno;
 R_{2b} es S(O)_nR_{14b} o 4,5-dicianoimidazol-2-ilo o haloalquilo;
 R_{14b} es alquilo o haloalquilo;
 R_{3b} es un hidrógeno, halógeno, -NR_{7b}R_{8b}, -S(O)_mR_{9b}, -C(O)R_{9b}, -C(O)OR_{9b}, alquilo, haloalquilo, -OR_{10b} o un -N=C(R_{11b})(R_{12b});
 R_{6b} es un grupo halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, S(O)_qCF₃ o SF₅;
 45 R_{7b} y R_{8b} representan independientemente un hidrógeno, alquilo, haloalquilo, -C(O)alquilo, -S(O)CF₃, acilo o alcocarbonilo; o
 R_{7b} y R_{8b} pueden formar juntos un radical alquileo divalente que está opcionalmente interrumpido por uno o dos heteroátomos divalentes;
 R_{9b} es un alquilo o haloalquilo;
 50 R_{10b} es hidrógeno, alquilo o haloalquilo;
 R_{11b} es hidrógeno o radical alquilo;
 R_{12b} es un arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido;
 R_{4b} y R_{13b} representan, independientemente uno de otro, hidrógeno, halógeno CN o NO₂;
 m, n, q y r representan, independientemente uno de otro, un número entero igual a 0, 1 o 2;
 55 Z representa un átomo de nitrógeno trivalente o un radical C-R_{13b}, formando las otras tres valencias del átomo de carbono parte del anillo aromático; y

(b) al menos un compuesto de formamidina comprende al menos un compuesto de fórmula (II):



en la que:

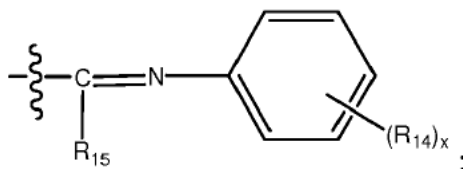
x es un número entero de 0-5;

R₁₄ es alquilo, halógeno o -OC(=O)NR_aR_b, en el que R_a y R_b son independientemente hidrógeno o alquilo;

R₁₅ es hidrógeno o alquilo;

R₁₆ es hidrógeno o alquilo;

R₁₇ es hidrógeno, alquilo o



(c) uno o más portadores veterinariamente aceptables; y

(d) opcionalmente, al menos un inhibidor de la cristalización.

[0125] En el presente documento se describe que el 1-arilpirazol o 1-arilpirazoles son un compuesto de fórmula (IB), en la que

R_{1b} es metilo, CN o halógeno;

R_{14b} es alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆;

R_{3b} es un hidrógeno, halógeno, -NR_{7b}R_{8b}, -S(O)_mR_{9b}, -C(O)R_{9b}, -C(O)OR_{9b}, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OR_{10b} o -

N=C(R_{11b})(R_{12b});

R_{7b} y R_{8b} representan independientemente un hidrógeno, radical alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -C(O) alquilo C₁-C₆, -S(O)_rCF₃, acilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆ carbonilo; o

R_{7b} y R_{8b} pueden formar juntos un radical alquileno divalente que puede estar interrumpido por uno o dos heteroátomos divalentes seleccionados del grupo que consiste en oxígeno o azufre;

R_{9b} es un radical alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆;

R_{10b} es un radical alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆ o un átomo hidrógeno;

R_{11b} es un radical alquilo C₁-C₆ o un átomo de hidrógeno;

R_{12b} es un fenilo opcionalmente sustituido o grupo heteroarilo opcionalmente sustituido en los que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, -OH, -O-alquilo C₁-C₆, -S-alquilo C₁-C₆, ciano y alquilo C₁-C₆;

R_{6b} es un halógeno, grupo haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, S(O)_qCF₃ o SF₅; y

Z es un radical C-R_{13b}.

[0126] En el presente documento se describe que el 1-arilpirazol o 1-arilpirazoles son un compuesto de fórmula (IB), en la que

R_{1b} es metilo, CN o halógeno;

R_{2b} es S(O)_nR_{14b};

R_{14b} es alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆;

R_{3b} es -NR_{7b}R_{8b},

R_{7b} y R_{8b} representan independientemente un hidrógeno, radical alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, -C(O)-alquilo C₁-C₆, -S(O)_rCF₃, acilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆ carbonilo;

R_{6b} es un halógeno, haloalquilo C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆;

m, n, q y r representan, independientemente uno de otro, un número entero igual a 0 ó 1; y

Z es un radical C-R_{13b}.

[0127] En el presente documento se describe que el 1-arilpirazol o 1-arilpirazoles es un compuesto de fórmula (IB), en la que

R_{1b} es CN;

R_{2b} es S(O)_nR_{14b};

R_{14b} es CF₃;

R_{3b} es NR_{7b}R_{8b};

R_{7b} y R_{8b} son hidrógeno;

R_{4b} y R_{13b} son cada uno Cl;

R_{6b} es CF₃.

(este compuesto también se conoce como fipronil o 1-[2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil]-3-ciano-4-trifluorometilsulfinil-5-amino pirazol).

[0128] En el presente documento se describe que la formulación comprende al menos un compuesto de formamidina y al menos un 1-arilpirazol de fórmula (I), tal como se describe anteriormente, uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente uno o más inhibidores de la cristalización.

[0129] En el presente documento se describe que la formulación comprende al menos un compuesto de formamidina de fórmula (II) descrito anteriormente y al menos un compuesto de 1-arilpirazol de fórmula (I) descrito anteriormente, uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente uno o más inhibidores de la cristalización.

5 **[0130]** En el presente documento se describe que la formulación comprende al menos un 1-arilpirazol de fórmula (I), en la que R₁ es ciano, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₉R₁₀, -C(=NOH)NH₂, -C(=NNH₂) o -C(S)NH₂.

[0131] En el presente documento se describe que se proporciona el 1-arilpirazol o 1-arilpirazoles de fórmula (I) en la que R₃ es alquilo o haloalquilo.

10

[0132] En el presente documento se describe que la formulación comprende un 1-arilpirazol o 1-arilpirazoles de fórmula (I), en la que:

R₁ es ciano, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₉R₁₀, -C(=NOH)NH₂, -C(=NNH₂), o -C(S)NH₂; y

R₂ es -SCN, 4-5-dicianoimidazol-2-ilo, o -S(O)_mR₁₁.

15

[0133] En el presente documento se describe que se proporcionan los 1-arilpirazol o 1-arilpirazoles de fórmula (I) en la que:

R₁ es ciano, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₉R₁₀, -C(=NOH)NH₂, -C(=NNH₂), o -C(S)NH₂;

R₂ es -SCN, 4-5-dicianoimidazol-2-ilo, o -S(O)_mR₁₁; y

20

R₃ es alquilo o haloalquilo.

[0134] En el presente documento se describe que se proporcionan los 1-arilpirazol o 1-arilpirazoles de fórmula (I) en la que:

R₁ es ciano;

25

R₂ es -SCN, 4-5-dicianoimidazol-2-ilo o -S(O)_mR₁₁;

R₃ es alquilo o haloalquilo;

R₄, R₅ y R₇ son independientemente hidrógeno, o halógeno; y

Z es C-R₁₃.

30

[0135] En el presente documento se describe que la formulación comprende al menos un 1-arilpirazol o 1-arilpirazoles de fórmula (I), en la que:

R₁ es ciano;

R₂ es -SCN, 4-5-dicianoimidazol-2-ilo, o -S(O)_mR₁₁;

R₃ es alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

35

R₆ es halógeno, haloalquilo o SF₅; y

Z es C-R₁₃.

[0136] En el presente documento se describe que la formulación comprende al menos un 1-arilpirazol o 1-arilpirazoles de fórmula (I) en la que:

40

R₁ es ciano;

R₂ es -S(O)_mR₁₁;

R₃ es alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ o NR₉R₁₀;

R₄, R₅ y R₇ son independientemente hidrógeno, o halógeno;

R₆ es halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ o SF₅;

45

Z es C-R₁₃; y

R₁₃ es halógeno o haloalquilo C₁-C₄.

[0137] En el presente documento se describe que la formulación comprende al menos un 1-arilpirazol de fórmula (I), en la que:

50

R₁ es ciano;

R₂ es -S(O)_mR₁₁;

R₃ es metilo, etilo, propilo o haloalquilo C₁-C₄;

R₄ es halógeno;

R₅ y R₇ son hidrógeno;

55

R₆ es haloalquilo C₁-C₄;

Z es C-R₁₃;

R₁₁ es -CF₃, -CClF₂ o CFC₂; y

R₁₃ es halógeno.

60

[0138] En el presente documento se describe que la formulación comprende al menos un 1-arilpirazol de fórmula (I) en la que:

R₁ es ciano;

R₂ es -S(O)_mR₁₁;

R₃ es metilo o etilo;

65

R₄ es cloro o fluoro;

R₅ y R₇ son hidrógeno;

R₆ es -CF₃;
 Z es C-R₁₃;
 R₁₁ es -CFCl₂; y
 R₁₃ es cloro o fluoro.

[0139] En el presente documento se describe que la formulación que comprende al menos un 1-arilpirazol y al menos un compuesto de formamidina comprende al menos un 1-arilpirazol de fórmula (IA), tal como se describe anteriormente, o una sal del mismo, un portador farmacéuticamente o veterinariamente aceptable, y opcionalmente al menos un inhibidor de la cristalización.

[0140] En el presente documento se describe que la formulación comprende al menos una formamidina de fórmula (II) descrita anteriormente y al menos un compuesto de 1-arilpirazol de fórmula (IA) descrito anteriormente, o sales de los mismos, un portador farmacéuticamente o veterinariamente aceptable, y opcionalmente al menos un inhibidor de la cristalización.

[0141] En el presente documento se describe que la formulación comprende al menos un compuesto de 1-aril-5-alquilpirazol de fórmula (IA) en la que:

R_{2a} es -S(O)_mR_{11a};
 R_{3a} es metilo, o etilo;
 R_{4a} es halógeno;
 R_{6a} es haloalquilo C₁-C₄;
 R_{13a} es halógeno;
 R_{11a} es -CF₃, -CCIF₂ o -CFCl₂; y
 m es 0, 1 o 2.

[0142] En el presente documento se describe que la formulación comprende al menos un compuesto de 1-aril-5-alquilpirazol de fórmula (IA) en la que:

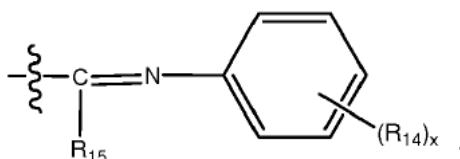
R_{2a} es -S(O)_mR_{11a};
 R_{3a} es metilo, o etilo;
 R_{4a} es halógeno;
 R_{6a} es haloalquilo C₁-C₄;
 R_{13a} es halógeno;
 R_{11a} es -CF₃, -CCIF₂ o -CFCl₂; y
 m es 0, 1 o 2.

[0143] En el presente documento se describe que el compuesto o compuestos de fórmula (IA) es un compuesto en la que:

R_{2a} es -S(O)_mR_{11a};
 R_{3a} es metilo;
 R_{4a} es -Cl;
 R_{6a} es -CF₃;
 R_{13a} es -F;
 R_{11a} es -CFCl₂; y
 m es 0, 1 o 2.

[0144] En el presente documento se describe que el compuesto o compuestos de formamidina en la formulación es un compuesto de fórmula (II), en la que

x es un número entero de 1 a 3;
 R₁₄ es alquilo C₁-C₄₀, fluoro, cloro o bromo o -OC(=O)NR_aR_b, en el que R_a y R_b son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄;
 R₁₅ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;
 R₁₆ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;
 R₁₇ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄; o



[0145] En el presente documento se describe que el compuesto o compuestos de formamidina es un compuesto de fórmula (II), en la que

x es un número entero de 1 a 2;

R₁₄ es metilo, cloro o -OC(=O)NR_aR_b, en la que R_a es hidrógeno y R_b es metilo;

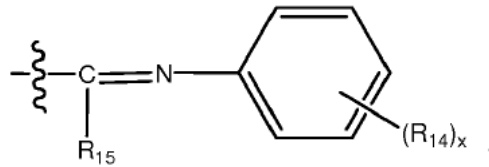
R₁₅ es hidrógeno o metilo;

R₁₆ es hidrógeno o metilo;

R₁₇ es hidrógeno, metilo; o

5

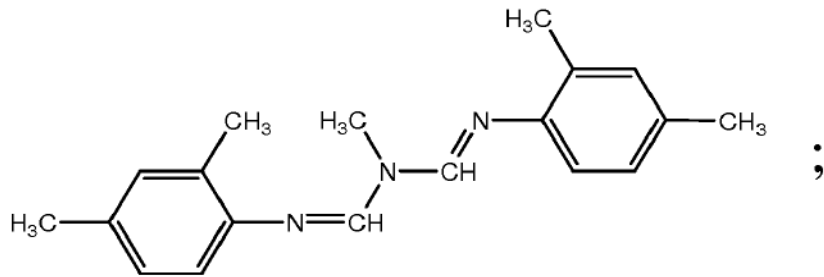
10



15

[0146] En el presente documento se describe que el compuesto o compuestos de formamidina se seleccionan del grupo que consiste en:

20

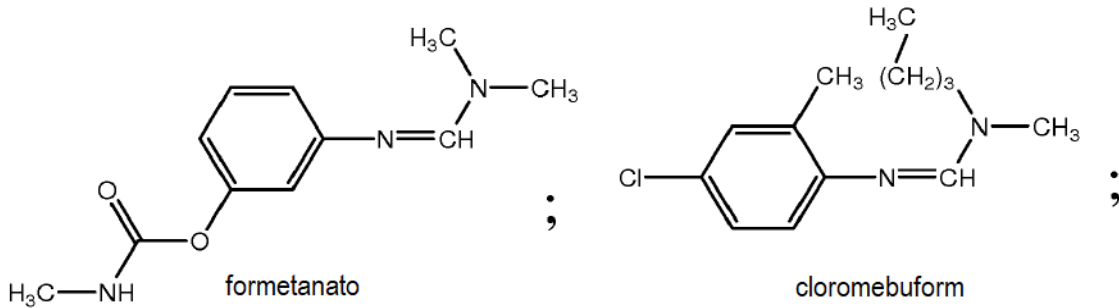


25

30

amitraz

35

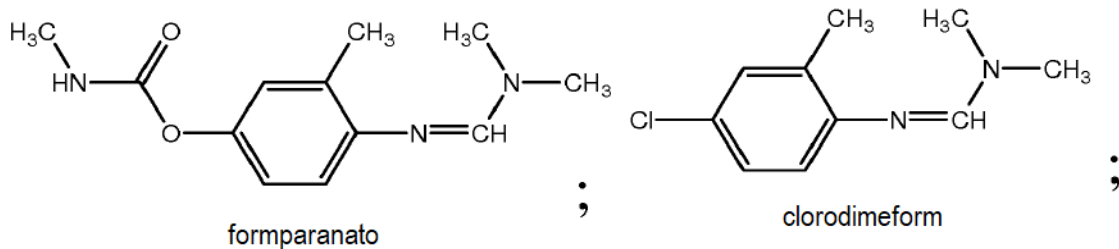


40

formetanato

cloromebuform

45



50

formparanato

clorodimeform

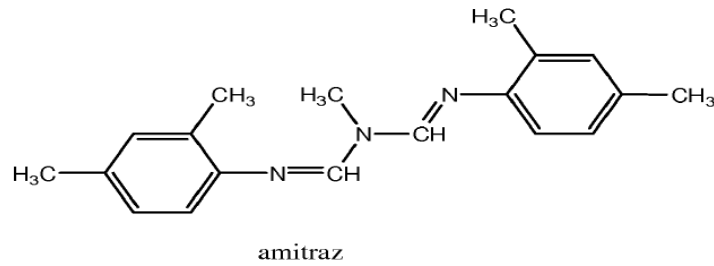
55

y mezclas de los mismos.

60

[0147] El compuesto de formamidina en la composición para usar de acuerdo con la invención es amitraz que tiene la estructura mostrada a continuación:

65

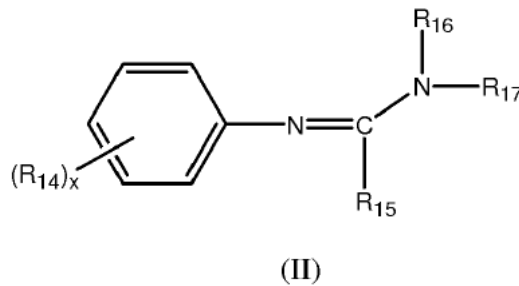


[0148] En la composición para usar de acuerdo con la invención, el 1-arilpirazol es fipronil y el compuesto de formamidina es amitraz.

[0149] En la composición para usar de acuerdo con la invención, el fipronil es en un sistema portador y el amitraz es en un segundo sistema portador separado.

[0150] En el presente documento se describe una composición para el tratamiento y prevención de parásitos en un animal en necesidad del mismo que comprende:

(a) al menos un compuesto de formamidina de fórmula (II):



en la que:

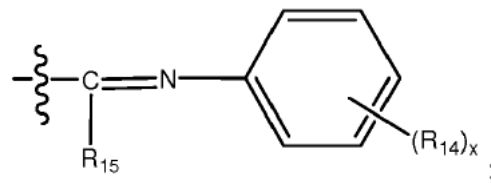
x es un número entero de 0-5;

R₁₄ es alquilo, halógeno o -OC(=O)NR_aR_b, en el que R_a y R_b son independientemente hidrógeno o alquilo;

R₁₅ es hidrógeno o alquilo;

R₁₆ es hidrógeno o alquilo;

R₁₇ es hidrógeno, alquilo o;



y

(b) un portador veterinariamente aceptable.

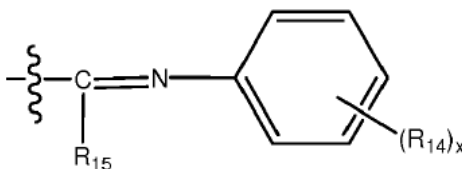
[0151] En el presente documento se describe que se proporcionan la formamidina o formamidinas de fórmula (II) en la que:

R₁₄ es alquilo C₁-C₄ o halógeno;

R₁₅ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄; y

R₁₆ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

[0152] En el presente documento se describe que se proporciona la formamidina o formamidinas de fórmula (II), en la que R₁₇ es



[0153] En el presente documento se describe que la formulación comprende compuesto o compuestos de formamidina, en la que:

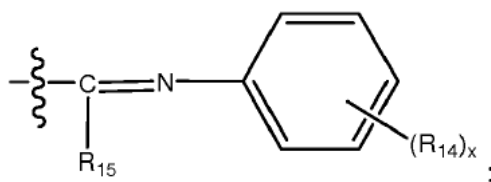
x es un número entero de 1, 2 o 3;

R₁₄ es alquilo C₁-C₄, halógeno o -OC(=O)NR_aR_b, en el que R_a y R_b son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

R₁₅ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

R₁₆ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

R₁₇ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o



En el presente documento se describe que la composición tiene una disipación de olor mejorada después de la aplicación o la administración.

[0154] En el presente documento se describe que la composición tiene una estabilidad mejorada en comparación con composiciones que comprenden formamidinas de la técnica anterior.

[0155] En el presente documento se describe que la composición comprende uno o al menos dos disolventes apróticos, cada uno con una constante dieléctrica de 2 a 30.

[0156] En el presente documento se describe que la composición comprende acetato de octilo.

[0157] En el presente documento se describe que la composición comprende al menos dos disolventes en una mezcla de acetato de butilo y anisol o una mezcla de acetato de butilo y metil isobutil cetona.

[0158] En el presente documento se describe que el compuesto de formamidina (a) es amitraz.

Procedimientos de Tratamiento

[0159] En el presente documento se describe un procedimiento para prevenir o tratar una infestación/infección parasitaria en un animal, que comprende administrar una composición que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de 1-arilpirazol de fórmula (I), (IA) o (IB) junto con un portador farmacéutica o veterinariamente aceptable y, opcionalmente, un inhibidor de la cristalización. Las composiciones o formulaciones para usar según la invención tienen una eficacia de larga duración contra pulgas y garrapatas y también son capaces de erradicar rápidamente infestaciones de pulgas y garrapatas.

[0160] Por "que trata" o "tratar" o "tratamiento" se entiende la aplicación o administración de una composición de la invención a un animal que tiene una infestación parasitaria para la erradicación del parásito o la reducción del número de parásitos que infestan el animal sometido a tratamiento. Cabe indicar que las composiciones para utilizar de acuerdo con la invención pueden ser usadas para prevenir dicha infestación parasitaria.

[0161] En el presente documento se describe que una formulación que comprende un compuesto de 1-arilpirazol de fórmula (IA) tiene una eficacia del 90% o mayor contra las pulgas 30 días después de la aplicación. En el presente documento se describe que una formulación que comprende un compuesto de 1-arilpirazol de fórmula (IA) tiene una eficacia del 99% o mayor contra las pulgas 51 días o 58 días después de la aplicación.

[0162] En el presente documento se describe que una formulación que comprende un compuesto de 1-arilpirazol de fórmula (IA) tiene una eficacia del 85% o mayor contra las garrapatas 23 días después de la aplicación. En el presente documento se describe que una formulación que comprende un compuesto de 1-arilpirazol de fórmula (IA) tiene una eficacia del 90% o mayor contra las garrapatas de 44 días o 58 días después de la aplicación. En el presente documento se describe que una formulación que comprende un compuesto de 1-arilpirazol de fórmula (IA) tiene una eficacia del 99% o mayor contra las garrapatas 58 días después de la aplicación.

[0163] En el presente documento se describe que una formulación que comprende un 1-arilpirazol de fórmula (IA) es capaz de erradicar una plaga de pulgas (tal como se demuestra en los ejemplos del presente documento) más rápidamente que los compuestos de 1-arilpirazol de la técnica anterior. En el presente documento se describe que el compuesto de 1-arilpirazol es capaz de erradicar una infestación de pulgas en menos de 10 horas o menos de 9 horas después de la aplicación. En el presente documento se describe que una formulación que comprende un 1-arilpirazol de fórmula (IA) es capaz de erradicar una infestación de garrapatas (tal como se demuestra en los ejemplos del presente documento) en menos de 20 horas después de la aplicación.

[0164] En el presente documento se describe que la invención proporciona un procedimiento para prevenir o tratar una infestación/infección de ectoparásitos en un animal. En el presente documento se describe que la invención proporciona un procedimiento para prevenir o tratar una infestación/infección de endoparásitos en un animal. En el presente documento se describe que para el tratamiento de una infestación de endoparásitos, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir un agente antihelmíntico adicional.

[0165] En una realización, la composición que comprende el compuesto o compuestos de 1-arilpirazol y el portador muestra una estabilidad mejorada y/o una eficacia mejorada.

[0166] En el presente documento se describe un procedimiento para tratar o prevenir una infestación por parásitos en un animal en necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición de la invención que comprende al menos un compuesto de 1-arilpirazol, al menos un compuesto de formamidina o al menos un compuesto de formamida, o combinaciones de los mismos, y opcionalmente al menos un inhibidor de la cristalización; en el que el 1-arilpirazol se administra en un primer portador y el compuesto de formamidina se administra en un segundo portador, y en el que el primer portador está aislado del segundo portador y no en comunicación de fluidos con el segundo portador dentro del dispositivo de administración.

[0167] En el presente documento se describe que el compuesto o compuestos de 1-arilpirazol es un compuesto de fórmula (I), (IA) o (IB). En el presente documento se describe que el compuesto o compuestos de formamidina es un compuesto de formamidina de fórmula (II).

[0168] Se entenderá por los expertos en la técnica que el procedimiento descrito en este documento abarca la administración del compuesto o compuestos de 1-arilpirazol por separado del compuesto de formamidina, así como la administración del compuesto o compuestos de 1-arilpirazol junto con el compuesto o compuestos de formamidina, aunque los dos compuestos pueden estar en portadores separados. Por ejemplo, el compuesto o compuestos de 1-arilpirazol se pueden administrar en el mismo lugar en el animal que el compuesto o compuestos de formamidina o el compuesto o compuestos de 1-arilpirazol se pueden administrar en un lugar diferente en el animal. Además, el compuesto o compuestos de 1-arilpirazol se pueden administrar mediante un modo de administración (por ejemplo tópica, oral, parenteral, etc.) mientras que el compuesto o compuestos de formamidina se pueden administrar mediante un modo diferente de administración. El procedimiento descrito en este documento también abarca la administración del compuesto o compuesto de 1-arilpirazol simultáneamente con el compuesto o compuestos de formamidina o secuencialmente con el compuesto o compuestos de formamidina (es decir, en diferentes tiempos).

[0169] En el presente documento se describe que el primer portador comprende un primer sistema de disolventes y el segundo portador comprende un segundo sistema de disolventes que es diferente del primer sistema de disolventes.

[0170] En el presente documento se describe que el procedimiento comprende administrar el 1-arilpirazol o 1-arilpirazoles por separado del compuesto o compuestos de formamidina.

[0171] En el presente documento se describe que el 1-arilpirazol o 1-arilpirazoles se administra simultáneamente con el compuesto o compuestos de formamidina.

[0172] En el presente documento se describe que se administra el arilpirazol o arilpirazoles por separado y simultáneamente con el compuesto o compuestos de formamidina.

[0173] En el presente documento se describe un procedimiento para prevenir o tratar una infestación de parásitos en un animal, que comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de 1-arilpirazol y una cantidad eficaz de al menos un compuesto de formamidina o formamida al animal en necesidad del mismo, en el que los compuestos se administran a través de un recipiente con múltiples cavidades, en el que una primera cavidad se utiliza para almacenar la cantidad veterinariamente eficaz de uno o más compuestos de formamidina, compuestos de formamida, o mezclas de los mismos, en un primer portador veterinariamente aceptable y administrar la composición desde la misma a los animales; y en el que una segunda cavidad se utiliza para almacenar la cantidad veterinariamente efectiva de un compuesto de 1-arilpirazol en un segundo portador veterinariamente aceptable y administrar la composición desde la misma al animal. El recipiente con múltiples cavidades puede tener dos o más cavidades, que pueden contener agentes activos diferentes y portadores diferentes. Alternativamente, los recipientes con múltiples cavidades se pueden usar para incluir múltiples dosis del mismo agente activo para facilitar la administración. En una realización, el recipiente con múltiples cavidades es un recipiente de doble cavidad. Otras realizaciones incluyen recipientes con múltiples cavidades con tres, cuatro, o más cavidades. Tal como se describe a continuación, los recipientes con múltiples cavidades comprenderán orificios de suministro para la administración de las composiciones.

[0174] En una realización, el recipiente de múltiples cavidades es un recipiente de doble cavidad que comprende: una primera cavidad definida por una pared frontal y una pared divisoria; y una segunda cavidad definida por una pared posterior y la pared divisoria; en el que la primera cavidad se utiliza para almacenar y administrar una cantidad veterinariamente eficaz de al menos un compuesto de formamidina, al menos un compuesto de formamida, o mezclas de los mismos; y en el que la segunda

cavidad se utiliza para almacenar y administrar una cantidad veterinariamente eficaz de al menos un compuesto de 1-arilpirazol.

[0175] En una realización, una cantidad eficaz de los compuestos activos de la invención se administran a través de un recipiente de doble cavidad que comprende:

una primera cavidad definida por una pared frontal y una pared divisoria;

una segunda cavidad definida por una pared posterior y una pared divisoria;

en el que una cantidad veterinariamente eficaz de al menos un compuesto de 1-arilpirazol se administra a través de la primera cavidad; y en el que una cantidad veterinariamente eficaz de al menos un compuesto de formamidina se administra a través de la segunda cavidad.

[0176] En el presente documento se describe un procedimiento en el que una cantidad eficaz de fipronil se administra a través de una primera cavidad de un recipiente con múltiples cavidades y una cantidad eficaz de un compuesto de formamidina se administra a través de una segunda cavidad de un recipiente con múltiples cavidades.

[0177] En el presente documento se describe un procedimiento en el que una cantidad eficaz de un compuesto 1-arilpirazol de fórmula (I), (IA) o (IB) se administra a través de una primera cavidad de un recipiente de doble cavidad, y una cantidad eficaz de una formamidina de fórmula (II) se administra a través de una segunda cavidad de un recipiente de doble cavidad.

[0178] En el presente documento se describe un procedimiento en el que una cantidad eficaz de fipronil se administra al animal a través de una primera cavidad de un recipiente de doble cavidad, y una cantidad eficaz de amitraz se administra a través de una segunda cavidad de un recipiente de doble cavidad.

[0179] En el presente documento se describe un procedimiento en el que una cantidad eficaz de un compuesto de 1-arilpirazol de fórmula (IA) se administra al animal a través de una primera cavidad de un recipiente de doble cavidad, y una cantidad eficaz de amitraz se administra a través de una segunda cavidad de un recipiente de doble cavidad.

[0180] Otros dispensadores de doble cámara que se pueden incorporar en la descripción incluyen los dispensadores a los que se hace referencia en las patentes de Estados Unidos 5.318.203; 5.353.961; 6,161.729; 6.230.935, 6.883.295 y la patente de diseño de Estados Unidos 404.972.

[0181] En algunas realizaciones, una composición para usar de acuerdo con la invención se puede suministrar desde un recipiente que tiene dos o más cavidades. Cada cavidad puede incluir un componente de la composición. Por ejemplo, un recipiente puede incluir dos cavidades distintas, tres cavidades distintas o más. Cada cavidad puede incluir uno o más componentes de la composición, que pueden estar en el mismo o diferentes portadores. Esta realización de la invención permite la administración de una combinación de compuestos activos que pueden ser no compatibles juntos en el mismo portador, o la administración de compuestos que requieren diferentes portadores y/o excipientes para proporcionar una estabilidad y/o eficacia suficientes.

[0182] Tal como se describió anteriormente, se ha encontrado que las formulaciones que comprenden un compuesto de 1-arilpirazol y un compuesto de formamidina presentes juntos en ciertos postadores pueden no tener una vida útil de almacenamiento suficiente. Dicha situación es problemática para los productos comerciales que pueden ser almacenados en condiciones ambientales durante períodos prolongados de tiempo (meses o años). Por lo tanto, las composiciones para usar de acuerdo con la invención que proporcionan la administración de un compuesto de 1-arilpirazol y un compuesto de formamidina a través de un recipiente de doble cavidad son particularmente útiles debido a que permiten la administración de composiciones altamente eficaces para el tratamiento de infestaciones parasitarias y también prevén una vida útil de almacenamiento prolongada.

[0183] Tal como se muestra en la Figura 1, algunas realizaciones del recipiente de doble cavidad puede incluir un recipiente 10 que tiene cavidades duales termoconformados, la cavidad superior 12 y cavidad inferior 14. El recipiente 10 puede incluir una pared frontal 16, una pared posterior 18 y una pared divisoria 20 que puede definir las cavidades del recipiente. Por ejemplo, tal como se muestra en la Figura 1, la pared frontal, la pared posterior y la pared divisoria definen un recipiente de doble cavidad.

[0184] En algunas realizaciones, la pared divisoria 20 puede ser más delgada que cualquiera de la pared frontal 16 o la pared posterior 18. Por ejemplo, la pared divisoria 20 puede tener un grosor en un intervalo del 5% a 80% de cualquiera de la pared posterior o la pared frontal. Algunas realizaciones pueden incluir una pared divisoria que tiene un grosor en un intervalo del 20% a 70% de cualquiera de la pared posterior o la pared frontal. Típicamente, la pared divisoria tendrá un grosor de 30% a 70% o de 40% a 60% de cualquiera de la pared frontal o posterior. En otra realización, la pared divisoria tiene un grosor de 10% a 40% de cualquiera de la pared posterior o de la pared frontal. Alternativamente, algunas realizaciones pueden incluir una pared divisoria que tiene un mayor grosor que una pared frontal, una pared posterior y/o las paredes frontal y posterior.

[0185] La pared frontal y la pared posterior pueden construirse de materiales que incluyen películas, monocapas rígidas, películas rígidas laminadas y/o cualquier material conocido en la técnica. Por ejemplo, materiales adecuados

incluyen tereftalato de polietileno (PET), tereftalato de polietileno amorfo (APET), tereftalato de polietileno glicol (PETG) o tereftalato de polietileno cristalino (CPET), cloruro de polivinilo (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE), poliamida (PA), copolímeros de cicloolefinas, tales como los conocidos bajo el nombre comercial de COC®, poliacrilonitrilo (PAN), tal como se conoce con el nombre comercial BAREX®, y fluoropolímero o policlorotrifluoroetileno (PCTFE, tal como el conocido bajo el nombre comercial ACLAR®.

[0186] La pared divisoria puede estar construida de materiales que incluyen películas de barrera, monocapas flexibles, películas flexibles laminadas y/o cualquier material conocido en la técnica. Por ejemplo, se incluye de poliéster (PET), polipropileno (PP), polietileno (PE), alcohol etilvinílico (EVOH), acetato de etilvinilo (EVA), poliamida (PA), poliacrilonitrilo (PAN), tal como se conoce con el nombre comercial BAREX®, fluoropolímero o policlorotrifluoroetileno (PCTFE, tal como el conocido bajo el nombre comercial ACLAR® y papel de aluminio. Preferiblemente, el papel de aluminio tiene un grosor de menos de 60 µm.

[0187] La patente de Estados Unidos nº 6.260.735 de Fuquen, y la solicitud internacional publicada WO 2001/087736, describen combinaciones de material de construcción adecuado para la bolsita de la doble cámara. Estos materiales también son adecuados para los recipientes con múltiples cavidades de la presente solicitud. En particular, esta publicación describe que las combinaciones adecuadas de materiales de construcción para la pared frontal y trasera incluyen PET/papel de aluminio/poliacrilonitrilo (BAREX®), PET/lámina de aluminio/polietileno de baja densidad (LDPE), polipropileno biorientado (BOPP)/papel de aluminio/BAREX®, BOPP/papel de aluminio/LDPE y LDPE/polímero de etileno-alcohol vinílico (EVOH)/LDPE, PET/EVOH/LDPE, BOPP/EVOH/LDPE, monocapa a base de LDPE o mezcla de poliolefinas, monocapa a base de PET sellable, PET/PE/PET sellable, PET/papel de aluminio/PET sellable, nylon/papel de aluminio/PE, y Nylon/PE/PET sellable.

[0188] Además de las combinaciones de materiales descritas anteriormente, otras combinaciones adecuadas de materiales de construcción para los múltiples recipientes de la invención incluyen PP/PE y PP/PE-EVOH-PE y PP/PP y PP/BAREX® y COC®/PE y COC®/PE-EVOH-PE y COC®/PP y COC®/BAREX® y ACLAR®/APET/PE y ACLAR®/APET/PE-EVOH-PE y ACLAR®/APET/PP y ACLAR®/APET/BAREX® y ACLAR®/PETG/PE y ACLAR®/PETG/PE-EVOH-PE y ACLAR®/PETG/PP y ACLAR®/PETG/BAREX® y ACLAR®/PVC/PE y ACLAR®/PVC/PE-EVOH-PE y ACLAR®/PVC/PP y ACLAR®/PVC/BAREX®.

[0189] Para la pared divisoria, el documento US 6.260.735 describe las siguientes combinaciones de materiales: monocapa basada en LDPE o de mezclas de poliolefinas, monocapa BAREX®, LDPE/papel de aluminio/LDPE, BAREX®/papel de aluminio/BAREX® LDPE/EVOH/LDPE, PET sellable/PE/PET sellable, PET sellable/papel de aluminio/PET sellable y PE/Nylon/PE. Combinaciones adicionales de materiales adecuados para la pared divisoria del recipiente de la presente invención incluyen PE-EVOH-PE: papel de Aluminio/PE-EVOH-PE y PE-EVOH-EVA-PE/papel de aluminio/PE-EVA-EVOH-PE y PP/papel de aluminio/PP y PP/PE/papel de aluminio/PE/PP y PE/ACLAR®/PE y PP/ACLAR®/PP y BAREX®/ACLAR®/BAREX® y PE-EVOH-PE/PA/PE-EVOH-PE.

[0190] Las paredes se pueden acoplar a lo largo de una parte de su perímetro para definir las cavidades. Por ejemplo, las paredes pueden unirse entre sí a lo largo del perímetro.

[0191] La Figura 1 representa una cavidad superior 12 y una cavidad inferior 14 que tienen sustancialmente los mismos extremos proximales 22 y extremos distales 24. Alternativamente, algunas realizaciones pueden incluir extremos que varían. Por ejemplo, la Figura 2 muestra una cavidad superior 12 que es más corta en el extremo distal 24 que en el extremo distal 24' de la cavidad inferior 14.

[0192] Tal como se muestra en las Figuras 1-4, las cavidades 12, 14 pueden tener diferentes volúmenes. Por ejemplo, la Figura 2 representa una cavidad superior 12 que tiene un volumen menor que la cavidad inferior 14.

[0193] En algunas realizaciones, un recipiente con múltiples cavidades puede utilizarse para suministrar un líquido, una pasta, una crema, polvo, y/o gránulos. Los recipientes con múltiples cavidades pueden ser para suministrar fármacos, cosméticos, alimentos, artículos para el hogar, champús, acondicionadores, detergentes y/o adhesivos. En una realización alternativa, dos o más componentes pueden suministrarse por compresión o presión de la pared externa del recipiente con múltiples cavidades. Los componentes en las cavidades pueden ser diferentes. Por ejemplo, en las figuras 1-4, la cavidad superior 12 puede incluir un componente que difiere de la cavidad inferior 14. En realizaciones alternativas, la cavidad superior 12 y la cavidad inferior 14 pueden incluir componentes sustancialmente similares.

[0194] Tal como se muestra en la Figura 2, el recipiente 10 puede incluir una hendidura 26. La hendidura 26 puede estar colocada para permitir el suministro uniforme de los componentes. Por ejemplo, la hendidura 26 puede estar situada en la pared frontal 16 que define la cavidad superior 12. En algunas realizaciones, puede haber una hendidura situada en las paredes frontal y trasera. Las hendiduras pueden estar conformadas para ajustarse a un dedo. Las hendiduras también pueden estar conformadas para ajustarse a un dedo pulgar. En algunas realizaciones, las hendiduras pueden permitir un mejor agarre.

[0195] El recipiente 10 puede incluir paredes externas transparentes. En algunas realizaciones, las paredes frontal y trasera pueden estar configuradas para permitir la compresión precisa y completa. En algunas realizaciones, un

recipiente con múltiples cavidades puede estar configurado para dispensar sin ninguna inclinación, curvatura y/o movimiento después de la apertura.

5 **[0196]** La Figura 5 representa el mecanismo de apertura 28. El mecanismo de apertura 28 puede incluir una línea de rotura 32, un corte de troquel, una perforación o cualquier otro diseño conocido en la técnica. En algunas realizaciones, tal como se muestra en la Figura 5, el mecanismo de apertura puede ser un corte de troquel. El mecanismo de apertura 28 puede incluir una forma de media luna 31. Por ejemplo, puede realizarse un corte de troquel en forma de media luna. En algunas realizaciones, se pueden realizar dos cortes de troquel en forma de media luna 31 y 31' perpendiculares a una línea de rotura 32.

10 **[0197]** Alternativamente, un mecanismo de apertura puede tener cualquier geometría que incluye una línea, una curva, o cualquier geometría conocida en la técnica. El mecanismo de apertura puede desgarrar una pared divisoria sin alargamiento. Además, el mecanismo de apertura puede estar configurado de manera que no hay bordes afilados a la conexión perpendicular estándar entre la línea de rotura y el perímetro de las paredes rígidas frontal/trasera. Por ejemplo, la Figura 6 representa un mecanismo de apertura 28 como una línea. Tal como se muestra en las Figuras 6-8, algunas realizaciones pueden incluir una punta 30 que puede abrirse a lo largo del mecanismo de apertura 28.

15 **[0198]** En algunas realizaciones, un recipiente con múltiples cavidades puede estar configurado para dispensar sin ninguna inclinación, curvatura y/o movimiento después de la apertura.

20 **[0199]** Algunas realizaciones pueden incluir marcas para colocar las paredes frontal y posterior antes del acoplamiento. Por ejemplo, los materiales para la construcción de las paredes pueden preimprimirse con una marca de impresión para personalizar cada cara con un posicionamiento perfecto.

25 **[0200]** Tal como se muestra en la Figura 7, puede conectarse una tira de recipientes antes de su uso.

30 **[0201]** Un recipiente puede construirse a partir de una tira central para la pared divisoria y una tira externa para las paredes frontal y trasera. Una estación de termoconformado puede formar las paredes frontal y posterior antes de una estación de alimentación que suministra la tira central. A continuación, los perímetros de las paredes se pueden acoplar juntos, por ejemplo, mediante pegado o soldadura. El proceso de termoconformado es un proceso muy conocido, y ha sido descrito en las Patentes de Estados Unidos Nos. 5.223.073, 6.883.295, y en las publicaciones de Solicitud Internacional Nos. WO 2004/069658 A2, WO 2005/094330 y WO 2008/065512. Además, algunas realizaciones pueden incluir un periodo de enfriamiento en la estación de termoconformado antes del acoplamiento de los perímetros de las paredes.

35 **[0202]** Algunas realizaciones pueden incluir la colocación de la cinta central para extenderse más allá de la cinta externa. La colocación de las cintas de esta manera puede garantizar un sellado completo entre las cavidades.

40 **[0203]** Un segundo aspecto de la invención es un kit para el tratamiento o la prevención de una infestación parasitaria en un animal, que comprende fipronil en un primer portador veterinariamente aceptable, amitraz en un segundo portador veterinariamente aceptable, y un recipiente con múltiples cavidades; en el que el fipronil en un primer portador veterinariamente aceptable está en una primera cavidad del recipiente con múltiples cavidades y el amitraz en un segundo portador veterinariamente aceptable está en una segunda cavidad del recipiente con múltiples cavidades; y en el que la primera cavidad está definida por una pared frontal y una pared divisoria; y la segunda cavidad está definida por una pared posterior y la pared divisoria.

45 **[0204]** Como se describió anteriormente, sorprendentemente se ha encontrado que las composiciones que comprenden compuestos de formamidina en combinación con algunos compuestos de 1-arilpirazol en ciertos portadores disolventes no tienen una vida útil de almacenamiento suficiente para uso comercial. El kit de la invención descrito en el presente documento permite el almacenamiento a largo plazo y la posterior administración de composiciones que comprenden 1-aril-pirazoles y formamidinas. Además, ciertas composiciones sinérgicas de 1-aril-pirazoles y amitraz pueden almacenarse y administrarse usando el kit sin degradación durante largos periodos de tiempo, lo que permite el control superior de parásitos en animales.

50 **[0205]** En el presente documento se describe que el kit puede incluir cualquiera de las composiciones de 1-arilpirazol descritas anteriormente en una o más de las cavidades, incluyendo cualquiera de los portadores veterinariamente aceptables descritos anteriormente.

55 **[0206]** En una realización, el primer portador veterinariamente aceptable que se combina con el compuesto o compuestos de 1-arilpirazol incluye alcoholes C₁-C₁₀ o ésteres de los mismos (incluyendo acetatos, tales como acetato de etilo, acetato de butilo y similares), ácidos grasos saturados C₁₀-C₁₈ o ésteres de los mismos, ácidos grasos monoinsaturados C₁₀-C₁₈ o ésteres de los mismos, monoésteres o diésteres de diácidos alifáticos, monoésteres de glicerol (por ejemplo, monoglicéridos), diésteres de glicerol (por ejemplo diglicéridos), triésteres de glicerol (por ejemplo, triglicéridos, tales como triacetina), glicoles, éteres de glicol, ésteres de glicol o carbonatos de glicol, polietilenglicoles de diversos grados (PEG) o monoéteres, diéteres, monoésteres o diésteres de los mismos (por ejemplo, éter monoetilico de dietilenglicol), o mezclas de los mismos.

- 5 **[0207]** En otra realización, el primer portador veterinariamente aceptable incluye acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, etanol, isopropanol, adipato de diisobutilo, adipato de diisopropilo (también conocido como CERAPHYL 230), butildiglicol, éter n-butílico de dipropilenglicol, éter monoetílico de etilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, éter monometílico de dipropilenglicol, polioxietilenglicoles líquidos, éter monometílico de propilenglicol, éter monoetílico de propilenglicol, 2-pirrolidona incluyendo N-metilpirrolidona, éter monoetílico de dietilenglicol, triacetina, acetato de butilo, acetato de octilo, carbonato de propileno, carbonato de butileno, sulfóxido de dimetilo, amidas incluyendo dimetilformamida y dimetilacetamida, o cualquier combinación de los mismos.
- 10 **[0208]** En otra realización, el segundo portador veterinariamente aceptable incluye éteres de arilo incluyendo compuestos de alcoxibenceno; ésteres de ácidos carboxílicos, incluyendo ácidos carboxílicos alifáticos y aromáticos, tales como ésteres de ácido benzoico, y compuestos con múltiples grupos carboxilato; cetonas alifáticas, cetonas alifáticas saturadas, cetonas cíclicas, o mezclas de los mismos.
- 15 **[0209]** En aún otra realización, el segundo portador veterinariamente aceptable incluye ésteres de ácidos carboxílicos C₁-C₁₀, ésteres de ácidos fenil carboxílicos, ésteres bencílicos de ácido carboxílico, ésteres alquílicos C₁-C₄ de ácido benzoico, cetonas alifáticas saturadas C₁-C₆, y mezclas de los mismos.
- 20 **[0210]** En todavía otra realización, el segundo portador veterinariamente aceptable incluye metoxibenceno, acetato de butilo, acetato de bencilo, metil isobutil cetona, benzoato de etilo, benzoato de bencilo, acetato de octilo o mezclas de los mismos.
- 25 **[0211]** En otra realización, el segundo portador veterinariamente aceptable incluye uno o más disolventes con una constante dieléctrica de 2 a 30. En otras realizaciones de la invención, el segundo portador veterinariamente aceptable comprende un disolvente con una constante dieléctrica de 2 a 40, de 2 a 20, de 5 a 30, o de 10 a 30.
- 30 **[0212]** En todavía otras realizaciones, el segundo portador veterinariamente aceptable comprende uno o más disolventes con una constante dieléctrica de 2 a 15 o de 3 a 10. En otra realización, la constante dieléctrica de dicho uno o más disolventes es de 3,5 a 10. En otra realización, la constante dieléctrica de dicho uno o más disolventes es de 4 a 6,5.
- 35 **[0213]** En otra realización, el segundo portador veterinariamente aceptable incluye uno o más disolventes apróticos, preferiblemente disolventes polares apróticos, con constantes dieléctricas de 2 a 30. En otras realizaciones de la invención, el portador veterinariamente aceptable comprende uno o más disolventes apróticos con una constante dieléctrica de 2 a 40, de 2 a 20, de 5 a 30, o de 10 a 30.
- 40 **[0214]** En todavía otras realizaciones, el segundo portador veterinariamente aceptable comprende uno o más disolventes apróticos con una constante dieléctrica de 2 a 15 o de 3 a 10. En otra realización, la constante dieléctrica de dicho uno o más disolventes apróticos es de 3,5 a 10. En otra realización, la constante dieléctrica de dicho uno o más disolventes apróticos es de 4 a 6,5. En algunas realizaciones, los disolventes serán disolventes polares apróticos con constantes dieléctricas en los intervalos descritos anteriormente.
- 45 **[0215]** En otra realización, el disolvente o disolventes con una constante dieléctrica de 2 a 30 comprendida por el segundo portador veterinariamente aceptable contendrá menos de 0,5% o menos de 0,3% (p/p) de agua. En otras realizaciones, el disolvente con una constante dieléctrica de 2 a 30 contendrá típicamente menos de 0,2% (p/p) de agua. Preferiblemente, el disolvente contendrá menos de 0,1%, o menos de 0,05% o menos de 0,025% (p/p) de agua. En otras realizaciones, el disolvente contendrá de 0,0001% (p/p) a 0,5% (p/p) de agua. Más típicamente, el disolvente con una constante dieléctrica de 2 a 30 contendrá de 0,0001% a 0,3%, de 0,001% a 0,3%, de 0,001% a 0,1% o de 0,001% a 0,05% (p/p) de agua. Preferiblemente, el disolvente contendrá de 0,001% a 0,025% (p/p) de agua.
- 50 **[0216]** La composición para usar según la invención también puede estar en una variedad de formas que incluyen formulaciones orales, formulaciones inyectables, y formulaciones tópicas, dérmicas o subdérmicas.
- 55 **[0217]** Las composiciones de la invención puede estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como cebos (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos No. 4.564.631), suplementos dietéticos, trociscos, pastillas, masticables, comprimidos, cápsulas duras o blandas, emulsiones, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones acuosas u oleosas, formulaciones por goteo oral, polvos o gránulos dispersables, premezclas, jarabes o elixires, formulaciones entéricas o pastas. Las composiciones destinadas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes amargantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar.
- 60 **[0218]** Los comprimidos pueden contener el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio;
- 65

agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco, los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse mediante la técnica descrita en las patentes de Estados Unidos No. 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada.

[0219] Las formulaciones para uso oral pueden ser cápsulas de gelatina dura, en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín. Las cápsulas también pueden ser cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo se mezcla con agua o disolventes miscibles, tales como propilenglicol, PEG y etanol, o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

[0220] Las composiciones para usar según la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite-en-agua o agua-en-aceite. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfátidos naturales, por ejemplo, soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de sorbitán de polioxietileno. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, agentes amargantes, agentes aromatizantes, y/o conservantes.

[0221] En una realización de la formulación, la composición para usar según la invención está en forma de una microemulsión. Las microemulsiones son adecuadas como vehículo portador líquido. Las microemulsiones son sistemas cuaternarios que comprenden una fase acuosa, una fase oleosa, un tensioactivo y un cotensioactivo. Son líquidos translúcidos e isotrópicos. Las microemulsiones se componen de dispersiones estables de microgotas de la fase acuosa en la fase aceitosa o, por el contrario, de microgotas de la fase oleosa en la fase acuosa. El tamaño de estas microgotas es menor de 200 nm (1000 a 100.000 nm para emulsiones). La película interfacial está compuesta por una alternancia de moléculas activas de superficie (SA) y coactivas de superficie que, mediante la reducción de la tensión interfacial, permite que la microemulsión se forme espontáneamente.

[0222] En una realización de la fase oleosa, la fase oleosa puede estar formada de aceites minerales o vegetales, de glicéridos poliglicosilados insaturados o de triglicéridos, o, alternativamente, de mezclas de tales compuestos. En una realización de la fase oleosa, la fase oleosa comprende triglicéridos; en otra realización de la fase oleosa, los triglicéridos son triglicéridos de cadena media, por ejemplo triglicérido caprílico/cáprico C₈-C₁₀. En otra realización, la fase oleosa representará un intervalo de % v/v seleccionado del grupo que consiste de 2 a 15%; de 7 a 10%; y de 8 a 9% v/v de la microemulsión.

[0223] La fase acuosa incluye, por ejemplo, derivados de agua o glicol, tales como propilenglicol, éteres de glicol, polietilenglicoles o glicerol. En una realización de los derivados de glicol, el glicol se selecciona del grupo que consiste en propilenglicol, dietilenglicol monoetil éter, dipropilenglicol monoetil éter y mezclas de los mismos. Generalmente, la fase acuosa representará una proporción de 1 a 4% v/v en la microemulsión.

[0224] Los tensioactivos para la microemulsión incluyen dietilenglicol monoetil éter, dipropilenglicol monometil éter, glicéridos C₈-C₁₀ poliglicolizados o poliglicerilo-6 dioleato. Además de estos tensioactivos, los cotensioactivos incluyen alcoholes de cadena corta, tales como etanol y propanol.

[0225] Algunos compuestos son comunes a los tres componentes mencionados anteriormente, es decir, fase acuosa, agente tensioactivo y cotensioactivo. Sin embargo, está dentro de la capacidad del técnico usar diferentes compuestos para cada componente de la misma formulación. En una realización para la cantidad de tensioactivo/cotensioactivo, la proporción de cotensioactivo con respecto a tensioactivo será de 1/7 a 1/2. En otra realización para la cantidad de cotensioactivo, la proporción será de 25 a 75% v/v de agente tensioactivo y de 10 a 55% v/v de cotensioactivo en la microemulsión.

[0226] Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo, agentes amargantes, y agentes aromatizantes, para proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico, u otros conservantes conocidos.

[0227] Las suspensiones acuosas pueden contener el material activo en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábica; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileño con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxietanol, o

5 productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tal como monooleato de sorbitol de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán de polietileno. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo etil o *N*-propil, *p*-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes y/o agentes amargantes, tales como los expuestos anteriormente.

10 **[0228]** Los polvos dispersables y gránulos adecuados para preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, amargantes, aromatizantes y colorantes.

15 **[0229]** Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, un agente o agentes aromatizantes y/o un agente o agentes colorantes.

20 **[0230]** En otra realización de la invención, la composición puede estar en forma de pasta. Los ejemplos de realizaciones en forma de pasta incluyen los descritos en las patentes de Estados Unidos Nos. 6.787.342 y 7.001.889. Además del agente activo de la invención, la pasta también puede contener sílice de pirólisis; un modificador de viscosidad; un portador; opcionalmente, un absorbente; y, opcionalmente, un colorante, estabilizador, agente tensioactivo, o conservante.

25 **[0231]** El procedimiento para preparar una formulación en pasta comprende las etapas de:
(a) disolver o dispersar el agente activo en el portador mediante mezcla;
(b) añadir la sílice de pirólisis al portador que contiene el compuesto de agente activo disuelto y mezclar hasta que la sílice se dispersa en el portador;
(c) permitir que el producto intermedio formado en (b) se establezca durante un tiempo suficiente con el fin de permitir que el aire atrapado durante la etapa (b) se escape; y
30 (d) añadir el modificador de la viscosidad al intermedio con mezclado para producir una pasta uniforme.

[0232] Las etapas anteriores son ilustrativas, pero no limitantes. Por ejemplo, la etapa (a) puede ser la última etapa.

35 **[0233]** En una realización de la formulación, la formulación es una pasta que contiene el compuesto de agente activo, sílice de pirólisis, un modificador de viscosidad, un absorbente, un colorante; y un portador hidrófilo que es triacetina, un monoglicérido, un diglicérido, o un triglicérido. La pasta también puede incluir un modificador de la viscosidad seleccionado del grupo que consiste en PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, monoetanolamina, trietanolamina, glicerol, propilenglicol, monooleato de sorbitán polioxietileno (20) (polisorbato 80 o Tween 80), y polioxámeros (por ejemplo, Pluronic L 81); un absorbente que incluye carbonato de magnesio, carbonato de calcio, almidón, o celulosa y sus derivados.
40

45 **[0234]** Los colorantes se pueden añadir a las formulaciones de la invención. Los colorantes contemplados por la presente invención son aquellos conocidos habitualmente en la técnica. Los colorantes específicos incluyen, por ejemplo, colorantes FD&C Blue#1 Aluminum Lake, caramel, colorante basado en óxido de hierro o una mezcla de cualquiera de los anteriores. Especialmente preferidos son los colorantes orgánicos y el dióxido de titanio. Los intervalos preferidos incluyen de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 25%.

50 **[0235]** Las composiciones pueden estar en forma de una solución inyectable estéril o suspensiones acuosas u oleaginosas. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida que utiliza agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y una solución isotónica de cloruro sódico. También se pueden usar codisolventes, tales como etanol, también se pueden utilizar propilenglicol, glicerol formal o polietilenglicoles. Pueden utilizarse conservantes, tales como fenol o alcohol bencílico.
55

60 **[0236]** Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un medio disolvente o de suspensión. Para este propósito se puede utilizar cualquier aceite fijo blando, monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de inyectables.

65 **[0237]** Las formulaciones tópica, dérmica y subdérmica pueden incluir emulsiones, cremas, pomadas, geles, pastas, polvos, champús, formulaciones pour-on, formulaciones listas para su uso, soluciones spot-on y suspensiones. La aplicación tópica de un compuesto de la invención o de una composición que incluye al menos un compuesto de la invención entre los agentes activos en la misma, una composición spot-on, puede permitir que el compuesto de la invención se distribuya a través de las glándulas (por ejemplo, glándulas sebáceas) del animal o permitan que el agente o agentes activos consigan un efecto sistémico (concentración de plasma) o por todo el pelaje. Cuando el compuesto se

distribuye por todas las glándulas, las glándulas pueden actuar como un depósito, por lo que no puede haber un efecto de larga duración, por ejemplo, de 1-2 meses o más. Cotchet y colaboradores describieron la distribución de fipronil, un compuesto de 1-arilpirazol, al estrato córneo, la epidermis viable y las glándulas sebáceas y las capas epiteliales de perros beagle después de administración spot-on (ver Cochet et al., Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., 1997, 22 (3), 211-216). Usando un fármaco radiomarcado con ¹⁴C, la publicación demostró que el fipronil se desplaza desde el punto de aplicación y se distribuye a toda la piel, donde se detectó persistentemente hasta 56 días después del tratamiento. Las formulaciones spot-on se aplican típicamente en una región localizada que se refiere a un área que no es todo el animal. En una realización de una región localizada, la ubicación es entre los hombros. En otra realización, la región localizada es una tira, por ejemplo, una tira de la cabeza a la cola del animal.

[0238] Se describen formulaciones pour-on, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos N° 6.010.710. Las formulaciones pour-on son ventajosamente oleosas, y generalmente comprenden un diluyente o vehículo y también un disolvente (por ejemplo, un disolvente orgánico) para el principio activo si éste no es soluble en el diluyente. La formulación pour-on se puede administrar a animales de ganado, tales como ganado y ovejas. En una realización, el proceso comprende la aplicación de la solución a animales de ganado antes de que lleguen al lote de alimentación, siendo posible para esta aplicación que sea la última antes de que los animales sean sacrificados.

[0239] Las composiciones para usar según la invención también se pueden formar en un collar, tal como los descritos en la patente US 5.885.607. Dentro del alcance de la invención, pueden utilizarse matrices generalmente utilizadas para hacer los collares. En una realización de los collares que se pueden mencionar son las matrices a base de PVC (cloruro de polivinilo), tal como se describe en las patentes de Estados Unidos N° 3.318.769; 3.852.416; 4.150.109 y 5.437.869, y otros polímeros de vinilo.

[0240] Los plastificantes pueden elegirse en particular entre adipatos, ftalatos, fosfatos y citratos. En otra realización del collar, también se añaden uno o más plastificantes al PVC, siendo estos plastificantes elegidos en particular entre los compuestos siguientes: ftalato de dietilo, sebacato de dioctilo, adipato de dioctilo, ftalato de diisodécilo, citrato de acetil tributilo, ftalato de dietil hexilo, ftalato de di-n-butilo, ftalato de bencil butilo, citrato de acetil tributilo, fosfato de tricresilo y fosfato de 2-etilhexil difenilo.

[0241] En otra realización del collar, una matriz de PVC se utilizará en presencia de un plastificante remanente primario y un plastificante secundario, en particular según EP 0 539 295 y EP 0 537 998.

[0242] Entre los plastificantes secundarios, se pueden citar los siguientes productos: citrato de acetil trietilo, citrato de trietilo, triacetina, éter monoetílico de dietilenglicol, fosfato de trifenilo. Un estabilizador habitual también puede ser añadido a la misma.

[0243] Para los fines de la presente invención, el término dispositivo externo debe entenderse para referirse a cualquier dispositivo que pueda ser acoplado externamente a los animales con el fin de proporcionar la misma función que un collar.

[0244] En una realización de la invención, el agente activo está presente en la formulación a una concentración de 0,05 a 40% (p/v). En otra realización de la invención, el agente activo está presente en la formulación como una concentración de 1 a 30% o de 1 a 20% (p/v). En aún otra realización de la invención, el agente activo está presente en la formulación como una concentración del 5 al 15% (p/v). En todavía otra realización de la invención, el agente activo está presente en la formulación como una concentración del 10% (p/v), 20% (p/v) o 30% (p/v).

[0245] En una realización de la invención, la combinación de 1-arilpirazol y formamidina está presente en la formulación a una concentración de 2% a 55% (p/v); de 10% a 35% p/v; o de 18% a 27% p/v. En otra realización de la invención, la cantidad de 1-arilpirazol está presente en la formulación como una concentración de 1% a 25% (p/v); de 5% a 15% (p/v); o de 8% a 12% (p/v).

[0246] En otra realización de la invención, la cantidad de formamidina en las formulaciones es de 1% a 30 (p/v); de 5% a 20% (p/v); o de 10% a 15% (p/v).

[0247] El portador veterinariamente aceptable generalmente comprenderá un diluyente o vehículo y también un disolvente (por ejemplo, un disolvente orgánico) para el principio activo si éste no es soluble, no es estable o se degrada en el diluyente.

[0248] Los disolventes orgánicos que se pueden utilizar en la invención incluyen los descritos anteriormente, e incluyen: citrato de acetiltributilo, ácido oleico, ésteres de ácidos grasos, tales como el éster de dimetilo, adipato de diisobutilo, adipato de diisopropilo (también conocido como CERAPHYL 230), cetonas que incluyen acetona, metil isobutil cetona (MIK) y metil etil cetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, metanol, alcohol etílico, isopropanol, butanol, éteres aromáticos, tales como anisol, butil diglicol, amidas, incluyendo dimetilacetamida y dimetilformamida, dimetil sulfóxido, éter monometílico de propilenglicol, éter monoetílico de propilenglicol, éter n-butílico de dipropilenglicol, éter monoetílico de etilenglicol, éter monometílico de etilenglicol, monometilacetamida, éter monometílico de dipropilenglicol, polioxi-etilenglicoles líquidos, propilenglicol, 2-pirrolidona incluyendo N-metilpirrolidona, éter monoetílico de dietilenglicol,

etilenglicol, triacetina, ésteres C₁-C₁₀ de ácidos carboxílicos, tales como acetato de butilo u octilo, acetato de bencilo, ésteres de arilo, incluyendo benzoato de bencilo, benzoato de etilo, carbonato de propileno, carbonato de butileno, y ftalato de dietilo, o una mezcla de al menos dos de estos disolventes.

5 **[0249]** En una realización de la invención, el portador farmacéutica o veterinariamente aceptable de la formulación comprende alcoholes C₁-C₁₀ o ésteres de los mismos (incluyendo acetatos, tales como acetato de etilo y similares), ácidos grasos saturados C₁₀-C₁₈ o ésteres de los mismos, ácidos grasos monoinsaturados C₁₀-C₁₈ o ésteres de los mismos, monoésteres o diésteres de diácidos alifáticos, monoésteres de glicerol (por ejemplo, monoglicéridos), diésteres de glicerol (por ejemplo diglicéridos), triésteres de glicerol (por ejemplo, triglicéridos, tales como triacetina), glicoles, éteres de glicol, ésteres de glicol o carbonatos de glicol, polietilenglicoles de diversos grados (PEG) o monoésteres, diéteres, monoésteres o diésteres de los mismos (por ejemplo, éter monoetílico de dietilenglicol), o mezclas de los mismos.

15 **[0250]** En otra realización de la invención, los disolventes orgánicos pueden comprender adipato de diisopropilo, éter monometílico de dipropilenglicol, éter monometílico de propilenglicol, 2-pirrolidona incluyendo N-metilpirrolidona, éter monoetílico de dietilenglicol, triacetina, acetato de butilo, acetato de octilo, carbonato de propileno, ácido oleico, o una mezcla de al menos dos de estos disolventes.

20 **[0251]** En una realización, los disolventes incluyen ésteres C₁-C₁₀ de ácidos carboxílicos, tales como acetato de butilo u octilo.

[0252] Los disolventes particularmente preferidos incluyen éter monoetílico de dietilenglicol, triacetina, acetato de butilo y acetato de octilo y mezclas de los mismos.

25 **[0253]** En algunas realizaciones, el disolvente orgánico tendrá una constante dieléctrica de 2 a 35, de 10 a 35, o de 20 a 30. En otras realizaciones, el disolvente tendrá una constante dieléctrica de 2 a 20, o de 2 a 10. El contenido de este disolvente orgánico en la composición general representará el complemento al 100% de la composición. Como se discutió anteriormente, los disolventes orgánicos con constantes dieléctricas dentro de estos intervalos serán típicamente disolventes apróticos, tales como disolventes polares apróticos.

30 **[0254]** El portador puede comprender una mezcla de disolventes. En una realización, las formulaciones comprenden un disolvente orgánico y un codisolvente orgánico. En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden un codisolvente que tiene un punto de ebullición por debajo de 300°C o por debajo de 250°C. En otras realizaciones, el codisolvente tiene un punto de ebullición por debajo de 200°C o por debajo de 130°C. En otras realizaciones, el codisolvente tiene una constante dieléctrica de entre 2 y 40, o entre 10 y 40. En otras realizaciones, el codisolvente tiene una constante dieléctrica de entre 20 y 30. En todavía en otra realización de la invención, el codisolvente tiene una constante dieléctrica de entre 2 y 10.

40 **[0255]** Cuando las formulaciones comprenden un disolvente orgánico y un codisolvente, en algunas realizaciones, el codisolvente puede estar presente en la composición en una proporción peso/peso de codisolvente orgánico/disolvente orgánico de entre 1/15 a 1/2. En algunas realizaciones, el codisolvente es volátil a fin de actuar como promotor de secado, y es miscible con el disolvente orgánico y puede o puede no ser miscible con agua.

45 **[0256]** El disolvente se utilizará en proporción con la concentración del compuesto de agente activo y su solubilidad en este disolvente. Se buscará que el volumen sea el más bajo posible. El vehículo es la diferencia hasta 100%.

50 **[0257]** Un vehículo o diluyente puede ser dimetilsulfóxido (DMSO), derivados de glicol, tales como, por ejemplo, propilenglicol, éteres de glicol, polietilenglicoles o glicerol. Como vehículo o diluyente, también pueden mencionarse aceites vegetales, tales como 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, pero no limitado a, vaselina, parafina, silicona, etc.; hidrocarburos alifáticos o cíclicos o alternativamente, por ejemplo, triglicéridos de cadena media (tal como de C₈ a C₁₂).

55 **[0258]** En otra realización de la invención, se añadirá un emoliente y/o agente de difusión y/o agente formador de películas. Una realización de los emolientes y/o agentes de difusión y/o agentes formadores de películas son aquellos agentes seleccionados del grupo que consiste en:

60 (a) polivinilpirrolidona, alcoholes de polivinilo, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitán polioxietilenados; lecitina, carboximetilcelulosa de sodio, aceites de silicona, aceites de polidiorganosiloxano (tales como, aceites de polidimetilsiloxano (PDMS)), por ejemplo, aquellos que contienen funcionalidades silanol, o un aceite 45V2,

(b) tensioactivos aniónicos, tales como estearatos alcalinos, estearatos de sodio, potasio o amonio; estearato de calcio, estearato de trietanolamina; abietato de sodio; sulfatos de alquilo (por ejemplo, lauril sulfato de sodio y cetilsulfato de sodio); dodecilbencenosulfonato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio; ácidos grasos (por ejemplo, los derivados de aceite de coco),

65 (c) tensioactivos catiónicos, tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula N⁺R'R''R''' Y⁻, en la que los radicales R son radicales hidrocarbonados opcionalmente hidroxilados e Y⁻ es un anión de un ácido fuerte, tal

como los aniones haluro, sulfato y sulfonato; bromuro de cetiltrimetilamonio es uno de los tensioactivos catiónicos que se pueden utilizar,

(d) sales de amina de fórmula $N^+HR'R''$, en la que los radicales R son radicales hidrocarbonados opcionalmente hidroxilados; clorhidrato de octadecilamina es uno de los tensioactivos catiónicos que se pueden utilizar,

5 (e) agentes tensioactivos no iónicos, tales como ésteres de sorbitán, que están opcionalmente polioxietilenados (por ejemplo, polisorbato 80), éteres de alquilo polioxietilenados; alcoholes grasos polioxipropilado, tales como el polioxipropileno-estirolo 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,

10 (f) agentes tensioactivos anfóteros, tales como los compuestos de betaína sustituidos con laurilo; o
(g) una mezcla de al menos dos de estos agentes.

[0259] En una realización de la cantidad de emoliente, el emoliente se utiliza en una proporción seleccionada del grupo que consiste en de 0,1 a 10% y de 0,25 a 5%, en volumen.

15 [0260] En otra realización de la invención, la composición puede estar en forma de solución lista para su uso como se describe en la patente US No. 6.395.765. Además del compuesto de agente activo, la solución lista para su uso puede contener un inhibidor de la cristalización, un disolvente orgánico y un codisolvente orgánico.

20 [0261] En algunas realizaciones, el inhibidor de la cristalización puede estar presente en una proporción de 1 a 30% (p/v). Típicamente, el inhibidor de la cristalización puede estar presente en una proporción de 1% a 20% (p/v) o de 5% a 15% (p/v). Los inhibidores aceptables son aquellos cuya adición a la formulación inhibe la formación de cristales cuando se aplica la formulación. En algunas realizaciones, las formulaciones pueden incluir compuestos que funcionan como inhibidores de la cristalización distintos de los listados en este documento. En estas realizaciones, la idoneidad de un
25 inhibidor de la cristalización puede ser determinada mediante pruebas si será suficientemente inhibir la formación de cristales de manera que una muestra que contiene 10% (p/v) del 1-arilpirazol en un disolvente como se describió anteriormente con 10% (p/v) del inhibidor de la cristalización dará lugar a menos de 20, preferiblemente menos de 10 cristales cuando se coloca sobre un portaobjetos de vidrio a 20°C durante 24 horas.

30 [0261] Los inhibidores de la cristalización que son útiles para la invención incluyen:

(a) polivinilpirrolidona, alcoholes de polivinilo, copolímeros de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona, 2-pirrolidona que incluye N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol o ésteres de sorbitán polioxietilenados; lecitina o carboximetilcelulosa de sodio; o derivados acrílicos, tales como metacrilatos y polímeros derivados de monómeros acrílicos, un disolvente tal como se describe en el presente documento que inhibe
35 la cristalización del agente activo, y otros;

(b) tensioactivos aniónicos, tales como estearatos alcalinos (por ejemplo, estearato de sodio, potasio o amonio); estearato de calcio o estearato de trietanolamina; abietato de sodio; sulfatos de alquilo, que incluyen lauril sulfato de sodio y cetilsulfato de sodio; dodecibencenosulfonato sódico o dioctil sulfosuccinato de sodio; o ácidos grasos (por ejemplo, aceite de coco);

40 (c) tensioactivos catiónicos, tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula $N^+R'R''R'''Y^-$, en la que los radicales R son radicales hidrocarbonados opcionalmente hidroxilados idénticos o diferentes e Y^- es un anión de un ácido fuerte, tal como los aniones haluro, sulfato y sulfonato; bromuro de cetiltrimetilamonio es uno de los tensioactivos catiónicos que se pueden utilizar,

45 (d) sales de amina de fórmula $N^+HR'R''$, en la que los radicales R son radicales hidrocarbonados opcionalmente hidroxilados idénticos o diferentes; clorhidrato de octadecilamina es uno de los tensioactivos catiónicos que se pueden utilizar,

(e) agentes tensioactivos no iónicos, tales como ésteres de sorbitán opcionalmente polioxietilenados, por ejemplo, polisorbato 80, o éteres de alquilo polioxietilenados; estearato de polietilenglicol, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados, o copolímeros de
50 óxido de etileno y óxido de propileno,

(f) agentes tensioactivos anfóteros, tales como los compuestos de betaína sustituidos con laurilo; o

(g) una mezcla de al menos dos de los compuestos indicados en (a)-(f) anteriores.

55 [0263] En una realización del inhibidor de la cristalización, se utilizará un par de inhibidores de la cristalización. Tales pares incluyen, por ejemplo, la combinación de un agente formador de películas de tipo polimérico y de un agente activo de superficie. Estos agentes se pueden seleccionar entre los compuestos mencionados anteriormente como inhibidores de la cristalización.

60 [0264] En una realización de la agente formador de películas, los agentes son del tipo polimérico, que incluyen los diversos grados de polivinilpirrolidona, alcoholes de polivinilo, y copolímeros de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona.

[0265] En una realización de los agentes activos de superficie, los agentes incluyen los producidos a partir de tensioactivos no iónicos. En otra realización de los agentes activos de superficie, el agente es un éster de sorbitán polioxietilenado. En otra realización del agente activo de superficie, los agentes incluyen los diversos grados de polisorbato, por ejemplo, polisorbato 80.

65

[0266] En otra realización de la invención, el agente formador de películas y el agente activo de superficie pueden incorporarse en cantidades similares o idénticas dentro del límite de las cantidades totales de inhibidor de la cristalización mencionadas anteriormente.

5 [0267] El par así constituido asegura, de una manera destacada, los objetivos de la ausencia de cristalización en el recubrimiento y del mantenimiento de la apariencia estética de la piel humana o de la piel de animal, es decir sin tendencia a la adherencia o hacia un aspecto pegajoso, a pesar de la alta concentración de material activo.

10 [0268] La formulación también puede comprender un agente antioxidante destinado a inhibir la oxidación en el aire, estando este agente presente en una proporción seleccionada de un intervalo que consiste en de 0,005 a 1% (p/v), y de 0,01 a 0,05% (p/v).

15 [0269] En una realización de los agentes antioxidantes, los agentes son los convencionales en la técnica e incluyen hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, galato de propilo, tiosulfato de sodio o una mezcla de no más de dos de los mismos.

20 [0270] Los adyuvantes de formulación son bien conocidos por el técnico en la materia y se pueden obtener comercialmente o por medio de técnicas conocidas. Estas composiciones concentradas se preparan generalmente mediante la simple mezcla de los constituyentes definidos anteriormente. Ventajosamente, el punto de partida es mezclar el material activo en el disolvente principal y a continuación se agregan los otros ingredientes o adyuvantes.

25 [0271] El volumen aplicado no está restringido, siempre y cuando se muestre que la cantidad de sustancia administrada sea segura y eficaz. Típicamente, el volumen aplicado depende del tamaño y el peso del animal, así como la concentración de activo, el grado de infestación por parásitos y el tipo de administración. El volumen aplicado es típicamente del orden de 0,3 a 1 ml, o de 0,3 ml a 5 ml, o de 0,3 ml a 10 ml. En otras realizaciones, el volumen puede ser de 4 ml a 7 ml. Para animales más grandes, el volumen puede ser mayor, incluyendo hasta 10 ml, hasta 20 ml o hasta 30 ml, o superior. En una realización del volumen, el volumen está en el orden de 0,5 ml a 1 ml para los gatos, y del orden de 0,3 a 3 ml o 4 ml para perros, en función del peso del animal.

30 [0272] En otra realización de la invención, la aplicación de una formulación spot-on de acuerdo con la presente invención también puede proporcionar una eficacia de larga duración y de amplio espectro cuando se aplica la solución al mamífero o ave. Las formulaciones spot-on se proporcionan para la administración tópica de una solución concentrada, suspensión, microemulsión o emulsión para aplicación intermitente en un lugar localizado en el animal, por lo general entre los dos hombros (solución del tipo Spot-On).

35 [0273] Las formulaciones Spot-On son técnicas bien conocidas para la liberación por vía tópica de un agente antiparasitario a un área limitada del huésped. Por ejemplo, las patentes de Estados Unidos N° 5.045.536; 6.426.333; 6.482.425; 6.962.713; y 6.998.131 describen formulaciones de Spot-On. WO 01/957715 describe un método para controlar ectoparásitos en pequeños roedores, así como para interrumpir o prevenir las enfermedades causadas por artrópodos o pequeños roedores, que comprenden la aplicación de formulaciones tópicas, tales como composiciones spot-on, a la piel o el cabello de los roedores .

40 [0274] Para formulaciones spot-on, el portador puede ser un vehículo portador líquido tal como se describe, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos N° 6.426.333. Los portadores líquidos para formulaciones spot-on incluyen los disolventes orgánicos y codisolventes descritos anteriormente, entre otros disolventes conocidos en la técnica.

45 [0275] El vehículo portador líquido puede contener opcionalmente un inhibidor de la cristalización, tal como los inhibidores de la cristalización descritos anteriormente, o mezclas de los mismos.

50 [0276] Las formulaciones spot-on, que se describen por ejemplo en la patente de Estados Unidos No. 7.262.214, se pueden preparar por disolución de los principios activos en el vehículo farmacéuticamente o veterinariamente aceptable. Alternativamente, la formulación spot-on se puede preparar mediante la encapsulación del 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 de animal huésped a tratar, la gravedad y tipo de infección y el peso corporal del huésped.

55 [0277] Las formas de dosificación pueden contener de 0,5 mg a 5 g de un agente activo. En una realización de la forma de dosificación, la dosificación es de 1 mg a 500 mg de un agente activo, típicamente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg o 1.000 mg.

60 [0278] Se pueden utilizar principios activos veterinarios/farmacéuticos adicionales con las composiciones de la invención. En algunas realizaciones, los agentes activos adicionales pueden incluir acaricidas, antihelmínticos, agentes anti-parásitos e insecticidas. Los agentes anti-parasitarios pueden incluir agentes tanto ectoparasitocidas como endoparasitocidas.

65 [0279] Los agentes farmacéuticos veterinarios que se pueden incluir en las composiciones de la invención son muy

conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Plumb' Veterinary Drug Handbook, 5ª edición, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) o The Merck Veterinary Manual, 9ª edición, (enero de 2005)) e incluyen acarbosa, maleato de acepromazina, acetaminofeno, acetazolamida, acetazolamida sodio, ácido acético, ácido acetohidroxámico, acetilcisteína, acitretina, aciclovir, albendazol, sulfato de albuterol, alfentanilo, alopurinol, alprazolam, altrenogest, 5 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), antidoto, apomorfiona, sulfato de apramicina, ácido ascórbico, asparaginasa, aspirina, 10 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, captoprilo, carbenicilina indanil sódica, carbimazol, carboplatino, carnitina, carprofeno, carvedilol, cefadroxilo, cefazolina sódica, cefixima, cefoperazona sodica, cefotaxima sódica, cefotetan disódico, cefoxitina sódica, cefpodoxima proxetil, ceftazidim, ceftiofur sódico, ceftiofur, ceftioxona sódica, cefalexina, cefalosporinas, cefapirina, carbón (activado), clorambucilo, 15 cloranfenicol, clordiazepóxido, clordiazepóxido +/-bromuro de clidinio, clortiazida, maleato de clorfeniramina, clorpromazina, clorpropamida, clortetraciclina, gonadotropina coriónica (HCG), cromo, cimetidina, 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, dactinomicina/actinomicina D, dalteparina sódica, danazol, dantroleno sódico, dapsona, decoquinato, mesilato de deferroxamina, deracoxib, acetato de deslorelina, acetato de desmopresina, pivalato de desoxicorticosterona, detomidina, dexametasona, dexpanthenol, dexrazoxano, dextrano, diazepam, diazóxido (oral), 20 diclorfenamida, diclorvos, diclofenac sódico, dicloxacilina, citrato de dietilcarbamazina, dietilestilbestrol (DES), difloxacin, digoxina, dihidrotaquisterol (DHT), diltiazem, dimenhidrinato, dimercaprol/BAL, 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, etodolac, etomidato, agentes de eutanasia con 30 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, guaifenesina, halotano, hemoglobina glutamer-200 (Oxyglobin®), heparina, hetastarch, hialuronato sódico, hidrazalina, hidroclortiazida, bitartrato de hidrocodona, hidrocortisona, hidromorfona, hidroxirena, hidroxizina, ifosfamida, imidacloprid, dipropionato de imidocarb, impenem-cilastatina sódica, imipramina, lactato de inaminona, insulina, interferón alfa-2a (recombinante humano), yoduro (sodio/potasio), ipecac (jarabe), ipodato sódico, 40 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, marbofloxacina, mecloretamina, meclizina, ácido meclofenámico, medetomidina, triglicéridos de cadena media, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melarsomina, la melatonina, meloxicam, melfalan, meperidina, 45 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, milbemicina oxima, aceite mineral, minociclina, misoprostol, mitotano, mitoxantrona, tartrato de morantel, sulfato de morfina, moxidectina, naloxona, decanoato de mandrolona, naproxeno, analgésicos de agonistas narcóticos (opíaceos), sulfato de neomicina, neostigmina, niacinamida, nitazoxanida, nitenpiram, nitrofurantoína, nitroglicerina, nitroprusiato sódico, nizatidina, 50 novobiocina sódica, nistatina, acetato de octeotida, olsalazina sódica, omeprazol, ondansetron, antiarréicos opíaceos, 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, cloruro de potasio, cloruro de pralidoxima, praziquantel, prazosina, prednisolona/prednisona, primidona, procainamida, procarbazona, proclorperazina, bromuro de propantelina, inyección de *Propionibacterium acnes*, propofol, propranolol, sulfato de protamina, pseudoefedrina, 60 muciloide hidrófilo de psilio, pamoato de pirantel, bromuro de piridostigmina, maleato de pirilamina, pirimetamina, quinacrina, quinidina, ranitidina, rifampicina, s-adenosil-metionina (SAME), laxante salino/hiperosmótico, selamectina, selegilina/1-deprenilo, sertralina, sevelamer, sevoflurano, silimarina/cardo mariano, bicarbonato sódico, poliestireno sulfonato sódico, estibogluconato sódico, sulfato sódico, tiosulfato sódico, somatotropina, sotalol, espectinomina, espirolactona, estanozolol, estreptocinasa, estreptozocina, succimero, cloruro de succinilcolina, sucralfato, citrato de sufentanilo, sulfaclorpiridazina sódica, sulfadiazina/trimetoprim, sulfametoxazol/trimetoprim, sulfadimetoxina, sulfadimetoxina/ormetoprim, sulfasalazina, taurina, tepoxalina, terbinaflina, sulfato de terbutalina, testosterona,

5 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, trilostano, 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.

10 **[0280]** En una realización de la invención, otros compuestos de arilpirazol, tales como fenilpirazoles descritos anteriormente en la sección de Antecedentes, son conocidos en la técnica y son adecuados para la combinación con el compuesto de 1-aril-5-alquil pirazol de la invención (por ejemplo, fipronil). Ejemplos de tales compuestos de arilpirazol incluyen los descritos en las patentes de Estados Unidos N° 6.001.384; 6.010.710; 6.083.519; 6.096.329; 6.174.540; 6.685.954 y 6.998.131 (cada una de Merial, Ltd., Duluth, GA).

15 **[0281]** En otra realización de la invención, una o más lactonas macrocíclicas o lactamas, que actúan como un acaricida, agente antihelmíntico o insecticida, se pueden añadir a las composiciones de la invención.

20 **[0282]** Las lactonas macrocíclicas incluyen, pero no se limitan a, avermectinas, tales como abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina, ML-1.694.554 y milbemecinas, tales como milbemectina, milbemicina D, moxidectina y nemadectina. También se incluyen los derivados 5-oxo y 5-oxima de dichas avermectinas y milbemecinas. Ejemplos de combinaciones de compuestos de arilpirazol con lactonas macrocíclicas incluyen los descritos en las patentes de Estados Unidos N° 6.426.333; 6.482.425; 6.962.713 y 6.998.131.

25 **[0283]** 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 milbemecinas, 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.

35 **[0284]** Las lactonas macrocíclicas son productos naturales o derivados semisintéticos de los mismos. Las estructuras de las avermectinas y milbemecinas 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 la patente 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 milbemecinas 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 **[0285]** En otra realización de la invención, la clase de acaricidas o insecticidas conocidos como reguladores del crecimiento de insectos (IGR) también se pueden añadir a las composiciones de la invención. 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. Ejemplos de IGR adecuados para su uso incluyen metopreno, piriproxifeno, hidropreno, ciromazina, fluzaurón, lufenurón, novalurón, piretroides, formamidinas, tales como amitraz, 1-(2,6-difluorobenzoi)-3- (2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilurea y novalurón.

50 **[0286]** En otra realización de la invención, también se pueden añadir a la composición de la invención insecticidas y acaricidas adulticidas. Éstos incluyen piretrinas (que incluyen cinerina I, cinerina II, jasmolina I, jasmolina II, piretrina I, piretrina II y mezclas de los mismos) y piretroides y carbamatos (que incluyen benomilo, carbanolato, carbaril, carbofuran, mettiocarb, metolcarb, promacil, propoxur, aldicarb, butocarboxim, oxamil, tiocarboxima y tiofanox).

60 **[0287]** En algunas realizaciones, las composiciones de la invención pueden incluir uno o más agentes antinematodos incluyendo agentes activos en la clase de compuestos de bencimidazoles, imidazotiazoles, tetrahidropirimidinas, organofosfatos. En algunas realizaciones, pueden incluirse en las composiciones bencimidazoles que incluyen

tiabendazol, cambendazol, parbendazol, oxbendazol, mebendazol, flubendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, ciclo bendazol, febantel, tiofanato y su análogo de o,o-dimetilo.

5 **[0288]** En otras realizaciones, las composiciones pueden incluir un compuesto de imidazotiazol incluyendo tetramisol, levamisol y butamisol. En todavía otras realizaciones, las composiciones de la invención pueden incluir agentes activos de tetrahidropirimidina incluyendo, pero no limitado a, pirantel, oxantel, y morantel. Los agentes activos de organofosfato adecuados incluyen, pero no se limitan a, cumafos, triclorfón, haloxon, naftalofos y diclorvos, heptenofos, mevinfos, monocrotofos, TEPP y tetraclorvinfos.

10 **[0289]** En otras realizaciones, las composiciones pueden incluir los compuestos antinematodos de 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, α -santonina y ácido kaínico.

15 **[0290]** En otras realizaciones, las composiciones de la invención pueden incluir agentes antitremátodos. Los agentes antitremátodos adecuados incluyen los miracils tales como miracil D y mirasan; praziquantel, clonazepam y su derivado 3-metilo, oltipraz, lucantona, hicantona, 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, brotianida, bromoxanida y closantel; triclabendazol, diamfenetida, clorsulón, hetolín y emetina.

20 **[0291]** Los compuestos anticéstodos también pueden usarse ventajosamente en las composiciones de la invención incluyendo arecolina en diversas formas de sal, bunamidine, niclosamida, nitroscanato, paromomicina y paromomicina II.

25 **[0292]** En otras realizaciones, las composiciones de la invención pueden incluir otros agentes activos que son eficaces contra parásitos artrópodos. Los agentes activos adecuados incluyen bromocicleno, clordano, DDT, endosulfán, lindano, metoxicloro, toxafeno, bromofos, bromofos-etilo, carbofenotión, clorfenvinfos, clorpirifos, crotoxifos, citioato, diazinón, diclorentión, diemtoato, dioxatión, etión, famfur, fenitrotión, fentiión, fospirato, yodofenos, malatión, naled, fosadona, fosmet, foxim, pilpropetamfos, ronnel, stirofos, aletrina, cihalotrina, cipermetrina, deltametrina, fenvalerato, flucitrinato, permetrina, fenotrina, piretrinas, resmetrina, benzoato de bencilo, disulfuro de carbono, crotamitón, diflubenzurón, difenilamina, disulfiram, tiocianato acetato de isobornilo, 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-(octiltilio)etanol (MGK-874).

30 **[0293]** Un agente antiparasitario que se puede combinar con el compuesto de la invención para formar una composición puede ser un péptido o proteína biológicamente activo, incluyendo 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).

35 **[0294]** Un agente insecticida que se puede combinar con el compuesto de la invención para formar una composición puede ser un compuesto derivado de piridilmetil sustituido tal como imidacloprid. Los agentes de esta clase se describen anteriormente, y por ejemplo, en la patente de Estados Unidos N° 4.742.060 o en el documento EP 0 892 060. Estaría dentro del nivel de capacidad del experto decidir qué compuesto individual se puede usar en la formulación de la invención para tratar una infección particular de un insecto.

40 **[0295]** En ciertas realizaciones, un agente insecticida que se puede combinar con las composiciones de la invención es una semicarbazona, tal como metaflumizona.

45 **[0296]** En otra realización, las composiciones de la invención pueden incluir ventajosamente uno o más compuestos de la clase de compuestos de isoxazolina. Estos agentes activos se describen en los documentos WO 2007/079162, WO 2007/075459 y US 2009/0133319, WO 2007/070606 y US 2009/0143410, WO 2009/003075, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2005/085216 y US 2007/0066617 y WO 2008/122375.

50 **[0297]** En otra realización de la invención, el ácido nodulispórico y sus derivados (una clase de agentes acaricidas, antihelmínticos, antiparasitarios e insecticidas conocidos) 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.

55

5 **[0298]** En otra realización, los compuestos antihelmínticos de la clase de compuestos de amino acetonitrilo (AAD), tales como monepantel (ZOLVIX) se pueden añadir a las composiciones de la invención. Estos compuestos se describen, por ejemplo, en el documento WO 2004/024704; Sager et al, *Veterinary Parasitology*, 2009, 159, 49-54.; Kaminsky et al., *Nature* vol. 452 13 de marzo de 2008, 176-181. Las composiciones de la invención también pueden incluir compuestos ariloazol-2-il cianoetilamino, tales como los descritos en el documento US 2008/0312272 de Soll et al., y derivados de tioamida de estos compuestos, tal como se describe en la solicitud de patente de Estados Unidos N° 12/582.486, presentada el 20 de octubre de 2009.

10 **[0299]** Las composiciones de la invención también se pueden combinar con 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 el documento WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432, patente de Estados Unidos 5.703.078 y patente de Estados Unidos 5.750.695.

20 **[0300]** En general, el agente activo adicional se incluye en una dosis entre 0,1 µg y 1000 mg. Más habitualmente, el agente activo adicional se puede incluir en una dosis de 10 µg a 500 mg, de 1 mg a 300 mg, de 10 mg a 200 mg o de 10 mg a 100 mg. En una realización de la invención, el agente activo adicional se incluye en una dosis de entre 1 µg y 10 mg. En otras realizaciones de la invención, el agente activo adicional se puede incluir en una dosis de 5 µg/kg a 50 mg/kg por peso del animal. En otras realizaciones, el agente activo adicional puede estar presente en una dosis de 0,01 mg/kg a 30 mg/kg, de 0,1 mg/kg a 20 mg/kg, o de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg de peso del animal. En otras realizaciones, el agente activo adicional puede estar presente en una dosis de 5 µg/kg a 200 µg/kg o de 0,1 mg/kg a 1 mg/kg de peso del animal. En aún otra realización de la invención, el agente activo adicional se incluye en una dosis entre 0,5 mg/kg y 50 mg/kg.

30 **[0301]** Las proporciones, en peso, de las combinaciones de compuesto de N-aril-pirazol/compuesto de formamidina y el agente activo adicional son, por ejemplo entre 1/10.000 y 10.000/1. Más típicamente, las proporciones son en una proporción en peso de 1/100 a 10.000/1, de 1/1 a 1.000/1, o de 5/1 a 10.000/1, o preferiblemente de 5/1 a 1000/1. Sin embargo, un experto ordinario en la técnica sería capaz de seleccionar la proporción apropiada del compuesto de N-aril-pirazol/compuesto de formamidina y el agente activo adicional para el huésped pretendido y el uso de los mismos.

35 **[0302]** Opcionalmente, se puede añadir una fragancia a cualquiera de las composiciones de la invención. Las fragancias que son útiles para la invención incluyen:

- 40 (i) ésteres de ácidos carboxílicos, tales como acetato de octilo, acetato de isoamilo, acetato de isopropilo y acetato de isobutilo;
- (ii) aceites fragantes, tales como el aceite de lavanda.

45 **[0303]** Las composiciones para usar según la invención se preparan mezclando la cantidad apropiada de compuesto N-aril-pirazol y compuesto de formamidina, disolvente veterinariamente aceptable y opcionalmente un inhibidor de la cristalización, formador de películas, potenciador de la disipación del olor, etc. para formar una composición para usar según la invención. Diversas formas (por ejemplo, comprimidos, pastas, "pour-on", "spot-on", collares, etc.) de la composición pueden obtenerse siguiendo el procedimiento de fabricación de estas formas descritas anteriormente mediante la descripción de la fabricación de estas formas que se encuentran en el texto general de formulación conocido para los expertos en la materia, por ejemplo Remington – *The Science and Practice of Pharmacy* (21ª Edición) (2005), Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (11ª edición) (2005) y *Ausel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (8ª Edición), editado por Allen et al., Lippincott Williams & Wilkins, (2005).

50 **[0304]** Las formulaciones de la invención pueden contener otros ingredientes inertes, tales como antioxidantes, conservantes, o estabilizadores de pH. Estos compuestos son bien conocidos en la técnica de formulación. A la presente formulación se puede añadir un antioxidante, tal como alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ácido fumárico, ácido málico, ascorbato de sodio, metabisulfito de sodio, galato de n-propilo, BHA (hidroxianisol butilado) y moniotioglicerol de BHT (hidroxitolueno butilado). Los antioxidantes se añaden generalmente a la formulación en cantidades de 0,01 a 2,0%, basado en el peso total de la formulación, siendo especialmente preferido de 0,05 a 1,0%. Los conservantes, tales como los parabenos (metilparabeno y/o propilparabeno), se usan adecuadamente en la formulación en cantidades que varían de 0,01 a 2,0%, siendo especialmente preferido de 0,05 a 1,0%. Otros conservantes incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, bronopol, butilparabeno, cetrimida, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cresol, etilparabeno, imidurea, metilparabeno, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio, ácido sórbico y timerosal. Los intervalos preferidos para estos compuestos incluyen de 0,01 a 5%.

65

- 5 **[0305]** También se contemplan compuestos que estabilizan el pH de la formulación. Una vez más, dichos compuestos son bien conocidos para un técnico en la materia, así como cómo usar estos compuestos. Los sistemas tampón incluyen, por ejemplo, los sistemas seleccionados del grupo que consiste en ácido acético/acetato, ácido málico/malato, ácido cítrico/citrato, ácido tartárico/tartrato, ácido láctico/lactato, ácido fosfórico/fosfato, glicina/glicinato, tris, ácido glutámico/glutamatos y carbonato de sodio.
- 10 **[0306]** Las composiciones para usar según la invención se administran en cantidades efectivas antiparasitcidas que están determinadas por la ruta de administración, por ejemplo oral, parenteral, tópica, etc. En una realización de la invención, las composiciones de la invención se aplican como una formulación de "pour-on" o "spot-on".
- 15 **[0307]** En cada aspecto de la invención, los compuestos y composiciones para usar según la invención se pueden aplicar contra una única plaga o combinaciones de las mismas.
- 20 **[0308]** Las composiciones para usar según la invención que contienen compuestos de 1-arilpirazol en combinación con un compuesto de formamidina, pueden administrarse de forma continua, para el tratamiento o la prevención, mediante procedimientos conocidos. De esta manera, una cantidad eficaz de los compuestos se administra al animal en necesidad del mismo. Por "cantidad eficaz" se entiende una cantidad suficiente de una composición para usar según la invención para erradicar o reducir el número de parásitos que infestan al animal. Generalmente, una dosis de 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal administrada como una dosis única o en dosis divididas durante un período de 1 a 5 días será satisfactoria pero, por supuesto, puede haber casos en los que se indican intervalos de dosificación más altos o más bajos y éstos están dentro del alcance de esta invención. Está dentro de la experiencia rutinaria del experto determinar un régimen de dosificación particular para un huésped y parásito específicos.
- 25 **[0309]** En una realización de tratamiento, el tratamiento se lleva a cabo con el fin de administrar al animal, en una única ocasión, una dosis que contiene entre 0,001 y 100 mg/kg de un compuesto de 1 -atilpirazol. En otra realización de tratamiento, el tratamiento es a través de una administración tópica directa, tal como formulación de tipo "pour-on", listos para usar, "spot-on", pulverización etc. Se pueden proporcionar cantidades más altas para una liberación muy prolongada en o sobre el cuerpo del animal. En otra realización de tratamiento, la cantidad de compuesto de 1-arilpirazol para las aves y otros animales que son de tamaño pequeño es mayor de 0,01 mg/kg, y, en otra realización, para el tratamiento de aves de tamaño pequeño y otros animales, la cantidad de compuesto de 1-aril-5-alquil pirazol es de entre 30 1 y 100 mg/kg de peso del animal.
- 35 **[0310]** Las soluciones según la invención se pueden aplicar usando cualquier medio conocido per se, por ejemplo, utilizando una pistola de aplicación o un matraz de medición.
- 40 **[0311]** Para la forma "pour-on" de la composición, el volumen aplicado puede ser del orden de 0,3 a 100 mL. En otras realizaciones, el volumen aplicado de las formulaciones "pour-on" puede ser de 1 ml a 100 ml o de 1 ml a 50 ml. En todavía otras realizaciones, el volumen puede ser de 5 ml a 50 ml o de 10 ml a 100 ml.
- 45 **[0312]** En otra realización de la presente invención, la aplicación de una formulación "spot-on" de acuerdo con la presente invención también puede proporcionar una eficacia de espectro amplio y de larga duración cuando la solución se aplica al mamífero o ave. Las formulaciones "spot-on" proporcionan la administración tópica de una solución concentrada, suspensión, microemulsión o emulsión para aplicación intermitente a un punto en el animal, generalmente entre los dos hombros (solución de tipo "spot-on").
- 50 **[0313]** En otra realización, la aplicación de los dos agentes activos, un compuesto de N-aril-pirazol y un compuesto de formamidina se pueden administrar juntos desde compartimentos separados de un recipiente de doble cavidad. En el presente documento se describe que un compuesto de N-aril-pirazol y un compuesto de formamidina se pueden combinar en el mismo sistema de disolventes.
- 55 **[0314]** La aplicación de un compuesto de N-aril-pirazol y un compuesto de formamidina se esperaba que tuviera eficacia contra una amplia gama de parásitos incluyendo las pulgas, garrapatas y ácaros. Fue sorprendente que la aplicación de un compuesto de 1-arilpirazol y un compuesto de formamidina, tanto si se aplican desde el mismo sistema de disolventes como de diferentes sistemas de disolventes, dieron como resultado efectos sinérgicos con respecto a la eficacia contra pulgas y garrapatas. También fue sorprendente que un compuesto de 1-arilpirazol y un compuesto de formamidina podían combinarse, ya que se ha observado que los compuestos de formamidina pueden degradarse en presencia de compuestos de 1-arilpirazol.
- 60 **[0315]** En una realización, una composición que comprende un compuesto de 1-arilpirazol y un compuesto de formamidina tiene una eficacia contra las garrapatas del 80,0% o más durante al menos 37 días. En otra realización, una composición que comprende un compuesto de 1-arilpirazol y un compuesto de formamidina tiene una eficacia contra las garrapatas del 90,0% o más durante al menos 37 días. En aún otra realización de la invención, una composición que comprende un compuesto de 1-arilpirazol y un compuesto de formamidina tiene una eficacia del 95% o superior durante 37 días o más, 44 días o más, 51 días o más, o durante 58 días o más. En todavía otra realización de la invención, una composición que comprende un compuesto de 1-arilpirazol y un compuesto de formamidina tiene una eficacia del 99% o superior durante 51 días o más, o durante 58 días o más. En cada una de estas realizaciones de uso 65

contra las garrapatas, el compuesto 1-arilpirazol es fipronil; el compuesto de formamidina es amitraz. En el presente documento se describe que el compuesto de 1-arilpirazol es un compuesto de 1-arilpirazol sustituido con 5-alquilo y el compuesto de formamidina es amitraz.

5 **[0316]** En otra realización, una composición que comprende un compuesto de 1-arilpirazol y un compuesto de formamidina tiene una eficacia contra las pulgas del 98,5% o superior durante 37 días o más. En otra realización, una composición que comprende un compuesto de 1-arilpirazol y un compuesto de formamidina tiene una eficacia contra las garrapatas del 98,5% o superior durante 37 días o más o 44 días o más. En todavía otra realización, una composición que comprende un compuesto de 1-arilpirazol y un compuesto de formamidina tiene una eficacia contra las garrapatas del 95,0% o superior durante 51 días o más. En aún otra realización, una composición que comprende un compuesto de 1-arilpirazol y un compuesto de formamidina tiene una eficacia del 99% o superior durante 58 días o más. En cada una de estas realizaciones de uso contra las garrapatas, el compuesto de 1-arilpirazol es fipronil; el compuesto de formamidina es amitraz. En el presente documento se describe que el compuesto de 1-arilpirazol es un compuesto de 1-arilpirazol sustituido con 5-alquilo y el compuesto de formamidina es amitraz.

15 **[0317]** Los efectos sinérgicos y de larga duración de las composiciones de las realizaciones aplicadas desde diferentes sistemas de disolvente para cada 1-arilpirazol y para cada formamidina los hace adecuados para una aplicación de una vez al mes (30 días o un mes de calendario) o una vez cada dos meses (60 días o dos meses de calendario) de la composición en su forma administrable.

20 **[0318]** Los animales que pueden tratarse con las composiciones para utilizar de la invención incluyen aves y mamíferos (ya sean salvajes o domesticados), por ejemplo, animales de granja y animales de compañía, tales como gatos, perros, caballos, pollos, ovejas, cabras, cerdos, pavos y ganado vacuno. En una realización de la invención, el mamífero es un gato o un perro.

25 **[0319]** En una realización de la localización de la administración, una única formulación que contiene el agente activo en un portador sustancialmente líquido y en una forma que hace posible una única aplicación o una aplicación repetida un pequeño número de veces, se administrará al animal sobre una región localizada del animal, por ejemplo, entre los dos hombros. En una realización de la invención, la región localizada tiene un área superficial de 10 cm² o más. En otra realización de la invención, la región localizada tiene un área superficial de entre 5 y 10 cm² de área.

EJEMPLOS

35 **[0320]** La presente invención se describe adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que ilustran adicionalmente la invención. * indica ejemplo que no está de acuerdo con la invención.

* Ejemplo 1: Estabilidad de formulaciones de 1-arilpirazol

40 **[0321]** El compuesto 1 (3-ciano-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-4-diclorofluorometilsulfonil-5-metil-1H-pirazol) se disolvió en un disolvente o una combinación de dos o más disolventes al 10% p/p. Las formulaciones así preparadas se analizaron, utilizando HPLC, por el contenido del compuesto 1 como la lectura del punto de tiempo inicial. A continuación, todas las formulaciones se colocaron a 50 °C, y se analizó el contenido de compuesto 1 en cada uno de ellos en los puntos de tiempo de dos, cuatro, seis y, en algunos casos, 10 semanas. El compuesto 1 mostró una buena estabilidad en los disolventes o combinaciones de disolventes en la Tabla 1 a continuación. Por lo tanto, las formulaciones de Compuesto 1 en los disolventes/portadores identificados a continuación se muestran que son suficientemente estables.

Tabla 1: Estabilidad de las Formulaciones que comprenden el Compuesto 1

Evaluación de la estabilidad de formulaciones (acelerada a 50 °C)						
Formulación	Descripción del portador	Compuesto 1 (% p/p)				
		Inicial	2 semanas	4 semanas	6 semanas	10 semanas
A	N-metilpirrolidona	8,80	8,78	8,72	9,19	8,80
B	acetato de butilo/acetato de octilo	10,41	10,51	10,42	10,32	10,41
C	N-metilpirrolidona/ácido oleico	8,70	8,95	8,83	9,26	9,25
D	dietilenglicol monoetil éter/ N-metilpirrolidona	9,10	9,10	8,93	8,99	9,20
E	dipropilenglicol metil éter/acetato de butilo	9,65	9,60	9,62	9,58	9,62
F	adipato de diisopropilo	9,36	9,55	9,44	9,63	9,71
G	acetato de butilo/acetato de octilo/ácido oleico	10,54	10,58	10,41	10,32	10,32
H	carbonato de propileno	8,20	8,30	8,50	8,36	

I	dietilenglicol monoetil éter	9,88	9,95	10,06	9,95	
J	dipropilenglicol metil éter	10,45	10,57	10,54	10,81	
K	triacetina	8,49	8,68	8,93	8,90	

* Ejemplo 2: Eficacia en pulgas y garrapatas de formulaciones de 1-arilpirazol en perros: Estudio A

[0322] Se llevó a cabo un estudio clínico inicial para probar la eficacia del compuesto 1 (3-ciano-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-4-diclorofluorometilsulfonil-5-metil-1H-pirazol) contra garrapatas y pulgas en varias formulaciones de prueba. Se evaluaron cinco grupos de prueba y un control no tratado. Cada grupo de prueba incluyó seis perros. El compuesto se disolvió en un disolvente o una combinación de dos o más disolventes al 10% p/p. Los artículos de prueba se formularon como soluciones tópicas "spot-on" que contenían el compuesto 1, al 10% p/v en un disolvente o una combinación de disolventes, tal como se describió anteriormente. Los perros fueron infestados con aproximadamente 50 garrapatas (*Rhipicephalus sanguineus*) en los días -1, 7, 14, 21, 28, 35 y 42. Los perros también fueron infestados con aproximadamente 100 pulgas (*Ctenocephalides felis*) en los días -1, 8, 15, 22, 29, 36 y 43. El tratamiento se aplicó separando el pelo y aplicando la formulación directamente sobre la piel en un punto en la línea media del cuello, entre la base del cráneo y los omóplatos. La tasa de dosis de cada una de las soluciones tópicas fue de 0,1 ml/kg (10 mg/kg) de peso corporal. La eficacia del compuesto 1 en diversas formulaciones se muestra la Tabla 2 a continuación. La duración de la eficacia en pulgas y garrapatas se muestra en las Tablas 3 y 4 a continuación. Como puede verse a partir de las tablas siguientes, las formulaciones que comprenden el compuesto 1 en formulaciones de triacetina proporcionan una eficacia mejorada contra pulgas y garrapatas en este estudio.

Tabla 2. Eficacia en pulgas y garrapatas del Compuesto 1 en varias formulaciones.

Grupo de tratamiento	Fármaco	Dosis vol./mg/kg	Disolvente(s)	Eficacia contra pulgas en el día 30 (%)	Eficacia contra pulgas en el día 44 (%)	Eficacia contra garrapatas en el día 44 (%)
1	No tratado	ND	Vehículo FRONTLINE comercial			
2	Compuesto 1	0,1 ml/kg (10 mg/kg)	Acetato de butilo/acetato de octilo	94,5	46,9	-8,6
3	Compuesto 1	0,1 ml/kg (10 mg/kg)	Dietilenglicol monoetil éter (transcutol)/N-metil-2-pirrolidona	91,4	38,9	-10,8
4	Compuesto 1	0,1 ml/kg (10 mg/kg)	Dipropilenglicol monometil éter/acetato de butilo	83,2	31,1	-29,9
5	Compuesto 1	0,1 ml/kg (10 mg/kg)	Adipato de diisopropilo	92,9	40,3	0,3
6	Compuesto 1	0,1 ml/kg (10 mg/kg)	Triacetina	99,7	93,0	47,8

Tabla 3. Duración de la eficacia en pulgas del Compuesto 1 en diversas formulaciones. (% de eficacia contra las pulgas medida 24 horas después de cada infestación semanal)

Grupo de tratamiento	% de eficacia en los días después del tratamiento						
	Día 2	Día 9	Día 16	Día 23	Día 30	Día 37	Día 44
1 (control)	0	0	0	0	0	0	0
2	99,6	100	100	99,4	94,5	80,4	46,9
3	96,0	100	99,8	98,8	91,4	85,3	38,9
4	100	100	100	99,5	83,2	76,5	31,1
5	100	100	100	100	92,9	69,1	40,3
6	98,0	100	100	100	99,7	98,9	93,0

[0323] Los grupos de tratamiento de la Tabla 3 fueron tratados con el fármaco, la dosis y las formulaciones de disolventes, tal como se indica en la Tabla 2.

Tabla 4. Duración de la eficacia en garrapatas del Compuesto 1 en diversas formulaciones. (% de eficacia contra las garrapatas medida 24 horas después de cada infestación semanal)

Grupo de tratamiento	% de eficacia en los días después del tratamiento						
	Día 1	Día 2	Día 9	Día 16	Día 23	Día 30	Día 44
1 (control)	0	0	0	0	0	0	0
2	48,6	67,6	88,1	88,7	41,1	64,0	-8,6
3	59,0	60,8	78,1	81,4	52,2	45,9	-10,8
4	71,5	72,0	71,2	90,5	38,4	71,7	-29,9
5	71,5	86,0	90,4	83,2	20,4	78,2	0,3
6	80,7	79,2	83,1	91,7	89,1	72,3	47,8

5 **[0324]** Los grupos de tratamiento de la Tabla 4 fueron tratados con el fármaco, la dosis y las formulaciones de disolventes tal como se indican en la Tabla 2. Los valores negativos indican el % de aumento en los recuentos de garrapatas respecto al control.

*** Ejemplo 3: Eficacia en pulgas y garrapatas de formulaciones de 1-arilpirazol en perros: Estudio B**

10 **[0325]** Se diseñó un estudio de eficacia clínica separada en perros con un grupo control no tratado y 5 grupos de prueba tratados con el compuesto 1. Cada grupo tenía seis perros. Los artículos de prueba se formularon como soluciones tópicas "spot-on" que contenían el compuesto 1, al 10-20% p/v en un disolvente o una combinación de disolventes tal como se describió anteriormente. Los perros fueron infestados con aproximadamente 50 garrapatas (*Rhipicephalus sanguineus*) en los días -1, 7, 14, 21, 28, 35 y 42. Los perros también fueron infestados con aproximadamente 100 pulgas (*Ctenocephalides felis*) en los días -1, 8, 15, 22, 29, 36 y 43. El tratamiento se aplicó separando el pelo y aplicando la formulación directamente sobre la piel en un punto en la línea media del cuello, entre la base del cráneo y los omóplatos. La tasa de dosis de cada una de las soluciones tópicas fue de 0,1 ml/kg (10 mg/kg) de peso corporal, excepto para el grupo de tratamiento 4, que recibió 0,2 ml/kg (20 mg/kg). La eficacia del compuesto 1 se muestra en la Tabla 5 a continuación. La duración de la eficacia contra pulgas y garrapatas se muestra en las Tablas 6 y 7 a continuación. Como puede verse a partir de la tabla, el transcutool hace que el compuesto 1 tenga una eficacia superior. Cabe señalar que el estudio A y el estudio B se llevaron a cabo en diferentes momentos y lugares, y los resultados de cada estudio clínico puede diferir del otro en base a varios factores ambientales. Por lo tanto, los resultados de un estudio clínico no deben ser comparados con los de otro debido a estos factores.

25 Tabla 5. Eficacia en pulgas y garrapatas del Compuesto 1 en varias formulaciones.

Grupo de tratamiento	Fármaco	Dosis vol./mg/kg	Disolvente(s)	Eficacia contra pulgas en el día 58 (%)	Eficacia contra garrapatas en el día 58 (%)
1	No tratado	ND	Vehículo FRONTLINE comercial		
2	Compuesto 1	0,1 ml/kg (10 mg/kg)	Triacetina	99,6	74,6
3	Compuesto 1	0,1 ml/kg (10 mg/kg)	Triacetina	99,0	97,6
4	Compuesto 1	0,1 ml/kg (10 mg/kg)	Adipato de diisopropilo	96,7	89,5
5	Compuesto 1	0,1 ml/kg (10 mg/kg)	Dietilenglicol monoetil éter (transcutol)	100	94,1
6	Compuesto 1	0,1 ml/kg (10 mg/kg)	Triacetina/Adipato de diisopropilo	98,8	88,1

Tabla 6. Duración de la eficacia en pulgas del Compuesto 1 en diversas formulaciones. (% de eficacia contra las pulgas medida 24 horas después de cada infestación semanal)

Grupo de tratamiento	% de eficacia en los días después del tratamiento								
	Día 2	Día 9	Día 16	Día 23	Día 30	Día 37	Día 44	Día 51	Día 58
1 (control)									
2	100	100	100	99,8	99,7	99,8	100	99,8	99,6
3	100	100	100	99,8	100	100	100	99,7	99,0
4	100	100	100	100	100	98,9	99,6	98,5	96,7
5	100	100	100	99,8	100	100	100	100	100
6	100	100	100	99,8	100	100	100	100	98,8

30

[0326] Los grupos de tratamiento de la Tabla 6 fueron tratados con el fármaco, la dosis y las formulaciones de disolventes tal como se indica en la Tabla 5.

5 Tabla 7. Duración de la eficacia en garrapatas del Compuesto 1 en diversas formulaciones. (% de eficacia contra las garrapatas medida 24 horas después de cada infestación semanal)

Grupo de tratamiento	% de eficacia en los días después del tratamiento								
	Día 1	Día 2	Día 9	Día 16	Día 23	Día 30	Día 44	Día 51	Día 58
1 (control)									
2	94,8	99,6	100	100	100	98,8	94,5	90,8	74,6
3	93,9	98,9	100	100	100		99,4	99,3	97,6
4	95,6	98,9	100	100	99,1	99,1	93,4	87,9	89,5
5	87,4	98,5	100	100	100	98,8	98,5	98,9	94,1
6	94,8	99,6	100	100	100	98,8	96,6	91,6	88,1

[0327] Los grupos de tratamiento de la Tabla 7 fueron tratados con el fármaco, la dosis y las formulaciones de disolventes tal como se indica en la Tabla 5.

10

Ejemplo 4: Eficacia en pulgas y garrapatas de formulaciones de 1-arilpirazol en perros: Estudio C

[0328] La eficacia del Compuesto 1 solo, fipronil solo, el compuesto 1 en combinación con amitraz, o fipronil en combinación con amitraz, cuando se administran una vez como soluciones tópicas a los perros contra las infestaciones inducidas de *Rhipicephalus sanguineus* y *Ctenocephalides felis* se determinó en un tercer estudio clínico. Se seleccionaron treinta y seis perros beagle (18 machos y 18 hembras) para el estudio. Se formaron seis repeticiones de 6 animales cada uno. Los perros del grupo de tratamiento 1 fueron tratados con un placebo. Los grupos de tratamiento 2, 3, 4, 5 y 6 recibieron sus respectivos tratamientos como una aplicación "spot-on" en aplicación tópica una vez el día 0. Cada formulación incluyó dietilenglicol monoetil éter (Transcutol) como portador. Los grupos de tratamiento fueron: Grupo de tratamiento 2: fipronil a 0,1 ml/kg de peso corporal (10 mg/kg); Grupo de tratamiento 3: Compuesto 1 a 0,1 ml/kg (10 mg/kg) de peso corporal; Grupo de Tratamiento 4: Compuesto 1 a 0,2 ml/kg (20 mg/kg) de peso corporal; Grupo de Tratamiento 5: Compuesto 1 a 0,1 ml/kg (10 mg/kg) de peso corporal más amitraz a 0,04 ml/kg (8 mg/kg) de peso corporal; Grupo de Tratamiento 6: fipronil a 0,1 ml/kg (10 mg/kg) de peso corporal más amitraz a 0,04 ml/kg (8 mg/kg) de peso corporal. El tratamiento se aplicó separando el pelo y aplicando la formulación o formulaciones directamente sobre la piel en un punto en la línea media del cuello, a excepción de los Grupos 4, 5 y 6 que se aplicaron en volúmenes aproximadamente iguales en dos puntos, un punto entre la base del cráneo y los omóplatos y el otro en la parte delantera de los omóplatos.

[0329] Todos los perros se infestaron con aproximadamente 50 garrapatas *Rhipicephalus sanguineus* en los días -1, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49 y 56. Los perros también se infestaron con aproximadamente 100 pulgas *Ctenocephalides felis* en los días -1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 y 57. Los ectoparásitos se retiraron y se contaron en el día 2, aproximadamente 48 horas después del tratamiento y en los días 9, 16, 23, 30, 37, 44, 51 y 58 aproximadamente 24 horas después de la infestación de pulgas y 48 horas después de la infestación de garrapatas. Las tablas 8 y 9 siguientes muestran un % de eficacia de formulaciones que comprenden fipronil a 0,1 ml/kg de peso corporal, el Compuesto 1 a 10 ml/kg y 20 ml/kg, y fipronil y el Compuesto 1 ambos a 10 ml/kg en combinación con amitraz a 0,04 ml/kg de peso corporal en comparación con el grupo de control sin compuestos activos. El porcentaje de reducción en los recuentos de pulgas de los grupos tratados con respecto al grupo de control durante el estudio se muestra en la Figura 14.

40 Tabla 8. Duración de la eficacia en pulgas del Compuesto 1 y fipronil solo y con amitraz (% de eficacia contra las pulgas medida 24 horas después de cada infestación semanal)

Grupo de tratamiento	FÁRMACO	% de eficacia en los días después del tratamiento								
		Día 2	Día 9	Día 16	Día 23	Día 30	Día 37	Día 44	Día 51	Día 58
1 (control)										
2	Fipronil 10 mg/kg	100	100	100	100	100	100	99,8	100	99,1
3	Compuesto 1 10 mg/kg	100	100	100	100	99,8	99,4	98,6	98,5	94,6
4	Compuesto 1 20 mg/kg	100	100	100	100	100	100	100	99,8	100
5	Compuesto 10 mg/kg + amitraz 8 mg/kg	100	100	100	100	100	100	100	100	100
6	Fipronil 10 mg/kg + amitraz 8 mg/kg	100	100	100	100	100	100	100	100	100

	mg/kg										
--	-------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Tabla 9. Duración de la eficacia en garrapatas del Compuesto 1 y fipronil solo y con amitraz (% de eficacia contra las pulgas medida 24 horas después de cada infestación semanal)

Grupo de tratamiento	% de eficacia en los días después del tratamiento											
	Día 1	Día 2	Día 8	Día 9	Día 15	Día 16	Día 23	Día 30	Día 37	Día 44	Día 51	Día 58
1 (control)												
2	88,6	90,9	99,4	100	100	100	98,8	100	99	98,2	92,8	82,7
3	88,1	96,8	93,5	97,7	98,5	100	98,4	99	94,3	92,4	84,7	83,1
4	98,6	98,9	98,6	100	99,3	100	100	99,5	98,6	92,3	86,5	87,4
5	90	100	100	100	100	100	99,4	100	100	99,6	97	72,9
6	87,9	98,9	100	100	100	100	100	100	100	100	100	99,5

Grupo de tratamiento 2: fipronil 10 mg/kg; Grupo 3: Comp. 1 10 mg/kg; Grupo 4: Comp. 1 20 mg/kg; Grupo 5: Comp 1 (10 mg/kg) + amitraz (8 mg/kg); Grupo 6: fipronil (10 mg/kg) + amitraz (8 mg/kg)

5

*** Ejemplo 5: Eficacia en pulgas de formulaciones de 1-arilpirazol en gatos: Estudio D**

[0330] Se llevó a cabo un cuarto estudio clínico para determinar la eficacia de administrar por vía tópica el compuesto 1 y fipronil contra infecciones inducidas de *Ctenocephalides felis* en gatos. Se incluyeron veinticuatro gatos (17 machos y 7 hembras) en el estudio. Se formaron seis repeticiones de cuatro gatos cada una basadas en la disminución de los recuentos de pulgas del Día -5. Dentro de repeticiones, los gatos se asignaron al azar a los grupos de tratamiento 1, 2, 3 o 4, respectivamente, mediante el uso de un dado: Grupo 1 - sin tratar (vehículo de control); Grupo 2 - Compuesto 1 (10 mg/kg); Grupo 3 - compuesto 1 (20 mg/kg); Grupo 4 - fipronil (10 mg/kg). El tratamiento se realizó mediante la administración tópica de las formulaciones en la línea media del cuello, entre la base del cráneo y los omóplatos en un solo punto después de separar el pelo. Los animales se observaron cada hora durante aproximadamente cuatro horas después del tratamiento.

[0331] Los gatos se infestaron con aproximadamente 100 pulgas *Ct. felis* cada uno durante la aclimatación en el Día -6 a efectos de asignación, y en los días -1, 14, 21, 28, 35 y 42 para fines de evaluación de eficacia de tratamiento. Las pulgas se eliminaron mediante el peinado de cada gato aproximadamente 24 horas después de cada infestación, excepto para la infestación del Día -1, que fue seguido de la eliminación de pulgas y recuento en el Día 1 (~48 horas después de la infestación). La tabla 10 a continuación muestra el % de eficacia de cada grupo de tratamiento comparado con el grupo control.

Tabla 10. Duración de la eficacia en pulgas del Compuesto 1 y fipronil (% de eficacia contra las pulgas medida 24 horas después de cada infestación semanal)

Grupo de tratamiento	% de eficacia en los días después del tratamiento					
	Día 1	Día 15	Día 22	Día 29	Día 36	Día 43
1 (control)						
2	99,84	99,81	100	100	99,43	97,28
3	100	100	100	100	100	100
4	97,96	100	100	95,59	99,24	97,81

Grupo de tratamiento 2: Comp 1 10 mg/kg; Grupo 3: Comp 1 20 mg/kg; Grupo 5: fipronil (10 mg/kg)

[0332] El recuento de pulgas en los días 1, 15, 22, 29, 36 y 43 indicó > 97% de eficacia contra *C. felis* en animales del Grupo 2 y 4. El recuento de pulgas de animales del Grupo 3 indicó un 100% de eficacia frente a *C. felis* en todos los puntos de tiempo. El estudio demuestra una eficacia excelente del Compuesto 1 tanto a 10 mg/kg como a 20 mg/kg contra las pulgas en los gatos. Figura

*** Ejemplo 6: Formulaciones estables que comprenden amitraz**

[0333] Se prepararon varias formulaciones que comprenden amitraz en diferentes portadores/disolventes de acuerdo con los procedimientos siguientes para evaluar la estabilidad de amitraz en las formulaciones y determinar si el amitraz era suficientemente soluble en las formulaciones.

Formulación L

[0334] Se añadió anisol en la cantidad de aproximadamente 50% del volumen para preparar en un matraz con un tapón. Se añadió amitraz a la solución de anisol con agitación y se continuó la agitación hasta que el amitraz se disolvió completamente. El volumen se ajustó al 100% con anisol.

45

Ingredientes	Función	%
--------------	---------	---

ES 2 781 828 T3

Amitraz	Activo	28,0 p/v
Anisol	Disolvente	c.s. hasta 100

Formulación M

5 **[0335]** Se añadió acetato de butilo en la cantidad de aproximadamente 50% del volumen para preparar en un matraz con un tapón. Se añadió amitraz a la solución de acetato de butilo con agitación y se continuó la agitación hasta que el amitraz se disolvió completamente. El volumen se ajustó al 100% con acetato de butilo.

Ingredientes	Función	%
Amitraz	Activo	25,0 p/v
Acetato de butilo	Disolvente	c.s. hasta 100

Formulación N

10 **[0336]** Se añadió benzoato de etilo en la cantidad de aproximadamente 50% del volumen para preparar en un matraz con un tapón. Se añadió amitraz a la solución de benzoato de etilo con agitación y se continuó la agitación hasta que el amitraz se disolvió completamente. El volumen se ajustó al 100% con benzoato de etilo.

Ingredientes	Función	%
Amitraz	Activo	28,0 p/v
Benzoato de etilo	Disolvente	c.s. hasta 100

Formulación O

20 **[0337]** Se añadió benzoato de bencilo en la cantidad de aproximadamente 50% del volumen para preparar en un matraz con un tapón. Se añadió amitraz a la solución de benzoato de bencilo con agitación y se continuó la agitación hasta que el amitraz se disolvió completamente. El volumen se ajustó al 100% con benzoato de bencilo.

Ingredientes	Función	%
Amitraz	Activo	25,0 p/v
Benzoato de etilo	Disolvente	c.s. hasta 100

Formulación P

25 **[0338]** Se añadió acetato de butilo en la cantidad de aproximadamente 50% del volumen para preparar en un matraz con un tapón. Se añadió anisol a la solución de acetato de butilo y se mezcló. A continuación, se añadió amitraz a la solución de anisol/acetato de butilo con agitación y se continuó la agitación hasta que el amitraz se disolvió completamente. El volumen se ajustó a 100% con acetato de butilo.

30

Ingredientes	Función	%
Amitraz	Activo	25,0 p/v
Anisol	Disolvente	10,0 p/v
Acetato de butilo	Disolvente	c.s. hasta 100

Formulación Q

35 **[0339]** Se añadió acetato de butilo en la cantidad de aproximadamente 50% del volumen para preparar en un matraz con un tapón. Se añadió metil isobutil cetona a la solución de acetato de butilo y se mezcló. A continuación, se añadió amitraz a la solución de metil isobutil cetona/acetato de butilo con agitación y se continuó la agitación hasta que el amitraz se disolvió completamente. El volumen se ajustó a 100% con acetato de butilo.

Ingredientes	Función	%
Amitraz	Activo	25,0 p/v
Metil isobutil cetona	Disolvente	10,0 p/v
Acetato de butilo	Disolvente	c.s. hasta 100

Formulación R

40 **[0340]** Se añadió acetato de butilo en la cantidad de aproximadamente 50% del volumen para preparar en un matraz con un tapón. Se añadió benzoato de bencilo a la solución de acetato de butilo y se mezcló. A continuación, se añadió amitraz a la solución de benzoato de bencilo/acetato de butilo con agitación y se continuó la agitación hasta que el amitraz se disolvió completamente. El volumen se ajustó a 100% con acetato de butilo.

45

Ingredientes	Función	%
--------------	---------	---

Amitraz	Activo	25,0 p/v
Benzoato de bencilo	Disolvente	5,0 p/v
Acetato de butilo	Disolvente	c.s. hasta 100

Formulación S

5 [0341] Se añadió acetato de butilo en la cantidad de aproximadamente 50% del volumen para preparar en un matraz con un tapón. Se añadió benzoato de etilo a la solución de acetato de butilo y se mezcló. A continuación, se añadió amitraz a la solución de benzoato de etilo/acetato de butilo con agitación y se continuó la agitación hasta que el amitraz se disolvió completamente. El volumen se ajustó a 100% con acetato de butilo.

Ingredientes	Función	%
Amitraz	Activo	25,0 p/v
Benzoato de bencilo	Disolvente	5,0 p/v
Acetato de butilo	Disolvente	c.s. hasta 100

10 Formulación T

15 [0342] Se añadió acetato de butilo en la cantidad de aproximadamente 50% del volumen para preparar en un matraz con un tapón. Se añadió acetato de bencilo a la solución de acetato de butilo y se mezcló. A continuación, se añadió amitraz a la solución de acetato de bencilo/acetato de butilo con agitación y se continuó la agitación hasta que el amitraz se disolvió completamente. El volumen se ajustó a 100% con acetato de butilo.

Ingredientes	Función	%
Amitraz	Activo	25,0 p/v
Acetato de bencilo	Disolvente	10,0 p/v
Acetato de butilo	Disolvente	c.s. hasta 100

* Ejemplo 7 - Estabilidad de amitraz en solución

20 [0343] Se evaluó una formulación que comprenden amitraz en anisol (formulación L), acetato de butilo (formulación M), metil isobutil cetona y benzoato de etilo para la estabilidad mediante HPLC, de manera similar al estudio de estabilidad para formulaciones que comprenden el compuesto 1. Por lo tanto las formulaciones se ensayaron para una concentración inicial de amitraz % (p/v) y se envejeció a 50 °C durante tres meses. Se determinó la concentración de amitraz en cada formulación a 1 mes, 2 meses y 3 meses para determinar la estabilidad de amitraz en cada
25 formulación. Tal como se muestra en la Tabla 11 a continuación, las formulaciones de amitraz en anisol, acetato de butilo y metil isobutil cetona no muestran degradación en estas condiciones.

Tabla 11. Estabilidad de formulaciones de amitraz

Disolvente de la formulación:	% de amitraz (p/v)	% teórico		
		1 mes	2 meses	3 meses
Anisol (formulación L)	28	101	101	97
Acetato de butilo (formulación M)	25	104	102	105
Metil isobutil cetona (MIK)	28	93	98	100
Benzoato de etilo (formulación N)	28	98	96	94

30

* Ejemplo 8 -Solubilidad de amitraz en solución

35 [0344] La solubilidad de amitraz en diversos disolventes se muestra en la Tabla 12 a continuación. Las soluciones de amitraz en ciertos disolventes a alta concentración dan lugar a la aparición de cristales con el tiempo. Por ejemplo, la Formulación P anterior dio lugar a pequeñas cantidades de formación de cristales después de 1 semana de almacenamiento [a temperatura ambiente]. Sin embargo, cuando la concentración de amitraz en esta formulación se redujo a 20% p/v, no se observó la formación de cristales después de 1 semana de almacenamiento. La formulación Q no mostró cristalización después de 1 semana de almacenamiento. La solubilidad de amitraz en acetato de butilo es menor que en anisol, MIK y benzoato de etilo. Se ha observado durante los ensayos clínicos que la formulación de amitraz (25%) en acetato de butilo produjo cristales de color blanco en el pelaje de los animales, por lo tanto, se añadieron pequeñas cantidades de otro disolvente con mayor solubilidad de amitraz. Además, cuando el amitraz (25%) en las formulaciones de acetato de butilo se almacenó a 50 °C en una cámara, se evaporó ligeramente. Después de
40 enfriar a temperatura ambiente, estas soluciones precipitaron cristales. Una vez más, la reducción de concentración al 20% y la adición de co-disolventes con mayor solubilidad de amitraz evitó la cristalización de amitraz. Inesperadamente, esta adición de co-disolventes causó los efectos descritos a continuación en el Ejemplo 9.
45

Tabla 12. Solubilidad de Amitraz

Disolvente	Solubilidad de amitraz (a temperatura ambiente, %)	Constante dieléctrica de disolvente
Acetona	37,87	20,7
Anisol (metoxibenceno)	45,54	4,33
Benzoato de bencilo	33,30	4,8
Acetato de bencilo	21,85	5,0
Acetato de butilo	27,10	5,0
Benzoato de etilo	39,43	6,02
Metil isobutil cetona	36,72	13,1

5 * **Ejemplo 9 - Efecto del disolvente en el olor y la disipación del olor**

[0345] Las soluciones de amitraz en un único disolvente mostraron un olor desagradable que duró de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 90 minutos cuando se aplicó a papel de filtro. Sin embargo, cuando las soluciones de las Formulaciones P y Q se aplicaron a papel de filtro, el olor desapareció después de sólo de aproximadamente 10 a aproximadamente 15 minutos.

* **Ejemplo 10 - Eficacia de la combinación de fipronil con amitraz contra las garrapatas en los perros**

[0346] Se preparó una formulación de fipronil (producto comercial) y se almacenó por separado de amitraz. El amitraz se formuló con el mismo portador. Ambas partes, fipronil y amitraz en el disolvente o disolventes se almacenaron por separado y se aplicaron simultáneamente. Las cantidades aplicadas se calcularon para mantener la dosis en 10% (p/v) de cada uno en la formulación final y de 10 mg/kg de peso corporal de principios activos en la cantidad aplicada.

[0347] La Tabla 13 a continuación muestra el porcentaje de eficacia después de la aplicación tópica de las formulaciones que comprenden amitraz solo, fipronil solo o amitraz y fipronil a los perros. En resumen, el tratamiento se aplicó separando el pelo en la línea media del cuello, entre la base del cráneo y los omóplatos, y aplicando la formulación directamente sobre la piel.

Tabla 13. Eficacia de composiciones que comprenden Amitraz y Fipronil contra garrapatas

	Días después del tratamiento					
	2	16	23	30	37	44
Fipronil + Amitraz	98,8	98,4	100	97,7	94,2	79,5
Fipronil comparativo	90,9	100	99,3	53,9	43,9	37,9
Amitraz comparativo	95,1	96,9	95,0	64,9	56,2	28,3

[0348] Tal como puede observarse a partir de los datos anteriores, la combinación de fipronil y amitraz muestra una eficacia notablemente mejor contra las garrapatas que el uso de fipronil o amitraz solos. Se encontró que el fipronil y amitraz eran compatibles entre sí cuando se administraron simultáneamente a los animales.

* **Ejemplo 11 - Eficacia de la combinación de fipronil y amitraz contra pulgas en perros**

[0349] La composición de amitraz y fipronil descrita en el Ejemplo 10 se utilizó en este estudio. La tabla 14 a continuación muestra el porcentaje de eficacia después de la aplicación tópica de la formulación a los perros. El tratamiento se aplicó separando el pelo en la línea media del cuello, entre la base del cráneo y los omóplatos, y aplicando la formulación directamente sobre la piel.

Tabla 14. Eficacia de composiciones que comprenden Amitraz y Fipronil contra pulgas

	Días después del tratamiento						
	2	16	23	30	37	44	51
Fipronil + Amitraz	99,6	100	100	100	100	98,2	95,7
Fipronil comparativo	100	100	100	94,4	63,4	55,9	74,7
Amitraz comparativo	14,3	12,4	16,3	20,2	32,5	25,9	-

[0350] Tal como puede observarse a partir de los datos en la tabla 14 anterior, la combinación de fipronil y amitraz muestra una eficacia notablemente mejor contra las pulgas que el uso de fipronil o amitraz solos y también es sorprendente desde el punto de vista que se encontró que el fipronil y amitraz eran compatibles entre sí.

5 * Ejemplo 12 - Efecto sinérgico de fipronil con amitraz en ensayo contacto en garrapata

[0351] Se disolvió fipronil se disolvió en acetona que contenía 0,019% de una mezcla de Triton152 y Triton 172 (1:3, v/v) y 0,4% de DMSO para alcanzar la concentración deseada. Las dosificaciones se diluyeron en serie utilizando esta misma formulación. Para los tratamientos que contenían amitraz, se añadió amitraz a la solución anterior para alcanzar la concentración deseada. Se utilizaron 0,5 ml de la solución para tratar viales de 20 ml de centelleo que contenían un agujero de 0,125" en la tapa. Esto se consiguió rodando los viales destapados hasta que la acetona se había evaporado, dejando así las paredes del vial revestidas con el compuesto o compuestos experimentales. Los papeles de filtro tratados con esta misma solución fueron colocados en la tapa y la parte inferior del vial tratado. Los viales se taparon y se mantuvieron durante la noche a 24 °C y 95% de HR después de lo cual, 10 garrapatas adultas *Rhipicephalus sanguineus* se colocaron en cada vial. Los viales se mantuvieron en las mismas condiciones mencionadas anteriormente para la duración de la prueba. Se determinó el número de garrapatas vivas y muertas en cada vial y a las 6, 24 y 48 horas. Las tablas 15 y 16 siguientes muestran la eficacia de fipronil solo y fipronil en combinación con amitraz a diversas concentraciones. La tabla 17 muestra las relaciones sinérgicas de amitraz y fipronil y muestra la EC50 calculada y los valores de EC90 a las 6 horas, 24 horas y 48 horas para el fipronil solo y la combinación de fipronil y amitraz.

Tabla 15. Eficacia en garrapatas del fipronil en ensayo de contacto con DMSO

Compuesto	Tasa ppm	% mortalidad a las 6 horas			% mortalidad a las 24 horas			% mortalidad a las 48 horas		
		Rep 1	Rep 2	% mortalidad promedio	Rep 1	Rep 2	% mortalidad promedio	Rep 1	Rep 2	% mortalidad promedio
Fipronil	25	40	60	50	80	90	85	100	100	100
	6,25	0	20	10	90	50	70	100	100	100
	1,6	0	0	0	20	40	30	50	60	55
	0,4	0	0	0	0	0	0	20	20	20
	0,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0,025	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0,006	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0,0016	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Disolvente de control		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Control no tratado		0	0	0	0	0	0	0	0	0

La tasa son los ppm de la solución utilizada para tratar los viales

25 Tabla 16. Eficacia sinérgica en garrapatas de Fipronil con Amitraz en ensayo de contacto con DMSO

Compuesto	Tasa ppm	% mortalidad a las 6 horas			% mortalidad a las 24 horas			% mortalidad a las 48 horas		
		Rep 1	Rep 2	% mortalidad promedio	Rep 1	Rep 2	% mortalidad promedio	Rep 1	Rep 2	% mortalidad promedio
Fipronil + amitraz (12,5 ppm)	25	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	6,25	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	1,6	30	60	45	100	100	100	100	100	100
	0,4	0	10	5	100	100	100	100	100	100
	0,1	0	0	0	90	80	85	90	80	85
	0,025	0	0	0	60	40	50	60	40	50
	0,006	0	0	0	20	30	25	20	30	25
	0,0016	0	0	0	0	0	0	0	0	0
amitraz	25	0	0	0	0	0	0	10	10	10
	12,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	6,25	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Disolvente de control		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Control no tratado		0	0	0	0	0	0	0	0	0

La tasa son los ppm de la solución utilizada para tratar los viales

Tabla 17. EC50, EC90 y relaciones sinérgicas de eficacia en garrapatas de fipronil con amitraz en ensayo de contacto con DMSO

Compuesto	Evaluación de 6 horas		Evaluación de 24 horas		Evaluación de 48 horas	
	EC50	EC90	EC50	EC90	EC50	EC90
Fipronil	25	> 25	3,45	> 25	1,24	5,17
Fipronil + amitraz (12,5 ppm)	1,7	3,7	0,022	0,16	0,022	0,16
Relación sinérgica para fipronil	14,7	> 6,76	156,8	> 156	56,4	32,3

Relación sinérgica es EC50 o EC90 sola dividida por EC50 o EC90 con amitraz

5

* Ejemplo 13 Efecto sinérgico de fipronil con amitraz a diferentes dosificaciones en el ensayo de contacto en garrapata

10 [0352] Otro estudio que se muestra en las Tablas 18 y 19 a continuación demuestra adicionalmente la eficacia sinérgica de fipronil y amitraz. El protocolo de ensayo fue similar al protocolo del Ejemplo 12, con las siguientes excepciones: 1) Los viales se evaluaron visualmente en 4 a las 24 y 48 horas después de la infestación para garrapatas vivas/muertas y se determinó el porcentaje de mortalidad, y 2) el amitraz se añadió a dosis de 12,5 ppm, 6,25 ppm y 3,13 ppm.

15

Tabla 18. Eficacia en garrapatas del fipronil en ensayo de contacto con DMSO

Compuesto	Tasa ppm	% mortalidad a las 4 horas			% mortalidad a las 24 horas			% mortalidad a las 48 horas		
		Rep 1	Rep 2	% mortalidad promedio	Rep 1	Rep 2	% mortalidad promedio	Rep 1	Rep 2	% mortalidad promedio
Fipronil	25	80	90	85	100	100	100	100	100	100
	6,25	10	20	15	100	90	95	100	90	95
	1,6	0	0	0	70	30	50	100	70	85
	0,4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0,025	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Disolvente de control		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Control no tratado		0	0	0	0	0	0	0	0	0

La tasa son los ppm de la solución utilizada para tratar los viales

Tabla 19. Eficacia sinérgica en garrapatas de Fipronil con diferentes dosificaciones de Amitraz en ensayo de contacto con DMSO

20

Compuesto	Tasa ppm	% mortalidad a las 6 horas			% mortalidad a las 24 horas			% mortalidad a las 48 horas		
		Rep 1	Rep 2	% mortalidad promedio	Rep 1	Rep 2	% mortalidad promedio	Rep 1	Rep 2	% mortalidad promedio
Fipronil + amitraz (12,5 ppm)	25	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	6,25	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	1,6	20	30	25	100	100	100	100	100	100
	0,4	0	0	0	100	100	100	100	100	100
	0,1	0	0	0	90	90	90	90	90	90
	0,025	0	0	0	50	50	50	50	50	50
Fipronil + amitraz (6,25 ppm)	25	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	6,25	80	70	75	100	100	100	100	100	100
	1,6	10	0	5	100	100	100	100	100	100

ES 2 781 828 T3

	0,4	0	0	0	100	100	100	100	100	100
	0,1	0	0	0	90	90	90	90	100	95
	0,025	0	0	0	60	40	50	60	60	60
Fipronil + amitraz (3,13 ppm)	25	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	6,25	40	30	35	100	100	100	100	100	100
	1,6	0	0	0	100	100	100	100	100	100
	0,4	0	0	0	100	100	100	100	100	100
	0,1	0	0	0	100	100	100	100	100	100
	0,025	0	0	0	60	60	60	60	60	60
Amitraz	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	12,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	6,25	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3,13	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Disolvente de control		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Control no tratado		0	0	0	0	0	0	0	0	0

La Tabla 20 a continuación muestra los valores de EC50 y EC90 calculados para este estudio para fipronil solo y tres combinaciones diferentes de fipronil con amitraz. Como se muestra en la tabla, las combinaciones de fipronil con amitraz son significativamente más potentes que el fipronil solo incluso sólo 4 horas después de la administración.

5

Tabla 20. EC50, EC90 y relaciones sinérgicas de fipronil con diferentes dosificaciones de amitraz en un ensayo de contacto en garrapatas

Compuesto	Evaluación a las 4 horas		Evaluación a las 24 horas		Evaluación a las 48 horas	
	EC50	EC90	EC50	EC90	EC50	EC90
Fipronil	12,5	> 25	1,61	3,7	1,19	1,73
Fipronil + amitraz (12,5 ppm)	1,7	1,91	0,025	0,098	0,025	0,098
Fipronil + amitraz (6,25 ppm)	4,31	9,03	0,025	0,098	< 0,025	0,066
Fipronil + amitraz (3,13 ppm)	6,48	7,31	< 0,025	0,031	< 0,025	0,031
Sinergia	Relaciones sinérgicas					
Fipronil con amitraz a 12,5 ppm	7,35	> 13	64,4	37,8	47,6	17,7
Fipronil con amitraz a 6,25 ppm	2,9	> 2,8	64,4	37,8	> 47,6	26,2
Fipronil con amitraz a 3,13 ppm	1,9	> 3,4	> 64,4	119,4	> 47,6	55,8
La relación sinérgica es EC50 o EC90 sola dividida por EC50 o EC90 con amitraz						

10 * **Ejemplo 14: Motilidad en garrapatas de formulaciones sinérgicas que comprenden Amitraz y fipronil**

[0353] La eficacia sinérgica de las combinaciones de fipronil y amitraz se demostró midiendo la motilidad de las garrapatas expuestas a un entorno que contiene diferentes cantidades de fipronil solo, amitraz solo o combinaciones de fipronil y amitraz. Se utilizó un sistema de formación de imágenes para el análisis automatizado de la motilidad de garrapatas en respuesta a los tratamientos con amitraz y fipronil para eliminar la interpretación subjetiva de la evaluación de la prueba manual. El estudio fue diseñado para evaluar el efecto del amitraz y fipronil solos y en combinación, en comparación con un control, sobre la motilidad de las garrapatas con el tiempo.

15

[0354] La motilidad de *Rhipicephalus sanguineus* adultas se comparó para amitraz solo, fipronil solo y la combinación de fipronil y amitraz en un ensayo en placa de petri usando el sistema de formación de imágenes. El ensayo se realizó utilizando una dilución fija de amitraz (0,32 ug/cm²), con diluciones en serie de fipronil (1,3, 0,33, 0,08, 0,02 o 0,005 ug/cm²) solo y en combinación con la dilución fija de amitraz. Se realizaron seis repeticiones independientes.

[0355] Se fabricó a medida una placa de sujeción de cuatro placas de Petri para el sistema de obtención de imágenes. En cada punto de tiempo se colocó la placa de sujeción de cuatro placas de Petri en el sistema de imagen y se evaluó la motilidad. La configuración de la placa para cada evaluación se ilustra a continuación en la Tabla 21.

Tabla 21. Configuración de la motilidad de garrapatas

Designación de placa de Petri	Placa 1		Placa 2		Placa 3		Placa 4		Placa 5	
A1	Etanol de control		Etanol de control		Etanol de control		Etanol de control		Etanol de control	
A2	Amitraz	0,32	Amitraz	0,32	Amitraz	0,32	Amitraz	0,32	Amitraz	0,32
	μg/cm ²		μg/cm ²		μg/cm ²		μg/cm ²		μg/cm ²	
B1	Fipronil	1,3	Fipronil	0,33	Fipronil	0,08	Fipronil	0,02	Fipronil	0,005
	μg/cm ² + Amitraz		μg/cm ² + Amitraz		μg/cm ² + Amitraz		μg/cm ² + Amitraz		μg/cm ² + Amitraz	
	0,32 μg/cm ²		0,32 μg/cm ²		0,32 μg/cm ²		0,32 μg/cm ²		0,32 μg/cm ²	
B2	Fipronil	1,3	Fipronil	0,33	Fipronil	0,08	Fipronil	0,02	Fipronil	0,005
	μg/cm ²		μg/cm ²		μg/cm ²		μg/cm ²		μg/cm ²	

[0356] Para una placa A1, se utilizó un volumen de 625 μl de etanol para el tratamiento de las partes superiores y 625 μl para el tratamiento de las partes inferiores de la placa de Petri. Todas las soluciones se formularon en etanol al 100%. Para la placa A2, se utilizó un volumen de 125 μl de la solución de amitraz 25 ppm para el tratamiento de las partes superiores y 125 μl para el tratamiento de las partes inferiores de la placa de Petri. Para la placa B1, las partes superior e inferior de las placas de Petri se trataron cada una con 500 μl de la solución 25 ppm de fipronil (diluida en serie para cada placa de 1-5) y 125 μl de la solución 25 ppm de amitraz. Y para la pplaca B2, cada una de las partes superior e inferior de las placas de Petri se trataron con 500 μl de la solución 25 ppm de fipronil (diluida en serie para cada placa de 1-5). Después de la aplicación de la solución correspondiente a las placas de Petri, las placas de Petri se dejaron abiertas debajo de un ventilador y se dejaron secar durante 1 hora. Después del secado, las placas se infestaron con 10 *Rhipicephalus sanguineus* adultas (suministradas por Ecto Services, Inc. Henderson, NC). Las garrapatas se dejan reposar durante 1 hora antes de la evaluación en el sistema de formación de imágenes. Entre las evaluaciones, las garrapatas se mantuvieron a aproximadamente 21 °C y 60% de HR.

[0357] Después de la hora inicial, cada placa 1-5 se colocó secuencialmente en el sistema de formación de imágenes para la evaluación. El procesamiento de imágenes calcula el cambio en el movimiento de las garrapatas entre cada imagen. El valor generado igual al movimiento en cada placa de Petri durante el tiempo de la imagen. Las garrapatas en cada placa de Petri individual se estimularon a continuación para moverse mediante respiración/exhalación en la placa. Después de la estimulación, las placas fueron colocadas de nuevo en el sistema de imágenes para otra evaluación para determinar si el tratamiento afectó a la capacidad para moverse de la garrapata. La captura de la imagen se repitió como en la evaluación pre-estimulada.

[0358] Las evaluaciones se realizaron a las 1, 4, 18, y 24 horas después de la infestación (hpi) en 3 ensayos. Para los 3 ensayos, la evaluación a las 4 horas no se realizó y para 3 ensayos, la tercera evaluación se realizó de las 21 a 22 horas. Los valores de los datos sin procesar se exportaron desde el sistema de formación de imágenes y se realizaon análisis comparativos de los tratamientos con el tiempo. Las medias geométricas de los valores de movimiento para las garrapatas estimuladas de todos los puntos de tiempo se muestran en la Tabla 22.

Tabla 22. Medias geométricas de los valores de movimiento para las garrapatas estimuladas en todos los tiempos

Horas después de la infestación	Grupo de tratamiento	Media geométrica
1	Control	43.300
1	Amitraz	56.900
1	Fipronil + Amitraz	59.400
1	Fipronil	51.000
4	Control	30.600
4	Amitraz	44.300
4	Fipronil + Amitraz	38.500
4	Fipronil	29.000
18	Control	30.400
18	Amitraz	33.200
18	Fipronil + Amitraz	3.700
18	Fipronil	17.400
21-22	Control	25.000
21-22	Amitraz	30.300

21-22	Fipronil + Amitraz	1.990
21-22	Fipronil	21.200
24	Control	27.600
24	Amitraz	34.300
24	Fipronil + Amitraz	598
24	Fipronil	19.700

[0359] Típicamente, los *R. sanguineus* adultos descansarán a menos que haya una fuente de estimulación, tal como el movimiento o CO₂. Las garrapatas tratadas solo con amitraz tenían un aumento en la motilidad en comparación con las garrapatas tratadas con disolvente de control con el tiempo (Figura 11). Las garrapatas tratadas solo con Fipronil mostraron una reducción de la motilidad directamente correlacionada con la respuesta a la dosis con el tiempo. A los 18 y 21 hpi, dosis tan bajas como 0,08 µg/cm de fipronil en la combinación de fipronil más amitraz muestran la mayor reducción de la motilidad. Las garrapatas en el grupo de tratamiento con fipronil no se vieron afectados de esta manera. Para las evaluaciones de 18, 21-22, y 24 hpi, sólo la dosis más alta de fipronil (1,3 µg/cm²) tenía valores constantemente bajos de motilidad después de la estimulación. La diferencia en la respuesta a la dosis para el fipronil y fipronil más amitraz ilustra que una cantidad inferior de fipronil era adecuada en una combinación con amitraz para provocar que las garrapatas fueran no móviles. Esta reducción superior en la motilidad de fipronil más amitraz también se midió en el punto de tiempo 24 hpi hasta una dosis de 0,02 µg/cm² de fipronil probada. Basándose en estos resultados, la combinación de fipronil y amitraz condujo a una reducción mayor en la motilidad en puntos de tiempo posteriores (Figura 11). Esto da lugar a un efecto sinérgico entre el fipronil y amitraz.

*** Ejemplo 15: Eficacia en las garrapatas de formulaciones sinérgicas que comprenden Amitraz y el Compuesto 1 – Ensayo de contacto con DMSO en garrapatas**

[0360] Se trataron viales de centelleo con compuestos comerciales y experimentales utilizando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 12 anterior. Se utilizaron los viales tratados para determinar la toxicidad de contacto de compuestos contra garrapatas del perro marrón adulto (*Rhipicephalus sanguineus*). Las garrapatas se suministraron por Ecto Services Inc. Henderson, Carolina del Norte.

[0361] Se liberaron garrapatas adultas sin alimentar en un recipiente de metal y se aspiraron 10 garrapatas vivas en cada vial. Los viales se evaluaron visualmente a las 6, 24 y 48 horas después de la infestación para las garrapatas vivas/muertas y se determinó el porcentaje de mortalidad. Se probaron dos repeticiones para cada tratamiento y los resultados se promediaron. Las garrapatas se estimularon exhalando suavemente en los viales. La eficacia del Compuesto 1 solo se muestra en la Tabla 23 a continuación. La eficacia sinérgica del Compuesto 1 con amitraz se muestra en la Tabla 24. En el mismo período de tiempo, la adición de amitraz a una dosis igual de compuesto 1 aumentó la mortalidad promedio. Los valores EC50 y EC90 y las relaciones sinérgicas de compuesto 1 y del compuesto 1 con amitraz se muestran en la Tabla 25.

Tabla 23. Eficacia en garrapatas del compuesto 1 en un ensayo de contacto con DMSO. La tasa son los ppm de la solución utilizada para tratar los viales.

Compuesto	Tasa ppm	% mortalidad a las 6 horas			% mortalidad a las 24 horas			% mortalidad a las 48 horas		
		Rep 1	Rep 2	% mortalidad promedio	Rep 1	Rep 2	% mortalidad promedio	Rep 1	Rep 2	% mortalidad promedio
1	25	80	60	70	90	100	95	100	100	100
	6,25	10	10	10	50	100	75	70	100	85
	1,6	0	0	0	30	40	35	30	40	35
	0,4	0	0	0	30	0	15	30	0	15
	0,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0,025	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0,006	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0,0016	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Disolvente de control		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Control no tratado		0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabla 24. Eficacia sinérgica en garrapatas del Compuesto 1 con Amitraz en un ensayo de contacto con DMSO

Compuesto	Tasa ppm	Evaluación a las 6 horas			Evaluación a las 24 horas			Evaluación a las 48 horas		
		Rep 1	Rep 2	% mortalidad promedio	Rep 1	Rep 2	% mortalidad promedio	Rep 1	Rep 2	% mortalidad promedio

1 + amitraz (12,5 ppm)	25	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	6,25	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	1,6	50	50	50	100	100	100	100	100	100
	0,4	20	0	10	100	100	100	100	100	100
	0,1	0	0	0	90	80	85	90	80	85
	0,025	0	0	0	40	70	55	40	70	55
	0,006	0	0	0	20	40	30	20	40	30
	0,0016	0	0	0	0	0	0	10	20	15
Amitraz	25	0	0	0	0	0	0	10	10	10
	12,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	6,25	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Disolvente de control		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Control no tratado		0	0	0	0	0	0	0	0	0

La tasa son los ppm de la solución utilizada para tratar los viales

Tabla 25. EC50, EC90 y relaciones sinérgicas de formulaciones de eficacia en garrapatas de compuesto 1 con amitraz en ensayo de contacto con DMSO

Compuesto	Evaluación a las 6 horas		Evaluación a las 24 horas		Evaluación a las 48 horas	
	EC50	EC90	EC50	EC90	EC50	EC90
1	17	> 25	2,49	16,6	2,17	9,71
1 + amitraz (12,5 ppm)	1,54	4,37	0,0184	0,149	0,0163	0,193
Relación sinérgica para el compuesto 1	11	> 5,72	135,3	111,4	133,1	50,3

La relación sinérgica es EC50 o EC90 sola dividida por EC50 o EC90 con amitraz

5

[0362] Las formulaciones de compuesto 1 con concentraciones más bajas de Amitraz también mostraron actividad sinérgica. El ejemplo 16 proporciona datos que muestran una eficacia inesperada y mejorada del compuesto 1 con bajas concentraciones de Amitraz. Los valores de EC90 mejoran sustancialmente utilizando el compuesto 1.

10 * **Ejemplo 16: Eficacia en garrapatas de formulaciones sinérgicas con dosis reducidas de acaricida – Ensayo de contacto con DMSO en garrapatas**

15 **[0363]** El protocolo de ensayo fue similar al protocolo del Ejemplo 15, con las siguientes excepciones: 1) los viales se evaluaron visualmente a las 4, 24 y 48 horas después de la infestación para garrapatas vivas/muertas y se determinó el porcentaje de mortalidad, y 2) se añadió el acaricida (amitraz) en dosis de 12,5 ppm, 6,25 ppm y 3,13 ppm.

20 **[0364]** La eficacia del compuesto 1 solo se muestra en la Tabla 26 a continuación. La eficacia sinérgica del Compuesto 1 con diferentes dosis de amitraz se muestra en la Tabla 27. En el mismo período de tiempo, la adición de amitraz a una dosis igual de compuesto 1 aumentó la mortalidad promedio. Los valores de EC50 y EC90 del compuesto 1 y el compuesto 1 con diferentes dosis de amitraz se muestran en la Tabla 28, que indica claramente una eficacia superior.

Tabla 26. Eficacia en garrapatas del Compuesto 1 en ensayo de contacto con DMSO

Compuesto	Tasa ppm	% mortalidad a las 4 horas			% mortalidad a las 24 horas			% mortalidad a las 48 horas		
		Rep 1	Rep 2	% mortalidad promedio	Rep 1	Rep 2	% mortalidad promedio	Rep 1	Rep 2	% mortalidad promedio
1	25	90	70	80	100	100	100	100	100	100
	6,25	40	70	55	100	100	100	100	100	100
	1,6	30	20	25	100	30	65	100	100	100
	0,4	0	0	0	0	0	0	20	0	10
	0,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0,025	0	0	0	0	0	0	0	0	0

ES 2 781 828 T3

Disolvente de control		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Control no tratado		0	0	0	0	0	0	0	0	0
La tasa son los ppm de la solución utilizada para tratar los viales										

Tabla 27. Eficacia sinérgica en garrapatas del Compuesto 1 con diferentes dosis de amitraz en ensayo de contacto con DMSO

Compuesto	Tasa ppm	% mortalidad a las 4 horas			% mortalidad a las 24 horas			% mortalidad a las 48 horas		
		Rep 1	Rep 2	% mortalidad promedio	Rep 1	Rep 2	% mortalidad promedio	Rep 1	Rep 2	% mortalidad promedio
1 + Amitraz (12,5 ppm)	25	100	90	95	100	100	100	100	100	100
	6,25	90	90	90	100	100	100	100	100	100
	1,6	60	50	55	100	100	100	100	100	100
	0,4	0	0	0	100	100	100	100	100	100
	0,1	0	0	0	90	100	95	90	100	95
	0,025	0	0	0	80	60	70	80	60	70
1 + Amitraz (6,25 ppm)	25	90	100	95	100	100	100	100	100	100
	6,25	80	90	85	100	100	100	100	100	100
	1,6	30	70	50	100	100	100	100	100	100
	0,4	10	30	20	100	100	100	100	100	100
	0,1	0	10	5	100	100	100	100	100	100
	0,025	0	0	0	80	80	80	80	80	80
1 + Amitraz (3,13 ppm)	25	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	6,25	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	1,6	40	70	55	100	100	100	100	100	100
	0,4	0	10	5	100	100	100	100	100	100
	0,1	0	0	0	100	100	100	100	100	100
	0,025	0	0	0	80	50	65	80	80	80
Amitraz	12,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	6,25	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3,13	0	0	0	0	0	0	0	0	0
La tasa son los ppm de la solución utilizada para tratar los viales										

5

Tabla 28. EC50, EC90 y relaciones sinérgicas de las formulaciones de eficacia en garrapatas de Compuesto 1 con diferentes dosis de Amitraz en un ensayo de contacto con DMSO

Compuesto	Evaluación a las 4 horas		Evaluación a las 24 horas		Evaluación a las 48 horas	
	EC50	EC90	EC50	EC90	EC50	EC90
1	5,42	> 25	1,54	1,75	0,45	0,51
1 + amitraz (12,5 ppm)	1,51	4,13	< 0,025	0,06	< 0,025	0,06
1 + amitraz (6,25 ppm)	1,50	10,78	< 0,025	0,026	< 0,025	0,026
1 + amitraz (3,13 ppm)	1,47	3,45	< 0,025	0,03	< 0,025	0,026
Relaciones sinérgicas						
1 + amitraz a 12,5 ppm	3,59	> 6,05	> 61,6	29,2	> 18	8,5
1 + amitraz a 6,25 ppm	3,61	> 2,3	> 61,6	67,3	> 18	19,6
1 + amitraz a 3,13 ppm	3,69	> 7,25	> 61,6	58,3	> 18	19,6
La relación sinérgica es EC50 o EC90 sola dividida por EC50 o EC90 con amitraz						

10 Ejemplo 17 - Las formulaciones para un recipiente con doble cavidad

[0365] Un medio para el suministro por vía tópica de la combinación según la invención de ingredientes activos, tales como los descritos en los Ejemplos anteriores es utilizar un recipiente de doble cavidad.

5 **[0366]** En una realización de la utilización de un recipiente de doble cavidad, la primera cavidad del recipiente de doble cavidad contiene una composición transparente incolora/amarilla clara que comprende amitraz y benzoato de octilo como disolvente.

Ingredientes	Función	%
Amitraz	Activo	20,0 p/v
Benzoato de octilo	Disolvente	c.s. 100

10 **[0367]** Esta composición también puede comprender 2,4-dimetilanilina, formamidina-2',4'-xilidida, N-metil-N'-(2,4-xilil)formamidina, y/o N,N'-bis(2,4-xilil)formamidina; por ejemplo, en cantidades que varían de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 8% del 20% p/v. En una realización de esta composición, el agua puede estar presente; por ejemplo, en una cantidad de hasta aproximadamente 0,06% p/p. En otra realización de esta composición, el agua puede estar presente, por ejemplo, en una cantidad de hasta aproximadamente 0,4% p/p. La composición también puede tener un valor de ácido máximo de aproximadamente 0,14.

[0368] En la segunda cavidad del recipiente de doble cavidad es una composición de color ámbar transparente que comprende fipronil y s-metopreno

Ingredientes	Función	%
Fipronil	Activo	10,0 p/v
s-Metopreno	Activo	9,0 p/v
Disolvente	Disolvente	c.s. 100

20 **[0369]** Esta composición también puede incluir los antioxidantes BHA y BHT. La cantidad de BHA si está presente varía de 0,016-0,022% p/v y la cantidad de BHT si está presente varía de 0,008 a 0,011% p/v. En una realización de esta composición, el agua puede estar presente en una cantidad de hasta el 1,5% p/p. En otra realización de esta composición, el agua puede estar presente en una cantidad de hasta el 10% p/p.

25 **[0370]** En otra realización de la utilización de un recipiente de doble cavidad, la primera cavidad del recipiente de doble cavidad contiene una composición transparente incoloro/amarilla clara que comprende amitraz y benzoato de octilo como disolvente.

Ingredientes	Función	%
Amitraz	Activo	20,0 p/v
Benzoato de octilo	Disolvente	c.s. 100

30 **[0371]** Esta composición también puede comprender 2,4-dimetilanilina, formamidina-2',4'-xilidida, N-metil-N'-(2,4-xilil)formamidina, y/o N,N'-bis(2,4-xilil)formamidina; por ejemplo, en cantidades que varían de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 8% del 20% p/v. En una realización de esta composición, el agua puede estar presente; por ejemplo, en una cantidad de hasta aproximadamente 0,06% p/p. En otra realización de esta composición, el agua puede estar presente, por ejemplo, en una cantidad de hasta aproximadamente 0,4% p/p. La composición también puede tener un valor de ácido máximo de aproximadamente 0,14.

[0372] En la segunda cavidad del recipiente de doble cavidad es una composición de color ámbar transparente que comprende fipronil y s-metopreno

Ingredientes	Función	%
Fipronil	Activo	9,8 p/v
s-Metopreno	Activo	8,82 p/v
Disolvente	Disolvente	c.s. 100

40 **[0373]** Esta composición también puede incluir los antioxidantes BHA y BHT. La cantidad de BHA si está presente varía de 0,001-0,03% p/v y la cantidad de BHT si está presente varía de 0,002 a 0,018% p/v. En una realización de esta composición, el agua puede estar presente en una cantidad de hasta el 1,5% p/p. En otra realización de esta composición, el agua puede estar presente en una cantidad de hasta el 10% p/p.

45

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición para utilizar en el tratamiento o la prevención de una infestación parasitaria en un animal que comprende fipronil en un primer portador veterinariamente aceptable; y amitraz en un segundo portador veterinariamente aceptable; y opcionalmente al menos un inhibidor de la cristalización, en la que el fipronil y el primer portador veterinariamente aceptable están compartimentados juntos, y no en comunicación de fluidos con el amitraz y el segundo portador veterinariamente aceptable, y en la que el primer y segundo portadores veterinariamente aceptables son diferentes.
- 10 2. Composición para utilizar, según la reivindicación 1, en la que el fipronil y el primer portador veterinariamente aceptable están en una cavidad de un recipiente de doble cavidad y el amitraz y el segundo portador veterinariamente aceptable están en una segunda cavidad de un recipiente de doble cavidad, en el que la primera cavidad está definida por una pared frontal y una pared divisoria; y la segunda cavidad está definida por una pared posterior y la pared divisoria.
- 15 3. Composición para utilizar, según la reivindicación 1, en la que el primer portador veterinariamente aceptable comprende acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, etanol, isopropanol, adipato de diisobutilo, adipato de diisopropilo, butildiglicol, dipropilenglicol n-butil éter, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter, dipropilenglicol monometil éter, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol monometil éter, propilenglicol monoetil éter, 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, dietilenglicol monoetil éter, triacetina, acetato de butilo, acetato de octilo, carbonato de propileno, carbonato de butileno, dimetil sulfóxido, una amida, dimetilformamida, dimetilacetamida, o cualquier combinación de los mismos.
- 20 4. Composición para utilizar, según la reivindicación 1, en la que el segundo portador veterinariamente aceptable comprende aril éteres, compuestos de alcoxibenceno, ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos, ésteres de ácidos carboxílicos aromáticos, cetonas alifáticas, cetonas cíclicas, o mezclas de los mismos.
- 25 5. Composición para utilizar, según la reivindicación 1, en la que el segundo portador veterinariamente aceptable comprende metoxibenceno, acetato de butilo, acetato de bencilo, metil isobutil cetona, benzoato de etilo, benzoato de bencilo, acetato de octilo o mezclas de los mismos.
- 30 6. Composición para utilizar según la reivindicación 1, en la que la composición se administra usando un recipiente de doble cavidad, en la que el fipronil y el primer portador veterinariamente aceptable se administran desde una primera cavidad del recipiente de doble cavidad y el amitraz y el segundo portador veterinariamente aceptable se administran desde una segunda cavidad del recipiente de doble cavidad.
- 35 7. Composición para utilizar, según la reivindicación 1, en la que el fipronil y el amitraz se administran simultáneamente.
- 40 8. Composición para utilizar, según la reivindicación 1, que comprende fipronil en un primer portador veterinariamente aceptable y amitraz en un segundo portador veterinariamente aceptable en un recipiente de doble cavidad; en la que el fipronil y el primer portador veterinariamente aceptable están en una cavidad del recipiente de doble cavidad y el amitraz y el segundo portador veterinariamente aceptable están en una segunda cavidad del recipiente de doble cavidad; y en la que la primera cavidad está definida por una pared frontal y una pared divisoria, y la segunda cavidad está definida por una pared posterior y la pared divisoria.
- 45 9. Composición para utilizar, según la reivindicación 8, en la que el fipronil y el amitraz se administran simultáneamente.
- 50 10. Kit para el tratamiento o la prevención de una infestación parasitaria en un animal, que comprende: fipronil en un primer portador veterinariamente aceptable, amitraz en un segundo portador veterinariamente aceptable, y un recipiente con múltiples cavidades; en la que el fipronil en un primer portador veterinariamente aceptable está en una primera cavidad del recipiente con múltiples cavidades y el amitraz en un segundo portador veterinariamente aceptable está en una segunda cavidad del recipiente con múltiples cavidades; y en la que la primera cavidad está definida por una pared frontal y una pared divisoria, y la segunda cavidad está definida por una pared posterior y la pared divisoria.
- 55 11. Kit, según la reivindicación 10, en el que el primer portador veterinariamente aceptable comprende alcoholes C1-C10 o ésteres de los mismos, ácidos grasos saturados C10-C18 o ésteres de los mismos, ácidos grasos monosaturados C10-C18 o ésteres de los mismos, monoésteres o diésteres de diácidos alifáticos, monoésteres de glicerol, diésteres de glicerol, triésteres de glicerol, glicoles, éteres de glicol, ésteres de glicol, carbonatos de glicol; o polietilenglicoles, o monoésteres, diésteres, monoésteres o diésteres de los mismos; o una combinación de los mismos.
- 60 12. Kit, según la reivindicación 10, en el que el primer portador veterinariamente aceptable comprende acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, etanol, isopropanol, adipato de diisobutilo, adipato de diisopropilo, butildiglicol, dipropilenglicol n-butil éter, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter, dipropilenglicol monometil éter, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol monometil éter, propilenglicol monoetil éter, 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, dietilenglicol monoetil éter, triacetina, acetato de butilo, acetato de octilo, carbonato de propileno, carbonato de butileno, dimetil sulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, o cualquier combinación de los mismos.
- 65

- 5 13. Kit, según la reivindicación 10, en el que el segundo portador veterinariamente aceptable comprende aril éteres, compuestos de alcoxibenceno, ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos, ésteres de ácidos carboxílicos aromáticos, cetonas alifáticas o cetonas cíclicas, o mezclas de los mismos.
14. Kit, según la reivindicación 10, en el que el segundo portador veterinariamente aceptable comprende metoxibenceno, acetato de butilo, acetato de bencilo, metil isobutil cetona, benzoato de etilo, benzoato de bencilo o acetato de octilo, o mezclas de los mismos.
- 10 15. Kit, según la reivindicación 10, en el que la pared divisoria tiene un grosor de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% de cualquiera de la pared frontal o la pared posterior.
16. Kit, según la reivindicación 10, en el que la pared divisoria tiene un grosor de aproximadamente 30% a aproximadamente 70% de cualquiera de la pared frontal o la pared posterior.
- 15 17. Kit, según la reivindicación 10, en el que la pared divisoria tiene un grosor de aproximadamente 40% a aproximadamente 60% de cualquiera de la pared frontal o la pared posterior.
- 20 18. Kit, según la reivindicación 10, en el que la pared divisoria comprende una película de barrera, una monocapa flexible o una película flexible laminada.
19. Kit, según la reivindicación 10, en el que la pared divisoria comprende un material seleccionado del grupo que consiste en poliéster, polipropileno, polietileno, alcohol etilvinílico, acetato de etilvinilo, poliamida, poliacrilonitrilo, fluoropolímero, policlorotrifluoroetileno y papel de aluminio.
- 25 20. Kit, según la reivindicación 10, en el que la pared frontal y la pared posterior comprenden una película seleccionada de una película monocapa rígida o una película rígida laminada.
- 30 21. Kit, según la reivindicación 20, en el que la pared frontal y la pared posterior comprenden un material seleccionado del grupo que consiste en tereftalato de polietileno, tereftalato de polietileno amorfo, tereftalato de polietileno glicol, tereftalato de polietileno cristalino, cloruro de polivinilo, polipropileno, polietileno, poliamida, copolímeros de cicloolefina, poliacrilonitrilo, fluoropolímero y policlorotrifluoroetileno.
- 35 22. Kit, según la reivindicación 10, en el que la pared divisoria se construye a partir de una cinta central y las paredes frontales y posteriores se construyen a partir de una cinta externa.
23. Kit, según la reivindicación 10, en el que la pared frontal, la pared divisoria y la pared posterior están acopladas a lo largo de parte de su perímetro para definir las cavidades.

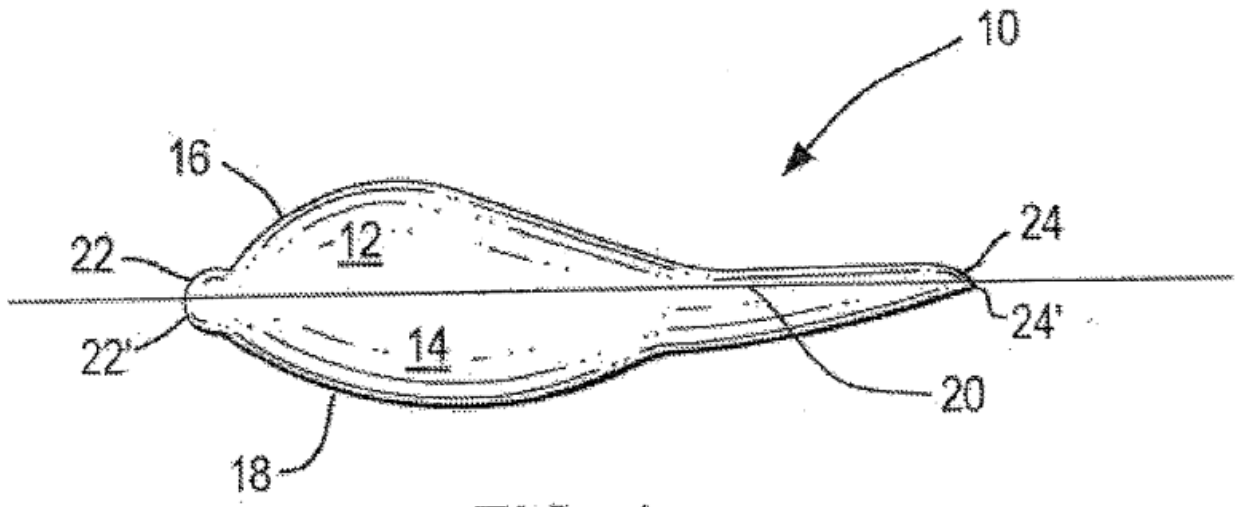


FIG. 1

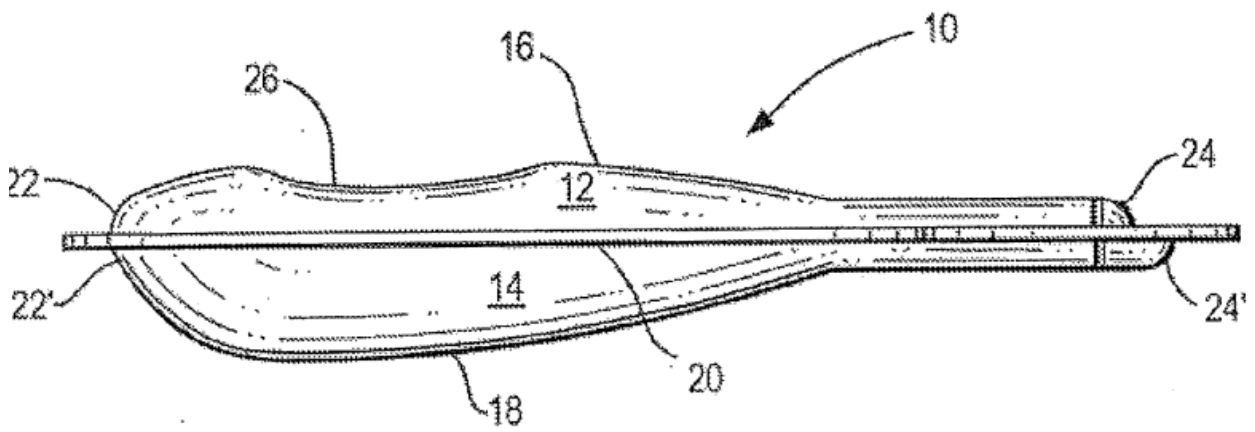


FIG. 2

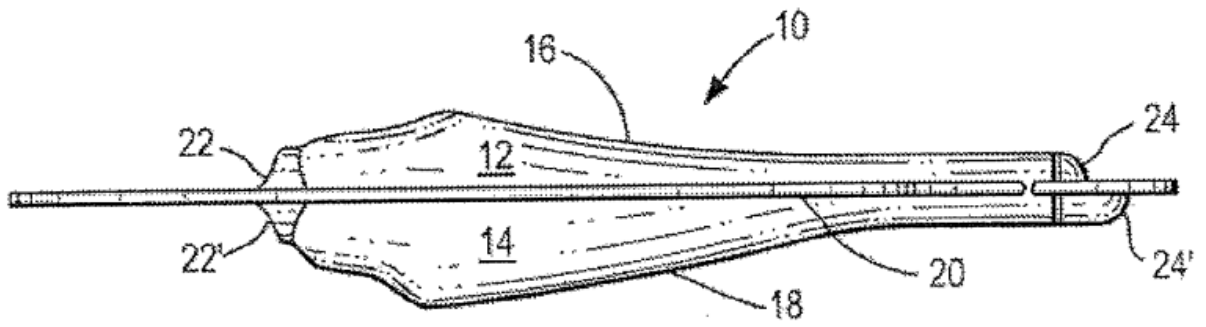


FIG. 3

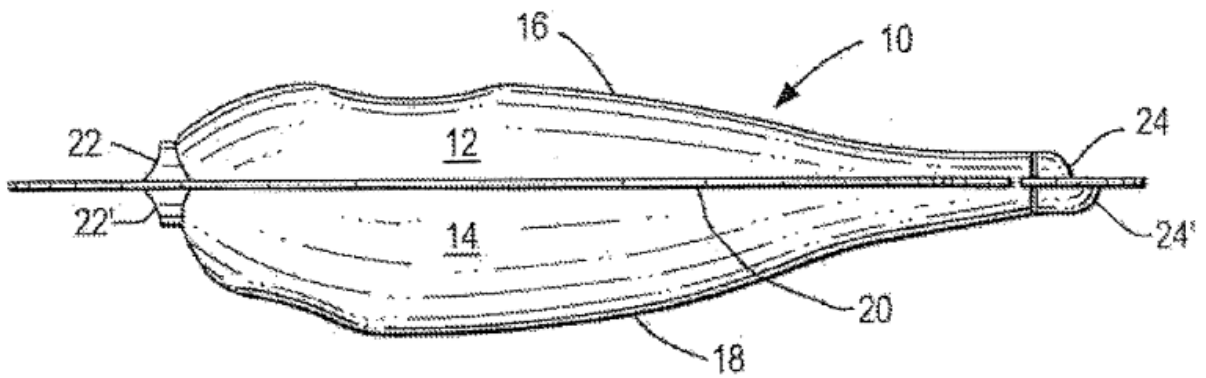


FIG. 4

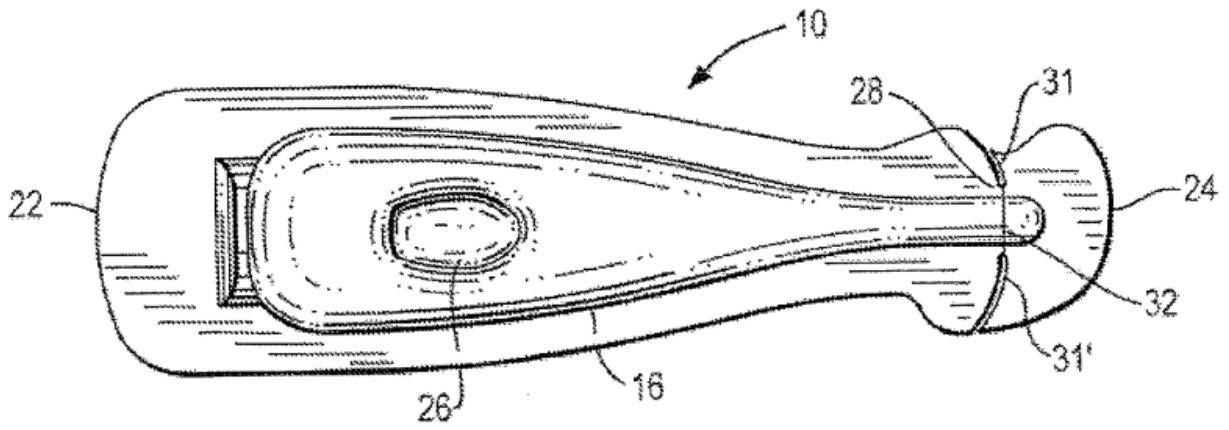


FIG. 5

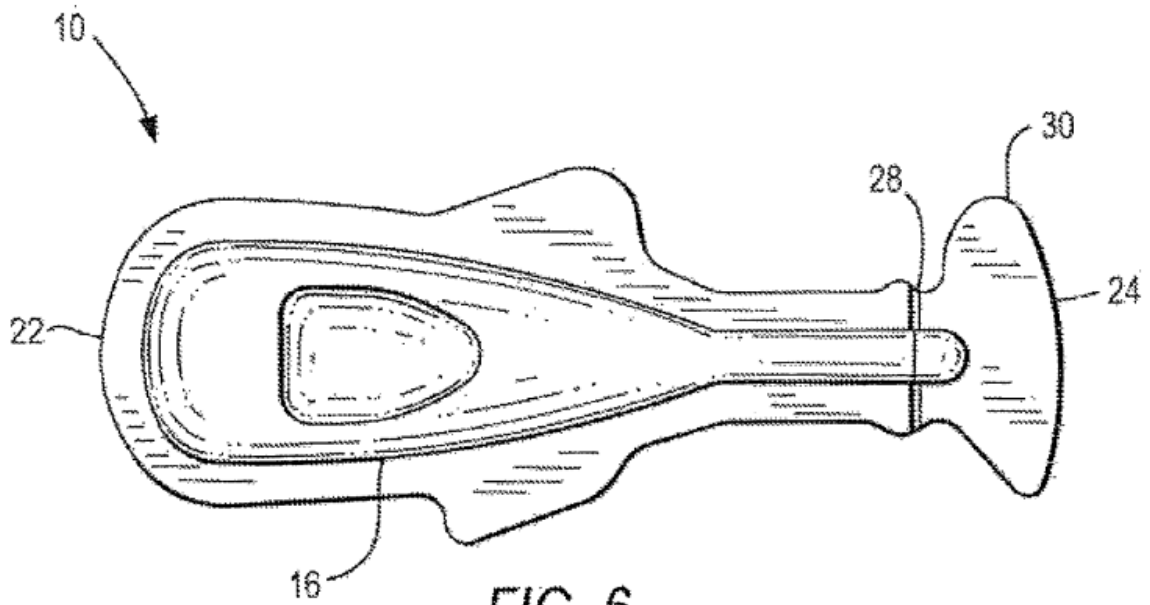


FIG. 6

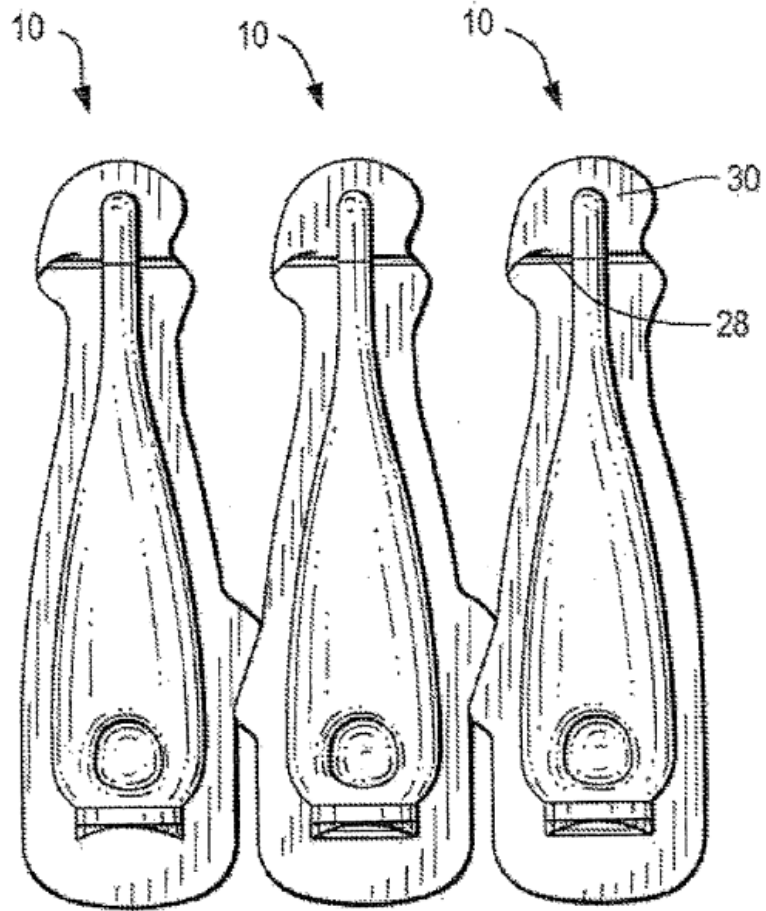


FIG. 7

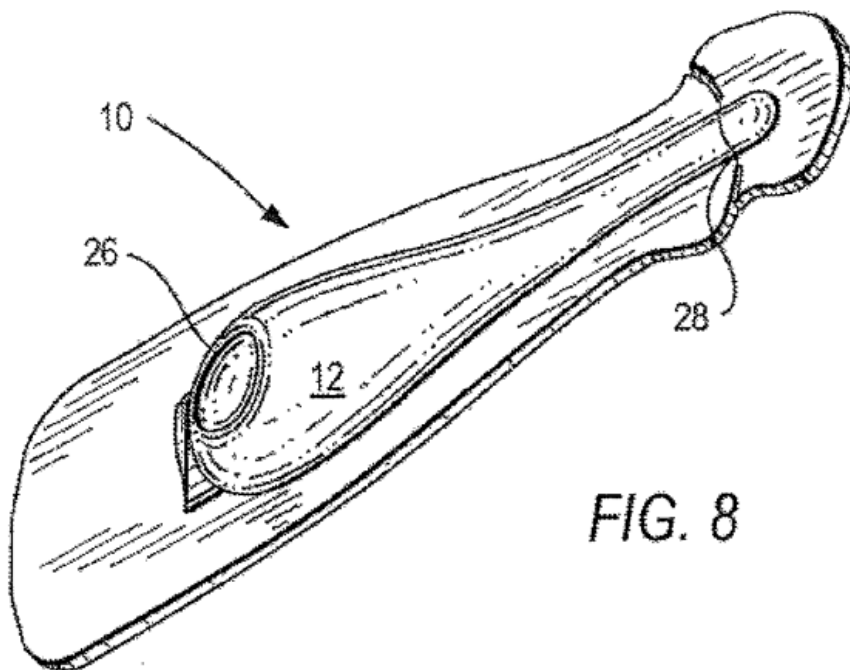


FIG. 8

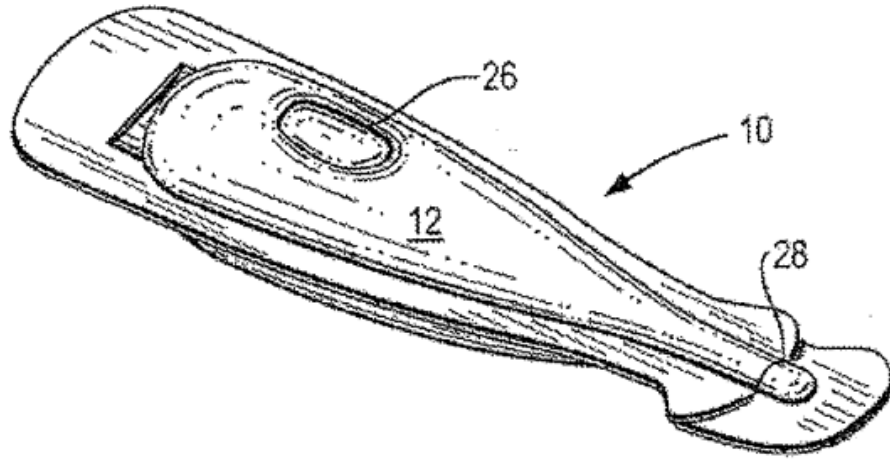


FIG. 9a

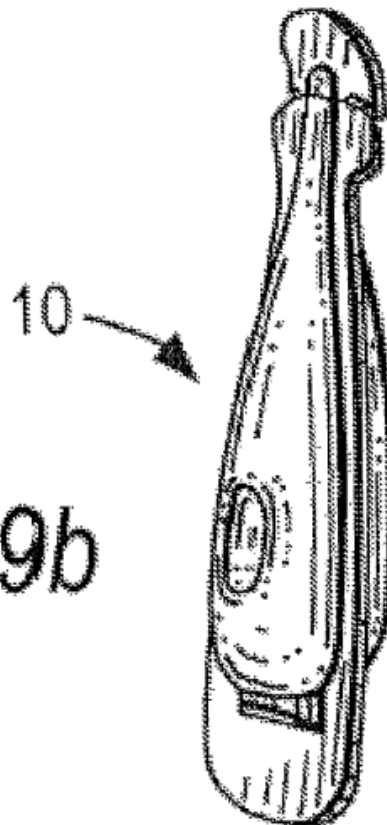


FIG. 9b

Figura 10. MEDIA GEOMÉTRICA GLOBAL DE LA MOTILIDAD PARA GARRAPATAS ESTIMULADAS CON EL TIEMPO

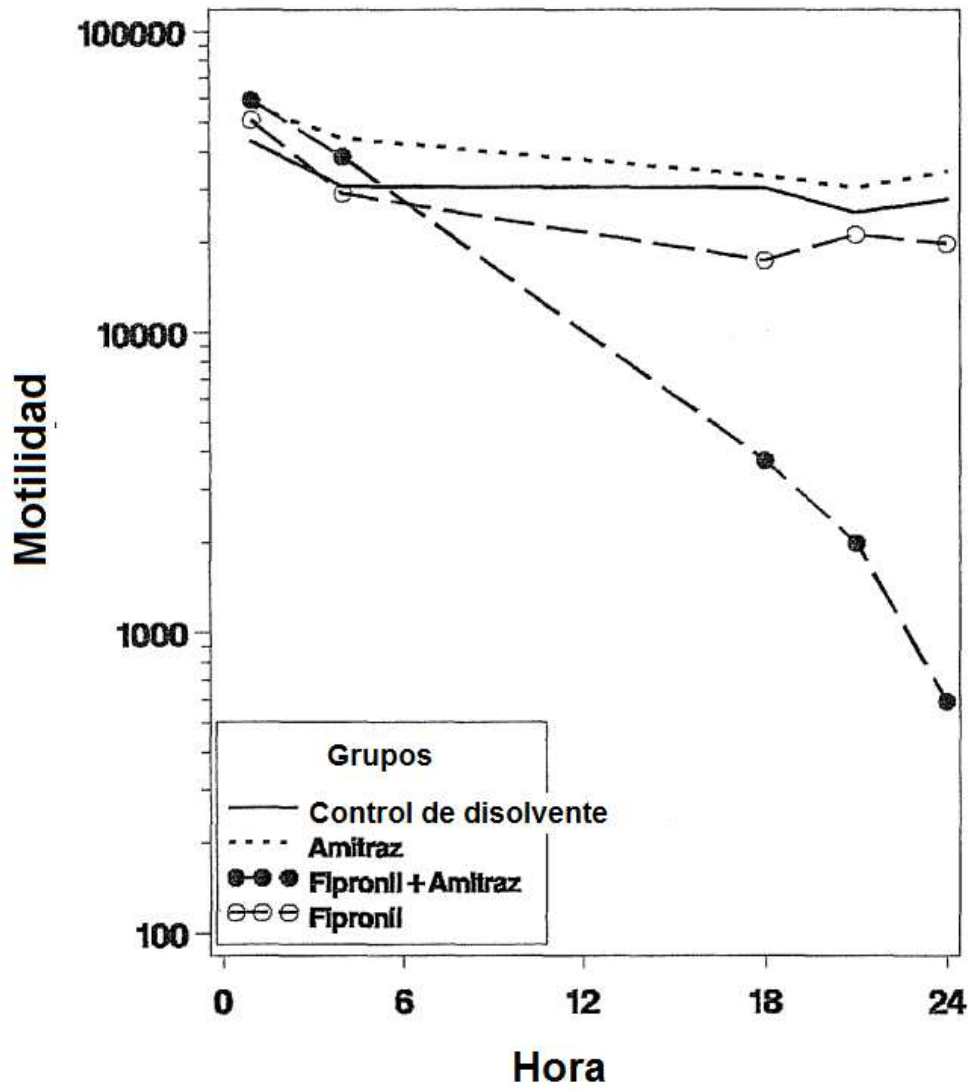


Figura 11. EFICACIA DEL COMPUESTO 1 Y FIPRONIL CON AMITRAZ CONTRA PULGAS EN PERROS

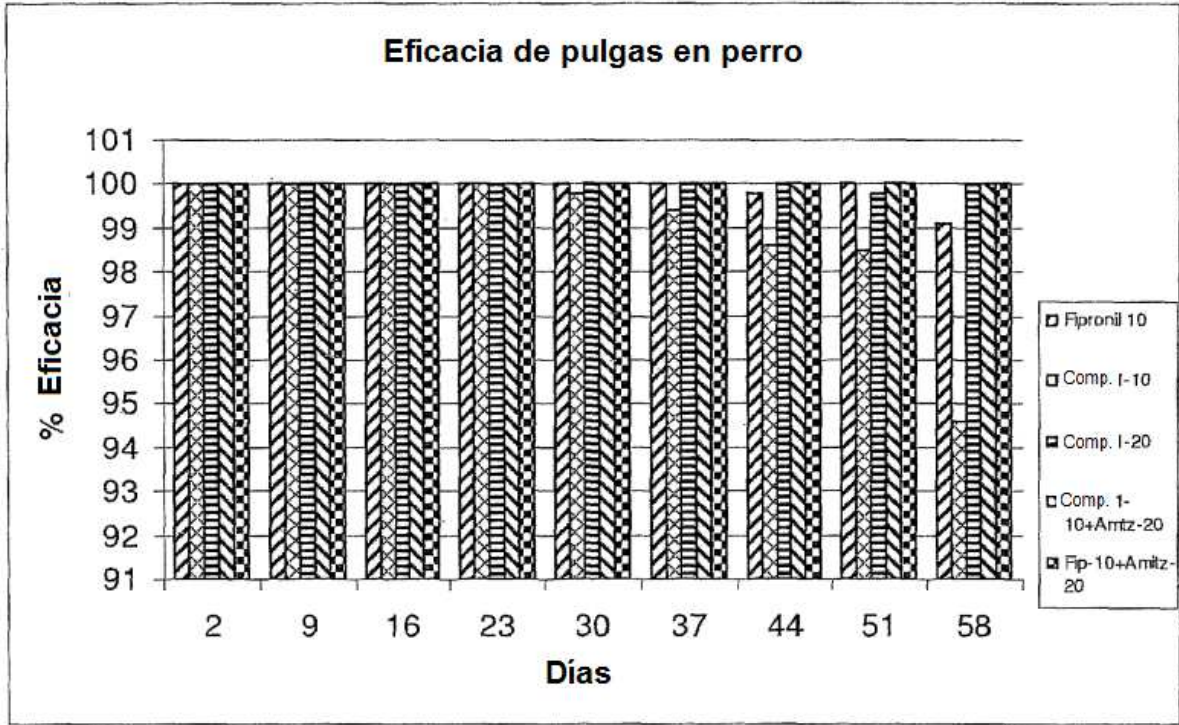


Figura 12. EFICACIA DEL COMPUESTO 1 Y FIPRONIL CONTRA PULGAS EN GATOS

