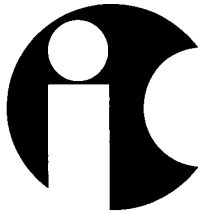


SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-072888- -00007-0000

Fecha: 2013-05-22 16:45:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 167



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-126016- -00000-0000

Fecha: 2013-05-22 16:45:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 167

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO _____

COMPOSICIONES QUE COMPRENEN UN ARILPIRAZOL Y/O

UNA FORMAMIDINA, METODOS Y USOS DE LAS MISMAS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____

MERIAL LIMITED

DOMICILIO _____

DULUTH, GEORGIA, ESTADOS UNIDOS DE MAERICA

74. APODERADO _____

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-072888- -00007-0000

Fecha: 2013-05-22 16:45:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 167

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-126016- -00000-0000

Fecha: 2013-05-22 16:45:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 167

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural☐

Persona Jurídica☒

MERIAL LIMITED

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro☐ Pequeña☐ Mediana☐ Otra☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	3239 Satellite Blvd., Duluth, Georgia 30096, Estados Unidos de América	Duluth
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

De Páez Luz Clemencia

C.C. 35.456.344

T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio	Ciudad	
Carrera 4ª No. 72 –35	Bogotá	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sirvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente _____

De: _____

A: _____

DIVISION

Expediente 11.072.888

De: _____

A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____

A: _____

5. Comprobante de Pago No 13-0043157 13-0049101 Fecha 2013/05/08 2013/05/22

6. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
- ☒ Comprobante de pago por ⁴ reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$ 120.000
- ☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
- ☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

Nombre y apellidos
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C 35.456.344 de Usaquén

Firma

Luz Clemencia de Paez

Tarjeta Profesional T.P. 23.555

FBJ/FBJ/NCA/ID-AF242708/WPC14306

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. **11.072.888**. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 13 de junio de 2011 y las prioridades que allí se reivindican 19 de noviembre de 2008, 05 de enero de 2009, 07 de abril de 2009.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. **11.072.888**

COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN UN ARILPIRAZOL Y/O UNA FORMAMIDINA, MÉTODOS Y USOS DE LAS MISMAS

REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud invoca el beneficio de prioridad de las Solicitudes Provisionales de Patente de los EE.UU. Nº: 61/116.038, presentada el 19 de noviembre, 2008; 61/142.561, presentada el 5 de enero, 2009; y 61/167.381, presentada el 7 de abril, 2009; cuyas divulgaciones se incorporan por completo en la presente a modo de referencia.

INCORPORACIÓN A MODO DE REFERENCIA

Cualquiera de las solicitudes anteriores y todos los documentos citados en las mismas o durante su tramitación ("documentos citados en la solicitud") y todos los documentos citados o a los cuales se hace referencia en los documentos citados en la solicitud, y todos los documentos citados o a los cuales se hace referencia en la presente ("documentos citados en la presente") y todos los documentos citados o a los cuales se hace referencia en los documentos citados en la presente, junto con cualquier instrucción del proveedor, descripciones, especificaciones de producto y prospectos de producto para cualquiera de los productos mencionados en la presente o en cualquier documento incorporado a modo de referencia en la presente, se incorporan en la presente a modo de referencia, y se pueden emplear en la práctica de la invención. Se hace referencia a las Publicaciones de Patentes de los EE.UU. Nº: US 2005/0234119 de Soll et al.; US 2008/0003282 de Soll et al.; US 2008/0031902 de Lee et al.; y la Patente de los EE.UU. Nº: 7.531.186, del 12 de mayo, 2009, todas las cuales se incorporan por completo en la presente a modo de referencia.

La cita o identificación de cualquier documento en esta solicitud no constituye un reconocimiento que dicho documento constituya un tema de la técnica anterior para la presente invención.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona composiciones veterinarias que comprenden 1-

arilpirazoles, ya sea solos o en combinación con otros agentes activos, para erradicar ectoparásitos y/o endoparásitos; el uso de estas composiciones contra ectoparásitos y/o endoparásitos y métodos para prevenir o tratar infestaciones por parásitos de animales que comprenden administrar la composición de la invención al animal. También se proporcionan composiciones que comprenden una formamidina que exhibe una mayor estabilidad, y un conjunto de elementos para tratar o prevenir infestaciones por parásitos en animales, que comprende por lo menos un 1-arilpirazol y por lo menos una formamidina en un recipiente con dos compartimentos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los animales, tales como mamíferos y aves, a menudo son susceptibles a infestaciones/infecciones por parásitos. Estos parásitos pueden ser ectoparásitos, tales como insectos, y endoparásitos tales como filarias y otros gusanos. Los animales domesticados, tales como gatos y perros, a menudo están infestados con uno o más de los siguientes ectoparásitos:

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

Las pulgas constituyen un problema particular porque no sólo afectan adversamente la salud del animal o ser humano, sino que también causan un gran estrés psicológico. Más aún, las pulgas también son vectores de agentes patógenos en animales, tal como la tenia de perro (*Dipilidium caninum*), y seres humanos.

De manera similar, las garrapatas también son nocivas para la salud física y psicológica de animales o seres humanos. Sin embargo, el problema más serio asociado con las garrapatas es que son vectores de agentes patógenos, en humanos así como en

animales. Las principales enfermedades causadas por garrapatas incluyen borreliosis (enfermedad de Lyme causada por *Borrelia burgdorferi*), babesiosis (o piroplasmosis causada por *Babesia* spp.) y rickettsiosis (también conocida como fiebre manchada de las Rocallosas). Las garrapatas también liberan toxinas que causan inflamación o parálisis en el huésped. Ocasionalmente, estas toxinas son fatales para el huésped.

Más aún, los ácaros y los piojos son particularmente difíciles de combatir dado que hay muy pocas sustancias activas que actúan contra estos parásitos y requieren de tratamientos frecuentes.

Asimismo, los animales de granja también son susceptibles a infestaciones por parásitos.

Por ejemplo, el ganado es afectado por un gran número de parásitos. Un parásito que prevalece mucho entre los animales de granja es la garrapata perteneciente al género *Boophilus*, en especial *B. microplus* (garrapata del ganado), *B. decoloratus* y *B. anulatus*.

Las garrapatas, tal como *Boophilus microplus*, son particularmente difíciles de controlar porque viven en los pastos de los cuales se alimentan los animales de granja. A continuación, se enumeran otros parásitos importantes del ganado y de las ovejas:

- moscas causantes de miasis, tal como *Dermatobia hominis* (conocido como Berne en Brasil) y *Cochlyomyia hominivorax* (mosca coronida verde); moscas causantes de miasis en ovejas, tal como *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (conocido como ataque por moscardas en Australia, Nueva Zelanda y Sud África). Estas son moscas cuyas larvas constituyen el parásito en el animal;
- moscas propiamente dichas, es decir aquellas cuyos adultos constituyen el parásito, tal como *Haematobia irritans* (mosca de los cuernos);
- piojos tales como *Linognathus vitulorum*, etc.; y
- ácaros tales como *Sarcoptes scabiei* y *Psoroptes ovis*.

Los 1-arilpirazoles, como una clase de compuestos químicos, son bien conocidos en la técnica, y se ha encontrado que determinados compuestos de esta clase son potentemente activos contra un amplio rango de plagas y parásitos que son nocivos para animales y plantas. Por ejemplo, los derivados 1-arilpirazol son conocidos en la técnica para prevenir, tratar o controlar infestaciones por ectoparásitos en mamíferos, tales como

gatos, perros y ganado. Determinados 1-arilpirazoles y su uso contra plagas se describen en las publicaciones de Patentes de los EE.UU. N°: US 2005/0182048; US 2006/0135778; US 2008/0132487; US 2008/0031902; las Patentes de los EE.UU. 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; 6.413.542; 6.685.954; y 7.468.381. Véase también: EP 0 234 119, EP 0 295 117, EP 0 352 944, EP 0 500 209, EP 0 780 378, EP 0 846 686 y EP 0 948 485, todas las cuales se incorporan por completo en la presente a modo de referencia.

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 fipronilo, es particularmente eficaz contra plagas, incluyendo pulgas y garrapatas.

En US 2008/031902 se describen determinados compuestos de 1-arilpirazol que están sustituidos en la posición 5 del anillo pirazol con grupos alquilo o C₁-C₄ haloalquilo. Se encontró que estos compuestos también eran particularmente eficaces contra pulgas y garrapatas.

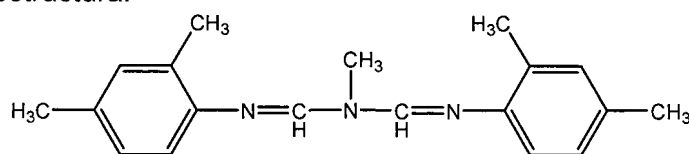
Estos compuestos se indican por su actividad contra un número elevado de parásitos, incluyendo insectos y ácaros en campos tan variados como la agricultura, salud pública y medicina veterinaria. La descripción general de estos documentos indica que estos compuestos activos pueden administrarse por diferentes rutas: las rutas oral, parenteral, percutánea y tópica. La administración tópica comprende, en particular, soluciones para la piel (para verter [*pour-on*] o puntual [*spot-on*]), rociadores, riegos, baños, duchas, chorros, polvos, grasas, champús, cremas, etc. Las soluciones para la piel de tipo *pour-on* pueden diseñarse para una administración percutánea.

A pesar de la eficacia de determinados compuestos arilpirazol con determinados parásitos, persiste la necesidad de nuevas formulaciones que comprenden 1-arilpirazoles en vehículos farmacéuticamente aceptables que exhiben una mayor eficacia contra

parásitos.

Otros compuestos que son conocidos en la técnica por prevenir, tratar o controlar infestaciones por endo 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 potentes agentes antihelmínticos y antiparasitarios contra un amplio rango de parásitos internos y externos. Los productos naturales de las avermectinas se divulgan en la Patente de los EE.UU. N°: 4.310.519 de Albers-Schonberg, et al., y los compuestos 22, 23-dihidro-avermectina se divulgan en Chabala et al., Patente de los EE.UU. N°: 4.199.569. Por una descripción general sobre las avermectinas, que incluye una descripción de sus usos en seres 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 los EE.UU. N°: 3.950.360.

Otra familia de parasiticidas son las formamidinas que incluyen, pero en un sentido no limitativo, amitraz (MITABAN®, Pfizer; POINT-GUARD®, Intervet; PREVENTIC®, Virbac; TAKTIC®, Intervet), clordimeform, cloromebuform, formetanato y formparanato. El amitraz es un acaracida/insecticida bien conocido de la familia de las formamidinas reconocido por su utilidad como agente miticida 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 compuestos de las formamidinas se distingue por un característico grupo $-N=CR-NR'$. El amitraz difiere de los demás miembros de la familia de las formamidinas en que hay dos de tales grupos en el compuesto. El amitraz presenta la siguiente estructura:



Un problema asociado con composiciones que comprenden compuestos formamidina, incluyendo amitraz, es la falta de estabilidad a largo plazo bajo determinadas condiciones. Por ejemplo, se ha demostrado que el amitraz se degrada en soluciones acuosas a determinados rangos de pH, 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. Algunas formas degradadas de amitraz han mostrado además eficacia pesticida, 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*) and Sense Organs of Fly Larvae (*Musca domestica*, *Calliphora erythrocephala*)", *Pesticide Biochemistry and Physiology* 23, 190-204 (1985).

Por ello, aunque los parasiticidas de formamidina, incluyendo el amitraz, tienen una utilidad considerable para tratar y prevenir infestaciones por parásitos, existen distintos problemas asociados con el uso de amitraz como un parasiticida en un producto farmacéutico veterinario comercial. Estos problemas incluyen: (1) estabilidad insuficiente a determinados valores de pH: aunque el amitraz es estable a valores de pH mayores, el amitraz tiende a hidrolizarse en el tiempo a los rangos de pH comúnmente asociados con el uso fisiológico (por ejemplo un pH de entre aproximadamente 5,0 y aproximadamente 6,0); (2) el amitraz no es eficaz para el control de pulgas; y (3) las composiciones que comprenden amitraz no proporcionarían una vida en estante suficiente en el largo plazo en las mezclas con algunos agentes antiparasitarios y determinados vehículos. Por ejemplo, las composiciones que contienen amitraz no tendrían suficiente estabilidad a largo plazo (vida en estante) en determinados sistemas de solventes que son óptimos para otros agentes antiparasitarios con los cuales se puede combinar.

Las soluciones potenciales a los problemas de estabilidad a menudo han dado como resultado soluciones con olores o reacciones adversas de larga duración que volvieron inadecuadas a estas soluciones para el uso farmacéutico o veterinario mensual. Se describe una composición que comprende un 1-aril-pirazol con un compuesto formamidina, por ejemplo fipronilo con amitraz, que exhibe una eficacia sinérgica contra ectoparásitos, en la Patente de los EE.UU. Nº: 7.531.186 de Boeckh et al.; sin embargo, determinadas formas de realización de la composición, donde se presenta un 1-arilpirazol y una formamidina juntos en determinados vehículos, no tendrían una vida en estante suficientemente prolongada. Una posible razón de una vida en estante a largo plazo

insuficiente es que el fipronilo es estable a una pH de entre aproximadamente 5,0 y aproximadamente 6,0, en tanto el amitraz se degradará a este rango de pH. Por consiguiente, persiste la necesidad en la técnica de formulaciones, métodos de almacenamiento y métodos de administración que proporcionen 1-arilpirazoles y formamidinas en una formulación sinérgicamente activa para el tratamiento de una infestación por parásitos. También existe la necesidad en la técnica de proveer composiciones que comprenden amitraz que proporcionen una mayor estabilidad con otros agentes activos, incluyendo 1-arilpirazoles, y una disipación mejorada del olor.

La cita o identificación de cualquier documento en esta solicitud no constituye un reconocimiento que dicho documento constituya un tema de la técnica anterior para la presente invención.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

La presente invención proporciona composiciones y formulaciones que comprenden un compuesto 1-arilpirazol o un compuesto 1-arilpirazol en combinación con un compuesto de formamidina, formulaciones y usos o usos veterinarios de las mismas para el tratamiento o la profilaxis de infestaciones por parásitos de animales (ya sea salvajes o domesticados), incluyendo ganado en pie y animales de compañía tales como gatos, perros, caballos, pollos, ovejas, cabras, cerdos, pavos y ganado, con el objeto de librar a estos huéspedes de los parásitos que comúnmente se encuentran en dichos animales.

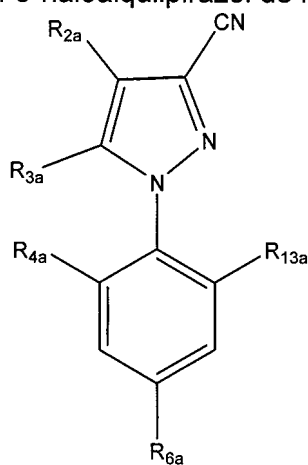
La invención también proporciona métodos para el tratamiento o la prevención de infestaciones por parásitos en animales, que comprende administrarle una cantidad eficaz de una composición que comprende por lo menos un 1-arilpirazol o un 1-arilpirazol en combinación con por lo menos un compuesto de formamidina al animal.

Sorprendentemente, se ha encontrado que las composiciones y formulaciones de la invención que se describen en la presente exhiben una estabilidad superior y una eficacia sinérgica contra parásitos perjudiciales sobre una duración prolongada en comparación con las composiciones conocidas en la técnica. En particular, la presente invención ha superado sorprendentemente los problemas asociados con la inestabilidad de una formamidina en solución y los problemas asociados con la inestabilidad de una solución

que comprende un 1-arilpirazol y una formamidina.

Las composiciones o formulaciones de la invención incluyen formulaciones de *spot-on*, de *pour-on* o en aerosol y pueden incluir un ectoparasitocida adicional, tal como un regulador del crecimiento en insectos (IGR), un derivado de avermectina o milbemicina, un acaricida, un insecticida piretroide o un antihelmíntico, tal como benzimidazoles o imidazotiazoles.

Un aspecto de la invención proporciona composiciones que comprenden al menos un compuesto 1-aril-5-alquilo o 1-aril-5-haloalquilpirazol de la fórmula (IA)



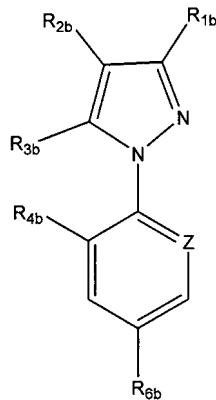
(IA)

en donde las variables R_{2a} , R_{3a} , R_{4a} , R_{6a} y R_{13a} son como se definen más adelante, en combinación con un vehículo aceptable para uso veterinario y, opcionalmente, con por lo menos un inhibidor de la cristalización.

Otro objeto de la invención comprende proveer una composición para el tratamiento y la prevención de una infestación por parásitos en un animal, que comprende por lo menos un compuesto 1-arilpirazol en un primer vehículo aceptable para uso veterinario, por lo menos un compuesto de formamidina en un segundo vehículo aceptable para uso veterinario y, opcionalmente, por lo menos un inhibidor de la cristalización; en donde el compuesto 1-arilpirazol y el primer vehículo aceptable para uso veterinario están aislados y no están en comunicación fluida con el o los compuestos de formamidina y el segundo vehículo aceptable para uso veterinario.

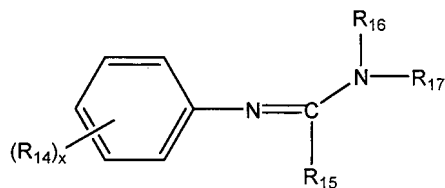
En algunas formas de realización, los compuestos de 1-arilpirazol tienen la Fórmula (IB) que se muestra a continuación, donde las variables R_{2b} , R_{3b} , R_{4b} , R_{6b} y Z se describen

más adelante.



(IB)

En otras formas de realización, los compuestos de formamidina en las composiciones de la invención son de la Fórmula (II) que se muestra a continuación, donde las variables R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} y x se describen más adelante.



(II)

En algunas formas de realización, la invención proporciona composiciones y métodos que comprenden por lo menos un compuesto 1-arilpirazol en un primer vehículo aceptable para uso veterinario y por lo menos un compuesto de formamidina en un segundo vehículo aceptable para uso veterinario, donde los compuestos y el vehículo aceptables para uso veterinarios se guardan y administran en recipientes con dos compartimentos. Los métodos y las composiciones permiten obtener composiciones sinérgicas estables que comprenden compuestos de 1-arilpirazol y compuestos de formamidina que tienen una actividad superior contra parásitos. En formas de realización preferidas, el compuesto 1-arilpirazol es fipronilo y el compuesto de formamidina es amitraz. En algunas formas de realización, el o los compuestos 1-arilpirazol y el correspondiente vehículo se administran simultáneamente con el o los compuestos de formamidina en un segundo vehículo.

También se proveen composiciones estables de formamidina en determinados vehículos.

En algunas formas de realización, los vehículos incluyen solventes con constantes

dieléctricas de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 30, que son aceptables para uso farmacéutico y/o veterinario. En otras formas de realización, los vehículos incluyen solventes apróticos o solventes apróticos polares. En aún otras formas de realización, el vehículo incluye solventes apróticos o solventes apróticos polares con constantes dieléctricas de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 30. En algunas formas de realización, las composiciones de formamidina que comprenden una mezcla de por lo menos dos solventes con constantes dieléctricas de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 30 exhiben sorprendentemente una mejor disipación del olor en comparación con las composiciones de la técnica anterior.

La invención también proporciona un conjunto de elementos para el tratamiento o la prevención de una infestación por parásitos en un animal, que comprende por lo menos un compuesto 1-arilpirazol en un primer vehículo aceptable para uso veterinario, por lo menos un compuesto de formamidina en un segundo vehículo aceptable para uso veterinario y un recipiente de múltiples compartimentos; en donde dichos uno o más compuestos 1-arilpirazol en el primer vehículo aceptable para uso veterinario se encuentra en un primer compartimento del recipiente de múltiples compartimentos y dichos uno o más compuestos de formamidina y el segundo vehículo aceptable para uso veterinario se encuentran en un segundo compartimento del recipiente de múltiples compartimentos.

Por consiguiente, un objeto de la invención es que no abarca en la misma ningún producto conocido previamente, ni un proceso para elaborar el producto o un método de uso del producto, de modo tal que los Solicitantes se reservan el derecho y por la presente excluyen cualquier producto, proceso o método conocido previamente. Se hace notar además que la invención no pretende abarcar dentro del alcance de la misma ningún producto, proceso o elaboración del producto o método de uso del producto, que no cumpla con la descripción escrita y los requerimientos de habilitación de USPTO (35 U.S.C. §112, primer párrafo) o EPO (Artículo 83 de EPC), de modo tal que los Solicitantes se reservan el derecho y por la presente excluyen cualquier producto conocido previamente, un proceso de elaboración de dicho producto o método de uso del producto .

Estas y otras formas de realización se divulgan o resultan evidentes y están comprendidas en la siguiente Descripción detallada.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Fig. 1 es una vista lateral de una forma de realización de un recipiente.

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

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

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

La Fig. 5 es una vista desde arriba de una forma de realización de un recipiente.

La Fig. 6 es una vista desde arriba de una forma de realización de un recipiente.

La Fig. 7 es una vista desde arriba de una forma de realización de una tira de 3 recipientes.

Fig. 8 es una vista desde arriba de una vista 3CAD de una forma de realización de un recipiente pequeño individual.

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

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

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

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención proporciona composiciones y formulaciones novedosas e inventivas que comprenden por lo menos un compuesto 1-arilpirazol solo o en combinación con uno o más compuestos de formamidina y un vehículo o diluyente aceptable para uso veterinario. También se proveen métodos y usos para el tratamiento o la profilaxis de infecciones parasitarias e infestaciones de animales, que comprende administrarle una cantidad eficaz de una composición de la invención al animal. Sorprendentemente, se ha encontrado que las composiciones y formulaciones de la

invención que se describen en la presente que comprenden un compuesto 1-arilpirazol solo o en combinación con un compuesto de formamidina exhiben una estabilidad y eficacia superiores, incluyendo una eficacia sinérgica en algunas formas de realización, contra parásitos perjudiciales. 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 insuficiente vida en estante de una composición que comprende un 1-arilpirazol y una formamidina en determinados vehículos.

La invención incluye por lo menos las siguientes características:

- (a) En una forma de realización, la invención proporciona composiciones novedosas que comprenden por lo menos un 1-arilpirazol de la fórmula (I), o sales aceptables para uso veterinario del mismo, junto con un vehículo o diluyente aceptable para uso veterinario, que exhiben una actividad superior contra parásitos de animales y una mayor estabilidad;
- (b) composiciones veterinarias que comprenden por lo menos una formamidina de la fórmula (II), o sales aceptables para uso veterinario de la misma, junto con un vehículo o diluyente aceptable para uso veterinario, que exhiba una mayor estabilidad;
- (c) una composición veterinaria que comprende por lo menos un 1-arilpirazol de la fórmula (I) y una formamidina de la fórmula (II), o sales aceptables para uso veterinario de los mismos, junto con uno o más vehículos o diluyentes aceptables para uso veterinario, que exhiban una eficacia sinérgica contra parásitos de animales y una mayor estabilidad;
- (d) métodos para el tratamiento o la prevención de infestaciones por parásitos en un animal que comprenden la administración una cantidad eficaz de una composición que comprende por lo menos un 1-arilpirazol de la fórmula (I), o sales aceptables para uso veterinario del mismo, al animal en un vehículo o diluyente aceptable para uso veterinario;
- (e) métodos para el tratamiento o la prevención de infestaciones por parásitos en animales que comprenden la administración de una cantidad eficaz de una composición que comprende por lo menos una formamidina de la fórmula (II), o sales aceptables para uso veterinario de la misma, en un vehículo o diluyente aceptable para uso veterinario, en donde la formamidina exhibe una estabilidad superior en solución;

(f) métodos para el tratamiento o la prevención de infestaciones por parásitos en animales que comprenden la administración de una cantidad eficaz de por lo menos un 1-arilpirazol de la fórmula (I) y por lo menos una formamidina de la fórmula (II), o sales aceptables para uso veterinario de los mismos, junto con vehículos o diluyentes aceptables para uso veterinario, en donde los compuestos de 1-arilpirazol y de formamidina se administran en vehículos separados;

(g) métodos para el tratamiento o la prevención de infestaciones por parásitos en animales que comprenden la administración de una cantidad eficaz de por lo menos un 1-arilpirazol de la fórmula (I) y por lo menos una formamidina de la fórmula (II), o sales aceptables para uso veterinario de los mismos, junto con vehículos o diluyentes aceptables para uso veterinario, en donde los compuestos de 1-arilpirazol y de formamidina se administran simultáneamente;

(h) métodos para el tratamiento o la prevención de infestaciones por parásitos en animales que comprenden la administración de una cantidad eficaz de por lo menos un 1-arilpirazol de la fórmula (I) y por lo menos una formamidina de la fórmula (II), o sales aceptables para uso veterinario de los mismos, junto con vehículos o diluyentes aceptables para uso veterinario, en donde dichos uno o más 1-arilpirazoles y formamidinas se administran simultáneamente y dichos uno o más 1-arilpirazoles y formamidinas se encuentran en vehículos separados;

(i) métodos para el tratamiento o la prevención de infestaciones por parásitos en animales que comprenden la administración de una cantidad eficaz de por lo menos un 1-arilpirazol de la fórmula (I) y por lo menos una formamidina de la fórmula (II), o sales aceptables para uso veterinario de los mismos, junto con vehículos o diluyentes aceptables para uso veterinario, en donde dichos uno o más 1-arilpirazoles y formamidinas se administran simultáneamente usando un recipiente con dos compartimentos que contiene al 1-arilpirazol y a la formamidina en vehículos separados; y

(j) un recipiente con dos compartimentos para guardar y administrar las composiciones de la invención, en donde dicho recipiente comprende un primer compartimento definido por una pared frontal y una pared divisoria, y un segundo compartimento definido por una

pared posterior y una pared divisoria.

En esta divulgación y en las reivindicaciones, los términos tales como “comprende”, “que comprende”, “que contiene” y “que tiene” y semejantes pueden tener el significado que se les adjudica según la Ley de Patentes de los EE.UU. y pueden significar “incluye”, “incluyendo” y semejantes; “que consiste esencialmente de” o “consiste esencialmente” tiene asimismo el significado que se le adjudica en la Ley de Patentes de los EE.UU. y el término es abierto, permitiendo la presencia de más de los indicado, en tanto las características básicas o novedosas de lo indicado no cambian debido a la presencia de más de lo indicado, pero excluye formas de forma de realización de la técnica anterior.

También se hace notar que en esta divulgación y en las reivindicaciones y/o en los párrafos, los compuestos de la invención pretenden incluir todos los estereoisómeros y formas cristalinas (que incluyen formas hidratadas, formas polimórficas y formas amorfas con hasta un 15% en peso de la estructura cristalina) de los mismos.

Definiciones

Los términos usados en la presente tendrán el significado que habitualmente tienen en la técnica a menos que se especifique de otra manera. Las porciones orgánicas mencionadas en las definiciones anteriores de las variables de la fórmula (I) o (II) son – como el término halógeno – formas colectivas para listados individuales de los miembros individuales del grupo. El prefijo C_n-C_m indica en cada caso la cantidad posible de átomos de carbono en el grupo.

El término “animal” se usa en la presente para incluir a todos los mamíferos, aves y peces, y también incluye a todos los animales vertebrados, incluyendo seres humanos.

Los animales incluyen, pero en un sentido no limitativo, humanos, gatos, perros, ganado, pollos, vacas, ciervos, cabras, caballos, llamas, cerdos, ovejas y yaks. También incluye un animal individual en todas las etapas del desarrollo, incluyendo las etapas embrionaria y fetal.

El término “alquilo” se refiere a hidrocarburos primarios, secundarios o terciarios lineales, ramificados, cíclicos, saturados, que incluyen los que tienen entre 1 y 20 átomos. En algunas formas de realización, los grupos alquilo incluirán grupos alquilo de C₁-C₁₂, C₁-

C₁₀, C₁-C₈, C₁-C₆ o C₁-C₄. Los ejemplos de C₁-C₁₀ alquilo incluyen, pero en un sentido no limitativo, 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 e isómeros de los mismos. C₁-C₄-alquilo significa, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

Los grupos de alquilo cíclico, comprendidos en los alquilos, se pueden denominar "cicloalquilo" e incluyen los que tienen entre 3 y 10 átomos de carbono con anillos simples o múltiples condensados. En algunas formas de realización, los grupos cicloalquilo incluyen grupos alquilo cíclicos C₄-C₇ o C₃-C₄. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplos no limitativos, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y semejantes.

Los grupos alquilo y cicloalquilo que se describen en la presente pueden estar sustituidos, o no, con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste de alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, acilo, aciloxi, amino, alquil- o dialquilamino, amido, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, azido, tiol, imino, ácido sulfónico, sulfato, sulfonilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfamonilo, éster, fosfonilo, fosfinilo, fosfoilo, fosfina, tioéster, tioéter, haluro ácido, anhídrido, oxima, hidrazina, 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 no protegidos, o protegidos según necesidad, como es de conocimiento por los especialistas en la técnica, por ejemplo, como se describe en Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley y Sons, Tercera Edición, 1999, incorporada en la presente a modo de referencia.

El término alquenilo se refiere a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. En algunas formas de realización, los grupos alquenilo pueden incluir grupos alquenilo C₂-C₂₀. En otras formas de realización, un

alquenilo incluye grupos alquenilo de C_2-C_{12} , C_2-C_{10} , C_2-C_8 , C_2-C_6 o C_2-C_4 . En una forma de realización de alquenilo, la cantidad de dobles enlaces es de 1-3, en otra forma de realización de alquenilo, la cantidad de dobles enlaces es de uno o dos. También se contemplan otros rangos de dobles enlaces carbono-carbono y de cantidades de carbonos dependiendo de la ubicación de la porción alquenilo sobre la molécula. Los grupos " C_2-C_{10} -alquenilo" pueden incluir más de un doble enlace en la cadena. Los ejemplos incluyen, pero en un sentido no limitativo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-etenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo; 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo y 1-etil-2-metil-2-propenilo.

Un "cicloalquenilo" se refiere a grupos alquenilo cíclicos monovalentes de entre 4 y 10 átomos de carbono, preferentemente entre 5 y 8 átomos de carbono, que tienen uno o múltiples anillos condensados, donde dichos anillos condensados pueden ser, o no, cicloalquenilo siempre que el punto de unión sea con un átomo del anillo cicloalquenilo. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, a modo de ejemplo, ciclopenten-4-ilo, cicloocten-5-ilo y semejantes. Los grupos alquenilo y cicloalquenilo pueden estar

sustituídos, o no, con uno o más de los sustituyentes que se describieron previamente para el grupo alquilo.

“Alquinilo” se refiere a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. En una forma de realización de alquinilo, la cantidad de enlaces triples es de 1-3; en otra forma de realización de alquinilo, la cantidad de enlaces triples es de uno o dos. En algunas formas de realización, los grupos alquinilo incluyen grupos alquinilo de C₂-C₂₀. En otras formas de realización, los grupos alquinilo pueden incluir grupos alquinilo de C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ o C₂-C₄. También se contemplan otros rangos de triples enlaces carbono-carbono y de cantidades de carbonos dependiendo de la ubicación de la porción alquinilo sobre la molécula. Por ejemplo, el término “C₂-C₁₀-alquinilo” según se usa en la presente se refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene entre 2 y 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace, tal como etinilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, n-but-1-in-1-ilo, n-but-1-in-3-ilo, n-but-1-in-4-ilo, n-but-2-in-1-ilo, n-pent-1-in-1-ilo, n-pent-1-in-3-ilo, n-pent-1-in-4-ilo, n-pent-1-in-5-ilo, n-pent-2-in-1-ilo, n-pent-2-in-4-ilo, n-pent-2-in-5-ilo, 3-metilbut-1-in-3-ilo, 3-metilbut-1-in-4-ilo, n-hex-1-in-1-ilo, n-hex-1-in-3-ilo, n-hex-1-in-4-ilo, n-hex-1-in-5-ilo, n-hex-1-in-6-ilo, n-hex-2-in-1-ilo, n-hex-2-in-4-ilo, n-hex-2-in-5-ilo, n-hex-2-in-6-ilo, n-hex-3-in-1-ilo, n-hex-3-in-2-ilo, 3-metilpent-1-in-1-ilo, 3-metilpent-1-in-3-ilo, 3-metilpent-1-in-4-ilo, 3-metilpent-1-in-5-ilo, 4-metilpent-1-in-1-ilo, 4-metilpent-2-in-4-ilo o 4-metilpent-2-in-5-ilo y semejantes.

El término “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo, definido en la presente, que está sustituido por uno o más átomos de halógeno. Por ejemplo, un C₁-C₄-haloalquilo incluye, pero en un sentido no limitativo, clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo y semejantes.

El término “fluoroalquilo”, según se usa en la presente, se refiere a un alquilo en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno son reemplazados por átomos de flúor, por

ejemplo difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo o pentafluoroetilo.

El término "haloalquenilo" se refiere a un grupo alquenilo, definido en la presente, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno.

El término "haloalquinilo" se refiere a un grupo alquinilo, definido en la presente, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno.

"Alcoxi" se refiere alquil-O-, en donde el alquilo es como se definió previamente. De manera similar, los términos "alqueniloxi", "alquiniloxi", "haloalcoxi", "haloalqueniloxi", "haloalquiniloxi", "cicloalcoxi", "cicloalqueniloxi", "halocicloalcoxi" y "halocicloalqueniloxi" se refieren a los grupos alquenil-O-, alquinil-O-, haloalquil-O-, haloalquenil-O-, haloalquinil-O-, cicloalquil-O-, cicloalquenil-O-, halocicloalquil-O- y halocicloalquenil-O-, respectivamente, en donde alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, halocicloalquilo y halocicloalquenilo son como se definieron previamente.

Los ejemplos de C₁-C₆-alcoxi incluyen, pero en un sentido no limitativo, metoxi, etoxi, C₂H₅-CH₂O-, (CH₃)₂CHO-, n-butoxi, C₂H₅-CH(CH₃)O-, (CH₃)₂CH-CH₂O-, (CH₃)₃CO-, n-pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2,2-dimetil-propoxi, 1-etilpropoxi, n-hexoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi, 1-etil-2-metilpropoxi y semejantes.

"Ariilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático monovalente de entre 6 y 14 átomos de carbono que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados. En algunas formas de realización, los grupos ariilo incluyen grupos ariilo de C₆-C₁₀. Los grupos ariilo incluyen, pero en un sentido no limitativo, fenilo, bifenilo, naftilo, tetrahidronaphtilo, fenilciclopropilo e indanilo. Los grupos ariilo pueden estar sustituidos, o no, con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, haloalcoxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, halocicloalcoxi,

halocicloalquenilo, alquiltio, haloalquiltio, ariltio, cicloalquiltio, halocicloalquiltio, alquilsulfinilo, alquenilsulfinilo, alquinilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, haloalquenilsulfinilo, haloalquinilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, alquinilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, haloalquenilsulfonilo, haloalquinilsulfonilo, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alquilamino, alquenilamino, alquinilamino, di(alquil)amino, di(alquenil)-amino, di(alquinil)amino o SF_5 .

El término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo que está unido al compuesto principal a través de un puente de alquileo de dos radicales, $(-\text{CH}_2-)_n$, donde n es 1-12 y donde "arilo" es como se definió previamente.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monovalente de entre 1 y 15 átomos de carbono, preferentemente entre 1 y 10 átomos de carbono, que contiene uno o más heteroátomos de oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo, preferentemente entre 1 y 4 heteroátomos o entre 1 y 3 heteroátomos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados opcionalmente. Dichos grupos heteroarilo pueden ser de un solo anillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados siempre que el punto de unión sea a través de un átomo del 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 sustituidos, o no, con uno o más grupos como se describió previamente para arilo.

"Heterocíclico", "heterocíclico" o "heterociclo" se refieren a grupos cíclicos completamente saturados o insaturados, por ejemplo, un sistema de anillos monocíclico de 3 a 7 miembros o monocíclico de 4 a 7 miembros; bicíclico de 7 a 11 miembros, o tricíclico de 10 a 15 miembros, que contienen uno o más heteroátomos de oxígeno, azufre o nitrógeno en el anillo, preferentemente entre 1 y 4 o entre 1 y 3 heteroátomos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico se puede unir a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillos y puede estar sustituido, o no, con uno o más grupos, como se describió previamente para los grupos

arilo.

Los ejemplos de grupos heterocíclicos monocíclicos incluyen, pero en un sentido no limitativo, pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahydrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinilo sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotienilo, triazolilo, triazinilo y semejantes.

Los ejemplos de grupos heterocíclicos bicíclicos incluyen, pero en un sentido no limitativo, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopirranilo, indolizinilo, benzofurilo, cromonilo, coumarinilo, benzopirranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolpiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo] o furo[2,3-b]piridinilo), dihydroisoindolilo, dihydroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), tetrahydroquinolinilo y semejantes.

Los ejemplos de grupos heterocíclicos tricíclicos incluyen carbazolilo, benzidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y semejantes.

Alcoxicarbonilo se refiere a $-C(=O)-O$ -alquilo, en donde alcoxi es como se definió previamente;

Halógeno significa átomos de flúor, cloro, bromo y iodo. La denominación de "halo" (por ejemplo, como se ilustra con el término haloalquilo) se refiere a todos los grados de sustituciones, desde una sustitución individual hasta una sustitución perhalo (por ejemplo, ilustrado con metilo como clorometilo ($-CH_2Cl$), diclorometilo ($-CHCl_2$), triclorometilo ($-CCl_3$));

Estereoisómeros y formas polimórficas

Aquellos versados en la técnica apreciarán que los compuestos comprendidos en las composiciones de la invención pueden existir y se pueden aislar como formas ópticamente activas y racémicas. Los compuestos con uno o más centros quirales,

incluyendo los que se encuentran sobre un átomo de azufre, pueden estar presentes como enantiómeros únicos o diastereómeros o como mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, en la técnica se sabe bien que los compuestos sulfóxido pueden ser ópticamente activos y pueden existir como enantiómeros únicos o como mezclas racémicas. Además, los compuestos comprendidos en las composiciones de la invención pueden incluir uno o más centros quirales, lo que da como resultado una cantidad teórica de isómeros ópticamente activos. Si los compuestos comprendidos en las composiciones de la invención incluyen n centros quirales, los compuestos pueden comprender hasta 2^n isómeros ópticos. La presente invención abarca a los enantiómeros o diastereómeros específico de cada compuesto así como a las mezclas de diferentes enantiómeros y/o diastereómeros de los compuestos de la invención que poseen las propiedades útiles que se describen aquí. Las formas ópticamente activas se pueden preparar, por ejemplo, por resolución de las formas racémicas por técnicas de cristalización selectiva, por síntesis a partir de precursores ópticamente activos, por síntesis quiral, por separación cromatográfica usando una fase quiral estacionaria o por resolución enzimática.

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

Además, los compuestos comprendidos en las composiciones de la invención pueden existir como hidratos o solvatos, donde hay una cierta cantidad estequiométrica de agua o un solvente asociada con las moléculas en la forma cristalina. Los hidratos y solvatos de los compuestos con la fórmula (I) o (II) también son el sujeto de la invención.

Sales

Dentro del alcance de la invención también se contemplan las sales ácidas o básicas, donde sea válido, de los compuestos de la invención que se proveen aquí.

El término "ácido" contempla a todos los ácidos inorgánicos u orgánicos

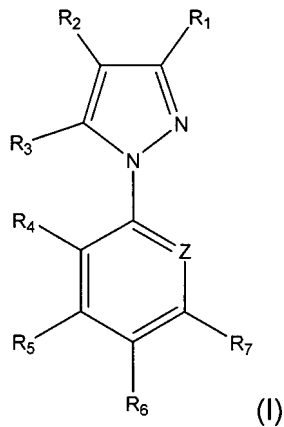
farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos incluyen a los ácidos minerales tales como ácidos halogenhídricos tales como ácido bromhídrico y ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico. Los ácidos orgánicos incluyen a todos los ácidos carboxílicos alifáticos, alicíclicos y aromáticos, ácidos dicarboxílicos, ácidos tricarboxílicos y ácidos grasos farmacéuticamente aceptables. En una forma de realización de los ácidos, los ácidos son ácidos carboxílicos alifáticos C₁-C₂₀ de cadena lineal o ramificada, saturados o insaturados, que opcionalmente están sustituidos con halógeno o con grupos hidroxilo, o ácidos carboxílicos aromáticos C₆-C₁₂. Los ejemplos de dichos ácidos son ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido isopropiónico, ácido valérico, α -hidroxi ácidos tales como ácido glicólico y ácido láctico, ácido cloroacético, ácido benzoico, ácido metansulfónico, y ácido salicílico. Los ejemplos de ácidos dicarboxílicos incluyen ácido oxálico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, y ácido maleico. Un ejemplo de un ácido tricarboxílico es el ácido cítrico. Los ácidos grasos incluyen a todos los farmacéutica o aceptable para uso veterinario ácidos carboxílicos alifáticos o aromáticos saturados o insaturados con entre 4 y 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 fenilesteárico. Otros ácidos incluyen ácido glucónico, ácido glucoheptónico y ácido lactobiónico.

El término "base" contempla a todas las bases inorgánicas u orgánicas farmacéutica o aceptables para uso veterinario, que incluyen hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metal alcalino o metales alcalinotérreos. Las sales que se forman con dichas bases incluyen, por ejemplo, las sales de metal alcalino y metal alcalinotérreo, que incluyen, pero de manera no taxativa, a las sales de litio, sodio, potasio, magnesio o calcio. Las sales que se forman con bases orgánicas incluyen las sales comunes de aminas de hidrocarburos y heterocíclicas, que incluyen, por ejemplo, sales de amonio (NH₄⁺), sales de alquil- y dialquilamonio, y sales de aminas cíclicas tales como las sales de morfolina y piperidina.

Un primer aspecto de la invención proporciona una formulación con mayor estabilidad y/o

eficacia para tratar o prevenir la infestación de un animal con ectoparásitos y/o endoparásitos que comprende:

(a) un compuesto 1-arilpirazol con la fórmula (I), o una sal del mismo aceptable para uso veterinario:



donde:

R_1 es hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, R_3 , R_8 , formilo, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-C(=NOH)NH_2$, $-C(=NNH_2)$, o $-C(S)NH_2$;

R_2 es R_8 , halógeno, ciano, nitro, $-SCN$, 4-5-dicianoimidazol-2-ilo, o $-S(O)_mR_{11}$;

R_3 es alquilo, haloalquilo, OH, o NR_9R_{10} ;

R_4 , R_5 y R_7 son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, ciano o nitro;

R_6 es halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, nitro, $-C(O)R_{12}$, $-S(O)_nR_{12}$ o SF_5 ;

Z es un átomo de nitrógeno o $C-R_{13}$;

R_8 es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R_9 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo o alcoxi;

R_{10} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, o $-C(O)R_8$;

donde dichos grupos alquilo, haloalquilo, alcoxi, o $-C(O)R_8$ opcionalmente están sustituidos con alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, arilo, o heteroarilo; donde dichos grupos arilo o heteroarilo opcionalmente están sustituidos con uno o más grupos que se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, halógeno, $C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_9R_9$, $-C(S)NH_2$, o $-S(O)_mR_{11}$

R_{11} es alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo o

cicloalquilo;

R₁₂ es alquilo o haloalquilo;

R₁₃ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi;

m es 0, 1 ó 2; y

n es 0, 1 ó 2; o

una sal de los mismos;

(b) un vehículo farmacéutica o aceptable para uso veterinario; y

(c) opcionalmente, un inhibidor de cristalización.

Los compuestos con la fórmula (I) y los métodos para preparar dichos compuestos se describen, por ejemplo, en las Patentes de los EE.UU. Nos. 6.096.329; 6.395.765; 6.685.954; 6.867.229; EP 0 205 117 y WO 87/03781, todas las cuales se incorporan aquí a modo de referencia en su totalidad.

Un segundo aspecto de la invención consiste en proveer formulaciones que comprenden compuestos 1-arilpirazol que muestran eficacia y/o estabilidad mejoradas.

Sorprendentemente, se ha descubierto que las formulaciones *spot-on*, *pour-on* o *spray-on* de compuestos 1-arilpirazol en ciertos vehículos muestran estabilidad y/o eficacia mejoradas contra ectoparásitos y/o endoparásitos en comparación con las formulaciones de 1-arilpirazoles del arte anterior.

En una forma de realización, el vehículo farmacéutica o aceptable para uso veterinario comprende acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, etanol, isopropanol, adipato de diisobutilo, adipato de diisopropilo (también conocido como CERAPHIL 230), butil diglicol, dipropilenglicol n-butil éter, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter, dipropilenglicol monometil éter, líquido polioxietilenglicoles, propilenglicol monometil éter, propilenglicol monoetil éter, 2-pirrolidona incluyendo N-metilpirrolidona, dietilenglicol monoetil éter, triacetina, acetato de butilo, acetato de octilo, carbonato de propileno, carbonato de butileno, dimetil sulfóxido, amidas, que incluyen dimetilformamida y dimetilacetamida, o cualquier combinación de las mismas.

En una forma de realización preferida de la invención, el vehículo farmacéutica o aceptable para uso veterinario de la formulación incluye alcoholes C₁-C₁₀ o ésteres de los

mismos (incluyendo acetatos, como por ejemplo acetato de etilo, acetato de butilo etcétera), ácidos grasos saturados C_{10} - C_{18} o ésteres de los mismos, C_{10} - C_{18} ácidos grasos monoinsaturados 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, glicol éteres, ésteres de glicol o carbonatos de glicol, polietilenglicoles de diversos grados (PEGs) o monoésteres, diéteres, monoésteres o diésteres de los mismos (por ejemplo dietilenglicol monoetil éter), o mezclas de los mismos.

En otra forma de realización de la invención, el vehículo puede incluir adipato de diisopropilo, dipropilenglicol monometil éter, propilenglicol monometil éter, 2-pirrolidona incluyendo N-metilpirrolidona, dietilenglicol monoetil éter, triacetina, acetato de butilo, acetato de octilo, carbonato de propileno, ácido oleico, o una mezcla de por lo menos dos de dichos solventes.

En aún otra forma de realización de la invención, el vehículo puede incluir triacetina o dietilenglicol monoetil éter.

Un aspecto adicional de la invención consiste en proveer formulaciones con una eficacia mejorada contra los ectoparásitos, como por ejemplo pulgas, garrapatas, ácaros, mosquitos, moscas y piojos. La invención también puede ser efectiva contra endoparásitos, cestodos, nematodos, como por ejemplo filarias, y áscaris del tracto digestivo de animales y humanos.

En otra forma de realización de la invención, el vehículo farmacéutica o aceptable para uso veterinario es un solvente orgánico de los que se utilizan comúnmente en la técnica de la formulación. Dichos solventes orgánicos se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington Pharmaceutical Sciences, 16ª Edición (1986). Dichos solventes incluyen, por ejemplo, acetona, acetato de etilo, metanol, etanol, isopropanol, dimetilformamida, diclorometano o dietilenglicol monoetil éter (TRANSCUTOL), adipato de diisobutilo, adipato de diisopropilo (CERAPHIL 230), butil diglicol, dipropilenglicol n-butil éter, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter, dipropilenglicol monometil éter, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol monometil éter, propilenglicol monoetil éter, 2-

pirrolidona incluyendo N-metilpirrolidona, dietilenglicol monoetil éter, 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. Dichos solventes se pueden suplementar con diversos excipientes de acuerdo con la naturaleza de las fases deseadas, como por ejemplo triglicérido caprílico/cáprico C₈-C₁₀ (ESTASAN o MIGLIOL 812), ácido oleico o propilenglicol.

En una forma de realización, la invención proporciona una formulación que comprende un 1-arilpirazol con la fórmula (I) donde R₁ es ciano, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₉R₁₀, -C(=NOH)NH₂, -C(=NNH₂), o -C(S)NH₂, y todas las otras variables son según se definieron anteriormente.

En otra forma de realización, la invención proporciona una formulación que comprende un 1-arilpirazol con la fórmula (I) donde R₃ es alquilo o haloalquilo.

En una forma de realización, la invención proporciona una formulación que comprende un 1-arilpirazol con la fórmula (I) donde:

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.

En otra forma de realización, la invención proporciona una formulación que comprende un 1-arilpirazol con la fórmula (I) donde:

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.

En aún otra forma de realización, la invención proporciona una formulación que comprende un 1-arilpirazol con la fórmula (I) donde:

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.

En otra forma de realización, la invención proporciona una formulación que comprende un

1-arilpirazol con la fórmula (I) donde:

R₁ es ciano;

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

R₃ es alquilo o haloalquilo C₁-C₄;

R₆ es halógeno, haloalquilo o SF₅; y

Z es C-R₁₃.

En una forma de realización, la invención proporciona una formulación que comprende un

1-arilpirazol con la fórmula (I) donde:

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 C-R₁₃; y

R₁₃ es halógeno o haloalquilo C₁-C₄.

En otra forma de realización de la formulación, se provee un 1-arilpirazol con la fórmula (I) donde:

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 C-R₁₃;

R₁₁ es -CF₃, -CClF₂, o CFCl₂; y

R₁₃ es halógeno.

En aún otra forma de realización, la invención proporciona una formulación que comprende un 1-arilpirazol con la fórmula (I) donde:

R₁ es ciano;

R_2 es $-S(O)_m R_{11}$;

R_3 es metilo o etilo;

R_4 es cloro o flúor;

R_5 y R_7 son hidrógeno;

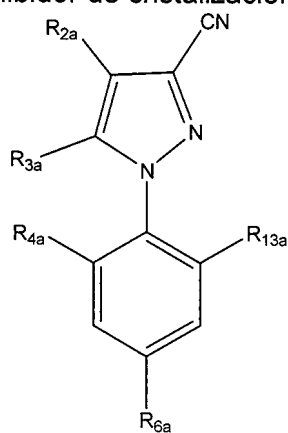
R_6 es $-CF_3$;

Z es $C-R_{13}$;

R_{11} es $-CFCl_2$; y

R_{13} es cloro o flúor.

En otra forma de realización, la invención proporciona una formulación que comprende un 1-aril-alquilo o 5-haloalquilpirazol con la fórmula (I) que tiene la estructura con la fórmula (IA) que se da a continuación, en combinación con un vehículo aceptable para uso veterinario y opcionalmente un inhibidor de cristalización:



(IA)

o una sal del mismo, donde:

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

R_{3a} es metilo, etilo o haloalquilo C_1-C_4 ;

R_{4a} es halógeno;

R_{6a} es alquilo o haloalquilo C_1-C_4 ;

R_{13a} es halógeno;

R_{11a} es haloalquilo C_1-C_4 ; y

m es 0, 1 ó 2.

Los compuestos con la fórmula (IA) así como los procesos para la preparación de dichos compuestos se describen en US 2008/0031902 A1 de Lee et al., que se incorpora aquí a

modo de referencia en su totalidad.

En otra forma de realización, la invención proporciona una formulación que comprende un compuesto 1-aril-5-alkil pirazol con la fórmula (IA) donde:

- 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 ó 2.

En otra forma de realización, la invención proporciona una formulación que comprende un compuesto 1-aril-5-alkil pirazol con la fórmula (IA) donde:

- 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 ó 2.

En aún otra forma de realización de la invención, se provee una formulación que comprende un compuesto 1-aril-5-alkil pirazol con la fórmula (IA) donde:

- 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 ó 2.

En otra forma de realización, la invención proporciona 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 vehículo farmacéutica o aceptable para uso veterinario y opcionalmente un inhibidor de cristalización.

Sorprendentemente, se ha descubierto que los compuestos 1-aril-5-alquilo o 5-haloalquil pirazol son altamente eficaces contra los ectoparásitos y proveen una protección de larga duración contra los ectoparásitos durante por lo menos 30, por lo menos 40 o por lo menos 60 días. Por lo tanto, los 1-aril-5-alquilo o 5-haloalquil pirazoles con la fórmula (IA) son extremadamente útiles y ofrecen sustanciales ventajas respecto de otros compuestos parasiticida. Además, se ha descubierto que los compuestos 1-aril-5-alquilo o 5-haloalquil pirazol con la fórmula (IA) son capaces de erradicar parásitos, en particular pulgas y garrapatas, de animales más rápidamente que otros parasiticidas.

Un tercer aspecto de la invención proporciona una composición que comprende uno o más compuestos de formamidina incluyendo, pero de manera no taxativa, al amitraz, que muestran una estabilidad mejorada. Las composiciones de formamidina de la invención típicamente comprenden amitraz en combinación con un solvente aprótico. En formas de realización preferidas, las composiciones comprenden una cantidad eficaz para uso veterinario de una formamidina en combinación con un solvente aprótico polar. Los solventes apróticos y los solventes polares apróticos son bien conocidos en la técnica, y la invención proporciona composiciones que comprenden a cualquier solvente aprótico o aprótico polar aceptable para uso veterinario que proporcione una solubilidad suficiente para el compuesto de formamidina. Los solventes polares apróticos que se prefieren en particular incluyen ésteres de ácidos carboxílicos, cetonas y aril éteres.

En otras formas de realización, las composiciones estables de formamidina de la invención comprenden una cantidad eficaz para uso veterinario de uno o más compuestos de formamidina y solvente con una constante dieléctrica de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 30. En algunas formas de realización preferidas, las composiciones estables de formamidina de la invención comprenden solventes apróticos que tienen una constante dieléctrica de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 30. En formas de realización aún más preferidas, las composiciones estables de formamidina comprenden

solventes polares apróticos que tienen una constante dieléctrica de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 30.

En otras formas de realización de la invención, el vehículo comprende un solvente con una constante dieléctrica de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 40, entre 2 y aproximadamente 20, entre 5 y aproximadamente 30, o entre 10 y aproximadamente 30. Preferentemente, el solvente con constantes dieléctricas de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 40 es un solvente aprótico o un solvente aprótico polar.

En otras formas de realización, el vehículo comprende uno o más solventes con una constante dieléctrica de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 15 o entre aproximadamente 3 y aproximadamente 10. En aún otra forma de realización, la constante dieléctrica de los uno o más solventes es de entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 10. En otra forma de realización, la constante dieléctrica de los uno o más solventes es de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 6,5.

En otras formas de realización de la invención, el vehículo comprende uno o más solventes apróticos con constantes dieléctricas de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 40, entre 2 y aproximadamente 20, entre 5 y aproximadamente 30, o entre 10 y aproximadamente 30.

En otras formas de realización, el vehículo comprende uno o más solventes apróticos con constantes dieléctricas de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 15 o entre aproximadamente 3 y aproximadamente 10. En aún otra forma de realización, la constante dieléctrica de los uno o más solventes apróticos es de entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 10. En otra forma de realización, la constante dieléctrica de los uno o más solventes apróticos es de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 6,5.

En otras formas de realización de la invención, el vehículo comprende uno o más solventes polares apróticos con constantes dieléctricas de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 40, entre 2 y aproximadamente 20, entre 5 y aproximadamente 30, o entre 10 y aproximadamente 30.

En otras formas de realización, el vehículo comprende uno o más solventes polares apróticos con constantes dieléctricas de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 15

o entre aproximadamente 3 y aproximadamente 10. En aún otra forma de realización, la constante dieléctrica de los uno o más solventes polares apróticos es de entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 10. En otra forma de realización, la constante dieléctrica de los uno o más solventes polares apróticos es de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 6,5.

En una forma de realización, el vehículo comprende un único solvente con una constante dieléctrica de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 30. En aún otra forma de realización, el vehículo comprende una mezcla de dos o más solventes con una constante dieléctrica de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 30, que puede ser preferentemente aprótico o polar aprótico.

En aún otra forma de realización, el vehículo comprende un solvente con una constante dieléctrica de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 30 en combinación con uno o más solventes que no tienen una constante dieléctrica de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 30.

En otras formas de realización, el solvente en las composiciones estables de formamidina contendrá menos de aproximadamente 0,5% o menos de aproximadamente 0,3% (peso en peso) de agua. En otras formas de realización, el solvente típicamente contendrá menos de 0,2% (peso en peso) de agua. Preferentemente, el solvente contendrá menos de aproximadamente 0,1%, o menos de aproximadamente 0,05% o menos de aproximadamente 0,025% (peso en peso) de agua. En otras formas de realización, el solvente contendrá entre aproximadamente 0,0001% (peso en peso) y aproximadamente 0,5% (peso en peso) de agua. Más típicamente, el solvente contendrá entre aproximadamente 0,0001% y aproximadamente 0,3%, entre aproximadamente 0,001% y aproximadamente 0,3%, entre aproximadamente 0,001% y aproximadamente 0,1% o entre aproximadamente 0,001% y aproximadamente 0,05% (peso en peso) de agua. Preferentemente, el solvente contendrá entre aproximadamente 0,001% y aproximadamente 0,025% (peso en peso) de agua. Según se expuso anteriormente, se ha mostrado que el amitraz es inestable en soluciones acuosas en ciertos rangos de pH o en soluciones que contienen cantidades significativas de agua en ciertos rangos de pH.

Además, se ha descubierto que los compuestos de formamidina, y amitraz en particular, pueden no tener una estabilidad suficiente a largo plazo en ciertos sistemas de solventes. Por ejemplo, en ciertos sistemas de solventes el amitraz puede no proveer una vida en estante suficiente para utilizarlo como un producto farmacéutico veterinario comercial. Por lo tanto, las composiciones de formamidinas en ciertos vehículos que muestran una estabilidad mejorada son muy deseadas.

En una forma de realización, la invención proporciona una composición que comprende una formamidina, incluyendo al amitraz, en combinación con un vehículo apropiado que es estable durante hasta aproximadamente 2 meses a aproximadamente 50°C. Aquellos versados en la técnica apreciarán que una composición estable que comprende una formamidina, según se describe aquí, mostrará una degradación de menos de aproximadamente 5 % del compuesto de formamidina en las condiciones que se indican (temperatura y humedad relativa) con respecto a la medición inicial de pureza o concentración, según se puede comprobar por un método indicador de estabilidad apropiado durante un determinado período de tiempo. Preferentemente, la estabilidad de una formulación se evalúa por HPLC midiendo el cambio de concentración del principio activo en la formulación durante el transcurso del tiempo contra un estándar de referencia. En otra forma de realización, la invención proporciona una composición que comprende una formamidina, incluyendo al amitraz, que es estable durante por lo menos aproximadamente 3 meses a aproximadamente 50°C. En aún otras formas de realización, la invención proporciona una composición que comprende una formamidina, incluyendo al amitraz, que es estable durante por lo menos aproximadamente 4 meses, por lo menos aproximadamente 5 meses o por lo menos aproximadamente 6 meses a aproximadamente 50°C.

En otra forma de realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de formamidina, incluyendo al amitraz, que es estable durante por lo menos 3 meses a aproximadamente 40°C y aproximadamente 75% de humedad relativa (RH). En aún otra forma de realización, la composición que comprende un compuesto de formamidina será estable durante por lo menos 6 meses a aproximadamente 40°C y 75%

de RH. En aún otra forma de realización, la composición que comprende una formamidina será estable durante por lo menos 9 meses a aproximadamente 40°C y 75% de RH.

En otra forma de realización, la invención proporciona una composición que comprende una formamidina, incluyendo al amitraz, que es estable durante por lo menos aproximadamente 12 meses a aproximadamente 25°C y aproximadamente 60% de RH.

En otras formas de realización, la invención proporciona una composición que comprende una formamidina, incluyendo al amitraz, que es estable durante por lo menos aproximadamente 18 meses, aproximadamente 24 meses o aproximadamente 36 meses a aproximadamente 25°C y aproximadamente 60% de RH.

En algunas formas de realización, la invención proporciona composiciones estables que comprenden una formamidina en combinación con una o más amidas, que incluyen dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona etcétera; uno o más sulfóxidos, que incluyen dimetil sulfóxido etcétera; y combinaciones de los mismos.

En una forma de realización, el solvente incluye aril éteres, que incluyen a los compuestos de alcoxibenceno; ésteres de ácidos carboxílicos, que incluyen 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.

En otra forma de realización, el solvente incluye ésteres de ácidos carboxílicos C₁-C₁₀, ésteres fenílicos de ácidos carboxílicos, ésteres bencílicos de ácido carboxílico, ésteres alquílicos C₁-C₄ de ácido benzoico, cetonas alifáticas saturadas C₁-C₆, y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de ésteres de ácidos carboxílicos incluyen, pero de manera no taxativa, ésteres alquílicos C₁-C₂₀ de ácidos alcanoicos. En una forma de realización, el solvente incluye ésteres alquílicos C₁-C₂₀ de ácidos alcanoicos C₁-C₁₂. En otras formas de realización, el solvente incluye ésteres alquílicos C₁-C₁₂ de ácidos alcanoicos C₁-C₁₂, ésteres alquílicos C₁-C₁₂ de ácidos alcanoicos C₁-C₁₀, ésteres alquílicos C₁-C₁₂ de ácidos alcanoicos C₁-C₈, ésteres alquílicos C₁-C₁₂ de ácidos alcanoicos C₁-C₆ o ésteres alquílicos C₁-C₁₂ de ácidos alcanoicos C₁-C₄. En diversas formas de realización, el solvente incluye

ésteres alquílicos C_1 - C_{12} de ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butanoico, ácido pentanoico, ácido isobutanoico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido octanoico, ácido nonanoico, ácido decanoico, etcétera.

La invención también abarca ésteres fenílicos y bencílicos de ácidos alquil carboxílicos.

Otros ésteres de ácidos carboxílicos incluyen ésteres alquílicos C_1 - C_{20} de ácidos dicarboxílicos y tricarboxílicos que incluyen, pero de manera no taxativa, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido cítrico, etcétera.

También se contemplan los ésteres de ácidos carboxílicos aromáticos, que incluyen a los ésteres alquílicos C_1 - C_{20} de ácidos carboxílicos aromáticos así como ésteres bencílicos de ácidos carboxílicos aromáticos. Los ejemplos no limitante de ácidos carboxílicos aromáticos incluyen, pero de manera no taxativa, ácido benzoico, ácido fenilacético, ácido salicílico, ácido mandélico, ácido ftálico, ácido cinámico, etcétera.

Las cetonas alifáticas que se pueden utilizar como solventes para formulaciones veterinarias son bien conocidas en la técnica e incluyen, pero de manera no taxativa, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, metil isopropil cetona, 2-butanona, 2-pentanona, 3-pentanona, 2-hexanona, 3-hexanona, etcétera.

Los aril éteres que se pueden utilizar incluyen, pero de manera no taxativa, alquil-aril C_1 - C_{12} éteres tales como anisol y derivados de anisol, etil fenil éter (fenetol), propil fenil éter, butil fenil éter, etcétera.

En aún otra forma de realización del tercer aspecto de la invención, el solvente de las composiciones estables de formamidina incluye alcoxibenceno C_1 - C_4 , ésteres de ácidos carboxílicos C_1 - C_{10} , ésteres fenílicos de ácidos carboxílicos, ésteres bencílicos de ácido carboxílico, cetonas alifáticas saturadas C_1 - C_6 , ésteres de C_1 - C_4 y ácido benzoico o mezclas de los mismos.

En otras formas de realización, el solvente 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. (Constantes dieléctricas entre paréntesis)

En una forma de realización, el solvente es una mezcla de acetato de butilo y anisol o una

mezcla de acetato de butilo y metil isobutil cetona.

En otra forma de realización de la invención, el solvente es acetato de octilo. En otra forma de realización, el vehículo comprende una mezcla de acetato de octilo con otro solvente aprótico o con un solvente con una constante dieléctrica de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 30. En una forma de realización preferida, el solvente será un solvente aprótico polar con una constante dieléctrica de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 30. En aún otra forma de realización, el vehículo comprende una mezcla de acetato de octilo con uno o más de acetato de butilo, metil isobutil cetona o anisol.

En una forma de realización de la invención, la solubilidad como % [peso/volumen] del amitraz a la temperatura ambiente en el solvente es de entre aproximadamente 20% y aproximadamente 50%. En otra forma de realización, la solubilidad como % [peso/volumen] del amitraz a la temperatura ambiente es de entre aproximadamente 24% y aproximadamente 46%. En aún otras formas de realización, la solubilidad como % [peso/volumen] del amitraz a la temperatura ambiente en el solvente es entre aproximadamente 10% y aproximadamente 60%, aproximadamente 20% y aproximadamente 60%, o aproximadamente 10% y aproximadamente 50%.

Un cuarto aspecto de la invención proporciona una composición de formamidina (por ejemplo amitraz) con una mejor disipación del olor luego de su aplicación o administración que comprende una cantidad eficaz para uso veterinario de formamidina y un solvente aprótico o una mezcla de por lo menos dos solventes apróticos, preferentemente por lo menos dos solventes apróticos polares, o por lo menos dos solventes cada uno de los cuales tiene una constante dieléctrica de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 30, que incluyen a los solventes descritos anteriormente. Según se usa aquí, una mejor disipación del olor se refiere a la disipación más rápida del olor inicial que muestra la formulación dentro de los un período de tiempo en comparación con el tiempo necesario para la disipación del olor por las formulaciones del arte anterior. Por ejemplo, en una forma de realización del quinto aspecto de la invención, la disipación del olor ocurre dentro de los aproximadamente 5 y aproximadamente 25 minutos. En otra forma de

realización, la disipación del olor ocurre dentro de los aproximadamente 10 y aproximadamente 15 minutos. En aún otra forma de realización, la disipación del olor ocurre dentro de los aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 15 minutos, dentro de los aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 25 minutos o dentro de los 15 minutos y aproximadamente 25 minutos. En comparación, las formulaciones de formamidina del arte anterior muestran un olor que no se disipa dentro de los 25 minutos. En otras formas de realización, la composición de formamidina con propiedades de una mejor disipación del olor comprende uno o más solventes con constantes dieléctricas de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 20, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 30, o entre aproximadamente 10 y aproximadamente 30. Más típicamente, la constante dieléctrica de los uno o más solventes será de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 15 o entre aproximadamente 2 y aproximadamente 10.

En otras formas de realización, la composición de formamidina con propiedades de una mejor disipación del olor comprende uno o más solventes apróticos, preferentemente uno o más solventes apróticos polares, con constantes dieléctricas de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 20, aproximadamente 5 y aproximadamente 30, o aproximadamente 10 y aproximadamente 30. Más típicamente, la constante dieléctrica de los uno o más solventes polares apróticos será de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 15 o entre aproximadamente 2 y aproximadamente 10.

En una forma de realización, el solvente o la mezcla de por lo menos dos solventes que mejora la disipación del olor de las composiciones de formamidina incluye, pero de manera no taxativa, un alcoxibenceno, ésteres de ácidos carboxílicos, cetonas alifáticas, cetonas alifáticas saturadas, ésteres de ácido benzoico o mezclas de los mismos.

En otra forma de realización, los uno o más solventes que mejoran la disipación del olor de las composiciones de formamidina incluyen, pero de manera no taxativa, aril éteres, que incluyen a los compuestos de alcoxibenceno; ésteres de ácidos carboxílicos, incluyendo a los 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.

En una forma de realización, el solvente o la mezcla de por lo menos dos solventes que mejora la disipación del olor de las composiciones de formamidina incluyen alcoxibenceno C₁-C₄, ésteres de ácidos carboxílicos C₁-C₁₀, ésteres fenílicos de ácidos carboxílicos, ésteres bencílicos de ácido carboxílico, ésteres fenílicos de ácido carboxílico, ésteres bencílicos de ácidos carboxílicos, cetonas alifáticas saturadas C₁-C₆, C₁-C₄ ésteres de ácido benzoico y mezclas de los mismos.

En una forma de realización adicional de la invención, las composiciones de formamidina con una mejor disipación del olor comprenden un solvente aprótico o una mezcla de por lo menos dos solventes apróticos cada uno de los cuales tiene una constante dieléctrica de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 15 que incluyen, pero de manera no taxativa, 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)

En aún otras formas de realización, la constante dieléctrica de los uno o más solventes es de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 10, entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 10, o entre aproximadamente 4 y aproximadamente 6,5.

En una forma de realización preferida, el solvente es acetato de octilo.

En otra forma de realización preferida, los por lo menos dos solventes en las composiciones de formamidina con una mejor disipación del olor consisten en una mezcla de acetato de butilo y anisol o una mezcla de acetato de butilo y metil isobutil cetona.

Un quinto aspecto de la invención proporciona una composición para el tratamiento y/o la prevención de una infestación por parásitos en un animal que comprende por lo menos un (es decir uno o más) compuesto(s) 1-arilpirazol y por lo menos un compuesto de formamidina en combinación con uno o más vehículo(s) farmacéutica o aceptable para uso veterinario(s) y opcionalmente un inhibidor de cristalización, donde el(los) compuesto(s) 1-arilpirazol y el(los) compuesto(s) de formamidina pueden estar juntos en el mismo vehículo o cada compuesto activo puede estar en un vehículo separado.

En una forma de realización, el(los) uno o más compuesto(s) 1-arilpirazol está(n) en un

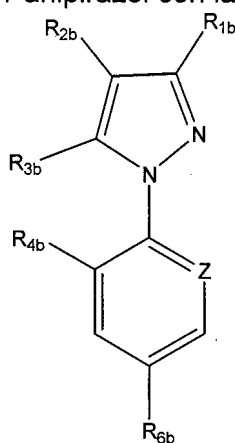
primer vehículo y el(los) compuesto(s) de formamidina está(n) en un segundo vehículo, donde los compuestos y los primero y segundo vehículos se encuentran en compartimientos separados entre sí y no están en comunicación de fluidos antes de la administración.

En otra forma de realización del quinto aspecto de la invención, el(los) uno o más compuesto(s) 1-arilpirazol y el(los) compuesto(s) de formamidina está(n) en un vehículo en común.

Aquellos versados en la técnica apreciarán que el primer vehículo y el segundo vehículo pueden ser el mismo o diferentes. Por ejemplo, los primero y segundo vehículos pueden comprender el mismo solvente o pueden incluir diferentes solventes o combinaciones de solventes.

En una forma de realización del quinto aspecto de la invención, la composición comprende:

(a) por lo menos un compuesto 1-arilpirazol con la fórmula (IB):



(IB)

donde:

R_{1b} es alquilo, CN o halógeno;

R_{2b} es $S(O)_n R_{14b}$ o 4,5-dicianoimidazol-2-ilo o haloalquilo;

R_{14b} es alquilo o haloalquilo;

R_{3b} es un hidrógeno, halógeno, $-NR_{7b}R_{8b}$, $-S(O)_m R_{9b}$, $-C(O)R_{9b}$, $-C(O)OR_{9b}$, alquilo, haloalquilo, $-OR_{10b}$ o un $-N=C$ (R_{11b}) (R_{12b});

R_{6b} es un grupo halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, $S(O)_q CF_3$ o SF_5 ;

R_{7b} y R_{8b} representan independientemente un hidrógeno, alquilo, haloalquilo, $-C(O)$ alquilo,

$-S(O)_rCF_3$, acilo o alcóxicarbonilo; o

R_{7b} y R_{8b} pueden formar juntos un radical alquileo divalente que opcionalmente está interrumpido por uno o dos heteroátomos divalentes;

R_{9b} es un alquilo o haloalquilo;

R_{10b} es hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

R_{11b} es hidrógeno o un radical alquilo;

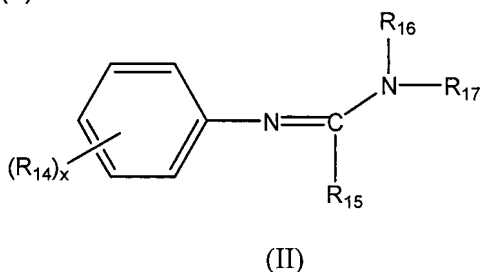
R_{12b} es un grupo arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_{4b} y R_{13b} representan, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno CN o NO_2 ;

m, n, q y r representan, independientemente entre sí, un entero igual a 0, 1 ó 2;

Z representa un átomo de nitrógeno trivalente o un radical $C-R_{13b}$, donde las otras tres valencias del átomo de carbono forman parte del anillo aromático; y

(b) por lo menos un compuesto de formamidina comprende por lo menos un compuesto con la fórmula (II):



donde:

x es un entero entre 0-5;

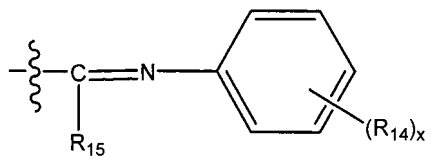
R_{14} es alquilo, halógeno o $-OC(=O)NR_aR_b$,

donde R_a y R_b son independientemente hidrógeno o alquilo;

R_{15} es hidrógeno o alquilo;

R_{16} es hidrógeno o alquilo;

R_{17} es hidrógeno, alquilo o



(c) uno o más vehículo(s) aceptable para uso veterinario(s); y

(d) opcionalmente, por lo menos un inhibidor de cristalización.

En otra forma de realización del quinto aspecto de la invención, el(los) 1-arilpirazol(es)

es(son) compuesto(s) con la fórmula (IB), donde

R_{1b} es metilo, CN o halógeno;

R_{14b} es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 ;

R_{3b} es un hidrógeno, halógeno, $-NR_{7b}R_{8b}$, $-S(O)_mR_{9b}$, $-C(O)R_{9b}$, $-C(O)OR_{9b}$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-OR_{10b}$ o $-N=C(R_{11b})$ (R_{12b});

R_{7b} y R_{8b} representan independientemente un hidrógeno, o un radical alquilo C_1-C_6 ,

haloalquilo C_1-C_6 , $-C(O)$ -alquilo C_1-C_6 , $-S(O)_rCF_3$, acilo C_1-C_6 o alcóxicarbonilo C_1-C_6 ; o

R_{7b} y R_{8b} pueden formar juntos un radical alquilenos divalente que puede estar interrumpido por uno o dos heteroátomos divalentes que se seleccionan entre el grupo que consiste en oxígeno o azufre;

R_{9b} es un radical alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 ;

R_{10b} es un radical alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 o un átomo de hidrógeno;

R_{11b} es un radical alquilo C_1-C_6 o un átomo de hidrógeno;

R_{12b} es un fenilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido donde los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, $-OH$, $-O$ - alquilo C_1-C_6 , $-S$ -alquilo C_1-C_6 , ciano y alquilo C_1-C_6 ;

R_{6b} es un halógeno, o un grupo haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , $S(O)_qCF_3$ o SF_5 ; y

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

En otra forma de realización del quinto aspecto de la invención, el(los) 1-arilpirazol(es) es(son) compuesto(s) con la fórmula (IB), donde

R_{1b} es metilo, CN o halógeno;

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

R_{14b} es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 ;

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

R_{7b} y R_{8b} representan independientemente un hidrógeno, o un radical alquilo C_1-C_6 ,

haloalquilo C_1-C_6 , $-C(O)$ -alquilo C_1-C_6 , $-S(O)_rCF_3$, acilo C_1-C_6 o alcóxicarbonilo C_1-C_6 ;

R_{6b} es un halógeno, haloalquilo C_1-C_6 , o haloalcoxi C_1-C_6 ;

m , n , q y r representan, independientemente entre sí, un entero igual a 0 ó 1; y

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

En aún otra forma de realización del quinto aspecto de la invención, el(los) 1-arilpirazol(es) es(son) compuesto(s) con la fórmula (IB), donde

R_{1b} es CN;

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

R_{14b} es CF_3 ;

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

R_{7b} y R_{8b} son hidrógeno;

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

R_{6b} es CF_3 .

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

En otra forma de realización del quinto aspecto de la invención, la formulación comprende por lo menos un compuesto de formamidina y por lo menos un 1-arilpirazol con la fórmula (I) según se describió anteriormente, uno o más vehículo(s) farmacéuticamente aceptable(s), y opcionalmente uno o más inhibidor(es) de cristalización.

En otra forma de realización del quinto aspecto de la invención, la formulación comprende por lo menos un compuesto de formamidina con la fórmula (II) que se describió anteriormente y por lo menos un compuesto 1-arilpirazol con la fórmula (I) según se describió anteriormente, uno o más vehículo(s) farmacéuticamente aceptable(s), y opcionalmente uno o más inhibidor(es) de cristalización.

En otra forma de realización del quinto aspecto de la invención, la formulación comprende por lo menos un 1-arilpirazol con la fórmula (I) donde 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 $-C(S)NH_2$.

En otra forma de realización de la formulación, se provee(n) 1-arilpirazol(es) con la fórmula (I) donde R_3 es alquilo o haloalquilo.

En una forma de realización del quinto aspecto de la invención, la formulación comprende un 1-arilpirazol con la fórmula (I) donde:

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

R_2 es $-SCN$, 4-5-dicianoimidazol-2-ilo, o $-S(O)_m R_{11}$.

En otra forma de realización de la formulación, se provee(n) 1-arilpirazol(es) con la fórmula (I) donde:

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 $-C(S)NH_2$;

R_2 es $-SCN$, 4-5-dicianoimidazol-2-ilo, o $-S(O)_mR_{11}$; y

R_3 es alquilo o haloalquilo.

En aún otra forma de realización del quinto aspecto de la invención, se provee(n) 1-arilpirazol(es) con la fórmula (I) donde:

R_1 es ciano;

R_2 es $-SCN$, 4-5-dicianoimidazol-2-ilo, o $-S(O)_mR_{11}$;

R_3 es alquilo o haloalquilo;

R_4 , R_5 y R_7 son independientemente hidrógeno, o halógeno; y

Z es $C-R_{13}$.

En otra forma de realización del quinto aspecto de la invención, la formulación comprende por lo menos un 1-arilpirazol con la fórmula (I) donde:

R_1 es ciano;

R_2 es $-SCN$, 4-5-dicianoimidazol-2-ilo, o $-S(O)_mR_{11}$;

R_3 es alquilo o haloalquilo C_1-C_4 ;

R_6 es halógeno, haloalquilo o SF_5 ; y

Z es $C-R_{13}$.

En una forma de realización del quinto aspecto de la invención, la formulación comprende por lo menos un 1-arilpirazol con la fórmula (I) donde:

R_1 es ciano;

R_2 es $-S(O)_mR_{11}$;

R_3 es alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , o NR_9R_{10} ;

R_4 , R_5 y R_7 son independientemente hidrógeno, o halógeno;

R_6 es halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , o SF_5 ;

Z es $C-R_{13}$; y

R_{13} es halógeno o haloalquilo C_1-C_4 .

En otra forma de realización del quinto aspecto de la invención, la formulación comprende

por lo menos un 1-arilpirazol con la fórmula (I) donde:

- 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 C-R₁₃;
- R₁₁ es -CF₃, -CClF₂, o CFC₂Cl; y
- R₁₃ es halógeno.

En aún otra forma de realización del quinto aspecto de la invención, la formulación comprende por lo menos un 1-arilpirazol con la fórmula (I) donde:

- R₁ es ciano;
- R₂ es -S(O)_mR₁₁;
- R₃ es metilo o etilo;
- R₄ es cloro o flúor;
- R₅ y R₇ son hidrógeno;
- R₆ es -CF₃;
- Z es C-R₁₃;
- R₁₁ es -CFC₂Cl; y
- R₁₃ es cloro o flúor.

En otra forma de realización del quinto aspecto de la invención la formulación que comprende por lo menos un 1-arilpirazol y por lo menos un compuesto de formamidina comprende por lo menos un 1-arilpirazol con la fórmula (IA) según se describió anteriormente, o una sal de los mismos, un vehículo farmacéutica o aceptable para uso veterinario, y opcionalmente por lo menos un inhibidor de cristalización.

En otra forma de realización del quinto aspecto de la invención, la formulación comprende por lo menos una formamidina con la fórmula (II) que se describió anteriormente y por lo menos un compuesto 1-arilpirazol con la fórmula (IA) según se describió anteriormente, o

sales de los mismos, un vehículo farmacéutica o aceptable para uso veterinario, y opcionalmente por lo menos un inhibidor de cristalización.

En otra forma de realización del quinto aspecto de la invención, la formulación comprende por lo menos un compuesto 1-aril-5-alkil pirazol con la fórmula (IA) donde:

R_{2a} es $-S(O)_m R_{11a}$;
 R_{3a} es metilo, o etilo;
 R_{4a} es halógeno;
 R_{6a} es haloalquilo C_1-C_4 ;
 R_{13a} es halógeno;
 R_{11a} es $-CF_3$, $-CClF_2$, o $-CCl_2$; y
 m es 0, 1 ó 2.

En otra forma de realización del quinto aspecto de la invención, la formulación comprende por lo menos un compuesto 1-aril-5-alkil pirazol con la fórmula (IA) donde:

R_{2a} es $-S(O)_m R_{11a}$;
 R_{3a} es metilo, o etilo;
 R_{4a} es halógeno;
 R_{6a} es haloalquilo C_1-C_4 ;
 R_{13a} es halógeno;
 R_{11a} es $-CF_3$, $-CClF_2$, o $-CCl_2$; y
 m es 0, 1 ó 2.

En aún otra forma de realización del quinto aspecto de la invención, el(los) compuesto(s) con la fórmula (IA) es un compuesto donde:

R_{2a} es $-S(O)_m R_{11a}$;
 R_{3a} es metilo;
 R_{4a} es $-Cl$;
 R_{6a} es $-CF_3$;
 R_{13a} es $-F$;
 R_{11a} es $-CCl_2$; y
 m es 0, 1 ó 2.

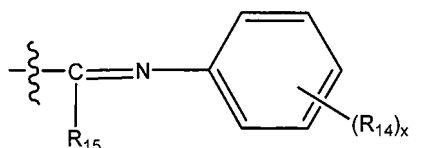
En aún otra forma de realización del quinto aspecto de la invención, el(los) compuesto(s) de formamidina en la formulación es(son) compuesto(s) con la fórmula (II), donde

x es un entero entre 1 y 3;

R₁₄ es alquilo C₁-C₄, fluoro, cloro o bromo o -OC(=O)NR_aR_b,
donde 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

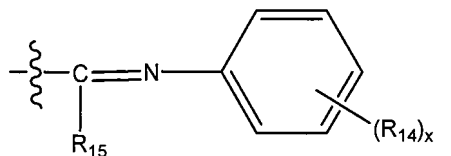
En otra forma de realización, el(los) compuesto(s) de formamidina es(son) compuesto(s) con la fórmula (II), donde

x es un entero entre 1 y 2;

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

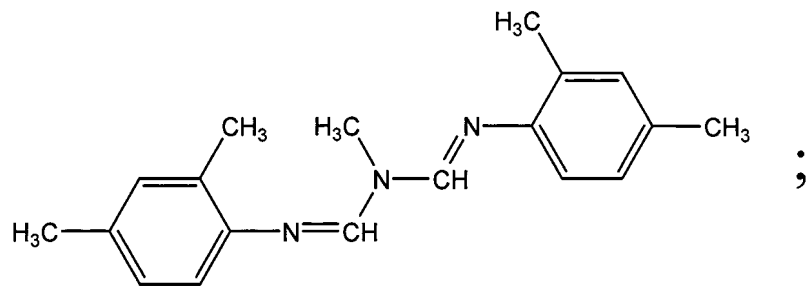
R₁₅ es hidrógeno o metilo;

R₁₆ es hidrógeno o metilo;

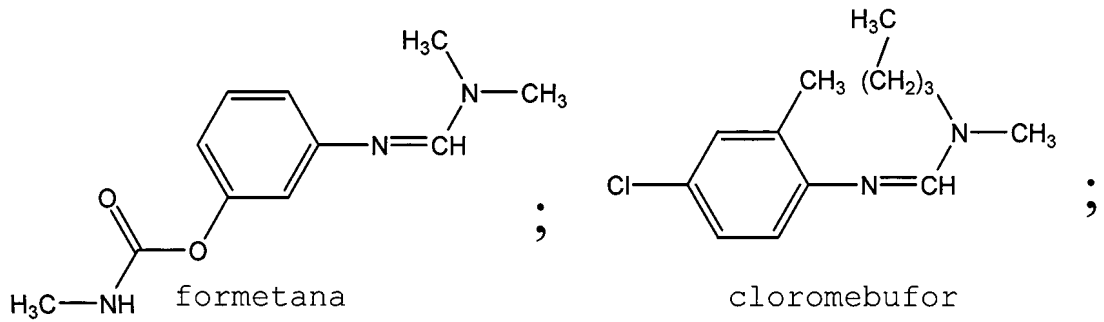


R₁₇ es hidrógeno, metilo; o

En una forma de realización adicional del quinto aspecto de la invención, el(los) compuesto(s) de formamidina se selecciona(n) entre el grupo que consiste en:

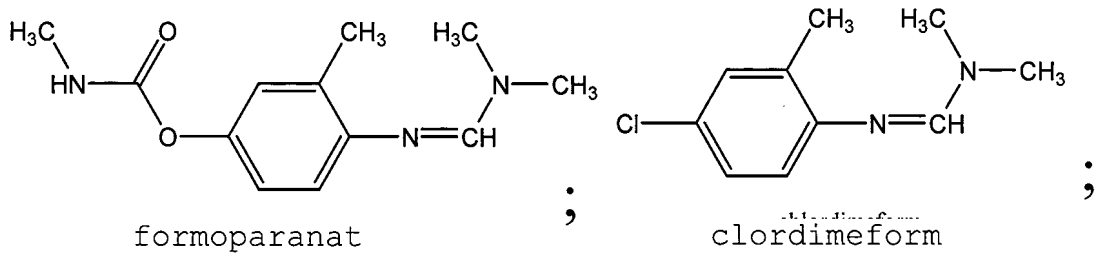


amitraz



formetana

cloromebufor



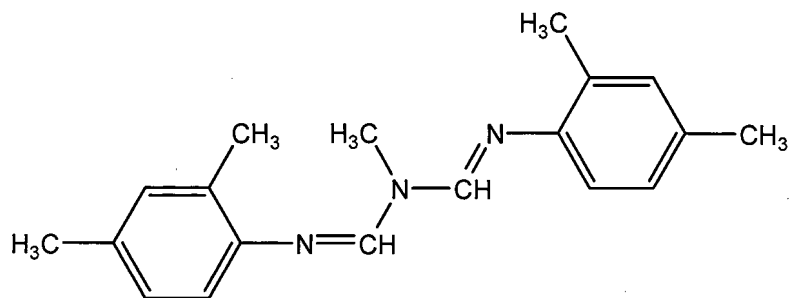
formoparanat

clordimeform

f.

y mezclas de los mismos.

En otra forma de realización del quinto aspecto de la invención, el compuesto de formamidina es:



amitraz

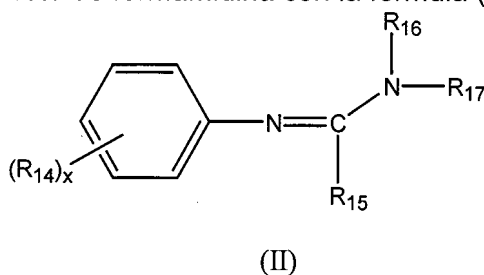
En una forma de realización preferida del quinto aspecto de la invención, el 1-arilpirazol es fipronil y el compuesto de formamidina es amitraz.

En otra forma de realización preferida del quinto aspecto de la invención, el(los) compuesto(s) 1-arilpirazol se encuentra(n) en un sistema de vehículo y el(los)

compuesto(s) de formamidina se encuentra(n) en un segundo sistema de vehículo separado.

Un sexto aspecto de la invención provee una composición para el tratamiento y prevención de parásitos en un animal que los necesita que comprende:

(a) por lo menos un compuesto de formamidina con la fórmula (II):



donde:

x es un entero entre 0-5;

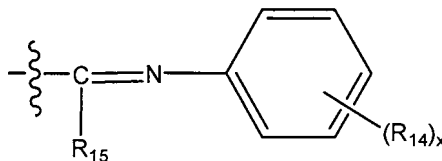
R₁₄ es alquilo, halógeno o -OC(=O)NR_aR_b,

donde 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 vehículo aceptable para uso veterinario.

En una forma de realización del sexto aspecto de la invención, se provee(n) formamidina(s) con la fórmula (II) donde:

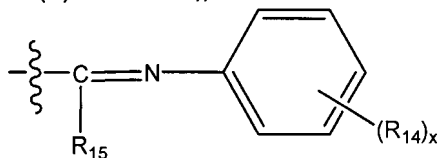
R₁₄ es alquilo C₁-C₄ o halógeno;

R₁₅ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄; y

R₁₆ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

En otra forma de realización del sexto aspecto de la invención, se provee(n)

formamidina(s) con la fórmula (II) donde R₁₇ es



En aún otra forma de realización, la formulación comprende compuesto(s) de formamidina donde:

x es un entero entre 1, 2 o 3;

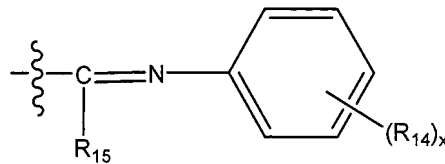
R₁₄ es alquilo C₁-C₄, halógeno o -OC(=O)NR_aR_b,

donde 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 otra forma de realización del sexto aspecto de la invención, la composición posee una mejor disipación del olor luego de su aplicación o administración.

En otra forma de realización aún adicional del sexto aspecto de la invención, la composición tiene una estabilidad mejorada en comparación con las composiciones que comprenden a las formamidinas del arte anterior.

En otra forma de realización del sexto aspecto de la invención, la composición comprende un solvente aprótico o una mezcla de por lo menos dos solventes apróticos cada uno de los cuales tiene una constante dieléctrica de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 30.

En una forma de realización preferida, la composición comprende acetato de octilo.

En otra forma de realización preferida del sexto aspecto de la invención, la composición comprende por lo menos dos solventes en una mezcla de acetato de butilo y anisol o una mezcla de acetato de butilo y metil isobutil cetona.

En otra forma de realización preferida del sexto aspecto de la invención, el compuesto de formamidina (a) es amitraz.

Métodos de tratamiento

En un séptimo aspecto de la invención, se provee un método para prevenir o tratar una infestación/infección de parásitos 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 vehículo farmacéuticamente o aceptable

para uso veterinario, y opcionalmente con un inhibidor de la cristalización. Las composiciones o las formulaciones de la invención presentan una eficacia de acción prolongada contra pulgas y garrapatas, y también pueden erradicar rápidamente infestaciones de pulgas y de garrapatas.

“Tratar” o “tratamiento” denotan la aplicación de una composición de la invención a un animal que presenta una infestación de parásitos, para erradicar el parásito o para reducir la cantidad de parásitos que infestan el animal que está siendo sometido al tratamiento. Vale destacar que las composiciones de la invención pueden usarse para prevenir dicha infestación de parásitos.

En una realización, una formulación que comprende un compuesto de 1-arilpirazol de fórmula (IA) tiene una eficacia de aproximadamente 90% o más contra las pulgas 30 días después de la aplicación. En otra realización, una formulación que comprende un compuesto de 1-arilpirazol de fórmula (IA) tiene una eficacia de aproximadamente 99% o más contra las pulgas 51 días o 58 días después de la aplicación.

En aun otra realización, una formulación que comprende un compuesto de 1-arilpirazol de fórmula (IA) tiene una eficacia de aproximadamente 85% o más contra las garrapatas 23 días después de la aplicación. En aun otra realización, una formulación que comprende un compuesto de 1-arilpirazol de fórmula (IA) tiene una eficacia de aproximadamente 90% o más contra las garrapatas 44 días o 58 días después de la aplicación. En aun otra realización, una formulación que comprende un compuesto de 1-arilpirazol de fórmula (IA) tiene una eficacia de aproximadamente 99% o más contra las garrapatas 58 días después de la aplicación.

En otra realización, una formulación que comprende un 1-arilpirazol de fórmula (IA) puede erradicar una infestación de pulgas (lo cual se evalúa en los ejemplos en la presente) más rápidamente que los compuestos de 1-arilpirazol de los antecedentes técnicos. En una realización, el compuesto de 1-arilpirazol es capaz de erradicar una infestación de pulgas menos de 10 horas o menos de 9 horas después de la aplicación. En otra realización, una formulación que comprende un 1-arilpirazol de fórmula (IA) es capaz de erradicar una infestación de garrapatas (lo cual se evalúa en los ejemplos en la presente) menos de 20

horas después de la aplicación.

En una realización, en la invención se provee un método para prevenir o tratar una infestación/infección de ectoparásitos en un animal. En otra realización, en la invención se provee un método para prevenir o tratar una infestación/infección de endoparásitos en un animal. En determinadas formas de realización del tratamiento de una infestación de endoparásitos, las composiciones de la invención pueden incluir un agente antihelmíntico adicional.

En una realización del método, la composición que comprende el o los compuestos de 1-arilpirazol y el vehículo presenta una estabilidad mejorada y/o una eficacia mejorada.

En un octavo aspecto de la invención, se provee un método para tratar o prevenir una infestación de parásitos en un animal que lo necesita, 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 éstos, y opcionalmente al menos un inhibidor de la cristalización; donde el 1-arilpirazol se administra en un primer vehículo y el compuesto de formamidina se administra en un segundo vehículo, y donde el primer vehículo está aislado del segundo vehículo y no se halla en comunicación fluida con el segundo vehículo dentro del dispositivo de administración.

En una realización del octavo aspecto de la invención, el o los compuestos de 1-arilpirazol son un compuesto de fórmula (I), (IA) o (IB). En otra realización del octavo aspecto de la invención, el o los compuestos de formamidina son un compuesto de formamidina de fórmula (II).

Aquellos versados en la técnica han de apreciar que el método de la invención abarca administrar el o los compuestos de 1-arilpirazol separados del compuesto de formamidina, así como administrar el o los compuestos de 1-arilpirazol en combinación con el o los compuestos de formamidina, aunque los dos compuestos podrán estar en vehículos separados. Por ejemplo, el o los compuestos de 1-arilpirazol pueden administrarse en la misma localización en el animal que el o los compuestos de formamidina, o el o los compuestos de 1-arilpirazol pueden administrarse en una localización diferente del

animal. Además, el o los compuestos de 1-arilpirazol pueden administrarse con un modo de administración dado (por ejemplo, tópica, oral, parenteral, etcétera), mientras que el o los compuestos de formamidina pueden administrarse con un modo de administración diferente. El método de la invención también abarca la administración de los uno o más compuestos de 1-arilpirazol de manera simultánea con el o los compuestos de formamidina o de manera consecutiva con el o los compuestos de formamidina (es decir, en momentos diferentes).

En una realización, el primer vehículo comprende un primer sistema de solventes y el segundo vehículo comprende un segundo sistema de solventes que es diferente del primer sistema de solventes.

En una realización del octavo aspecto de la invención, el método comprende administrar el o los 1-arilpirazoles separados de los uno o más compuestos de formamidina.

En otra realización, el o los 1-arilpirazoles se administran de manera simultánea con el o los compuestos de formamidina.

En aun otra realización del octavo aspecto de la invención, el o los arilpirazoles se administran separados y de manera simultánea con el o los compuestos de formamidina.

En un noveno aspecto de la invención, se provee un método para prevenir o tratar una infestación de parásitos en un animal, que comprende administrarle una cantidad eficaz de al menos un compuesto de 1-arilpirazol y una cantidad eficaz de al menos un compuesto de formamidina o de formamida al animal que lo necesita, donde los compuestos se administran a través de un recipiente con múltiples compartimentos, donde un primer compartimento se usa para almacenar una cantidad eficaz para el uso veterinario de uno o más compuestos de formamidina, compuestos de formamida o mezclas de éstos – en un primer vehículo aceptable para uso veterinario – y para administrarle la composición al animal; y donde un segundo compartimento se usa para almacenar una cantidad eficaz para el uso veterinario de un compuesto de 1-arilpirazol en un segundo vehículo aceptable para uso veterinario y para administrarle la composición al animal. El recipiente con múltiples compartimentos puede tener dos o más compartimentos, que pueden contener distintos agentes activos y distintos vehículos.

Como alternativa, los recipientes con múltiples compartimentos pueden usarse de manera que incluyan varias dosis del mismo agente activo, con el fin de facilitar la administración.

En una realización, el recipiente con múltiples compartimentos es un recipiente con dos compartimentos. Otras formas de realización incluyen recipientes con múltiples compartimentos que tienen tres, cuatro o más compartimentos. Como se describirá más adelante, los recipientes con múltiples compartimentos comprenderán puertos de administración para administrar las composiciones.

En una realización, el recipiente con múltiples compartimentos es un recipiente con dos compartimentos que comprende

un primer compartimento definido por una pared frontal y una pared divisoria y

un segundo compartimento definido por la pared posterior y la pared divisoria;

donde el primer compartimento se usa para almacenar y administrar una cantidad eficaz para el uso veterinario de al menos un compuesto de formamidina, de al menos un compuesto de formamida o de mezclas de éstos; y donde el segundo compartimento se usa para almacenar y administrar una cantidad eficaz para el uso veterinario de al menos un compuesto de 1-arilpirazol.

En una realización del noveno aspecto de la invención, una cantidad eficaz de los compuestos activos de la invención se administra a través de un recipiente con dos compartimentos que comprende

un primer compartimento definido por una pared frontal y una pared divisoria y

un segundo compartimento definido por una pared posterior y una pared divisoria;

donde una cantidad eficaz para el uso veterinario, de al menos un compuesto de 1-arilpirazol se administra a través de el primer compartimento; y donde una cantidad eficaz para el uso veterinario de al menos un compuesto de formamidina se administra a través del segundo compartimento.

En otra realización del noveno aspecto de la invención, se provee un método donde se administra una cantidad eficaz de fipronil a través de un primer compartimento de un recipiente con múltiples compartimentos y donde se administra una cantidad eficaz de un compuesto de formamidina a través de un segundo compartimento de un recipiente con

múltiples compartimentos.

En aun otra realización del noveno aspecto de la invención, se provee un método donde se administra una cantidad eficaz de un compuesto de 1-arilpirazol de fórmula (I), (IA) o (IB) a través de un primer compartimento de un recipiente con dos compartimentos y donde se administra una cantidad eficaz de una formamidina de fórmula (II) a través de un segundo compartimento de un recipiente con dos compartimentos.

En aun otra realización del noveno aspecto de la invención, se provee un método donde se le administra una cantidad eficaz de fipronil al animal a través de un primer compartimento de un recipiente con dos compartimentos, y donde se administra una cantidad eficaz de amitraz a través de un segundo compartimento de un recipiente con dos compartimentos.

En aun otra realización del noveno aspecto de la invención, se provee un método donde se le administra una cantidad eficaz de un compuesto de 1-arilpirazol de fórmula (IA) al animal a través de un primer compartimento de un recipiente con dos compartimentos, y donde se administra una cantidad eficaz de amitraz a través de un segundo compartimento de un recipiente con dos compartimentos.

Otros dispensadores con dos recámaras que pueden incorporarse en la invención incluyen, sin limitaciones, los dispensadores que se describen en las Patentes de los EEUU N° 5318203, 5353961, 6161729, 6230935 y 6883295 y en la Patente de Diseño de los EE.UU. 404972, cuyas descripciones se incorporan en la presente a modo de referencia en su totalidad.

En algunas formas de realización, una composición de la invención puede administrarse a partir de un recipiente que tiene dos o más compartimentos. Cada compartimento puede incluir un componente de la composición. Por ejemplo, un recipiente puede incluir dos compartimentos diferentes, tres compartimentos diferentes o más. Cada compartimento puede incluir uno o más componentes de la composición, los cuales pueden hallarse en vehículos iguales o diferentes. Este aspecto de la invención permite administrar una combinación de compuestos activos – que pueden no ser mutuamente compatibles – en el mismo vehículo, o administrar compuestos para los que sea necesario emplear

vehículos y/o excipientes diferentes, con el fin de obtener una estabilidad y/o una eficacia suficiente.

Como se describió con anterioridad, se ha descubierto que las formulaciones que comprenden un compuesto de 1-arilpirazol y un compuesto de formamidina combinados en determinados vehículos pueden no presentar vidas de almacenamiento suficientemente prolongadas. Esta situación es problemática para los productos comerciales que han de ser almacenados bajo condiciones ambientales durante períodos de tiempo prolongados (meses o años). Entonces, las composiciones y los métodos de la invención que comprenden la administración de un compuesto de 1-arilpirazol y un compuesto de formamidina a través de un recipiente con dos compartimentos son particularmente útiles, ya que permiten administrar composiciones con gran eficacia para tratar infestaciones de parásitos y también proveen una vida de almacenamiento extendida.

Como se ilustra en la figura 1, algunas formas de realización del recipiente con dos compartimentos pueden incluir el recipiente 10, que presenta dos compartimentos termoformados, el compartimento superior 12 y el compartimento inferior 14. El recipiente 10 puede incluir la pared frontal 16, la pared posterior 18 y la pared divisoria 20, que pueden definir los compartimentos del recipiente. Por ejemplo, como se ilustra en la figura 1, la pared frontal, la pared posterior y la pared divisoria definen un recipiente con dos compartimentos.

En algunas formas de realización, la pared divisoria 20 puede ser más delgada que la pared frontal 16 o la pared posterior 18. Por ejemplo, la pared divisoria 20 puede tener un grosor en el rango de entre aproximadamente 5% y aproximadamente 80% del de la pared posterior o del de la pared frontal. Algunas formas de realización pueden incluir una pared divisoria que tiene un grosor en un rango de entre aproximadamente 20% y aproximadamente 70% del de la pared posterior o del de la pared frontal. Típicamente, la pared divisoria tendrá un grosor de entre aproximadamente 30% y aproximadamente 70% o entre aproximadamente 40% y aproximadamente 60% del de la pared frontal o del de la pared posterior. En otra forma de realización, la pared divisoria tiene un grosor de entre

aproximadamente 10% y aproximadamente 40% del de la pared posterior o del de la pared frontal. Como alternativa, algunas formas de realización pueden incluir una pared divisoria que tiene un grosor mayor que el de la pared frontal, el de la pared posterior y/o el de las paredes frontal y posterior.

La pared frontal y la pared posterior pueden estar construidas con materiales que incluyen, sin limitaciones, películas, monocapas rígidas, películas rígidas laminadas y/o cualquier material conocido en la técnica. Por ejemplo, los materiales apropiados incluyen, sin limitaciones, tereftalato o de polietileno (PET), tereftalato de polietileno amorfo (APET), tereftalato de polietilenglicol (PETG) o tereftalato de polietileno cristalino (CPET), cloruro de polivinilo (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE), poliamida (PA), copolímeros de cicloolefina, tales como los que se conocen con la marca comercial COC®, poliacrilonitrilo (PAN), tal como el que se conoce con la marca comercial BAREX®, y fluoropolímeros o policlorotrifluoroetileno (PCTFE), tal como el que se conoce con la marca comercial ACLAR®.

La pared divisoria puede estar construida con materiales que incluyen, sin limitaciones, películas de barrera, monocapas flexibles, películas flexibles laminadas y/o cualquier material conocido en la técnica. Por ejemplo, incluye poliéster (PET), polipropileno (PP), polietileno (PE), alcohol etil vinílico (EVOH), etil acetato de vinilo (EVA), poliamida (PA), poliacrilonitrilo (PAN), tal como el que se conoce con la marca comercial BAREX®, fluoropolímeros o policlorotrifluoroetileno (PCTFE), tal como el que se conoce con la marca comercial ACLAR®, y láminas de aluminio. Preferentemente, la lámina de aluminio tiene un grosor menor que 60 μm .

En la Patente de los EE.UU. N° 6260735, de Fuquen, y en la Solicitud Internacional Publicada WO 2001/087736, ambas incorporadas en la presente a modo de referencia en su totalidad, se describen combinaciones de materiales apropiados para construir un saché con dos recámaras. Estos materiales también son apropiados para los recipientes con múltiples compartimentos de esta solicitud. En particular, en esta publicación se describen combinaciones de materiales apropiados para la construcción de las paredes frontal y posterior que incluyen PET/una lámina de aluminio/poliacrilonitrilo

(BAREX®), PET/una lámina de aluminio/polietileno de baja densidad (LDPE), polipropileno bi-orientado (BOPP)/una lámina de aluminio/BAREX®, BOPP/una lámina de aluminio/LDPE y LDPE/un polímero de alcohol etilen vinílico (EVOH)/LDPE, PET/EVOH/LDPE, BOPP/EVOH/LDPE, una monocapa basada en LDPE o una mezcla de poliefinas, una monocapa sellable basada en PET, PET/PE/PET sellable, PET/una lámina de aluminio/PET sellable, nylon/una lámina de aluminio/PE y nylon/PE/PET sellable.

Además de las combinaciones de materiales descriptas con anterioridad, otras combinaciones de materiales apropiados para construir los recipientes con múltiples compartimentos de la invención incluyen, sin limitaciones, 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®.

Para la pared divisoria, en US 6260735 se describen las siguientes combinaciones de materiales: monocapas con mezclas basadas en LDPE o de poliefinas, una monocapa de BAREX®, LDPE/una lámina de aluminio/LDPE, BAREX®/una lámina de aluminio/BAREX®, LDPE/EVOH/LDPE, PET sellable/PE/PET sellable, PET sellable/Foil/PET sellable y PE/nylon/PE. Otras combinaciones de materiales apropiados para construir la pared divisoria del recipiente de la presente invención incluyen, sin limitaciones, PE-EVOH-PE/una lámina de aluminio/PE-EVOH-PE y PE-EVOH-EVA-PE/una lámina de aluminio/PE-EVA-EVOH-PE y PP/una lámina de aluminio/PP y PP/PE/una lámina de aluminio/PE/PP y PE/ACLAR®/PE y PP/ACLAR®/PP y BAREX®/ACLAR®/BAREX® y PE-EVOH-PE/PA/PE-EVOH-PE.

Las paredes pueden estar unidas a lo largo de una parte de su perímetro para definir los compartimentos. Por ejemplo, las paredes pueden estar unidas a lo largo del perímetro. En la figura 1 se ilustra un compartimento superior 12 y un compartimento inferior 14 que tienen extremos proximales 22 y extremos distales 24 sustancialmente idénticos. Como alternativa, algunas formas de realización pueden incluir extremos variables. Por ejemplo,

en la figura 2 se ilustra un compartimento superior 12 que es más corta en el extremo distal 24 que el extremo distal 24' del compartimento inferior 14.

Como se ilustra en la figuras 1-4, los compartimentos 12 y 14 pueden tener distintos volúmenes. Por ejemplo, en la figura 2 se ilustra un compartimento superior 12 que tiene un volumen menor que el del compartimento inferior 14.

En algunas formas de realización, un recipiente con múltiples compartimentos puede usarse para administrar un líquido, una pasta, una crema, un polvo y/o gránulos. Los recipientes con múltiples compartimentos pueden usarse para administrar drogas, cosméticos, alimentos, artículos para el hogar, champús, acondicionadores, detergentes y/o adhesivos. En una forma de realización alternativa, dos o más componentes pueden administrarse presionando o comprimiendo la pared externa del recipiente con múltiples compartimentos. Los componentes en los compartimentos pueden diferir. Por ejemplo, en las figuras 1-4, el compartimento superior 12 podrá incluir un componente que difiera del del compartimento inferior 14. En formas de realización alternativas, el compartimento superior 12 y el compartimento inferior 14 podrán incluir componentes sustancialmente similares.

Como se ilustra en la figura 2, el recipiente 10 puede incluir la muesca 26. La muesca 26 puede estar colocada de manera tal que permita la administración uniforme de los componentes. Por ejemplo, la muesca 26 puede estar localizada en la pared frontal 16 que define el compartimento superior 12. En algunas formas de realización, puede haber una muesca localizada en las paredes frontal y posterior. Las muescas pueden tener una forma tal que se adapte a un dedo. Las muescas también pueden tener una forma tal que se adapte al pulgar. En algunas formas de realización, las muescas pueden facilitar el agarre.

El recipiente 10 puede incluir paredes externas transparentes. En algunas formas de realización, las paredes frontal y posterior pueden estar configuradas de manera tal que permitan una compresión precisa y completa. En algunas formas de realización, un recipiente con múltiples compartimentos puede estar configurado para efectuar la administración sin la necesidad de inclinarlo, curvarlo y/o moverlo después de abrirlo.

En la figura 5 se ilustra el mecanismo de apertura 28. El mecanismo de apertura 28 puede incluir, sin limitaciones, una línea de fractura 32, un corte con un molde, una perforación o cualquier otro diseño conocido en la técnica. En algunas formas de realización, como se ilustra en la figura 5, el mecanismo de apertura puede ser un corte realizado con un molde. El mecanismo de apertura 28 puede incluir una forma de medialuna 31. Por ejemplo, puede realizarse un corte con un molde en forma de medialuna. En algunas formas de realización, pueden realizarse dos cortes con moldes en forma de medialuna 31 y 31' perpendiculares a una línea de fractura 32.

Como alternativa, el mecanismo de apertura puede tener una geometría que incluye, sin limitaciones, una línea, una curva o cualquier geometría conocida en la técnica. El mecanismo de apertura puede comprender el desgarro de una pared divisoria sin elongaciones. Además, el mecanismo de apertura puede estar configurado de manera tal que no haya extremos afilados en la conexión perpendicular convencional entre la línea de fractura y el perímetro de las paredes frontal/posterior rígidas. Por ejemplo, en la figura 6 se ilustra el mecanismo de apertura 28 como una línea. Como se ilustra en las figuras 6-8, algunas formas de realización pueden incluir el extremo 30, que puede separarse por torsión a lo largo del mecanismo de apertura 28.

En algunas formas de realización, un recipiente con múltiples compartimentos puede estar configurado para efectuar la administración sin la necesidad de inclinarlo, curvarlo y/o moverlo después de abrirlo.

Algunas formas de realización pueden incluir marcas para colocar las paredes frontal y posterior antes de la unión. Por ejemplo, los materiales para la construcción de las paredes pueden tener una marca preimpresa para adaptar cada lado con una colocación perfecta.

Como se ilustra en la figura 7, puede conectarse un conjunto de recipientes antes de usarlos.

Un recipiente puede construirse a partir de una cinta central para la pared divisoria y una cinta externa para las paredes frontal y posterior. En una estación de termoformación pueden formarse las paredes frontal y posterior, antes de que desde una estación de

suministro se provea la cinta central. Luego pueden unirse los perímetros de las paredes, por ejemplo, con adhesivos o con soldaduras. El proceso de termoformación es un proceso bien conocido y ha sido descrito en las Patentes de los EE.UU. N° 5223073 y 6883295 y en las Publicaciones de Solicitudes Internacionales N° WO 2004/069658 A2, WO 2005/094330 y WO 2008/065512, todas incorporadas en la presente a modo de referencia en su totalidad. Además, algunas formas de realización pueden incluir un período de enfriamiento en la estación de termoformación antes de unir los perímetros de las paredes.

Algunas formas de realización pueden incluir colocar la cinta central de manera que se extienda más allá de la cinta externa. La colocación de las cintas de esta manera permite asegurar un sellado completo entre los compartimentos.

Un décimo aspecto de la invención es un conjunto de elementos para el tratamiento o la prevención de una infestación de parásitos en un animal, que comprende uno o más compuestos de 1-arilpirazol en un primer vehículo aceptable para uso veterinario, uno o más compuestos de formamidina en un segundo vehículo aceptable para uso veterinario y un recipiente con múltiples compartimentos; donde los uno o más compuestos de 1-arilpirazol en el primer vehículo aceptable para uso veterinario se hallan en un primer compartimento del recipiente con múltiples compartimentos y donde los uno o más compuestos de formamidina en el segundo vehículo aceptable para uso veterinario se hallan en un segundo compartimento del recipiente con múltiples compartimentos; y donde el primer compartimento está definido por una pared frontal y una pared divisoria; y donde el segundo compartimento está definida por una pared posterior y por una pared divisoria.

Como se describió con anterioridad, sorprendentemente se ha descubierto que las composiciones que comprenden compuestos de formamidina en combinación con algunos compuestos de 1-arilpirazol en determinados vehículos solventes no tienen vidas de almacenamiento suficientemente prolongadas para el uso comercial. El conjunto de elementos de la invención que se describe en la presente permite el almacenamiento a largo plazo y la administración subsiguiente de composiciones que comprenden 1-

arilpirazoles y formamidinas. Además, determinadas composiciones sinérgicas de 1-arilpirazoles y amitraz pueden almacenarse y administrarse usando el conjunto de elementos, sin que se provoque degradación, durante períodos de tiempo prolongados, lo que permite el control superior de los parásitos en los animales.

El conjunto de elementos puede incluir cualquiera de las composiciones de 1-arilpirazol que se describieron con anterioridad en uno o más de los compartimentos, incluyendo cualquiera de los vehículos aceptables para uso veterinario descritos con anterioridad.

En una forma de realización, el primer vehículo aceptable para uso veterinario que se combina con el o los compuestos de 1-arilpirazol incluye, sin limitaciones, C_1 - C_{10} alcoholes o ésteres de éstos (incluyendo acetatos, tales como acetato de etilo, acetato de butilo y semejantes), C_{10} - C_{18} ácidos grasos saturados o ésteres de éstos, C_{10} - C_{18} ácidos grasos monoinsaturados o ésteres de éstos, 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 (PEG) de diversos grados o monoéteres, diéteres, monoésteres o diésteres de éstos (por ejemplo, monoetil éter de dietilenglicol), o mezclas de los anteriores.

En otra forma de realización, el primer vehículo aceptable para uso veterinario incluye, sin limitaciones, acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, etanol, isopropanol, adipato de diisobutilo, adipato de diisopropilo (también conocido como CERAPHYL 230), butil diglicol, n-butil éter de dipropilenglicol, monoetil éter de etilenglicol, monometil éter de etilenglicol, monometil éter de dipropilenglicol, polioxietilenglicoles líquidos, monometil éter de propilenglicol, monoetil éter de propilenglicol, 2-pirrolidona, incluyendo N-metilpirrolidona, monoetil éter de dietilenglicol, triacetina, acetato de butilo, acetato de octilo, carbonato de propileno, carbonato de butileno, dimetil sulfóxido, amidas, incluyendo dimetilformamida y dimetilacetamida, o cualquier combinación de los anteriores.

En otra forma de realización, el segundo vehículo aceptable para uso veterinario incluye, sin limitaciones, aril éteres, incluyendo compuestos de alcoxibenceno; ésteres de ácidos

carboxílicos, incluyendo ácidos carboxílicos alifáticos y aromáticos, ésteres de ácido benzoico, y compuestos con varios grupos carboxilato; cetonas alifáticas, cetonas alifáticas saturadas, cetonas cíclicas, o mezclas de los anteriores.

En aun otra forma de realización, el segundo vehículo aceptable para uso veterinario incluye, sin limitaciones, ésteres de ácidos C₁-C₁₀ carboxílicos, ésteres de ácidos fenil carboxílicos, ésteres de ácidos bencil carboxílicos, C₁-C₄ alquil ésteres de ácido benzoico, C₁-C₆ cetonas alifáticas saturadas, y mezclas de los anteriores.

En aun otra forma de realización, el segundo vehículo aceptable para uso veterinario incluye, sin limitaciones, metoxibenceno, acetato de butilo, acetato de bencilo, metil isobutil cetona, benzoato de etilo, benzoato de bencilo, acetato de octilo o mezclas de éstos.

En otra forma de realización, el segundo vehículo aceptable para uso veterinario incluye uno o más solventes con una constante dieléctrica de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 30. En otras formas de realización de la invención, el segundo vehículo aceptable para uso veterinario comprende un solvente con una constante dieléctrica de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 40, de entre 2 y aproximadamente 20, de entre 5 y aproximadamente 30 o de entre 10 y aproximadamente 30.

En aun otras formas de realización, el segundo vehículo aceptable para uso veterinario comprende uno o más solventes con una constante dieléctrica de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 15 o de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 10. En aun otra forma de realización, la constante dieléctrica de los uno o más solventes es de entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 10. En otra forma de realización, la constante dieléctrica de los uno o más solventes es de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 6,5.

En otra forma de realización, el segundo vehículo aceptable para uso veterinario incluye uno o más solventes apróticos, preferentemente solventes apróticos polares, con constantes dieléctricas de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 30. En otras formas de realización de la invención, el segundo vehículo aceptable para uso veterinario comprende uno o más solventes apróticos con una constante dieléctrica de entre

aproximadamente 2 y aproximadamente 40, de entre 2 y aproximadamente 20, de entre 5 y aproximadamente 30 o de entre 10 y aproximadamente 30.

En aun otras formas de realización, el segundo vehículo aceptable para uso veterinario comprende uno o más solventes apróticos con una constante dieléctrica de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 15 o de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 10. En aun otra forma de realización, la constante dieléctrica de los uno o más solventes apróticos es de entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 10. En otra forma de realización, la constante dieléctrica de los uno o más solventes apróticos es de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 6,5. En algunas formas de realización preferidas, los solventes serán solventes apróticos polares con constantes dieléctricas en los rangos descriptos con anterioridad.

En otra forma de realización, el o los solventes con constantes dieléctricas de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 30 abarcados por el segundo vehículo aceptable para uso veterinario contendrán menos de aproximadamente 0,5% o menos de aproximadamente 0,3% (p/p) de agua. En otras formas de realización, el solvente con una constante dieléctrica de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 30 típicamente contendrá menos de 0,2% (p/p) de agua. Preferentemente, el solvente contendrá menos de aproximadamente 0,1% o menos de aproximadamente 0,05% o menos de aproximadamente 0,025% (p/p) de agua. En otras formas de realización, el solvente contendrá entre aproximadamente 0,0001% (p/p) y aproximadamente 0,5% (p/p) de agua. Más típicamente, el solvente con una constante dieléctrica de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 30 contendrá entre aproximadamente 0,0001% y aproximadamente 0,3%, entre aproximadamente 0,001% y aproximadamente 0,3%, entre aproximadamente 0,001% y aproximadamente 0,1% o entre aproximadamente 0,001% y aproximadamente 0,05% (p/p) de agua. Preferentemente, el solvente contendrá entre aproximadamente 0,001% y aproximadamente 0,025% (p/p) de agua.

Las composiciones de la invención pueden tomar una variedad de formas apropiadas para distintas rutas de administración, incluyendo, sin limitaciones, formulaciones orales, formulaciones inyectables y formulaciones tópicas, dérmicas o subdérmicas.

Las composiciones de la invención puede tomar una forma apropiada para el uso oral, por ejemplo, cebos (véase, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. N° 4564631, incorporada en la presente a modo de referencia), suplementos dietarios, grageas, pastillas, masticables, tabletas, cápsulas duras o blandas, emulsiones, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones acuosas u oleosas, formulaciones de dosificación oral, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elíxires, formulaciones entéricas o pastas. Las composiciones dirigidas a la aplicación oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes productores de sabor amargo, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes preservantes, con el fin de proveer preparaciones farmacéuticas elegantes y palatables.

Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en combinación con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que sean apropiados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, 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. Las tabletas pueden no estar recubiertas o pueden recubrirse de acuerdo con técnicas conocidas, con el fin de demorar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal, para proveer una acción sostenida durante un período más prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material que provea una demora en el tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También es posible recubrirlas con la técnica que se describe en las Patentes de los EE.UU. N° 4256108, 4166452 y 4265874, que se incorporan en la presente a modo de referencia en su totalidad, para formar tabletas osmóticas terapéuticas de liberación controlada.

Las formulaciones para el uso oral pueden ser cápsulas de gelatina duras, donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente inerte sólido, por ejemplo, carbonato de

calcio, fosfato de calcio o caolín. Las cápsulas también pueden ser cápsulas de gelatina blandas, donde el ingrediente activo se mezcla con agua o con solventes miscibles, tales como propilenglicol, PEG y etanol, o con un medio oleoso, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

Las composiciones de la invención también pueden tomar la forma de emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite. La fase acuosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de éstos. Los agentes emulsionantes apropiados 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 polioxietilen sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, agentes productores de sabor amargo, agentes saborizantes y/o preservantes.

En una forma de realización de la formulación, la composición de la invención toma la forma de una microemulsión. Las microemulsiones son apropiadas como vehículos líquidos. Las microemulsiones son sistemas cuaternarios que comprenden una fase acuosa, una fase oleosa, un agente tensioactivo y un co-agente tensioactivo. Se trata de líquidos translúcidos e isotrópicos. Las microemulsiones están compuestas por dispersiones estables de microgotas de la fase acuosa en la fase oleosa, o bien de microgotas de la fase oleosa en la fase acuosa. El tamaño de estas microgotas es inferior a 200 nm (entre 1000 y 100000 nm para las emulsiones). La película de la interfase está compuesta por una alternancia de moléculas con actividad en superficie (SA) y con co-actividad en superficie (Co-SA), las cuales, al reducir la tensión de la interfase, permiten que la microemulsión se forme espontáneamente.

En una forma de realización de la fase oleosa, la fase oleosa puede estar formada por aceites minerales o vegetales, por glicéridos insaturados poliglicosilados o por triglicéridos, o como alternativa, por mezclas de estos compuestos. En una forma de realización de la fase oleosa, la fase oleosa comprende triglicéridos. En otra forma de realización de la fase oleosa, los triglicéridos son triglicéridos de cadena mediana, por

ejemplo, triglicéridos C_8 - C_{10} caprílicos/cápricos. En otra forma de realización, la fase oleosa representará un rango de % v/v seleccionado del grupo que consiste en entre aproximadamente 2 y aproximadamente 15%; entre aproximadamente 7 y aproximadamente 10% y entre aproximadamente 8 y aproximadamente 9% v/v de la microemulsión.

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

Los agentes tensioactivos para la microemulsión incluyen monoetil éter de dietilenglicol, monometil éter de dipropilenglicol, C_8 - C_{10} glicéridos poliglicolizados o dioleato de poliglicerilo-6. Además de estos agentes tensioactivos, los co-agentes tensioactivos incluyen alcoholes de cadena corta, tales como etanol y propanol.

Algunos compuestos son comunes para los tres componentes descritos con anterioridad, es decir, la fase acuosa, el agente tensioactivo y el co-agente tensioactivo. Sin embargo, aquellos versados en la técnica han de saber usar distintos compuestos para cada componente de la misma formulación. En una forma de realización para la cantidad de agente tensioactivo/co-agente tensioactivo, la relación entre el co-agente tensioactivo y el agente tensioactivo será de entre aproximadamente 1/7 y aproximadamente 1/2. En otra forma de realización para la cantidad de co-agente tensioactivo, la proporción será de entre aproximadamente 25 y aproximadamente 75% v/v de agente tensioactivo y entre aproximadamente 10 y aproximadamente 55% v/v de co-agente tensioactivo en la microemulsión.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol

cetilico. Pueden agregarse agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartame, agentes productores de sabor amargo y agentes saborizantes, para proveer una preparación oral palatable. Estas composiciones pueden ser preservadas por medio de la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico, o de otros preservantes conocidos.

Las suspensiones acuosas pueden contener el material activo en combinación con excipientes apropiados para la fabricación de suspensiones acuosas. Estos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxi-propilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes; pueden ser un fosfátido natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tales como monooleato de polioxietilén sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietilén sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más preservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes y/o agentes productores de sabor amargo, tales como los mencionados con anterioridad.

Los polvos y los gránulos dispersables apropiados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en combinación con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los ejemplos de agentes dispersantes o humectantes y de suspensión apropiados son aquellos que se mencionaron con anterioridad. También puede haber presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, agentes productores de sabor amargo, amortiguadores, saborizantes y colorantes.

Los jarabes y los elíxires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo,

glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Estas formulaciones pueden contener un demulcente, un preservante, uno o más agentes saborizantes y/o uno o más agentes colorantes.

En otra forma de realización de la invención, la composición puede tomar la forma de una pasta. Los ejemplos de formas de realización en forma de pasta incluyen, sin limitaciones, las que se describen en las Patentes de los EE.UU. N° 6787342 y 7001889, ambas incorporadas en la presente a modo de referencia. Además del agente activo de la invención, la pasta también puede contener sílice calcinado; un modificador de la viscosidad; un vehículo; opcionalmente un absorbente; y opcionalmente un colorante, un estabilizador, un agente tensioactivo o un preservante.

El proceso para preparar una formulación en forma de pasta comprende los siguientes pasos:

- (a) disolver o dispersar el agente activo en el vehículo realizando una mezcla;
- (b) agregarle el sílice calcinado al vehículo que contiene el agente activo disuelto y mezclar hasta que el sílice se dispersa en el vehículo;
- (c) permitir que el intermediario formado en (b) repose durante un período de tiempo suficiente para permitir que el aire atrapado durante el paso (b) se escape; y
- (d) agregarle el modificador de la viscosidad al intermediario realizando una mezcla, para producir una pasta uniforme.

Los pasos anteriores son ilustrativos pero no limitativos. Por ejemplo, el paso (a) puede ser el último paso.

En una forma de realización de la formulación, la formulación es una pasta que contiene el agente activo, sílice calcinado, un modificador de la viscosidad, un absorbente, un colorante y un vehículo hidrofílico, que es triacetina, un monoglicérido, un diglicérido o un triglicérido. La pasta también puede incluir un modificador de la viscosidad, incluyendo, sin limitaciones, PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, monoetanolamina, trietanolamina, glicerol, propilenglicol, (20) monooleato de polioxietilen sorbitán (polisorbato 80 o Tween 80) o polioxámeros (por ejemplo, Pluronic L 81); un absorbente, incluyendo, sin limitaciones, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, almidón o celulosa y sus

derivados.

A las formulaciones de la invención pueden agregársele colorantes. Los colorantes contemplados en la presente invención son aquellos que se usan comúnmente en la técnica. Los colorantes específicos incluyen, por ejemplo, tinturas, azul FD&C N° 1 Aluminum Lake, caramelo, colorantes basados en óxido de hierro, o una mezcla de cualquiera de los anteriores. En especial, se prefieren las tinturas orgánicas y el dióxido de titanio. Los rangos preferidos incluyen entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 25%.

Las composiciones pueden tomar la forma de soluciones inyectables estériles o suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida, usando los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión apropiados mencionados con anterioridad. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o un solvente no tóxico aceptable para el uso por vía parenteral, por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y los solventes aceptables que pueden emplearse se halla el agua, la solución de Ringer, la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, pueden usarse cosolventes, tales como el etanol, el propilenglicol o los polietilenglicoles. Pueden usarse preservantes como el fenol o el alcohol bencílico.

Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como solventes o medios de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables pueden usarse ácidos grasos, tales como ácido oleico.

Las formulaciones tópicas, dérmicas y subdérmicas pueden incluir emulsiones, cremas, ungüentos, geles, pastas, polvos, champús, formulaciones vertibles, formulaciones listas para usar, soluciones y suspensiones de aplicación puntual. La aplicación tópica de un compuesto de la invención o de una composición que incluye al menos un compuesto de la invención entre el o los agentes activos, una composición de aplicación puntual o vertible, puede permitir que el compuesto de la invención se distribuya a través de las glándulas (por ejemplo, las glándulas sebáceas) del animal, y/o puede permitir que el o

los agentes activos provoquen un efecto sistémico (concentración en el plasma) o a través de la capa de pelo. Cuando el compuesto se distribuye a través de las glándulas, las glándulas pueden actuar como reserva, de modo que puede haber un efecto prolongado, por ejemplo, de 1-2 meses o más. Cotchet y sus colegas describieron la distribución de fipronil, un compuesto de 1-arilpirazol, en el estrato córneo, la epidermis viable y las glándulas sebáceas y las capas epiteliales de perros Beagle después de una administración puntual (véase Cochet et al., *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, **1997**, 22(3), 211-216). Usando drogas marcadas con ^{14}C , en la publicación se demostró que el fipronil se desplaza desde el punto donde se lo aplicó y se distribuye en toda la piel, donde puede detectárselo de manera persistente hasta 56 días después del tratamiento. Las formulaciones de aplicación puntual típicamente se aplican en una región localizada, con lo cual se hace referencia a un área distinta del animal completo. En una forma de realización de una región localizada, la localización es entre los hombros. En otra forma de realización, la región localizada es una banda, por ejemplo, una banda desde la cabeza del animal hasta su cola.

Las formulaciones verticales se describen, por ejemplo, en la Patente de los EE.UU. N° 6010710, que se incorpora en la presente a modo de referencia. Las formulaciones verticales ventajosamente son oleosas y generalmente comprenden un diluyente o un vehículo, y también un solvente (por ejemplo, un solvente orgánico) para el ingrediente activo si este último no es soluble en el diluyente. Es posible administrarles formulaciones verticales a animales de ganado, tales como bovinos y ovinos. En una forma de realización, el proceso comprende aplicarles la solución a los animales de ganado antes de que lleguen al cebadero. Es posible que esta aplicación se la última antes del sacrificio de los animales.

Las composiciones de la invención también pueden colocarse en un collar, tal como los que se describen en la Patente de los EE.UU. N° 5885607, que se incorpora en la presente a modo de referencia. Dentro del alcance de la invención, para preparar los collares pueden emplearse las matrices de uso convencional. En una forma de realización de los collares, pueden mencionarse las matrices basadas en PVC (cloruro de polivinilo),

como se describe en las Patentes de los EE.UU. N° 3318769, 3852416, 4150109 y 5437869 (todas incorporadas a modo de referencia) y otros polímeros de vinilo.

En particular, los plastificadores pueden seleccionarse entre adipatos, ftalatos, fosfatos y citratos. En otra forma de realización del collar, también se agregan uno o más plastificadores al PVC, los cuales pueden seleccionarse particularmente entre los siguientes compuestos: ftalato de dietilo, sebacato de dioctilo, adipato de dioctilo, ftalato de diisodecilo, tributil citrato de acetilo, hexil ftalato de dietilo, ftalato de di-n-butilo, butil ftalato de bencilo, tributil citrato de acetilo, fosfato de tricresilo y difenil fosfato de 2-etilhexilo.

En otra forma de realización del collar, se usará una matriz de PVC en presencia de un plastificador primario remanente y un plastificador secundario, particularmente de acuerdo con EP 0 539 295 y EP 0 537 998.

Entre los plastificadores secundarios pueden mencionarse los siguientes productos: trietil citrato de acetilo, citrato de trietilo, triacetina, monoetil éter de dietilenglicol, fosfato de trifenilo. También es posible agregar un estabilizador común.

Para los propósitos de la presente invención, el término dispositivo externo ha de hacer referencia a cualquier dispositivo que pueda adosarse externamente al animal para proveer la misma función que un collar.

En una forma de realización de la invención, el agente activo está presente en la formulación en una concentración de aproximadamente entre 0,05 y 40% en peso/volumen. En otra forma de realización de la invención, el agente activo está presente en la formulación en una concentración de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 30% o de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20% (p/v). En aun otra forma de realización de la invención, el agente activo está presente en la formulación en una concentración de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15% en peso/volumen.

En aun otra forma de realización de la invención, el agente activo está presente en la formulación en una concentración de aproximadamente 10% (p/v), de aproximadamente 20% (p/v) o de aproximadamente 30% (p/v).

En una forma de realización de la invención, la combinación de 1-arilpirazol y formamidina

está presente en la formulación en una concentración de entre aproximadamente 2% y aproximadamente 55% (p/v), de entre aproximadamente 10% y aproximadamente 35% p/v o de entre aproximadamente 18% y aproximadamente 27% p/v. En otra forma de realización de la invención, la cantidad de 1-arilpirazol presente en la formulación es una concentración de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 25% (p/v), de entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% (p/v) o de entre aproximadamente 8% y aproximadamente 12% (p/v).

En otra forma de realización de la invención, la cantidad de formamidina en las formulaciones es de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 30 (p/v), de entre aproximadamente 5% y aproximadamente 20% (p/v) o de entre aproximadamente 10% y aproximadamente 15% (p/v).

El vehículo aceptable para uso veterinario generalmente comprenderá un diluyente o un vehículo y también un solvente (por ejemplo, un solvente orgánico) para el ingrediente activo si este último no es soluble, no es estable o se degrada en el diluyente.

Los solventes orgánicos que pueden usarse en la invención incluyen los que se describieron con anterioridad, e incluyen, sin limitaciones, citrato de acetiltributilo, ácido oleico, ésteres de ácidos grasos, tales como dimetil éster, adipato de diisobutilo, adipato de diisopropilo (también conocido como CERAPHYL 230), cetonas, incluyendo acetona, metilisobutil cetona (MIK) y metil etil cetona, y semejantes, acetonitrilo, alcohol bencílico, metanol, alcohol etílico, isopropanol, butanol, éteres aromáticos, tales como anisol, butil diglicol, amidas, incluyendo dimetilacetamida y dimetilformamida, dimetil sulfóxido, monometil éter de propilenglicol, monoetil éter de propilenglicol, n-butil éter de dipropilenglicol, monoetil éter de etilenglicol, monometil éter de etilenglicol, monometilacetamida, monometil éter de dipropilenglicol, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol, 2-pirrolidona, incluyendo N-metilpirrolidona, monoetil éter de dietilenglicol, etilenglicol, triacetina, C₁-C₁₀ ésteres de ácidos carboxílicos, tales como acetato de butilo o de octilo, acetato de bencilo, ésteres de arilo, incluyendo benzoato de bencilo, benzoato de etilo y semejantes, carbonato de propileno, carbonato de butileno y ftalato de dietilo, o una mezcla de al menos dos de estos solventes.

En una forma de realización preferida de la invención, el vehículo farmacéuticamente o aceptable para uso veterinario de la formulación comprende C_1 - C_{10} alcoholes o ésteres de éstos (incluyendo acetatos, tales como acetato de etilo y semejantes), C_{10} - C_{18} ácidos grasos saturados o ésteres de éstos, C_{10} - C_{18} ácidos grasos monoinsaturados o ésteres de éstos, 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 (PEG) de diversos grados o monoéteres, diéteres, monoésteres o diésteres de éstos (por ejemplo, monoetil éter de dietilenglicol), o mezclas de los anteriores.

En otra forma de realización de la invención, los solventes orgánicos pueden comprender adipato de diisopropilo, monometil éter de dipropilenglicol, monometil éter de propilenglicol, 2-pirrolidona, incluyendo N-metilpirrolidona, monoetil éter de dietilenglicol, triacetina, acetato de butilo, acetato de octilo, carbonato de propileno, ácido oleico o una mezcla de al menos dos de estos solventes.

En una forma de realización, los solventes preferidos incluyen ésteres de C_1 - C_{10} ácidos carboxílicos, tales como acetato de butilo o de octilo.

Los solventes particularmente preferidos incluyen monoetil éter de dietilenglicol, triacetina, acetato de butilo y acetato de octilo, y mezclas de éstos.

En algunas formas de realización, el solvente orgánico tendrá una constante dieléctrica de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 35, de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 35 o de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30. En otras formas de realización, el solvente tendrá una constante dieléctrica de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 20 o de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 10. El contenido de este solvente orgánico en la composición total representará el complemento hasta 100% de la composición. Como se describió con anterioridad, los solventes orgánicos con constantes dieléctricas dentro de estos rangos típicamente serán solventes apróticos, preferentemente solventes apróticos polares.

El vehículo puede comprender una mezcla de solventes. En una forma de realización, las

formulaciones comprenden un solvente orgánico y un cosolvente orgánico. En algunas formas de realización, las formulaciones comprenden un cosolvente que tiene un punto de ebullición menor que aproximadamente 300°C o menor que aproximadamente 250°C. En otras formas de realización, el cosolvente tiene un punto de ebullición menor que aproximadamente 200°C o menor que aproximadamente 130°C. En otras formas de realización, el cosolvente tiene una constante dieléctrica de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 40 o de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 40. En otras formas de realización, el cosolvente tiene una constante dieléctrica de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30. En aun otra forma de realización de la invención, el cosolvente tiene una constante dieléctrica de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 10.

Cuando las formulaciones comprenden un solvente orgánico y un cosolvente, en algunas formas de realización el cosolvente puede estar presente en la composición con una relación de peso (p/p) entre el cosolvente orgánico y el solvente orgánico de entre aproximadamente 1/15 y aproximadamente 1/2. En algunas formas de realización, el cosolvente es volátil, de modo que actúa como promotor del secado, es miscible con el solvente orgánico y puede ser miscible o no con agua.

El solvente se usará en proporción con la concentración del compuesto del agente activo y con su solubilidad en este solvente. El objetivo será obtener el menor volumen posible. El vehículo da cuenta de la diferencia hasta 100%.

Un vehículo o un diluyente puede ser dimetil sulfóxido (DMSO), derivados de glicol, tales como, por ejemplo, propilenglicol, éteres de glicol, polietilenglicoles o glicerol. Como vehículos o diluyentes pueden mencionarse también los aceites vegetales, tales como, sin limitaciones, el aceite de soja, el aceite de nuez molida, el aceite de castor, el aceite de maíz, el aceite de algodón, el aceite de oliva, el aceite de semilla de uva, el aceite de girasol, etcétera; aceites minerales, tales como, sin limitaciones, el petrolato, la parafina, la silicona, etcétera; hidrocarburos alifáticos o cíclicos, o como alternativa, por ejemplo, triglicéridos de cadena mediana (tales como entre C8 y C12).

En otra forma de realización de la invención, se agregará un emoliente y/o un agente

dispersante y/o formador de película. Una forma de realización del emoliente y/o de los agentes formadores de película comprende agentes que se seleccionan del siguiente grupo:

- (a) polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, 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 de silanol, o un aceite 45V2;
- (b) agentes tensioactivos aniónicos, tales como estearatos alcalinos, estearatos de sodio, de potasio o de amonio; estearato de calcio, estearato de trietanolamina; abietato de sodio; sulfatos de alquilo (por ejemplo, lauril sulfato de sodio y cetil sulfato de sodio); dodecylbencenosulfonato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio; ácidos grasos (por ejemplo, aquellos derivados del aceite de coco);
- (c) agentes tensioactivos catiónicos, tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula $N^+R'R''R'''R''''Y^-$, donde los radicales R son radicales de hidrocarburos opcionalmente hidroxilados y donde Y^- es un anión de un ácido fuerte, tal como los aniones haluro, sulfato y sulfonato; el bromuro de cetiltrimetilamonio se halla entre los agentes tensioactivos catiónicos que pueden usarse;
- (d) sales de amina de fórmula $N^+R'R''R'''$, donde los radicales R son radicales de hidrocarburos opcionalmente hidroxilados; el clorhidrato de octadecilamina se halla entre los agentes tensioactivos catiónicos que pueden usarse;
- (e) agentes tensioactivos no iónicos, tales como ésteres de sorbitán, los cuales opcionalmente están polioxietilenados (por ejemplo, polisorbato 80), éteres de alquilo polioxietilenados; alcoholes grasos polioxipropilados, tales como éter de polioxipropileno-estiro; estearato de polietilenglicol, derivados polioxietilenados del aceite de castor, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno;
- (f) agentes tensioactivos anfotéricos, tales como los compuestos de laurilo sustituido de betaina; y

(g) una mezcla de al menos dos de estos agentes.

En una forma de realización de la cantidad del emoliente, el emoliente se usa en una proporción seleccionada del grupo que consiste en entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10% y entre aproximadamente 0,25 y aproximadamente 5% en volumen.

En otra forma de realización de la invención, la composición puede ser una forma de solución lista para usar, como se describe, por ejemplo, en la Patente de los EE.UU. N° 6395765, que se incorpora en la presente a modo de referencia. Además del compuesto de agente activo, la solución lista para usar puede contener un inhibidor de la cristalización, un solvente orgánico y un cosolvente orgánico.

En algunas formas de realización, el inhibidor de la cristalización puede estar presente en una proporción de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 30% (p/v). Típicamente, el inhibidor de la cristalización puede estar presente en una proporción de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 20% (p/v) o de entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% (p/v). Los inhibidores aceptables son aquellos que, al ser agregados a la formulación, inhiben la formación de cristales cuando se aplica la formulación. En algunas formas de realización, las formulaciones pueden incluir compuestos que funcionan como inhibidores de la cristalización y que son diferentes de los que se mencionan en la presente. En estas formas de realización, la idoneidad de un inhibidor de la cristalización podrá determinarse evaluando si inhibirá en una medida suficiente la formación de cristales, de modo que una muestra que contenga 10% (p/v) del 1-arilpirazol en un solvente como se describió con anterioridad, con 10% (p/v) del inhibidor de la cristalización, resulte en menos de 20, preferentemente menos de 10 cristales, cuando se la coloque en un portaobjetos de vidrio a 20°C durante 24 horas..

Los inhibidores de la cristalización que son útiles para la invención incluyen, sin limitaciones, los que se indican a continuación:

(a) polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, 2-pirrolidona, incluyendo N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol o ésteres de sorbitán

polioxietilenados; lecitina o carboximetilcelulosa de sodio; o derivados acrílicos, tales como metacrilatos y polímeros derivados de monómeros acrílicos, un solvente como los que se describen en la presente que inhiba la cristalización del agente activo, y otros;

(b) agentes tensioactivos aniónicos, tales como estearatos alcalinos (por ejemplo, estearato de sodio, de potasio o de amonio); estearato de calcio o estearato de trietanolamina; abietato de sodio; sulfatos de alquilo, los cuales incluyen, sin limitaciones, lauril sulfato de sodio y cetil sulfato de sodio; dodecylbencenosulfonato de sodio o dioctilsulfosuccinato de sodio; o ácidos grasos (por ejemplo, aceite de coco);

(c) agentes tensioactivos catiónicos, tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula $N^+R'R''R'''R''''Y^-$, donde los radicales R son radicales de hidrocarburos opcionalmente hidroxilados y donde Y^- es un anión de un ácido fuerte, tal como los aniones haluro, sulfato y sulfonato; el bromuro de cetiltrimetilamonio se halla entre los agentes tensioactivos catiónicos que pueden usarse;

(d) sales de amina de fórmula $N^+R'R''R'''$, donde los radicales R son radicales de hidrocarburos opcionalmente hidroxilados; el clorhidrato de octadecilamina se halla entre los agentes tensioactivos catiónicos que pueden usarse;

(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 castor, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno;

(f) agentes tensioactivos anfotéricos, tales como los compuestos de laurilo sustituido de betaína; o

(g) una mezcla de al menos dos de los compuestos que se indicaron con anterioridad en (a)-(f).

En una forma de realización del inhibidor de la cristalización, se usará un par de inhibidores de la cristalización. Estos pares incluyen, sin limitaciones, la combinación de un agente formador de película de tipo polimérico y un agente con actividad en superficie. Estos agentes pueden seleccionarse entre los compuestos mencionados con anterioridad

como inhibidores de la cristalización.

En una forma de realización del agente formador de película, los agentes son del tipo polimérico, incluyendo, sin limitaciones, la polivinilpirrolidona de diversos grados, los alcoholes polivinílicos y los copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona.

En una forma de realización de los agentes con actividad en superficie, los agentes incluyen, sin limitaciones, aquellos que se preparan con agentes tensioactivos no iónicos.

En otra forma de realización de los agentes con actividad en superficie, el agente es un éster de sorbitán polioxietilenado. En aun otra forma de realización del agente con actividad en superficie, los agentes incluyen polisorbato de diversos grados, por ejemplo, polisorbato 80.

En otra forma de realización de la invención, el agente formador de película y el agente con actividad en superficie pueden incorporarse en cantidades similares o idénticas, dentro del límite de las cantidades totales del inhibidor de la cristalización mencionado con anterioridad.

El par constituido permite asegurar destacablemente los objetivos de ausencia de cristalización en el recubrimiento y mantenimiento de la apariencia cosmética de la piel o del pelo, es decir, la ausencia de una tendencia a la adhesión o a una apariencia adhesiva, a pesar de la concentración elevada del material activo.

La formulación también puede comprender un agente antioxidante cuyo objeto es inhibir la oxidación en el aire, donde este agente está presente en una proporción seleccionada de un rango que consiste en entre aproximadamente 0,005 y aproximadamente 1% (p/v) y entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,05% (p/v).

En una forma de realización de los agentes antioxidantes, los agentes son los de uso convencional en la técnica e incluyen, sin limitaciones, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, galato de propilo, tiosulfato de sodio o una mezcla de no más de dos de ellos.

Los coadyuvantes de formulación son bien conocidos por aquellos versados en la técnica, pueden estar disponibles comercialmente o pueden obtenerse por medio de técnicas conocidas. Estas composiciones concentradas generalmente se preparan mediante la

mezcla simple de los constituyentes definidos con anterioridad. Ventajosamente, el punto inicial comprende mezclar el material activo en el solvente principal y luego agregar los otros ingredientes o los coadyuvantes.

El volumen aplicado no se halla limitado, siempre y cuando se haya comprobado que la cantidad de la sustancia administrada es segura y eficaz. Típicamente, el volumen aplicado depende del tamaño y el peso del animal, así como de la concentración del material activo, de la extensión de la infestación por los parásitos y del tipo de administración. El volumen aplicado típicamente es del orden de entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 1 ml o de entre aproximadamente 0,3 ml y aproximadamente 5 ml o de entre aproximadamente 0,3 ml y aproximadamente 10 ml. En otras formas de realización, el volumen puede ser de entre aproximadamente 4 ml y aproximadamente 7 ml. Para los animales más grandes, el volumen puede ser mayor, incluyendo, sin limitaciones, hasta 10 ml, hasta 20 ml o hasta 30 ml o más. En una forma de realización del volumen, el volumen se halla en el orden de entre aproximadamente 0,5 ml y aproximadamente 1 ml para los gatos y en el orden de entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 3 ml o 4 ml para los perros, dependiendo del peso del animal.

En otra forma de realización de la invención, la aplicación de una formulación de aplicación puntual de acuerdo con la presente invención también puede proveer una eficacia de acción prolongada y de amplio espectro cuando la solución se le aplica a un mamífero o a un ave. Las formulaciones de aplicación puntual permiten realizar la administración tópica de una solución, una suspensión, una microemulsión o una emulsión concentrada, para la aplicación intermitente en un punto del animal, generalmente entre los hombros (solución del tipo de aplicación puntual).

Las formulaciones de aplicación puntual son técnicas bien conocidas para la administración tópica de un agente antiparasitario en un área limitada del huésped. Por ejemplo, en las Patentes de los EE.UU. N° 5045536, 6426333, 6482425, 6962713 y 6998131, todas incorporadas en la presente a modo de referencia, se describen formulaciones de aplicación puntual. En WO 01/957715, también incorporada en la presente a modo de referencia, se describe un método para controlar los ectoparásitos en

roedores pequeños y para interrumpir o prevenir las enfermedades provocadas por artrópodos o por roedores pequeños, que comprende aplicar formulaciones tópicas, tales como composiciones de aplicación puntual, sobre la piel o el pelo de los roedores.

Para las formulaciones de aplicación puntual, el vehículo puede ser un vehículo líquido, como se describe en la Patente de los EE.UU. N° 6426333. Los vehículos líquidos para las formulaciones de aplicación puntual incluyen los solventes orgánicos y los cosolventes que se describieron con anterioridad, entre otros solventes conocidos en la técnica.

El vehículo líquido opcionalmente puede contener un inhibidor de la cristalización, tal como los inhibidores de la cristalización que se describieron con anterioridad, o mezclas de éstos.

Las formulaciones de aplicación puntual, que se describen, por ejemplo, en la Patente de los EE.UU. N° 7262214 (incorporada en la presente a modo de referencia), pueden prepararse disolviendo los ingredientes activos en un vehículo farmacéuticamente o aceptable para uso veterinario. Como alternativa, la formulación de aplicación puntual puede prepararse encapsulando el ingrediente activo para dejar un residuo del agente terapéutico sobre la superficie del animal. Estas formulaciones variarán con relación al peso del agente terapéutico en la combinación, dependiendo de la especie del animal huésped que se desee tratar, de la severidad y el tipo de la infección y del peso corporal del huésped.

Las formas de dosificación pueden contener entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 5 g de un agente activo. En una forma de realización de la forma de dosificación, la dosificación es de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg de un agente activo, típicamente de aproximadamente 25 mg, de aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 800 mg o de aproximadamente 1000 mg.

Con las composiciones de la invención pueden usarse ingredientes activos veterinarios/farmacéuticos adicionales. En algunas formas de realización, los agentes activos adicionales pueden incluir, sin limitaciones, acaricidas, antihelmínticos,

antiparasitarios e insecticidas. Los agentes antiparasitarios pueden incluir ectoparasiticidas y endoparasiticidas.

Los agentes farmacéuticos de uso veterinario que pueden incluirse en las composiciones de la invención son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, *Plumb' Veterinary Drug Handbook*, 5ª edición, editado por Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005); o *The Merck Veterinary Manual*, 9ª edición (Enero de 2005)) e incluyen, sin limitaciones, acarbosa, maleato de acepromazina, acetaminofeno, acetazolamida, acetazolamida de sodio, ácido acético, ácido acetohidroxámico, acetilcisteína, acitretina, aciclovir, albendazol, sulfato de albuterol, alfentanil, alopurinol, alprazolam, altrenogest, amantadina, sulfato de amikacina, ácido aminocaproico, hidrógeno sulfato de aminopentamida, aminofilina/teofilina, amiodarona, amitriptilina, besilato de amlodipina, cloruro de amonio, molibdenato de amonio, amoxicilina, clavulanato de potasio, desoxicolato de anfotericina B, anfotericina B basada en lípidos, ampicilina, amprolio, antácidos (orales), antivenina, apomorfina, sulfato de apramicina, ácido ascórbico, asparraginasas, aspirina, atenolol, atipamezol, besilato de atracurio, sulfato de atropina, aurnofina, aurotioglucosa, azaperona, azatioprina, azitromicina, baclofen, barbituatos, benazepril, betametasona, cloruro de betanecol, bisacodilo, subsalicilato de bismuto, sulfato de bleomicina, undecilenato de boldenona, bromuros, mesilato de bromocriptina, budenosida, buprenorfina, buspirona, busulfán, tartrato de butorfanol, cabergolina, calcitonina de salmón, calcitrol, sales de calcio, captopril, indanil carbenicilina de sodio, carbimazol, carboplatina, carnitina, carprofeno, carvedilol, cefadroxil, cefazolina de sodio, cefixima, clorsulón, cefoperazona de sodio, cefotaxima de sodio, cefotetán de disodio, cefoxitina de sodio, proxetil cefpodoxima, ceftazidima, ceftiofur de sodio, ceftiofur, ceftiaxona de sodio, cefalexina, cefalosporinas, cefapirina, carbón (activado), clorambucil, cloramfenicol, clordiazepóxido, clordiazepóxido +/- bromuro de clidinio, clorotiazida, maleato de clorfeniramina, clorpromazina, clorpropamida, clortetraciclina, gonadotrofina coriónica (HCG), cromo, cimetidina, ciprofloxacina, cisaprida, cisplatina, sales de citrato, claritromicina, fumarato de clemastina, clenbuterol, clindamicina, clofazimina, clomipramina, clonazepam, clonidina, cloprostenol de sodio,

clorazepato de dipotasio, clorsulón, cloxacilina, fosfato de codeína, colchicina, corticotropina (ACT), cosintropina, ciclofosfamida, ciclosporina, ciproheptadina, citarabina, dacarbazina, dactinomicina/actinomicina D, dalteparina de sodio, danazol, dantroleno de sodio, dapsona, decoquinato, mesilato de deferoxamina, deracoxib, acetato de deslorelina, acetato de desmopresina, pivalato de desoxicorticosterona, detomidina, dexametasona, dexpanthenol, dexraazoxano, dextrano, diazepam, diazóxido (oral), diclorfenamida, diclofenac de sodio, dicloxacilina, citrato de dietilcarbamazina, dietilstilbestrol (DES), difloxacina, digoxina, dihidrotaquisterol (DHT), diltiazem, dimenhidrinato, dimercaprol/BAL, dimetil sulfóxido, dinoprost trometamina, difenilhidramina, fosfato de disopiramida, dobutamina, docusato/DSS, mesilato de dolasetrón, domperidona, dopamina, doramectina, doxapram, doxepina, doxorubicina, doxiciclina, edetato de calcio de disodio, EDTA de calcio, cloruro de edrofonio, enalapril/enalaprilat, enoxaparina de sodio, enrofloxacina, sulfato de efedrina, epinefrina, epoyetina/eritropoyetina, eprinomectina, epsiprantel, eritromicina, esmolol, cipionato de estradiol, ácido etacrínico/etacrinato de sodio, etanol (alcohol), etidronato de sodio, etodolac, etomidato, agentes para la eutanasia con entobarbital, famotidina, ácidos grasos (esenciales/omega), felbamato, fentanilo, sulfato ferroso, filgrastim, finasteride, fipronil, florfenicol, fluconazol, flucitosina, acetato de fludrocortisona, flumazenil, flumetasona, flunixin meglumina, fluorouracilo (5-FU), fluoxetina, propionato de fluticasona, maleato de fluvoxamina, fomepizol (4-MP), furazolidona, furosemida, gabapentina, gemcitabina, sulfato de gentamicina, glimepirida, glipizida, glucagón, agentes glucocorticoides, glucosamina/sulfato de condroitín, glutamina, gliburida, glicerina (oral), glicopirrolato, gonadorelina, griseofulvina, guaifenesina, halotano, hemoglobina glutámero-200 (oxiglobin®), heparina, almidón, hialuronato de sodio, hidrazalina, hidroclorotiazida, bitartrato de hidrocodona, hidrocortisona, hidromorfina, hidroxíurea, hidroxizina, ifosfamida, imidacloprid, dipropinato de imidocarb, impenem-cilastatina de sodio, imipramina, lactato de inamrinona, insulina, interferón alfa-2a (recombinante humano), yoduro (de sodio/de potasio), ipecac (jarabe), ipodato de sodio, dextrano de hierro, isoflurano, isoproterenol, isotretinoína, isoxsuprina, itraconazol, ivermectina,

caolín/pectina, quetamina, quetoconazol, quetoprofeno, quetorolac trometamina, lactulosa, leuprolida, levamisol, levetiracetam, levotiroxina de sodio, lidocaína, lincomicina, liotironina de sodio, lisinopril, lomustina (CCNU), lufenurón, lisina, magnesio, manitol, marbofloxacin, mecloretamina, meclizina, ácido meclofenámico, medetomidina, triglicéridos de cadena mediana, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melarsomina, melatonina, meloxicán, melfalán, meperidina, mercaptopurina, meropenem, metformina, metadona, metazolamida, mandelato/hipurato de metenamina, metimazol, metionina, metocarbamol, metohexital de sodio, metotrexato, metoxiflurano, azul de metileno, metilfenidato, metilprednisolona, metoclopramida, metoprolol, metronidazol, mexiletina, mibolerlona, midazolam, oxima de milbemicina, aceite mineral, minociclina, misoprostol, mitotano, mitoxantrona, sulfato de morfina, móxidocina, naloxona, decanoato de mandrolona, naproxeno, agonistas analgésicos narcóticos (opíaceos), sulfato de neomicina, neostigmina, niacinamida, nitazoxanida, nitenpiram, nitrofurantoína, nitroglicerina, nitroprusida de sodio, nizatidina, novobiocina de sodio, nistatina, acetato de octreotida, olsalazina de sodio, omeprazol, ondansetrón, antidiarréicos opíaceos, orbifloxacin, oxacilina de sodio, oxazepam, cloruro de oxibutinina, oximorfina, oxitetraciclina, oxitocina, pamidronato de disodio, pancrelipasa, bromuro de pancuronio, sulfato de paromomicina, parozetina, pencilamina, penicilinas de aplicación general, penicilina G, penicilina V de potasio, pentazocina, pentobarbital de sodio, polisulfato de pentosón de sodio, pentoxifilina, mesilato de pergolida, fenobarbital, fenoxibenzamina, fenilbutazona, fenilefrina, fenipropanolamina, fenitoina de sodio, feromonas, fosfato parenteral, fitonadiona/vitamina K-1, pimobendán, piperazina, pirlimicina, piroxicam, glicosaminoglicano polisulfatado, ponazuril, cloruro de potasio, cloruro de pralidoxima, prazosina, prednisolona/prednisona, primidona, procainamida, procarbazona, proclorperazina, bromuro de propantelina, una inyección contra el acné de propionibacterias, propofol, propranolol, sulfato de protamina, pseudoefedrina, muciloide hidrofílico de *Psyllium*, bromuro de piridostigmina, maleato de pirilamina, pirimetamina, quinacrina, quinidina, ranitidina, rifampina, s-adenosil-metionina (SAM), laxantes salinos/hoperosmóticos, selamectina, selegilina/l-deprenilo, sertralina, sevelámero,

sevoflurano, silimarina/un derivado de la leche, bicarbonato de sodio, poliestiren sulfonato de sodio, estibogluconato de sodio, sulfato de sodio, tiosulfato de sodio, somatotrofina, sotalol, espectinomina, espironolactona, estanozolol, estreptoquinasa, estreptozocina, succímero, cloruro de succinilcolina, sucralfato, citrato de sufentanil, sulfaclorpiridazina de sodio, sulfadiazina/trimetoprim, sulfametoxazol/trimetoprim, sulfadimentoxina, sulfadimetoxina/orimetoprim, sulfasalazina, taurina, tepoxalina, terbinaflina, sulfato de terbutalina, testosterona, tetraciclina, tiacetarsamida de sodio, tiamina, tioguanina, tiopental de sodio, tiotepa, tiotropina, tiamulina, ticarcilina de disodio, tiletamina/zolazepam, tilmocina, tiopronina, sulfato de tobramicina, tocainuro, tolazolina, ácido telfenámico, topiramato, tramadol, trimcinolona acetona, trientina, trilostano, tartrato de trimepraxina con prednisolona, tripelenamina, tilosina, urdosiol, ácido valproico, vanadio, vancomicina, vasopresina, bromuro de vecuronio, verapamil, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vitamina E/selenio, warfarina de sodio, xilazina, yohimbina, zafirlukast, zidovudina (AZT), acetato de cinc/sulfato de cinc, zonisamida y mezclas de éstos.

En una forma de realización de la invención, otros compuestos de arilpirazol, tales como los fenilpirazoles que se describieron con anterioridad en los antecedentes, son conocidos en la técnica y resultan apropiados para combinarlos con los compuestos de 1-aril-5-alkil pirazol de la invención. Los ejemplos de estos compuestos de arilpirazol incluyen, sin limitaciones, los que se describen en las Patentes de los EE.UU. N° 6001384, 6010710, 6083519, 6096329, 6174540, 6685954 y 6998131 (todas ellas incorporadas a la presente a modo de referencia, asignadas a Merial, Ltd., Duluth, GA).

En otra forma de realización de la invención, a las composiciones de la invención puede agregársele una o más lactonas o lactamas macrocíclicas, que pueden actuar como acaricidas, agentes antihelmínticos y/o insecticidas.

Las lactonas macrocíclicas incluyen, sin limitaciones, las avermectinas, tales como la abamectina, la dimadectina, la doramectina, la emamectina, la eprinomectina, la ivermectina, la latidectina, la lepimectina, la selamectina, ML-1694554 y las milbemicinas, tales como la milbemectina, la milbemicina D, la móxidocina y la nemadectina. También

se incluyen los derivados de 5-oxo y 5-oxima de dichas avermectinas y milbemicinas. Los ejemplos de combinaciones de compuestos de arilpirazol con lactonas macrocíclicas incluyen, sin limitaciones, las que se describen en las Patentes de los EE.UU. N° 6426333, 6482425, 6962713 y 6998131 (todas incorporadas en la presente a modo de referencia – todas asignadas a Merial, Ltd., Duluth, GA).

Los compuestos de lactonas macrocíclicas son conocidos en la técnica, se hallan disponibles comercialmente con facilidad o pueden obtenerse por medio de técnicas conocidas. Con relación a las avermectinas, la ivermectina y la abamectina, puede consultarse, por ejemplo, el trabajo "Ivermectin and Abamectin", 1989, por M.H. Fischer y H. Mrozik, William C. Campbell, publicado por Springer Verlag., o Albers-Schönberg et al (1981), "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. Con relación a la doramectina, puede consultarse "Veterinary Parasitology", vol. 49, N° 1, Julio de 1993, 5-15. Con relación a las milbemicinas, puede consultarse, entre otros Davies H.G. 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 los EE.UU. N° 4134973 y EP 0 677 054.

Las lactonas macrocíclicas son productos naturales o derivados semisintéticos de éstos. Las estructuras de las avermectinas y de las milbemicinas se hallan relacionadas estrechamente, por ejemplo, debido a que comparten un complejo de un anillo macrocíclico de 16 miembros. Los productos naturales de las avermectinas se describen en la Patente de los EE.UU. N° 4310519 y los compuestos de 22,23-dihidro avermectina se describen en la Patente de los EE.UU. N° 4199569. También pueden mencionarse las Patentes de los EE.UU. N° 4468390, 5824653, EP 0 007 812 A1, la Solicitud de Patente del Reino Unido 1 390 336, EP 0 002 916 y la Patente de Nueva Zelanda N° 237 086, entre otros. Las milbemicinas naturales se describen en la Patente de los EE.UU. N° 3950360, así como en las diversas referencias que se citan en "The Merck Index", 12ª edición, S. Budavari, editor, Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, Nueva Jersey (1996). La latidectina se describe en "International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)", *WHO Drug Information*, vol. 17, N° 4, pp. 263- 286, (2003). Los

derivados semisintéticos de estas clases de compuestos son bien conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en las Patentes de los EE.UU. N° 5077308, 4859657, 4963582, 4855317, 4871719, 4874749, 4427663, 4310519, 4199569, 5055596, 4973711, 4978677, 4920148 y en EP 0 667 054.

En otra forma de realización de la invención, a las composiciones de la invención también pueden agregársele acaricidas o insecticidas de la clase conocida como reguladores del crecimiento de los insectos (IGR). Los compuestos que pertenecen a este grupo son bien conocidos por aquellos versados en la técnica y representan un amplio rango de clases químicas diferentes. Todos estos compuestos actúan interfiriendo con el desarrollo o el crecimiento de los insectos plaga. Los reguladores del crecimiento de los insectos se describen, por ejemplo, en las Patentes de los EE.UU. N° 3748356, 3818047, 4225598, 4798837, 4751225, en EP 0 179 022 o en U.K. 2 140 010, así como en las Patentes de los EE.UU. N° 6096329 y 6685954 (todas incorporadas en la presente a modo de referencia). Los ejemplos de IGR apropiados para usar en la presente invención incluyen, sin limitaciones, metopreno, piriproxifeno, hidropreno, ciromazina, fluazurón, lufenurón, novalurón, piretroides, formamidinas tales como amitraz, 1-(2,6-difluorobenzóil)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilurea y novalurón.

En aun otra forma de realización de la invención, a la composición de la invención pueden agregársele insecticidas y acaricidas dirigidos contra las formas adultas. Éstos incluyen piretrinas (las cuales incluyen cinerina I, cinerina II, jasmolina I, jasmolina II, piretrina I, piretrina II y mezclas de éstas) y piretroides, y carbamatos (que incluyen, sin limitaciones, benomilo, carbanolato, carbarilo, carbofurano, metotiocarb, metolcarb, promacil, propoxur, aldicarb, butocarboxim, oxamil, tiocarboxima y tiofanox).

En algunas formas de realización, las composiciones de la invención pueden incluir uno o más agentes anti-nematodos, incluyendo, sin limitaciones, agentes activos que son compuestos de las clases de los benzimidazoles, de los imidazotiazoles, de las tetrahidropirimidinas, de los organofosfatos. En algunas formas de realización, en las composiciones pueden incluirse benzimidazoles, incluyendo, sin limitaciones, tiabendazol,

cambendazol, parbendazol, oxibendazol, mebendazol, flubendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, ciclobendazol, febantel, tiofanato y su análogo de o,o-dimetilo.

En otras formas de realización, las composiciones pueden incluir compuestos de imidazotiazol, incluyendo, sin limitaciones, tetramisol, levamisol y butamisol. En aun otras formas de realización, las composiciones de la invención pueden incluir agentes activos de tetrahidropirimidina, incluyendo, sin limitaciones, pirantel, oxantel y morantel. Los agentes activos de organofosfato apropiados incluyen, sin limitaciones, cumafos, triclorfón, haloxón, naftalofos y diclorvos, heptenofos, mevinfos, monocrotofos, TEPP y tetraclorvinfos.

En otras formas de realización, las composiciones pueden incluir los compuestos anti-nematodes fenotiazina, piperazina como el compuesto neutro y en sus diversas formas de sal, dietilcarbamazina, fenoles, tales como disofenol, arsenicales, tales como arsenamida, etanolaminas, tales como befenio, closolato de tenio y metiridina; colorantes de cianina, incluyendo cloruro de pirvinio, pamoato de pirvinio e ioduro de ditiazanina; isotiocianatos, incluyendo bitoscanato, suramina de sodio, ftalofina y diversos productos naturales, incluyendo, sin limitaciones, higromicina B, α -santonina y ácido kaínico.

En otras formas de realización, las composiciones de la invención pueden incluir agentes anti-trematodes. Los agentes apropiados incluyen, sin limitaciones, los miracilos, tales como el miracilo D y el mirasán; praziquantel, clonazepam y su derivado de 3-metilo, oltipraz, lucantona, hicantona, oxamniquina, amoscanato, niridazol, nitroxinil, diversos compuestos de bisfenol conocidos en la técnica, incluyendo hexaclorofeno, bitionol, sulfóxido de bitionol y meniclofolán; diversos compuestos de salicilanilida, incluyendo tribromsalán, oxiclozanida, clioxanida, rafoxanida, brotianida, bromoxanida y closantel; triclabendazol, diamfenetida, clorsulon, hetolina y emetina.

Ventajosamente, también pueden usarse compuestos anti-cestodes en las composiciones de la invención, incluyendo, sin limitaciones, arecolina en diversas formas de sal, bunamidina, niclosamida, nitroscanato, paromomicina y paromomicina II.

En aun otras formas de realización, las composiciones de la invención podrán incluir otros agentes activos que sean efectivos contra parásitos artrópodos. Los agentes activos

apropiados incluyen, sin limitaciones, bromocicleno, clordano, DDT, endosulfán, lindano, metoxiclor, toxafeno, bromofos, bromofos-etilo, carbofenotión, clorfenvinfos, clorpirifos, crotoxifos, citioato, diazinón, diclorentión, diemtoato, dioxatión, etión, famfur, fenitrotión, fentión, fospirato, iodofenfos, malatión, naled, fosalona, fosmet, foxim, propetamfos, ronel, stirofos, aletrina, cihalotrina, cipermetrina, deltametrina, fenvalerato, flucitrinato, permetrina, fenotrina, piretrinas, resmetrina, benzoato de bencilo, disulfuro de carbono, crotamitón, diflubenzurón, difenilamina, disulfiram, acetato de tiocianato de isobornilo, metopreno, monosulfiram, pirenonilbutóxido, rotenona, acetato de trifeniltina, hidróxido de trifeniltina, 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-piridinedicarboxilato (MGK-326) y 2-(octiltio)etanol (MGK-874).

Un agente antiparasitario que puede combinarse con el compuesto de la invención para formar una composición puede ser un péptido o una proteína con actividad biológica, incluyendo, sin limitaciones, los depsipéptidos, que actúan sobre la unión neuromuscular estimulando los receptores presinápticos que pertenecen a la familia del receptor de secretina, lo que resulta en la parálisis y la muerte de los parásitos. En una forma de realización del depsipéptido, el depsipéptido es emodepsida (véase Willson et al., *Parasitology*, Enero de 2003, 126 (parte1):79-86).

Un agente insecticida que puede combinarse con el compuesto de la invención para formar una composición puede ser un compuesto derivado de piridilmetilo sustituido, tal como imidacloprid. Los agentes de esta clase han sido descriptos con anterioridad, por ejemplo, en la Patente de los EE.UU. N° 4742060 o en EP 0 892 060. Aquellos versados en la técnica han de ser capaces de decidir cuál compuesto individual podrá usarse en la formulación de la invención para tratar una infección de un insecto particular.

En determinadas formas de realización, un agente insecticida que puede combinarse con las composiciones de la invención es una semicarbazona, tal como la metaflumizona.

En otra forma de realización, las composiciones de la invención ventajosamente pueden incluir uno o más compuestos de la clase de la isoxazolina. Estos agentes se describen

en WO 2007/079162, en WO 2007/075459 y en US 2009/0133319, en WO 2007/070606 y en US 2009/0143410, en WO 2009/003075, en WO 2009/002809, en WO 2009/024541, en WO 2005/085216 y en US 2007/0066617 y en WO 2008/122375, todas incorporadas en la presente a modo de referencia en su totalidad.

En otra forma de realización de la invención, a las composiciones de la invención puede agregársele ácido nodulispórico y sus derivados (una clase de agentes acaricidas, antihelmínticos, antiparasitarios e insecticidas conocidos). Estos compuestos se usan para tratar o prevenir infecciones en seres humanos y en animales, y se describen, por ejemplo, en las Patentes de los EE.UU. N° 5399582, 5962499, 6221894 y 6399786, todas incorporadas en la presente modo de referencia en su totalidad. Las composiciones pueden incluir uno o más de los derivados de ácido nodulispórico conocidos en la técnica, incluyendo todos los estereoisómeros, tales como los que se describen en la literatura citada con anterioridad.

En otra forma de realización, a las composiciones de la invención pueden agregársele compuestos antihelmínticos de la clase de los compuestos de amino acetonitrilo (AAD), tales como el monepantel (ZOLVIX) y semejantes. Estos compuestos se describen, por ejemplo, en WO 2004/024704; en Sager et al., *Veterinary Parasitology*, 2009, 159, 49-54; en Kaminsky et al., *Nature* vol. 452, 13 de Marzo de 2008, 176-181. Las composiciones de la invención también pueden incluir compuestos de ariloazol-2-il cianoetilamino, tales como los que se describen en US 2008/0312272, de Soll et al., que se incorpora en la presente en su totalidad, y derivados de tioamida de estos compuestos, como se describe en la Solicitud de Patente de los EE.UU. N° 12/582486, presentada el 20 de Octubre de 2009, que se incorpora en la presente a modo de referencia.

Las composiciones de la invención también pueden combinarse con compuestos de paraherquamida y con derivados de estos compuestos, incluyendo derquantel (véanse Ostlind et al., *Research in Veterinary Science*, 1990, 48, 260-61; y Ostlind et al., *Medical and Veterinary Entomology*, 1997, 11, 407-408). Los compuestos de la familia de la paraherquamida constituyen una clase de compuestos conocidos que incluyen un núcleo de espirodioxepino indol y que presentan actividad contra determinados parásitos (véase

Tet. Lett. 1981, 22, 135; *J. Antibiotics* 1990, 43, 1380, y *J. Antibiotics* 1991, 44, 492).

Además, los compuestos de la familia de los compuestos relacionados desde el punto de vista estructural con la marcfortina, tales como las marcfortinas A-C, también son conocidos y pueden combinarse con las formulaciones de la invención (véase *J. Chem. Soc. – Chem. Comm.* 1980, 601 y *Tet. Lett.* 1981, 22, 1977). Pueden hallarse referencias adicionales a los derivados de paraherquamida, por ejemplo, en WO 91/09961, en WO 92/22555, en WO 97/03988, en WO 01/076370, en WO 09/004432, en la Patente de los EE.UU. N° 5703078 y en la Patente de los EE.UU. N° 5750695, todas las cuales se incorporan en la presente a modo de referencia en su totalidad.

En general, el agente activo adicional se incluye en una dosis de entre aproximadamente 0,1 µg y aproximadamente 1000 mg. Más típicamente, el agente activo adicional puede incluirse en una dosis de entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 500 mg, de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 300 mg, de entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 200 mg o de entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 100 mg. En una forma de realización de la invención, el agente activo adicional se incluye en una dosis de entre aproximadamente 1 µg y aproximadamente 10 mg. En otras formas de realización de la invención, el agente activo adicional puede incluirse en una dosis de entre aproximadamente 5 µg/kg y aproximadamente 50 mg/kg de peso del animal. En otras formas de realización, el agente activo adicional puede estar presente en una dosis de entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 30 mg/kg, de entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg o de entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg de peso del animal. En otras formas de realización, el agente activo adicional puede estar presente en una dosis de entre aproximadamente 5 µg/kg y aproximadamente 200 µg/kg o de entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg de peso del animal. En aun otra forma de realización de la invención, el agente activo adicional está incluido en una dosis de entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg.

Las proporciones en peso entre las combinaciones de compuestos de N-aril-pirazol/compuestos de formamidina y el agente activo adicional son, por ejemplo, de entre

aproximadamente 1/10000 y aproximadamente 10000/1. Más típicamente, las proporciones son proporciones en peso de entre aproximadamente 1/100 y aproximadamente 10000/1, de entre aproximadamente 1/1 y aproximadamente 1000/1 o de entre aproximadamente 5/1 y aproximadamente 10000/1, o preferentemente, de entre aproximadamente 5/1 y aproximadamente 1000/1. Sin embargo, aquellos versados en la técnica han de poder seleccionar la relación apropiada entre el compuesto de N-aril-pirazol/el compuesto de formamidina y el agente activo adicional para el huésped y el uso deseados.

Opcionalmente, es posible agregar una fragancia en cualquiera de las composiciones de la invención. Las fragancias que son útiles para la invención incluyen, sin limitaciones,

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

Las composiciones de la invención se preparan mezclando la cantidad apropiada del compuesto de N-aril-pirazol y del compuesto de formamidina, un solvente aceptable para uso veterinario y opcionalmente un inhibidor de la cristalización, un formador de película, un potenciador de la disipación del olor, etcétera, para formar una composición de la invención. Pueden obtenerse diversas formas de la composición (por ejemplo, tabletas, pastas, formulaciones de aplicación puntual, vertibles, collares, etcétera) empleando los métodos para preparar las formas respectivas que se describieron con anterioridad y las descripciones de procesos apropiados que se describen en textos de formulación generales que han de ser conocidos para aquellos versados en la técnica, por ejemplo, *Remington – The Science and Practice of Pharmacy* (21ª edición) (2005), *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (11ª edición) (2005) y *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (8ª edición), editado por Allen et al., Lippincott Williams & Wilkins, (2005).

Las formulaciones de la invención pueden contener otros ingredientes inertes, tales como antioxidantes, preservantes o estabilizadores del pH. Estos compuestos son bien conocidos en la técnica de la formulación. A la presente formulación pueden

agregársele antioxidantes, tales como un alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ácido fumárico, ácido málico, ascorbato de sodio, metabisulfato de sodio, galato de n-propilo, BHA (hidroxi anisol butilado), BHT (hidroxi tolueno butilado) monotioglicerol, y semejantes. Los antioxidantes generalmente se agregan a la formulación en cantidades de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 2,0%, sobre la base del peso total de la formulación, donde en especial se prefieren cantidades de entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 1,0%. Los preservantes, tales como los parabenos (metilparabeno y/o propilparabeno), apropiadamente se usan en la formulación en cantidades que varían entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 2,0%, donde en especial se prefieren cantidades de entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 1,0%. Otros preservantes incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, bronopol, butilparabeno, cetrimida, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cresol, etilparabeno, imidurea, metilparabeno, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio, ácido sórbico, timerosal, y semejantes. Los rangos preferidos para estos compuestos incluyen entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 5%.

También se contemplan los compuestos que estabilizan el pH de la formulación. Nuevamente, estos compuestos son bien conocidos por aquellos versados en la técnica, así como lo es el uso de estos compuestos. Los sistemas amortiguadores incluyen, por ejemplo, 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. Las composiciones de la invención se administran como cantidades eficaces antiparasitarias, las cuales se determinan en función de la ruta de administración, por ejemplo, oral, parenteral, tópica, etcétera. En una forma de realización de la invención, las composiciones de la invención se aplican como una formulación vertible o de aplicación puntual.

En cada aspecto de la invención, los compuestos y las composiciones de la invención

pueden aplicarse contra una sola plaga o contra combinaciones de plagas.

Las composiciones de la invención que contienen compuestos de 1-arilpirazol, opcionalmente en combinación con un compuesto de formamidina, pueden administrarse de manera continua, para el tratamiento o la prevención, de acuerdo con métodos conocidos. De esta manera, se le administra una cantidad eficaz de los compuestos al animal que lo necesita. Una "cantidad eficaz" hace referencia a una cantidad de una composición de la invención que es suficiente para erradicar o reducir la cantidad de parásitos que infestan el animal. En general, una dosis de entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal, administrada como una sola dosis o en dosis divididas durante un período de entre 1 y 5 días, será satisfactoria, pero por supuesto, podrá haber instancias en las que se prescriban rangos de dosificación mayores o menores, instancias que quedarán dentro del alcance de esta invención. Aquellos versados en la técnica han de saber cómo determinar un régimen de dosificación particular para un huésped y un parásito específicos.

En una forma de realización del tratamiento, el tratamiento se efectúa de manera de administrarle al animal, en una sola ocasión, una dosis que contiene entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg/kg de un compuesto de 1-arilpirazol.

En otra forma de realización del tratamiento, el tratamiento se realiza a través de una administración tópica directa, tal como con una formulación de tipo vertible, lista para usar, de aplicación puntual, rociable, etcétera. Pueden proveerse cantidades más grandes para obtener una liberación muy prolongada en el cuerpo del animal o sobre el cuerpo del animal. En otra forma de realización del tratamiento, la cantidad del compuesto de 1-arilpirazol para las aves y para otros animales de tamaño pequeño es mayor que aproximadamente 0,01 mg/kg, y en otra forma de realización para el tratamiento de aves de tamaño pequeño y otros animales, la cantidad del compuesto de 1-aril-5-alquil pirazol es de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 100 mg/kg de peso del animal.

Las soluciones de acuerdo con la invención pueden aplicarse usando cualquier medio conocido per se, por ejemplo, usando una pistola aplicadora o un frasco medidor.

Para la forma vertible de la composición, el volumen aplicado puede ser del orden de

entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 100 ml. En otras formas de realización, el volumen aplicado de las formulaciones vertibles puede ser de entre aproximadamente 1 ml y aproximadamente 100 ml o de entre aproximadamente 1 ml y aproximadamente 50 ml. En aun otras formas de realización, el volumen puede ser de entre aproximadamente 5 ml y aproximadamente 50 ml o de entre aproximadamente 10 ml y aproximadamente 100 ml.

En otra forma de realización de la invención, la aplicación de una formulación de aplicación puntual de acuerdo con la presente invención también puede proveer una eficacia de acción prolongada y de amplio espectro cuando la solución se le aplica a un mamífero o a un ave. Las formulaciones de aplicación puntual permiten realizar la administración tópica de una solución, una suspensión, una microemulsión o una emulsión concentrada, para la aplicación intermitente en un punto del animal, generalmente entre los hombros (solución del tipo de aplicación puntual).

En otra forma de realización, los dos agentes activos, un compuesto de N-aril-pirazol y un compuesto de formamidina, pueden administrarse juntos desde compartimientos separados de un recipiente con dos compartimentos. En aun otra forma de realización, puede combinarse un compuesto de N-aril-pirazol y un compuesto de formamidina en el mismo sistema de solventes.

Ha de esperarse que la aplicación de un compuesto de N-aril-pirazol y un compuesto de formamidina sea eficaz contra un amplio rango de parásitos, incluyendo pulgas, garrapatas y ácaros. Sorprendentemente, la aplicación de un compuesto de 1-arilpirazol y un compuesto de formamidina, con el mismo sistema de solventes o con sistemas de solventes diferentes, resultó en efectos sinérgicos con relación a la eficacia contra pulgas y garrapatas. También fue sorprendente que fuera posible combinar un compuesto de 1-arilpirazol y un compuesto de formamidina, ya que se había observado que los compuestos de formamidina podían degradarse en presencia de compuestos de 1-arilpirazol.

En una forma de realización del método de uso, una composición que comprende un compuesto de 1-arilpirazol y un compuesto de formamidina tiene una eficacia contra las

garrapatas de aproximadamente 80,0% o más durante al menos aproximadamente 37 días. En otra forma de realización de este método de uso, una composición que comprende un compuesto de 1-arilpirazol y un compuesto de formamidina tiene una eficacia contra las garrapatas de aproximadamente 90,0% o más durante al menos aproximadamente 37 días. En aun otra forma de realización de la invención, una composición que comprende un compuesto de 1-arilpirazol y un compuesto de formamidina tiene una eficacia de aproximadamente 95% o más durante aproximadamente 37 días o más, durante aproximadamente 44 días o más, durante aproximadamente 51 días o más o durante aproximadamente 58 días o más. En aun otra forma de realización de la invención, una composición que comprende un compuesto de 1-arilpirazol y un compuesto de formamidina tiene una eficacia de aproximadamente 99% o más durante aproximadamente 51 días o más o durante aproximadamente 58 días o más. En cada una de estas formas de realización del uso contra las garrapatas, otra forma de realización de la invención es una donde el compuesto de 1-arilpirazol es fipronil y el compuesto de formamidina es amitraz. En otra forma de realización, el compuesto de 1-arilpirazol es un compuesto de 1-arilpirazol sustituido con un alquilo en la posición 5y el compuesto de formamidina es amitraz.

En otra forma de realización del método de uso, una composición que comprende un compuesto de 1-arilpirazol y un compuesto de formamidina tiene una eficacia contra las pulgas de aproximadamente 98,5% o más durante aproximadamente 37 días o más. En otra forma de realización de este método de uso, una composición que comprende un compuesto de 1-arilpirazol y un compuesto de formamidina tiene una eficacia contra las garrapatas de aproximadamente 98,5% o más durante aproximadamente 37 días o más o durante aproximadamente 44 días o más. En aun otra forma de realización de este método de uso, una composición que comprende un compuesto de 1-aril-pirazol y un compuesto de formamidina tiene una eficacia contra las garrapatas de aproximadamente 95,0% o más durante aproximadamente 51 días o más. En aun otra forma de realización, una composición que comprende un compuesto de 1-arilpirazol y un compuesto de formamidina tiene una eficacia de aproximadamente 99% o más durante

aproximadamente 58 días o más. En cada una de estas formas de realización del uso contra las garrapatas, otra forma de realización de la invención es una donde el compuesto de 1-arilpirazol es fipronil y el compuesto de formamidina es amitraz. En otra forma de realización, el compuesto de 1-arilpirazol es un compuesto de 1-arilpirazol sustituido con un alquilo en la posición 5 y el compuesto de formamidina es amitraz. Los efectos sinérgicos y de acción prolongada de las composiciones de las formas de realización, aplicadas con el mismo sistema de solventes o aplicadas con sistemas de solventes diferentes para el 1-arilpirazol y para la formamidina, las hacen apropiadas para una administración con una frecuencia de una vez al mes (30 días o un mes calendario) o de una vez cada dos meses (60 días o dos meses calendarios), en una forma de la composición que pueda administrarse.

Los animales que pueden tratarse con las composiciones de la invención incluyen, sin limitaciones, aves y mamíferos (tanto salvajes como domesticados), por ejemplo, ganado y animales de compañía, tales como perros, gatos, caballos, pollos, ovejas, cerdos, pavos y vacas. En una forma de realización de la invención, el mamífero es un gato o un perro. En una forma de realización de la localización de la administración, al animal se le administrará una sola formulación que contenga el agente activo en un vehículo sustancialmente líquido y en una forma que posibilite una sola aplicación, o una aplicación repetida una pequeña cantidad de veces, en una región localizada del animal, por ejemplo, entre los hombros. En una forma de realización de la invención, la región localizada tiene un área superficial de aproximadamente 10 cm² o más. En otra forma de realización de la invención, la región localizada tiene un área superficial de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 cm².

EJEMPLOS

La invención se describe además mediante los siguientes ejemplos no limitantes que ilustran además la invención, y no se dan con la intención de limitar el alcance de la invención, ni se deberían interpretar en ese sentido.

Ejemplo 1: Estabilidad de las formulaciones de 1-arilpirazol

Se disolvió el compuesto 1 (3-ciano-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometil fenil)-4-

diclorofluorometilsulfinil-5-metil-1H-pirazol) en un solvente o una combinación de dos o más solventes en un 10% peso en peso. En las formulaciones que se prepararon de esa manera se analizó, usando HPLC, el contenido del compuesto 1 como la lectura en el punto de tiempo inicial. Luego, todas las formulaciones se pusieron a 50°C, y se analizó el contenido de Compuesto 1 en cada una de ellas para los puntos de tiempo de dos, cuatro, seis y, en algunos casos, 10 semanas. El compuesto 1 mostró una buena estabilidad en los solventes o combinaciones de solventes según se ve a continuación, en la tabla 1. De esta manera, se muestra que las formulaciones del compuesto 1 en los solventes/vehículos que se identifican a continuación son suficientemente estables.

Tabla 1: Estabilidad de las formulaciones de que comprenden el compuesto 1

Evaluación de la estabilidad de las formulaciones (Acelerada a 50°C)						
Forma. N°	Descripción del vehículo	Compuesto 1 (% peso en peso)				
		Inicia I	2 sem.	4 sem.	6 sem.	10 sem.
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 contra las pulgas y garrapatas de las formulaciones de 1-arilpirazol en perros: Estudio A

Se llevó a cabo un estudio clínico inicial para probar la eficacia del compuesto 1 (3-ciano-1-(2-cloro-6-fluoro-4-trifluorometilfenil)-4-diclorofluoro metilsulfinil-5-metil-1H-pirazol) contra garrapatas y pulgas en diversas formulaciones de prueba. Se evaluaron cinco grupos de prueba y un control sin tratar. Cada grupo de prueba incluyó seis perros. El

compuesto se disolvió en un solvente o una combinación de dos o más solventes en un 10% peso en peso. Los artículos de prueba se formularon como soluciones *spot-on* tópicas que contenían el compuesto 1, 10% peso en volumen en un solvente o una combinación de solventes según se describió anteriormente. Los perros se infestaron con aproximadamente 50 garrapatas (*Rhipicephalus sanguineus*) los días -1, 7, 14, 21, 28, 35 y 42. Los perros también se infestaron con aproximadamente 100 pulgas (*Ctenocephalides felis*) los días -1, 8, 15, 22, 29, 36, y 43. El tratamiento se aplicó apartando el pelo y aplicando la formulación directamente sobre la piel en un punto en la línea media de la nuca, entre la base del cráneo y los omóplatos. La proporción de la dosis de cada una de las soluciones tópicas fue 0,1 ml/kg (10 mg/kg) de peso corporal. A continuación en la tabla 2 se muestra la eficacia del compuesto 1 en diversas formulaciones. Más adelante, en las tablas 3 y 4 se muestra la duración de la eficacia contra las pulgas y garrapatas. Como se puede ver en las siguientes tablas, en este estudio las formulaciones que comprenden el compuesto 1 formulado en triacetina proveen una eficacia mejorada contra pulgas y garrapatas.

Tabla 2. Eficacia contra las pulgas y garrapatas del compuesto 1 en diversas formulaciones.

Grupo de Trat.	Droga	Dosis Vol./mg/kg	Solvente(s)	Eficacia contra las pulgas el día 30 (%)	Eficacia contra las pulgas el día 44 (%)	Eficacia contra las garrapatas el día 44 (%)
1	Sin tratar	NA	Vehículo comercial FRONTLINE			
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 contra las pulgas del compuesto 1 en diversas formulaciones.

(% de eficacia contra las pulgas medida 24 horas después de cada infestación semanal)

Grupo de Trat.	% de eficacia en los días posteriores al 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

Los grupos de tratamiento de la tabla 3 se trataron con la droga, dosificación y formulaciones de solvente que se indican en la tabla 2.

Tabla 4. Duración de la eficacia contra las garrapatas del compuesto 1 en diversas formulaciones.

(% de eficacia contra las garrapatas medida 24 horas después de cada infestación semanal)

Grupo de Trat.	% de eficacia en los días posteriores al 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

Los grupos de tratamiento de la tabla 4 se trataron con la droga, dosificación y formulaciones de solvente que se indican en la tabla 2. Los valores negativos indican el % aumento del conteo de garrapatas con respecto al control.

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

Se diseñó un estudio clínico de eficacia en perros por separado con un grupo de control sin tratar y 5 grupos de prueba que se trataron con el compuesto 1. Cada grupo tenía seis perros. Los artículos de prueba se formularon como soluciones *spot-on* tópicos que contenían el compuesto 1, en un 10-20% peso en volumen en un solvente o una combinación de solventes según se describió anteriormente. Los perros se infestaron con aproximadamente 50 garrapatas (*Rhipicephalus sanguineus*) los días -1, 7, 14, 21, 28, 35 y 42. Los perros también se infestaron con aproximadamente 100 pulgas (*Ctenocephalides felis*) los días -1, 8, 15, 22, 29, 36, y 43. El tratamiento se aplicó apartando el pelo y aplicando la formulación directamente sobre la piel en un punto en la línea media de la nuca, entre la base del cráneo y los omóplatos. La proporción de la 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. Más adelante, en las tablas 6 y 7 se muestra la duración de la eficacia contra las pulgas y garrapatas. Como se puede ver en la tabla, el transcutol hace que el compuesto 1 tenga una mayor eficacia. Se debería notar que el Estudio A y el Estudio B se llevaron a cabo en diferentes momentos y lugares, y los resultados de cada estudio clínico pueden diferir entre sí dependiendo de diversos factores ambientales. Por lo tanto, los resultados de un estudio clínico no se deberían comparar con los de otro debido a dichos factores.

Tabla 5. Eficacia contra las pulgas y garrapatas del compuesto 1 en diversas formulaciones.

Grupo de Trat.	Droga	Dosis	Solvente(s)	Eficacia Contra Pulgas el día 58 (%)	Eficacia Contra Garrapatas el día 58 (%)
1	Sin tratar	NA	Vehículo comercial FRONTLINE		
2	Compuesto 1	0,1 ml/kg (10 mg/kg)	Triacetina	99,6	74,6
3	Compuesto 1	0,2 ml/kg (20 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 contra las pulgas del compuesto 1 en diversas formulaciones.

(% de eficacia contra las pulgas medida 24 horas después de cada infestación semanal)

Grupo de trat.	% de eficacia en los días posteriores al 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

Los grupos de tratamiento de la tabla 6 se trataron con la droga, dosificación y formulaciones de solvente que se indican en la tabla 5.

Tabla 7. Duración de la eficacia contra las garrapatas del compuesto 1 en diversas formulaciones.

(% de eficacia contra las garrapatas medida 24 horas después de cada infestación semanal)

Grupo de trat.	% de eficacia en los días posteriores al tratamiento								
	Día 1	Día 2	Día 9	Día 16	Día 23	Día 30	Día 37	Día 44	Día 51
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	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

Los grupos de tratamiento de la tabla 7 se trataron con la droga, dosificación y formulaciones de solvente que se indican en la tabla 5.

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

En un tercer estudio clínico, se determinó la efectividad del compuesto 1 solo, fipronil solo,

Compuesto 1 en combinación con amitraz, o fipronil en combinación con amitraz, al ser administrados una vez como soluciones tópicas a perros contra infestaciones inducidas de *Rhipicephalus sanguineus* y *Ctenocephalides felis*. Para el estudio, se seleccionaron treinta y seis beagles (18 machos y 18 hembras). Se formaron seis réplicas de 6 animales cada una. Los perros del grupo de tratamiento 1 se trataron con un placebo. Los grupos de tratamiento 2, 3, 4, 5 y 6 recibieron sus respectivos tratamientos como una aplicación tópica *spot-on* una vez el día 0. Cada formulación incluía dietilenglicol monoetil éter (transcutol) como vehículo. 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 apartando el pelo y aplicando la formulación directamente sobre la piel en un punto en la línea media de la nuca, excepto para los grupos 4, 5 y 6 a los que se les aplicaron volúmenes aproximadamente iguales en dos puntos, un punto entre la base del cráneo y los omóplatos y el otro delante de los omóplatos.

Todos los perros se infestaron con aproximadamente 50 garrapatas *Rhipicephalus sanguineus* los días -1, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49 y 56. Los perros también se infestaron con aproximadamente 100 pulgas *Ctenocephalides felis* los días -1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 y 57. Los ectoparásitos se retiraron y se contaron el día 2, aproximadamente 48 horas después del tratamiento y los días 9, 16, 23, 30, 37, 44, 51 y 58 aproximadamente 24 horas después de la infestación con las pulgas y 48 horas después de la infestación con las garrapatas. Las tablas 8 y 9 más adelante, muestran el % de eficacia de las formulaciones que comprenden fipronil a 0,1 ml/kg de peso corporal, Compuesto 1 a 10 ml/kg y 20 ml/kg, y fipronil y 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. En la Figura 11 se muestra la reducción porcentual del conteo de pulgas de los

grupos tratados con respecto al grupo de control durante el estudio.

Tabla 8. Duración de la eficacia contra las 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 Trat.	DROGA	% de eficacia en los días posteriores al 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 1, 10mg/kg + amitraz 8mg/kg	100	100	100	100	100	100	100	100	100
6	Fipronil 10mg/kg + amitraz 8 mg/kg	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Tabla 9. Duración de la eficacia contra las garrapatas del compuesto 1 y Fipronil Solo y con Amitraz.

(% de eficacia contra las pulgas medida 48 horas después de cada infestación semanal)

Grupo de Trat.	% de eficacia en los días posteriores al 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: Compuesto 1 10 mg /kg; grupo 4: Compuesto 1 20 mg /kg; grupo 5: Compuesto 1 (10 mg /kg) + amitraz (8 mg /kg); grupo 6: fipronil (10 mg /kg) + amitraz (8 mg /kg)

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

Se llevó a cabo un cuarto estudio clínico para determinar la eficacia de Compuesto 1 y fipronil administrado en forma tópica contra infestaciones inducidas de *Ctenocephalides felis* en gatos. En el estudio se incluyeron veinticuatro gatos (17 machos, 7 hembras). Se formaron seis réplicas de cuatro gatos cada una en base a la reducción del conteo de pulgas del día -5. Dentro de las réplicas, los gatos se asignaron al azar a los grupos de tratamiento 1, 2, 3 ó 4, respectivamente, usando un dado: grupo 1 - sin tratar (vehículo control); grupo 2 - Compuesto 1 (10 mg/kg); grupo 3 - Compuesto 1 (20 mg/kg); grupo 4 - fipronil (10 mg/kg). El tratamiento se llevó a cabo administrando en forma tópica las formulaciones en la línea media de la nuca, entre la base del cráneo y los omóplatos en un único punto luego de apartar el pelo. Los animales se observaron cada hora durante aproximadamente cuatro horas luego del tratamiento.

Los gatos se infestaron con aproximadamente 100 pulgas *Ct. felis* cada uno durante la aclimatación el día -6 para propósitos de asignación, y los días -1, 14, 21, 28, 35 y 42 para propósitos de evaluación de la eficacia del tratamiento. Las pulgas se retiraron peinando a cada gato aproximadamente 24 horas después de cada infestación excepto para la infestación del día -1 que fue seguida de una extracción de pulgas y conteo el día 1 (~48 horas después de la infestación). En la tabla 10 a continuación se muestra el % de eficacia de cada grupo de tratamiento en comparación con el grupo de control.

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

Grupo de Trat.	% de eficacia en los días posteriores al 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: Compuesto 1 10 mg/kg; grupo 3: Compuesto 1 20 mg /kg; grupo 5: fipronil (10 mg /kg)

El conteo de pulgas de los días 1, 15, 22, 29, 36 y 43 indicó una eficacia >97% contra *C. felis* en los animales de los grupos 2 y 4. El conteo de pulgas de los animales

del grupo 3 indicó una eficacia del 100% contra *C. felis* en todos los puntos de tiempo. El estudio demuestra la excelente eficacia del compuesto 1 tanto a 10 mg/kg como 20 mg/kg contra pulgas en gatos. Figura 12.

Ejemplo 6: Formulaciones estables que comprenden amitraz

Se prepararon diversas formulaciones que comprenden amitraz en diferentes vehículos/solventes de acuerdo con los siguientes procedimientos para evaluar la estabilidad del amitraz en las formulaciones y para determinar si el amitraz era suficientemente soluble en las formulaciones.

Formulación L

Se agregó anisol en una cantidad de aproximadamente 50% del volumen a preparar dentro de un matraz con un tapón. Se agregó el amitraz a la solución de anisol mientras se agitaba y se siguió agitando hasta que el amitraz se disolvió por completo. El volumen se llevó a un 100% con anisol.

Ingredientes	Función	%
Amitraz	Activo	28,0 peso en volumen
Anisol	Solvente	c.s.p. 100

Formulación M

Se agregó acetato de butilo en una cantidad que era aproximadamente un 50% del volumen a preparar dentro de un matraz con un tapón. Se agregó el amitraz a la solución de acetato de butilo mientras se agitaba y se siguió agitando hasta que el amitraz se disolvió por completo. El volumen se llevó a un 100% con acetato de butilo.

Ingredientes	Función	%
Amitraz	Activo	25,0 peso en volumen
Acetato de butilo	Solvente	c.s.p. 100

Formulación N

Se agregó benzoato de etilo en una cantidad que era aproximadamente un 50% del volumen a preparar dentro de un matraz con un tapón. Se agregó el amitraz a la solución de benzoato de etilo mientras se agitaba y se siguió agitando hasta que el amitraz se disolvió por completo. El volumen se llevó a un 100% con benzoato de etilo.

Ingredientes	Función	%
Amitraz	Activo	28,0 peso en volumen
Benzoato de etilo	Solvente	c.s.p. 100

Formulación O

Se agregó benzoato de bencilo en una cantidad que era aproximadamente un 50% del volumen a preparar dentro de un matraz con un tapón. Se agregó el amitraz a la solución de benzoato de bencilo mientras se agitaba y se siguió agitando hasta que el amitraz se disolvió por completo. El volumen se llevó a un 100% con benzoato de bencilo.

Ingredientes	Función	%
Amitraz	Activo	25,0 peso en volumen
Benzoato de bencilo	Solvente	c.s.p. 100

Formulación P

Se agregó acetato de butilo en una cantidad que era aproximadamente un 50% del volumen a preparar dentro de un matraz con un tapón. Se agregó el anisol a la solución de acetato de butilo y se mezcló. Luego se agregó el amitraz a la solución de anisol/acetato de butilo mientras se agitaba y se siguió agitando hasta que el amitraz se disolvió por completo. El volumen se llevó a un 100% con acetato de butilo.

Ingredientes	Función	%
Amitraz	Activo	25,0 peso en volumen
Anisol	Solvente	10,0 v/v
Acetato de butilo	Solvente	c.s.p. 100

Formulación Q

Se agregó acetato de butilo en una cantidad que era aproximadamente un 50% del volumen a preparar dentro de un matraz con un tapón. Se agregó metil isobutil cetona a la solución de acetato de butilo y se mezcló. Luego se agregó el amitraz a la solución de metil isobutil cetona/acetato de butilo mientras se agitaba y se siguió agitando hasta que el amitraz se disolvió por completo. El volumen se llevó a un 100% con acetato de butilo.

Ingredientes	Función	%
Amitraz	Activo	25,0 peso en volumen

Metil isobutil cetona	Solvente	10,0 v/v
Acetato de butilo	Solvente	c.s.p. 100

Formulación R

Se agregó acetato de butilo en una cantidad que era aproximadamente un 50% del volumen a preparar dentro de un matraz con un tapón. Se agregó benzoato de bencilo a la solución de acetato de butilo y se mezcló. Luego se agregó el amitraz a la solución de benzoato de bencilo/acetato de butilo mientras se agitaba y se siguió agitando hasta que el amitraz se disolvió por completo. El volumen se llevó a un 100% con acetato de butilo.

Ingredientes	Función	%
Amitraz	Activo	25,0 peso en volumen
Benzoato de bencilo	Solvente	5,0 v/v
Acetato de butilo	Solvente	c.s.p. 100

Formulación S

Se agregó acetato de butilo en una cantidad que era aproximadamente un 50% del volumen a preparar dentro de un matraz con un tapón. se agregó benzoato de etilo a la solución de acetato de butilo y se mezcló. Luego se agregó el amitraz a la solución de benzoato de etilo/acetato de butilo mientras se agitaba y se siguió agitando hasta que el amitraz se disolvió por completo. El volumen se llevó a un 100% con acetato de butilo.

Ingredientes	Función	%
Amitraz	Activo	25,0 peso en volumen
Benzoato de etilo	Solvente	5,0 v/v
Acetato de butilo	Solvente	c.s.p. 100

Formulación T

Se agregó acetato de butilo en una cantidad que era aproximadamente un 50% del volumen a preparar dentro de un matraz con un tapón. se agregó acetato de bencilo a la solución de acetato de butilo y se mezcló. Luego se agregó el amitraz a la solución de acetato de bencilo/acetato de butilo mientras se agitaba y se siguió agitando hasta que el amitraz se disolvió por completo. El volumen se llevó a un 100% con acetato de butilo.

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

Amitraz	Activo	20,0 peso en volumen
Acetato de bencilo	Solvente	10,0 v/v
Acetato de butilo	Solvente	c.s.p. 100

Ejemplo 7 - Estabilidad del amitraz en solución

Se evaluó por HPLC la estabilidad de formulaciones que comprendían amitraz en anisol (formulación L), acetato de butilo (formulación M), metil isobutil cetona y benzoato de etilo, de manera similar al estudio de estabilidad de las formulaciones que comprendían el compuesto 1. De esta manera, se midió en las formulaciones la concentración inicial de amitraz como % (peso en volumen) y se estacionaron a 50°C durante tres meses. La concentración de amitraz en cada formulación se determinó luego de 1 mes, 2 meses y 3 meses para determinar la estabilidad del amitraz en cada formulación. Como se muestra en la tabla 11 a continuación, las formulaciones de amitraz en anisol, acetato de butilo y metil isobutil cetona no mostraron degradación en dichas condiciones.

Tabla 11. Estabilidad de las formulaciones de amitraz

Solvente de la formulación:	% de amitraz (peso en volumen)	% del 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

Ejemplo 8 - Solubilidad del amitraz en soluciones

En la siguiente tabla 12 se muestra la solubilidad del amitraz en diversos solventes. En las soluciones muy concentradas de amitraz en algunos solventes aparecieron cristales con el transcurso del tiempo. Por ejemplo, la anterior formulación P dio como resultado la formación de pequeñas cantidades de cristales luego de 1 semana de almacenamiento a la temperatura ambiente. Sin embargo, cuando la concentración de amitraz en esta formulación se redujo a un 20% peso en volumen, no se observó formación de cristales luego de 1 semana de almacenamiento. La formulación Q no mostró cristalización luego de 1 semana de almacenamiento. La solubilidad del amitraz en

acetato de butilo es menor que en anisol, MLK y benzoato de etilo. Durante los estudios clínicos se observó que la formulación de amitraz (25%) en acetato de butilo produjo cristales blancos sobre el cuero de los animales, por lo tanto se agregaron pequeñas cantidades de otro solvente, en el cual el amitraz tiene una mayor solubilidad. Además, cuando se almacenaron formulaciones de amitraz (25%) en acetato de butilo a 50 °C en una cámara, se evaporaron ligeramente. Al enfriar a temperatura ambiente, precipitaron cristales de dichas soluciones. Nuevamente, al bajar la concentración a un 20% y agregar co-solventes en los cuales el amitraz tiene una mayor solubilidad se evitó la cristalización del amitraz. Inesperadamente, este agregado de co-solventes causó los efectos que se describen a continuación en el Ejemplo 9.

Tabla 12. Solubilidad del amitraz

Solvente	Solubilidad del amitraz (a temperatura ambiente, %)	Constante Dieléctrica del solvente
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

Ejemplo 9 - Efecto del solvente sobre el olor y la disipación del olor

Las soluciones de amitraz en un único solvente mostraron un olor desagradable que duró entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 90 minutos cuando se las aplicó a un papel de filtro. Sin embargo, cuando las soluciones de las formulaciones P y Q se aplicaron a un papel de filtro, el olor desapareció luego de entre solo aproximadamente 10 y aproximadamente 15 minutos.

Ejemplo 10 – Eficacia de la combinación de fipronil con amitraz contra garrapatas en perros

Se preparó una formulación de fipronil (producto comercial) y se almacenó en forma separada de amitraz. Amitraz se formuló con el mismo vehículo. Ambas partes, fipronil y amitraz en solvente(s) se almacenaron en forma separada y se aplicaron simultáneamente. Las cantidades aplicadas se calcularon para mantener la dosis al 10%

(peso en volumen) de cada uno en la formulación final y 10 mg/kg de peso corporal de activos en la cantidad aplicada.

La siguiente Tabla 13 muestra la eficacia porcentual luego de la aplicación tópica a perros de las formulaciones comprendiendo amitraz solo, fipronil solo o amitraz y fipronil.

Brevemente, el tratamiento se aplicó separando el pelo en la línea media del cuello, entre la base del cráneo y las escápulas, y se aplicó la formulación directamente sobre la piel.

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

	Días luego 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

Tal como se puede ver de los datos anteriores, la combinación de fipronil y amitraz muestra una eficacia marcadamente mejor contra las garrapatas que el uso de fipronil o amitraz solo. Se encontró que fipronil y amitraz son compatibles el uno con el otro cuando son administrados simultáneamente a los animales.

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

En este estudio se usaron las composiciones de amitraz y fipronil descritas en el Ejemplo 10. La siguiente Tabla 14 muestra la eficacia porcentual luego de la aplicación tópica de la formulación a perros. El tratamiento se aplicó separando el pelo en la línea media del cuello, entre la base del cráneo y las escápulas, y aplicando la formulación directamente sobre la piel.

Tabla 14. Eficacia de Composiciones comprendiendo Fipronil y amitraz contra pulgas

	Días luego 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	---

Tal como se puede ver de los datos en la tabla 14 más arriba, la combinación de fipronil y amitraz muestra una eficacia marcadamente mejor contra pulgas que el uso de fipronil o amitraz solo y también es sorprendente desde el punto de vista que se encontró que fipronil y amitraz fueron compatibles el uno con el otro.

Ejemplo 12 – Efecto sinérgico de fipronil con amitraz en el ensayo de contacto con garrapatas

Se disolvió fipronil en acetona conteniendo 0,019% de una mezcla de Tritón152 y Tritón 172 (1:3, volumen en volumen) y 0,4% de DMSO para alcanzar la concentración deseada. Las dosificaciones se diluyeron en forma seriada usando esta misma formulación. Para tratamientos conteniendo amitraz, se agregó amitraz a la solución anterior para alcanzar la concentración deseada. Se usaron 0,5ml de la solución para tratar viales de centelleo de 20 ml conteniendo un agujero de 0,125" en la tapa. Esto se logró haciendo rodar los viales destapados hasta que la acetona se había evaporado dejando así las paredes del vial recubiertas con el o los compuestos experimentales. Se colocaron papeles de filtro tratados con esta misma solución en la tapa y fondo del vial tratado. Los viales se taparon y se mantuvieron durante la noche a 24°C y 95% de HR y luego se colocaron 10 garrapatas *Rhipicephalus sanguineus* adultas en cada vial. Los viales se mantuvieron bajo las mismas condiciones mencionadas anteriormente durante la duración del ensayo. Se determinó el número de garrapatas vivas y muertas en cada vial a las 6, 24 y 48 horas. Las siguientes Tablas 15 y 16 muestran la eficacia de fipronil solo y fipronil en combinación con amitraz a diferentes concentraciones. La Tabla 17 presenta relaciones de sinergismo de amitraz y fipronil y muestra los valores calculados de EC50 y EC90 a las 6 horas, 24 horas y 48 horas para fipronil solo y la combinación de fipronil y amitraz.

Tabla 15. Eficacia sobre garrapatas de fipronil en DMSO en ensayo de contacto

Compuesto	Cantidad 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
Solvente control		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Control no tratado		0	0	0	0	0	0	0	0	0

Cantidad son las ppm de la solución usada para tratar los viales.

35

Tabla 16. Eficacia sinérgica sobre garrapatas de fipronil con amitraz en DMSO en ensayo de contacto

Compuesto	Cantidad 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
Amitraz	0,0016	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	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
Solvente control		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Control no tratado		0	0	0	0	0	0	0	0	0

Cantidad son las ppm de la solución usada para tratar los viales.

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

Compuesto	Evaluación a las 6 horas		Evaluación a las 24 horas		Evaluación a las 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

7/5

Relación de sinergismo para fipronil	14,7	>6,76	156,8	>156	56,4	32,3
--------------------------------------	------	-------	-------	------	------	------

Relación de sinergismo es EC50 o EC90 solo dividido por EC50 o EC90 con Amitraz.

114

Ejemplo 13 – Efecto sinérgico de fipronil con amitraz a diferentes dosificaciones en garrapatas en ensayo de contacto

Otro estudio mostrado en las siguientes Tablas 18 y 19 demuestran además 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 a las 4, 24 y 48 horas post-infestación observando garrapatas vivas / muertas y se determinó el porcentaje de mortalidad, y 2) se agregó amitraz con dosificaciones de 12,5 ppm, 6,25 ppm, y 3,13 ppm.

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

Compuesto	Cantidad 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 % prom	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
Solvente control		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Control no tratado		0	0	0	0	0	0	0	0	0

Cantidad expresada como ppm de la solución usada para tratar los viales.

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

Compuesto	Cantidad 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 % prom
Fipronil + mitraz (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 + mitraz (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
	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 (3,13ppm)	25	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	6,25	40	30	35	100	100	100	100	100	100

120

		Mortalidad % a las 4 horas			Mortalidad % a las 24 horas			Mortalidad % a las 48 horas		
Compuesto	Cantidad ppm	Rep 1	Rep 2	Mortalidad % promedio	Rep 1	Rep 2	Mortalidad % promedio	Rep 1	Rep 2	Mortalidad % prom
	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
Solvente control		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Control no tratado		0	0	0	0	0	0	0	0	0

La siguiente Tabla 20 muestra los valores calculados de EC50 y EC90 para este estudio para fipronil solo y tres combinaciones diferentes de fipronil con amitraz. Como muestra la tabla, las combinaciones de fipronil con amitraz son significativamente más potentes que fipronil solo incluso apenas 4 horas luego de la administración.

Tabla 20. EC50, EC90 y relaciones de sinergismo de Fipronil con diferentes dosificaciones de Amitraz en garrapatas en ensayo de contacto

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
	Relaciones de sinergismo					
fipronil con Amitraz a 12,5ppm	7,35	>13	64,4	37,8	47,6	17,7
fipronil con Amitraz a 6,25ppm	2,9	>2,8	64,4	37,8	>47,6	26,2

fipronil con Amitraz a 3,13ppm	1,9	>3,4	>64,4	119,4	>47,6	55,8
--------------------------------------	-----	------	-------	-------	-------	------

Relación de sinergismo es EC50 o EC90 solo dividido por EC50 o EC90 con Amitraz.

Ejemplo 14: Motilidad de garrapatas de formulaciones sinérgicas que comprenden Amitraz y Fipronil

La eficacia sinérgica de combinaciones de fipronil y amitraz se demostró por medida de la motilidad de garrapatas expuestas a un ambiente conteniendo diferentes cantidades de fipronil solo, amitraz solo o combinaciones de fipronil y amitraz. Se usó un sistema de adquisición de imágenes para el análisis automatizado de motilidad de garrapatas en respuesta al tratamiento con amitraz y fipronil para eliminar la interpretación subjetiva de la evaluación por ensayo manual. El estudio se diseñó para evaluar el efecto de amitraz y fipronil solo y en combinación, en comparación con un control, sobre la motilidad de garrapatas en el tiempo.

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 adquisición de imágenes. El ensayo se realizó usando una dilución fija de amitraz (0,32 µg/cm²), con diluciones seriales de fipronil (1,3, 0,33, 0,08, 0,02, ó 0,005 µg/cm²) solo y en combinación con la dilución fija de amitraz. Se realizaron seis repeticiones independientes.

Se realizó un plato soportando cuatro discos de Petri para el sistema de adquisición de imágenes. A cada punto en el tiempo se colocó el plato soportando los cuatro discos de Petri en el sistema de adquisición de imágenes y se evaluó la motilidad. La configuración del plato para cada evaluación se ilustra a continuación en la Tabla 21.

Tabla 21. Configuración de motilidad de garrapatas

Designación de disco de Petri	Plato 1	Plato 2	Plato 3	Plato 4	Plato 5
A1	Etanol Control	Etanol Control	Etanol Control	Etanol Control	Etanol Control
A2	Amitraz 0,32µg/cm ²	Amitraz 0,32 µg/cm ²	Amitraz 0,32 µg/cm ²	Amitraz 0,32 µg/cm ²	Amitraz 0,32 µg/cm ²

B1	Fipronil 1,3 µg/cm ² + Amitraz 0,32 µg/cm ²	Fipronil 0,33 µg/cm ² + Amitraz 0,32 µg/cm ²	Fipronil 0,08 µg/cm ² + Amitraz 0,32 µg/cm ²	Fipronil 0,02 µg/cm ² + Amitraz 0,32 µg/cm ²	Fipronil 0,005 µg/cm ² + Amitraz 0,32 µg/cm ²
B2	Fipronil 1,3µg/cm ²	Fipronil 0,33 µg/cm ²	Fipronil 0,08 µg/cm ²	Fipronil 0,02 µg/cm ²	Fipronil 0,005 µg/cm ²

Para el disco A1, se usó un volumen de 625 µL de etanol para tratar las tapas y 625 µL para tratar las bases de los discos de Petri. Todas las soluciones se formularon en 100% de etanol. Para el disco A2, se usó un volumen de 125 µL de la solución 25 ppm de amitraz para tratar las tapas y 125 µL para tratar las bases de los discos de Petri. Para el disco B1, las porciones de la tapa y base de los discos de Petri se trataron cada uno con 500 µL de la solución 25 ppm de fipronil (diluida serialmente para cada plato 1 a 5) y 125 µL de la solución 25 ppm de amitraz. Y para el disco B2, cada una de las porciones tapa y base de los discos de Petri se trataron con 500 µL de la solución 25 ppm de fipronil (diluida serialmente para cada plato 1 a 5). Luego de la aplicación de la correspondiente solución a los discos de Petri, los discos de Petri se dejaron abiertos bajo un ventilador y se dejó secar durante 1 hora. Luego del secado, los discos se infestaron con 10 *Rhipicephalus sanguineus* adultas (provistas por Ecto Services, Inc. Henderson, NC). Las garrapatas se dejaron sin perturbar durante 1 hora antes de la evaluación en el sistema de adquisición de imágenes. Entre las evaluaciones, las garrapatas se mantuvieron a aproximadamente 21°C y 60% de HR.

Luego de la primera hora, se colocó secuencialmente cada Placa 1 a 5 dentro del sistema de adquisición de imágenes para su evaluación. El procesamiento de imágenes calcula el cambio de movimiento de las garrapatas entre cada imagen. El valor generado es igual al movimiento en cada cápsula de petri durante el tiempo de adquisición de la imagen. Se estimuló entonces a las garrapatas de cada petri para que se muevan mediante inspiración/exhalación dentro de la placa. Luego de la estimulación, se colocaron las placas otra vez dentro del sistema de adquisición de imágenes para otra evaluación, para determinar si el tratamiento afectó la habilidad de las garrapatas para moverse. Se repitió la adquisición de imágenes como en la evaluación anterior a la estimulación.

Se hicieron evaluaciones a 1, 4, 18, y 24 horas luego de la inoculación (hpi) para 3 ensayos. Para 3 ensayos no se hizo la evaluación de 4 horas y para 3 ensayos la tercera evaluación se hizo entre las 21 y 22 horas. Los valores de los datos en crudo se exportaron desde el sistema de adquisición de imágenes y se llevó a cabo un análisis comparativo de los tratamientos a lo largo del tiempo. En la Tabla 22 se muestran las medias geométricas de los valores de movimiento para las garrapatas estimuladas de todos los puntos de tiempo.

Tabla 22. Medias Geométricas de los valores de movimiento para garrapatas estimuladas para todos los puntos de tiempo.

Horas Luego de la Infección	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

Típicamente, los *R. sanguineus* adultos permanecen inmóviles a menos que haya una fuente de estimulación, tal como movimiento o CO₂. Las garrapatas tratadas con amitraz tuvieron un incremento de movilidad en comparación con las garrapatas control

tratadas con solvente a lo largo del tiempo (Figura 10). Las garrapatas tratadas solo con fipronil mostraron una reducción de movilidad que se correlaciona directamente con la respuesta a la dosis en el tiempo. A las 18 y 21 hpi, dosis tan bajas como 0,08 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de fipronil en la combinación de fipronil más amitraz, mostraron la reducción más grande de movilidad. Las garrapatas del grupo tratado con fipronil no se vieron afectadas de esta manera. Para las evaluación a 18, 21-22, y 24 hpi, solo la dosis más alta de fipronil (1,3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) tuvo valores de movilidad consistentemente bajos luego de la estimulación. La diferencia en la respuesta a la dosis para fipronil y fipronil más amitraz ilustra que una pequeña cantidad de fipronil fue adecuada, en combinación con amitraz, para causar que las garrapatas se vuelvan no móviles. Esta mayor reducción de movilidad para fipronil más amitraz también se midió en el punto de tiempo de 24 hpi hasta la dosis ensayada de 0,02 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de fipronil. En base a estos resultados, la combinación de fipronil y amitraz condujo a una mayor reducción de movilidad en los puntos de tiempo más tardíos (Figura 10). Esto resulta en un efecto sinérgico entre el fipronil y amitraz.

**Ejemplo 15: Eficacia sobre Garrapatas de Formulaciones Sinérgicas que
Comprenden Amitraz y Compuesto 1 – Ensayo de Contacto de DMSO con
Garrapatas**

Se trataron los viales de centelleo con compuestos comercial y experimental usando el mismo procedimiento que se describió en el Ejemplo 12 anterior. Los viales tratados se usaron para determinar la toxicidad por contacto de compuesto contra garrapatas de perro marrones adultas (*Rhipicephalus sanguineus*). Las garrapatas fueron provistas por Ecto Services Inc. Henderson, NC.

Se liberaron garrapatas adultas sin alimentar dentro de un recipiente de metal y se aspiraron 10 garrapatas vivas dentro de cada vial. Se evaluaron visualmente los viales a 6, 24 y 48 horas luego de la inoculación para evaluar las garrapatas vivas / muertas y se determinó el porcentaje de mortalidad. Se ensayaron dos replicados para cada tratamiento y se promediaron los resultados. Se estimularon las garrapatas mediante una exhalación suave dentro de los viales. En la Tabla 23, a continuación, se muestra la eficacia del compuesto 1 solo. En la Tabla 24 se muestra la eficacia sinérgica del

compuesto 1 con amitraz. Dentro del mismo periodo de tiempo, el agregado de amitraz a una misma dosificación de compuesto 1 incrementó la mortalidad promedio. Los valores de EC50 y EC90, y las relaciones de sinergismo de compuesto 1 y compuesto 1 con amitraz, se muestran en la Tabla 25.

Tabla 23. Eficacia sobre Garrapatas de Compuesto 1 en Ensayo de Contacto con DMSO
La tasa son las ppm de la solución que se usó para tratar los viales.

Compuesto	Tasa ppm	% de Mortalidad a las 6 horas			% de Mortalidad a las 24 horas			% de Mortalidad a las 48 horas		
		Rep 1	Rep 2	% de Mortalidad Promedio	Rep 1	Rep 2	% de Mortalidad Promedio	Rep 1	Rep 2	% de 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
Solvente control		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Control Sin tratar		0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabla 24. Eficacia Sinérgica sobre Garrapatas de Compuesto 1 con Amitraz en Ensayo de Contacto con DMSO.

Compuesto	Tasa pm	Evaluación a las 6 horas			Evaluación a las 24 horas			Evaluación a las 48 horas		
		Rep 1	Rep 2	% de Mortalidad promedio	Rep 1	Rep 2	% de Mortalidad promedio	Rep 1	Rep 2	% de Mortalidad prom
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
Control de Solvente		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Control sin Tratar		0	0	0	0	0	0	0	0	0

La tasa son las ppm de la solución que se usó para tratar los viales.

125

Tabla 25. EC50, EC90 y Relaciones de Sinergismo de Eficacia sobre Garrapatas de Formulaciones de Compuesto 1 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
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 de Sinergismo Para Compuesto 1	11	>5,72	135,3	111,4	133,1	50,3

La relación de sinergismo es la EC50 o EC90 solo dividida por la EC50 o EC90 con Amitraz.

126

Las formulaciones de compuesto 1 con menores concentraciones de Amitraz también exhibieron actividad sinérgica. El Ejemplo 16 provee datos que demuestran una inesperada y mejor eficacia de compuesto 1 con bajas concentraciones de Amitraz. Los valores de EC90 mejoran sustancialmente con el uso de compuesto 1.

Ejemplo 16: Eficacia sobre Garrapatas de Formulaciones Sinérgicas con Menores Dosificaciones de Acaricida – Ensayo de Contacto de Garrapatas con DMSO

Este protocolo de ensayo fue similar al protocolo del Ejemplo 15, con las siguientes excepciones: 1) Los viales se evaluaron en forma visual a las 4, 24 y 48 horas luego de la inoculación para garrapatas vivas / muestras y se determinó el porcentaje de mortalidad, y 2) se agregó el acaricida (amitraz) a dosificaciones de 12,5 ppm, 6,25 ppm y 3,13 ppm.

En la Tabla 26 a continuación se muestra la eficacia del compuesto 1 solo. La eficacia sinérgica del compuesto 1 con diferentes dosificaciones de amitraz se muestra en la Tabla 27. Dentro del mismo periodo de tiempo, el agregado de amitraz a una misma dosificación de compuesto 1 incrementó la mortalidad media. Los valores de EC50 y EC90 de compuesto 1 y de compuesto 1 con diferentes dosificaciones de amitraz se muestran en la Tabla 28, la que indica claramente una eficacia superior.

Tabla 26. Eficacia sobre Garrapatas of Compuesto 1 en Ensayo de Contacto con DMSO

Compuesto	Tasa ppm	% de Mortalidad de las 4 horas			% de Mortalidad de las 24 horas			% de Mortalidad de las 48 horas		
		Rep 1	Rep 2	% de Mortalidad Promedio	Rep 1	Rep 2	% de Mortalidad Promedio	Rep 1	Rep 2	% de 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
Control de Solvente		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Control sin Tratar		0	0	0	0	0	0	0	0	0

La tasa son las ppm de la solución que se usó para tratar los viales.

Tabla 27. Eficacia Sinérgica sobre Garrapatas de Compuesto 1 con Diferentes Dosificaciones de Amitraz en Ensayo de Contacto con DMSO.

150

		% de Mortalidad a las 4 horas			% de Mortalidad a las 24 horas			% de Mortalidad a las 48 horas		
Comp.	Tasa ppm	Rep 1	Rep 2	% de Mortalidad Promedio	Rep 1	Rep 2	% de Mortalidad Promedio	Rep 1	Rep 2	% de 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 (3,13ppm)	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

121

		% de Mortalidad a las 4 horas			% de Mortalidad a las 24 horas			% de Mortalidad a las 48 horas		
Comp.	Tasa ppm	Rep 1	Rep 2	% de Mortalidad Promedio	Rep 1	Rep 2	% de Mortalidad Promedio	Rep 1	Rep 2	% de Mortalidad Promedio
	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 las ppm de la solución que se usó para tratar los viales.

132

Tabla 28. EC50, EC90 y Relaciones de Sinergismo de Eficacia sobre Garrapatas de Formulaciones de Compuesto 1 con Diferentes Dosificaciones de Amitraz en 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
relación de sinergismos						
1 + Amitraz (12,5 ppm)	3,59	>6,05	>61,6	29,2	>18	8,5
1 + Amitraz (6,25 ppm)	3,61	>2,3	>61,6	67,3	>18	19,6
1 + Amitraz (3,13 ppm)	3,69	>7,25	>61,6	58,3	>18	19,6

La relación de sinergismo es la EC50 o la EC90 solo dividida por la EC50 o la EC90 con Amitraz.

Ejemplo 17 – Formulaciones para Recipiente con Dos Compartimentos

Una manera de administración tópica de la combinación de principios activos de la invención tal como la que se describe en los Ejemplos anteriores es la utilización de un recipiente con dos compartimentos.

En una forma de realización del uso de un recipiente con dos compartimentos, el primer compartimento del recipiente con dos compartimentos contiene una composición transparente incolora/amarillo clara que comprende amitraz y benzoato de octilo como solvente.

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

Esta composición también puede comprende 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 están en el rango entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 8% del 20% p/v. En una forma de realización de esta composición, puede haber presente

agua; por ejemplo, en una cantidad hasta y de aproximadamente 0,06% p/p. En otra forma de realización de esta composición, puede haber presente agua, por ejemplo, en una cantidad hasta y de aproximadamente 0,4% p/p. La composición también puede tener un valor ácido máximo de aproximadamente 0,14.

En el segundo compartimento del recipiente con dos compartimentos hay una composición ámbar transparente que comprende fipronil y s-metopreno

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

Esta composición también puede incluir los antioxidantes BHA y BHT. La cantidad de BHA, si está presente, está en el rango entre 0,016 y 0,022% p/v y la cantidad de BHT, si está presente, está en el rango entre 0,008 y 0,011% p/v. En una forma de realización de esta composición, puede haber presente agua en una cantidad de hasta 1,5% p/p. En otra forma de realización de esta composición, puede haber presente agua en una cantidad de hasta 10% p/p.

En otra forma de realización del uso de un recipiente con dos compartimentos, el primer compartimento del recipiente con dos compartimentos contiene una composición transparente incolora/amarilla clara que comprende amitraz y benzoato de octilo como solvente.

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

Esta composición también puede comprender 2,4-dimetilanilina, formamidina-2',4'-xilidido,N-metil-N'-(2,4-xilil)formamidina, y/o N,N'-bis(2,4-xilil) formamidina; por ejemplo, en

cantidades que están en el rango entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 8% del 20% p/v. En una forma de realización de esta composición, puede haber presente agua; por ejemplo, en una cantidad hasta y de aproximadamente 0,06% p/p. En otra forma de realización de esta composición, puede haber presente agua, por ejemplo, en una cantidad hasta y de aproximadamente 0,4% p/p. La composición también puede tener un valor ácido máximo de aproximadamente 0,14.

En el segundo compartimento del recipiente con dos compartimentos hay una composición ámbar transparente que comprende fipronil y s-metopreno

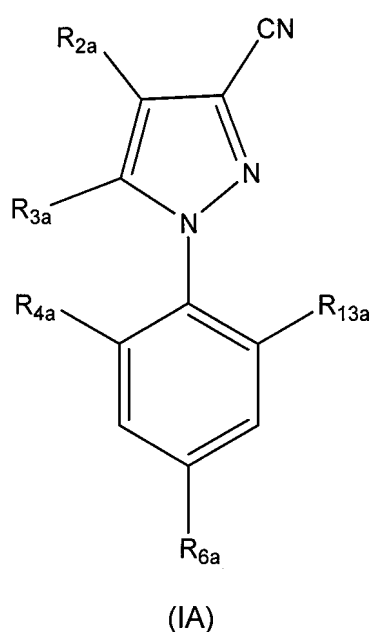
Ingredientes	Función	%
Fipronil	Activo	9,8 p/p
s-Metopreno	Activo	8,82 p/p
Solvente	Solvente	q.s. 100

Esta composición también puede incluir los antioxidantes BHA y BHT. La cantidad de BHA, si está presente, está en el rango entre 0,001 y 0,03% p/v y la cantidad de BHT, si está presente, está en el rango entre 0,002 y 0,018% p/v. En una forma de realización de esta composición, puede haber presente agua en una cantidad de hasta 1,5% p/p. En otra forma de realización de esta composición, puede haber presente agua en una cantidad de hasta 10% p/p.

La invención se describirá ahora en los siguientes párrafos numerados:

1. Una formulación veterinaria para el tratamiento o la prevención de una infestación por parásitos en un animal que comprende:

(a) un 1-aril-5-alquilo o 5-haloalquilpirazol de la fórmula (IA) o una sal aceptable para uso veterinario del mismo,



en donde:

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

R_{3a} es metilo, etilo o C_1 - C_4 haloalquilo;

R_{4a} es halógeno;

R_{6a} es C_1 - C_4 alquilo o haloalquilo;

R_{13a} es halógeno;

R_{11a} es C_1 - C_4 haloalquilo; y

m es 0, 1 ó 2;

(b) un vehículo aceptable para uso veterinario; y

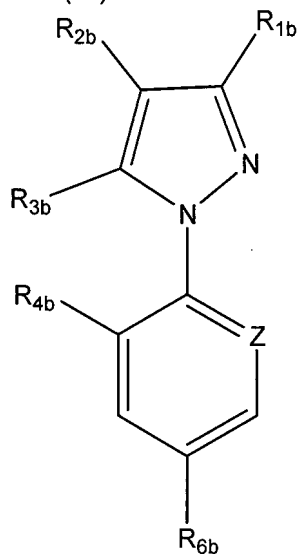
(c) opcionalmente un inhibidor de la cristalización.

2. Una composición para el tratamiento o la prevención de una infestación por parásitos en un animal que comprende al menos un compuesto 1-arilpirazol en un primer vehículo aceptable para uso veterinario, al menos un compuesto formamidina en un segundo vehículo aceptable para uso veterinario, y opcionalmente al menos un inhibidor de la cristalización, en donde los compuestos 1-arilpirazol y el primer vehículo aceptable para uso veterinario están aislados y no están en comunicación fluida con los compuestos formamidina y el segundo vehículo aceptable para uso veterinario.

3. La composición del párrafo 2, en donde dichos uno o más compuestos 1-arilpirazol y el primer vehículo aceptable para uso veterinario se encuentran en un compartimento de un recipiente con dos compartimentos y dichos uno o más compuestos

formamidina y el segundo vehículo aceptable para uso veterinario se encuentran en un segundo compartimento de un recipiente con dos compartimentos, en donde el primer compartimento está definido por una pared frontal y una pared divisoria; y el segundo compartimento está definido por una pared posterior y la pared divisoria.

4. La composición del párrafo 2 ó 3, en donde dicho al menos un compuesto 1-arilpirazol presenta la siguiente fórmula (IB):



(IB)

en donde:

R_{1b} es alquilo, CN o halógeno;

R_{2b} es $S(O)_n R_{14b}$ o 4,5-dicianoimidazol-2-ilo o haloalquilo;

R_{14b} es alquilo o haloalquilo;

R_{3b} es un hidrógeno, halógeno, $-NR_{7b}R_{8b}$, $-S(O)_m R_{9b}$, $-C(O)R_{9b}$, $-C(O)OR_{9b}$,

alquilo, haloalquilo, $-OR_{10b}$ o $-N=C(R_{11b})(R_{12b})$;

R_{6b} es halógeno, un grupo haloalquilo, haloalcoxi, $S(O)_q CF_3$ o SF_5 ;

R_{7b} y R_{8b} representan, de manera independiente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, $-C(O)alquilo$, $-S(O)_r CF_3$, acilo o alcóxicarbonilo; o

R_{7b} y R_{8b} pueden formar juntos un radical alquilenodivalente que es interrumpido opcionalmente por uno o dos heteroátomos divalentes;

R_{9b} es un alquilo o haloalquilo;

R_{10b} es hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

R_{11b} es hidrógeno o un radical alquilo;

R_{12b} es un grupo arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_{4b} y R_{13b} representan, de manera independiente entre sí, hidrógeno, halógeno, CN o NO_2 ;

m, n, q y r representan, de manera independiente entre sí, un número entero igual a 0, 1 ó 2; y

Z representa un átomo de nitrógeno trivalente o un radical C- R_{13b} , donde las otras tres valencias del átomo de carbono forman parte del anillo aromático.

5. La composición del párrafo 4, en donde:

R_{1b} es metilo, CN o halógeno;

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

R_{14b} es C_1 - C_6 -alquilo o C_1 - C_6 -haloalquilo;

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

R_{7b} y R_{8b} representan, de manera independiente, hidrógeno, un radical C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -haloalquilo, $-C(O)C_1$ - C_6 -alquilo, $-S(O)_r CF_3$, C_1 - C_6 -acilo o C_1 - C_6 -alcoxycarbonilo;

R_{6b} es un halógeno, C_1 - C_6 -haloalquilo o C_1 - C_6 -haloalcoxi;

m, n, q y r representan, de manera independiente entre sí, un número entero igual a 0 ó 1; y

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

6. La composición del párrafo 4, en donde:

R_{1b} es metilo, CN o halógeno;

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

R_{14b} es C_1 - C_6 -alquilo o C_1 - C_6 -haloalquilo;

R_{3b} es alquilo o haloalquilo;

R_{6b} es un halógeno, C_1 - C_6 -haloalquilo o C_1 - C_6 -haloalcoxi;

m, n, q y r representan, de manera independiente entre sí, un número entero igual a 0 ó 1; y

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

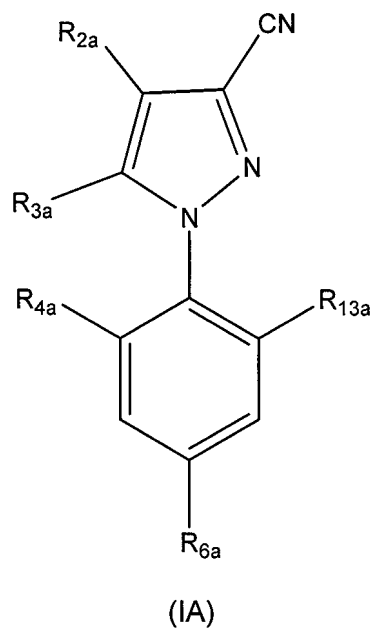
7. La composición del párrafo 2, en donde el primer vehículo aceptable para uso veterinario comprende acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, etanol, isopropanol, adipato de diisobutilo, adipato de diisopropilo, butildiglicol, n-butiléter de dipropilenglicol, monoetiléter de etilenglicol, monometiléter de etilenglicol, monometiléter de dipropilenglicol, polioxietilenglicoles líquidos, monometiléter de propilenglicol, monoetiléter de propilenglicol, 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, dimonoetiléter de etilenglicol, triacetina, acetato de butilo, acetato de octilo, carbonato de propileno, carbonato de butileno, dimetilsulfóxido, una amida, dimetilformamida, dimetilacetamida o cualquier combinación de los mismos.

8. La composición del párrafo 2, en donde el segundo vehículo aceptable para uso veterinario comprende ariléteres, compuestos de alcoxibenceno; ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos, ésteres de ácidos carboxílicos aromáticos, cetonas alifáticas, cetonas cíclicas o mezclas de los mismos.

9. La composición del párrafo 2, en donde el segundo vehículo aceptable para uso veterinario 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.

10. La composición del párrafo 2, en donde el segundo vehículo aceptable para uso veterinario comprende un solvente aprótico con una constante dieléctrica de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 30.

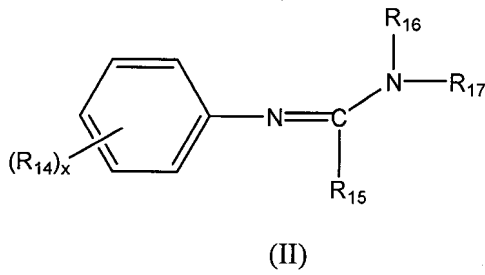
11. Una composición para el tratamiento y la prevención de una infestación por parásitos en un animal, que comprende al menos un compuesto de formamidina, al menos un compuesto 1-arilpirazol de la fórmula (IA), o sales aceptables para uso veterinario de los mismos,



en donde:

- R_{2a} es -S(O)_mR_{11a};
 - R_{3a} es metilo, etilo o C₁-C₄ haloalquilo;
 - R_{4a} es halógeno;
 - R_{6a} es C₁-C₄ alquilo o haloalquilo;
 - R_{13a} es halógeno;
 - R_{11a} es C₁-C₄ haloalquilo; y
 - m es 0, 1 ó 2;
- al menos un vehículo aceptable para uso veterinario; y
- opcionalmente un inhibidor de la cristalización.

12. La composición del párrafo 2 ú 11, en donde dicho al menos un compuesto de formamidina presenta la siguiente fórmula (II):



en donde:

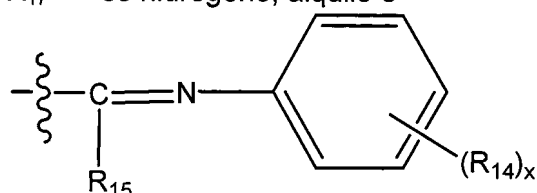
- x es un número entero de 0-5;
- R₁₄ es alquilo, halógeno o -OC(=O)NR_aR_b,

en donde R_a y R_b son, de manera independiente, hidrógeno o alquilo;

R_{15} es hidrógeno o alquilo;

R_{16} es hidrógeno o alquilo; y

R_{17} es hidrógeno, alquilo o



13. La composición del párrafo 2 ú 11, en donde dicho por lo menos un compuesto de formamidina comprende amitraz, formetanato, cloromebuform, formparanato o clodimeform.

14. La composición del párrafo 2 ú 11, en donde dicho por lo menos un compuesto 1-arilpirazol se combina con un primer vehículo aceptable para uso veterinario y dicho por lo menos un compuesto de formamidina se combina con un segundo vehículo aceptable para uso veterinario; y en donde los compuestos 1-arilpirazol y el primer vehículo aceptable para uso veterinario están en el mismo compartimento y no están en comunicación fluida con dicho por lo menos un compuesto de formamidina y el segundo vehículo aceptable para uso veterinario.

15. Una composición para el tratamiento y prevención de una infestación por parásitos en un animal que comprende por lo menos un compuesto de formamidina y por lo menos un solvente aprótico con una constante dieléctrica de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 30, en donde la composición es estable durante por lo menos 24 meses a 25° C.

16. La composición del párrafo 15, en donde dicho por lo menos un compuesto de formamidina es amitraz.

17. La composición del párrafo 15, en donde el o los solventes apróticos con una constante dieléctrica de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 30 tiene un contenido de agua de menos del 0,05% aproximadamente (p/p).

18. La composición del párrafo 15, en donde dicho por lo menos un solvente aprótico con una constante dieléctrica de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 30 es un

éster de ácido carboxílico C₁-C₁₀, un éster de ácido fenilcarboxílico, un benciléster de ácido carboxílico, un C₁-C₄ alquiléster de ácido benzoico, una cetona alifática saturada C₁-C₆ o una mezcla de los mismos.

19. La composición del párrafo 15, que comprende dos o más solventes apróticos con una constante dieléctrica de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 30, en donde la disipación de un olor desagradable de la composición tiene lugar dentro de los 5 minutos aproximadamente a dentro de 25 minutos aproximadamente después de la aplicación.

20. Un método para el tratamiento o la prevención de una infestación por parásitos en un animal, que comprende administrarle una cantidad eficaz de la composición del párrafo 2 ú 11 al animal que lo necesita.

21. El método del párrafo 20, en donde dicho por lo menos un compuesto 1-arilpirazol es fipronilo.

22. El método del párrafo 20, en donde dicho por lo menos un compuesto de formamidina es amitraz.

23. El método del párrafo 20, en donde la composición se administra usando un recipiente con dos compartimentos, en donde los compuestos 1-arilpirazol y el primer vehículo aceptable para uso veterinario se administran desde un primer compartimento del recipiente con dos compartimentos y los compuestos de formamidina y el segundo vehículo aceptable para uso veterinario se administran desde un segundo compartimento del recipiente con dos compartimentos.

24. El método del párrafo 22, en donde los compuestos 1-arilpirazol y los compuestos de formamidina se administran simultáneamente.

25. Un método para el tratamiento o la prevención de una infestación por parásitos en un animal, que comprende administrarle una cantidad eficaz de la composición del párrafo 11 al animal que lo necesita.

26. El método del párrafo 25, en donde dicho por lo menos un compuesto 1-arilpirazol se encuentra en un primer vehículo aceptable para uso veterinario, y dicho por lo menos un compuesto de formamidina se encuentra en un segundo vehículo aceptable para uso

veterinario; en donde el compuesto 1-arilpirazol y el primer vehículo aceptable para uso veterinario se encuentran en el mismo compartimento y no están en comunicación fluida con los compuestos de formamidina y el segundo vehículo aceptable para uso veterinario.

27. El método del párrafo 26, en donde los compuestos 1-arilpirazol y los compuestos de formamidina se administran simultáneamente.

28. El método del párrafo 25, en donde dicho por lo menos un compuesto de formamidina es amitraz.

29. Un método para el tratamiento o la prevención de una infestación por parásitos en un animal que comprende la administración al animal de una cantidad eficaz de una composición que comprende por lo menos un compuesto 1-arilpirazol en un primer vehículo aceptable para uso veterinario y por lo menos un compuesto de formamidina en un segundo vehículo aceptable para uso veterinario desde un recipiente con dos compartimentos; en donde dicho por lo menos un compuesto 1-arilpirazol y el primer vehículo aceptable para uso veterinario se encuentran en un compartimento del recipiente con dos compartimentos y dicho por lo menos un compuesto de formamidina y el segundo vehículo aceptable para uso veterinario se encuentra en un segundo compartimento del recipiente con dos compartimentos; y en donde el primer compartimento está definido por una pared frontal y una pared divisoria; y el segundo compartimento está definido por una pared posterior y la pared divisoria.

30. El método del párrafo 29, en donde dicho por lo menos un compuesto 1-arilpirazol es fipronilo.

31. El método del párrafo 29, en donde dicho por lo menos un compuesto de formamidina es amitraz.

32. El método del párrafo 29, en donde los compuestos 1-arilpirazol y los compuestos de formamidina se administran simultáneamente.

33. Un conjunto de elementos para el tratamiento o la prevención de una infestación por parásitos en un animal, que comprende: por lo menos un compuesto 1-arilpirazol en un primer vehículo aceptable para uso veterinario, por lo menos un compuesto de formamidina en un segundo vehículo aceptable para uso veterinario, y un recipiente de

múltiples compartimentos; en donde dicho por lo menos un compuesto 1-arilpirazol en un primer vehículo aceptable para uso veterinario se encuentra en un primer compartimento del recipiente de múltiples compartimentos y dicho por lo menos un compuesto de formamidina en un segundo vehículo aceptable para uso veterinario se encuentra en un segundo compartimento del recipiente de múltiples compartimentos; y en donde el primer compartimento está definido por una pared frontal y una pared divisoria; y el segundo compartimento está definido por una pared posterior y la pared divisoria.

Habiendo así descrito con detalle diversas formas de realización de la presente invención, se comprenderá que la invención definida en los párrafos anteriores no se limita a los detalles particulares indicados en la descripción anterior dado que es posible efectuar muchas variaciones evidentes de las mismas sin apartarse del espíritu o alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un recipiente de doble compartimento para almacenar una composición veterinaria, caracterizado porque comprende una pared frontal, una pared divisoria, una pared posterior y un mecanismo de apertura; en donde:

el primer compartimiento del recipiente de doble compartimento está definido por una pared frontal y una pared divisoria;

el segundo compartimiento del recipiente de doble compartimento está definido por una pared posterior y una pared divisoria; y en donde

la pared frontal, la pared divisoria y la pared posterior están unidas a lo largo de una parte de su perímetro para definir los dos compartimentos.

2. El recipiente de doble compartimento de la reivindicación 1, en donde la pared divisoria tiene un grosor de entre aproximadamente 10% y aproximadamente 40% del de la pared frontal o del de la pared posterior.

3. El recipiente de doble compartimento de la reivindicación 1, en donde la pared divisoria tiene un grosor de entre aproximadamente 30% y aproximadamente 70% del de la pared frontal o del de la pared posterior.

4. El recipiente de doble compartimento de la reivindicación 1, en donde la pared divisoria tiene un grosor de entre aproximadamente 40% y aproximadamente 60% del de la pared frontal o del de la pared posterior.

5. El recipiente de doble compartimento de la reivindicación 1, en donde la pared divisoria comprende una película de barrera seleccionada de una película de monocapas flexible o una película flexible laminada.

6. El recipiente de doble compartimento de la reivindicación 5, en donde la

pared divisoria comprende un material seleccionado del grupo que consiste de poliéster, polipropileno, polietileno, alcohol etil vinílico, etil acetato de vinilo, poliamida, poliacrilonitrilo, fluoropolímero, policlorotrifluoroetileno, y láminas de aluminio.

7. El recipiente de doble compartimento de la reivindicación 1, en donde la pared frontal y la pared posterior comprenden una película seleccionada de una película de monocapas rígida o una película rígida laminada.

8. El recipiente de doble compartimento de la reivindicación 7, en donde la pared frontal y la pared posterior comprenden un material seleccionado del grupo que consiste de tereftalato de polietileno, tereftalato de polietileno amorfo, tereftalato de polietilenglicol, tereftalato de polietileno cristalino, cloruro de polivinilo, polipropileno, polietileno, poliamida, copolímeros de cicloolefina, poliacrilonitrilo, fluoropolímeros y policlorotrifluoroetileno.

9. El recipiente de doble compartimento de la reivindicación 1, en donde el mecanismo de apertura comprende una línea de fractura, un corte con un molde o una perforación, o una combinación de las mismas, en un extremo del recipiente.

10. El recipiente de doble compartimento de la reivindicación 9, en donde el mecanismo de apertura es un corte con un molde.

11. El recipiente de doble compartimento de la reivindicación 9, en donde el mecanismo de apertura comprende dos cortes con moldes en forma de medialuna adyacentes a una línea de fractura.

12. El recipiente de doble compartimento de la reivindicación 1, en donde el primer y segundo compartimiento son formados por un proceso de termoformación.

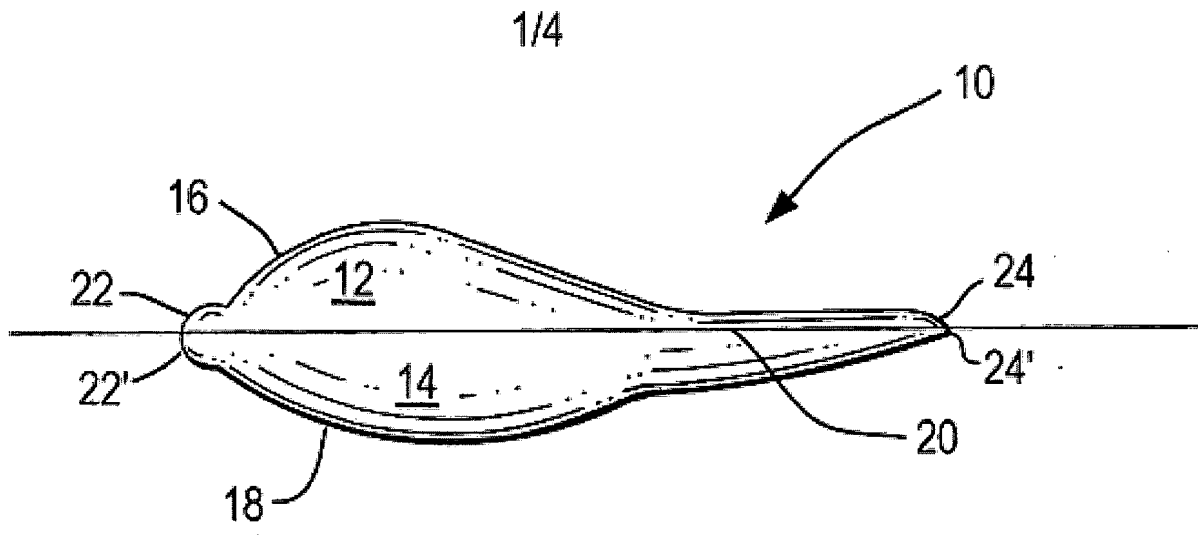
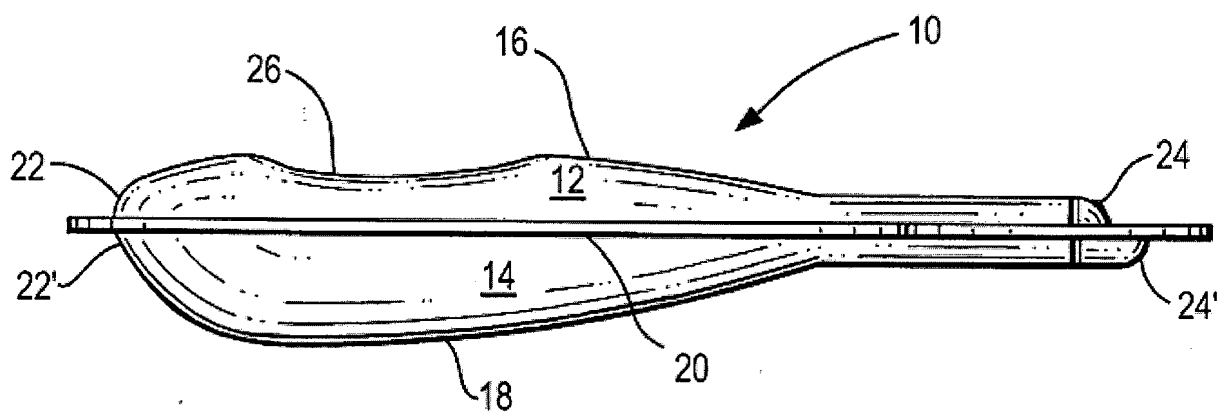
13. El recipiente de doble compartimento de la reivindicación 12, en donde la pared divisoria es construida a partir de una cinta central y las paredes frontal y posterior son construidas a partir de una cinta externa.

14. El recipiente de doble compartimento de la reivindicación 1, en donde la pared frontal, la pared divisoria y la pared posterior están unidas a lo largo de una parte de su perímetro para definir los dos compartimentos, al adherirlas o soldarlas juntas.

COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN UN ARILPIRAZOL Y/O UNA
FORMAMIDINA, MÉTODOS Y USOS DE LAS MISMAS

RESUMEN

Composiciones para combatir parásitos en animales, que comprenden compuestos 1-arilpirazol solos o en combinación con compuestos de formamidina. Esta invención también proporciona métodos mejorados para erradicar, controlar y prevenir una infestación por parásitos en un animal que comprende la administración de las composiciones de la invención a un animal que lo necesita.

**FIG. 1****FIG. 2**

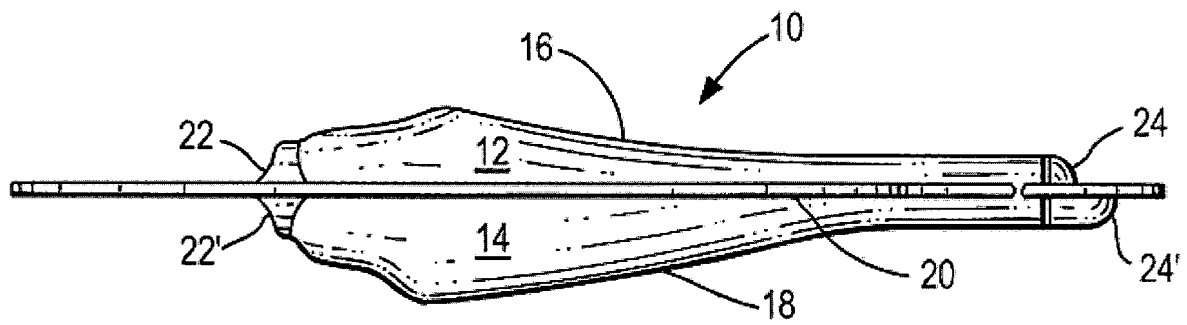


FIG. 3

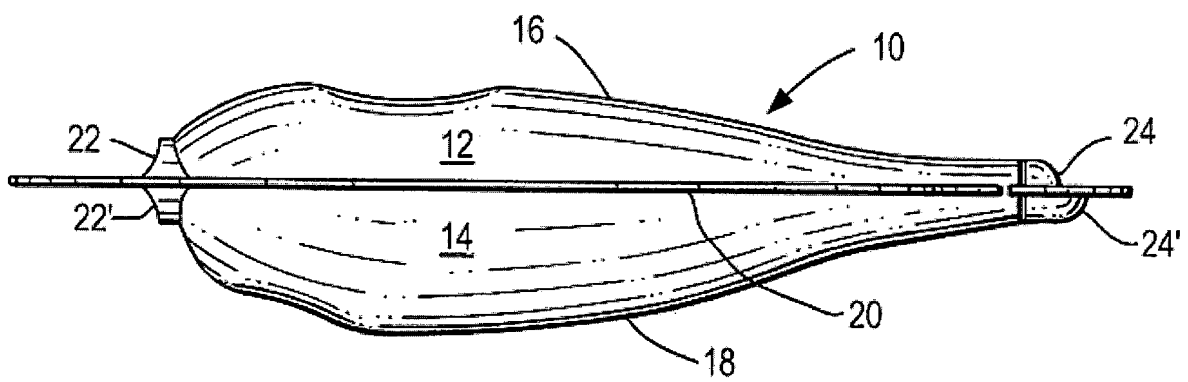


FIG. 4

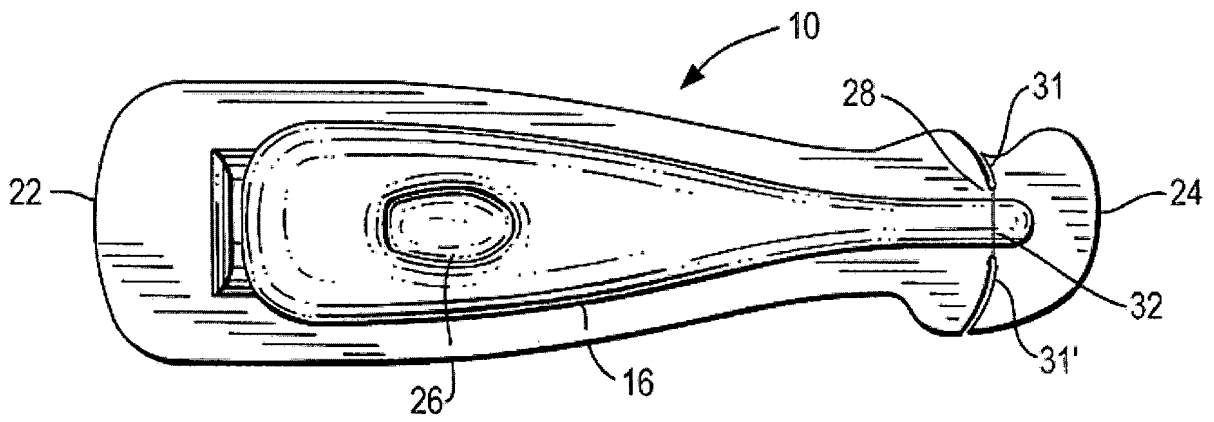


FIG. 5

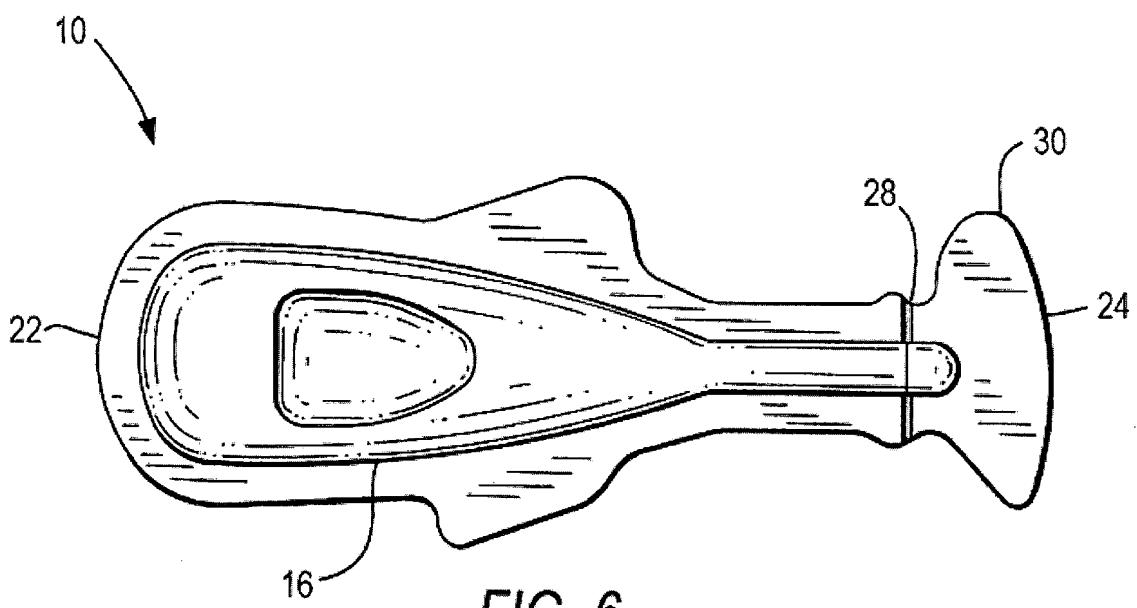


FIG. 6

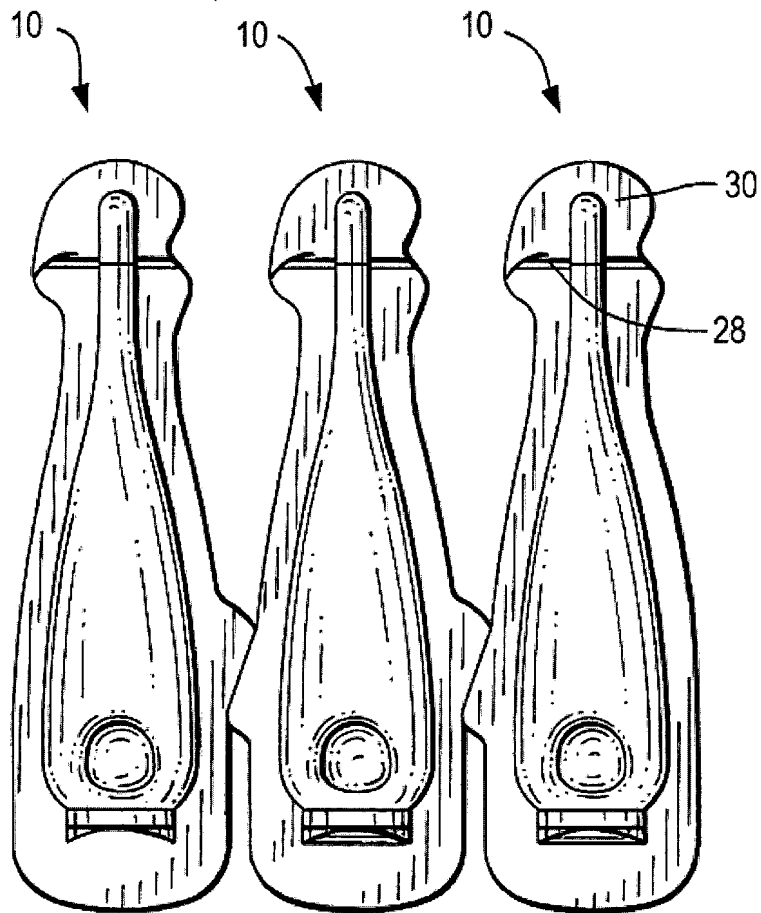


FIG. 7

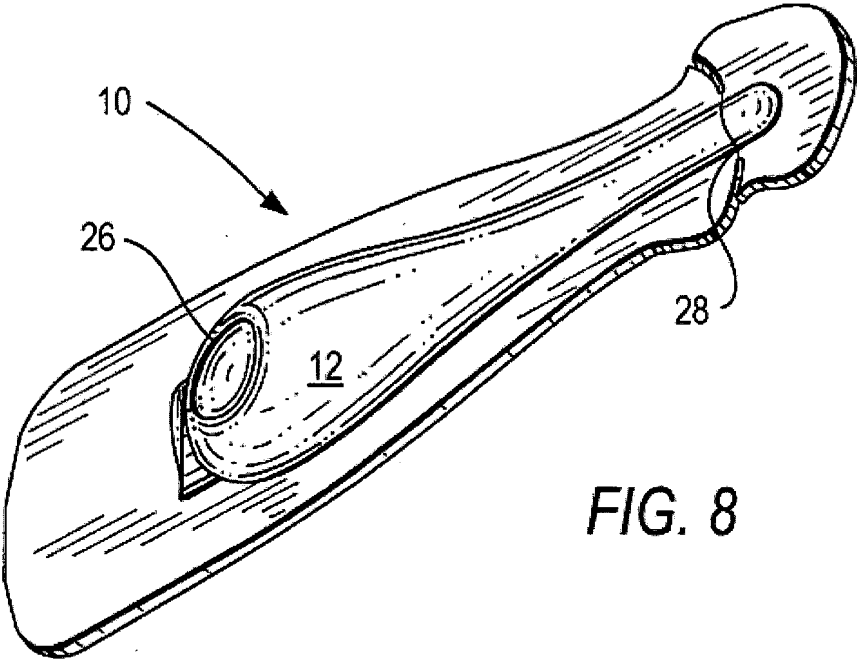


FIG. 8

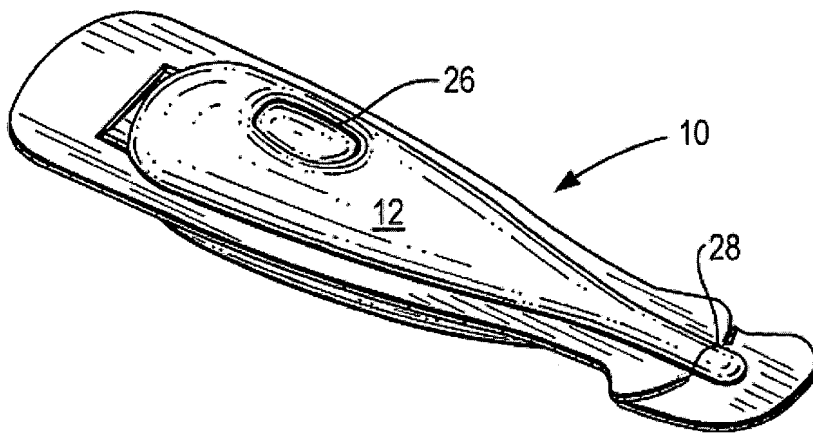


FIG. 9a

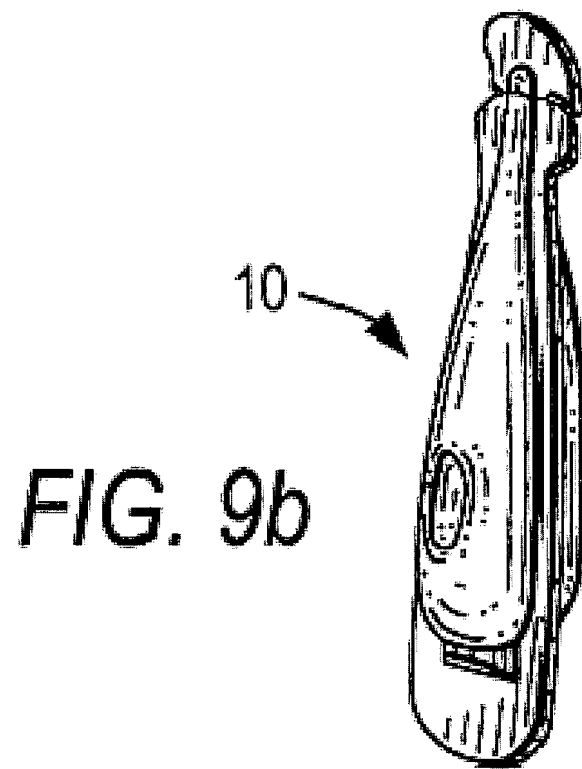


Figura 10. Media geométrica Total de la motilidad para garrapatas eStimuladas con el transcurso del tiempo

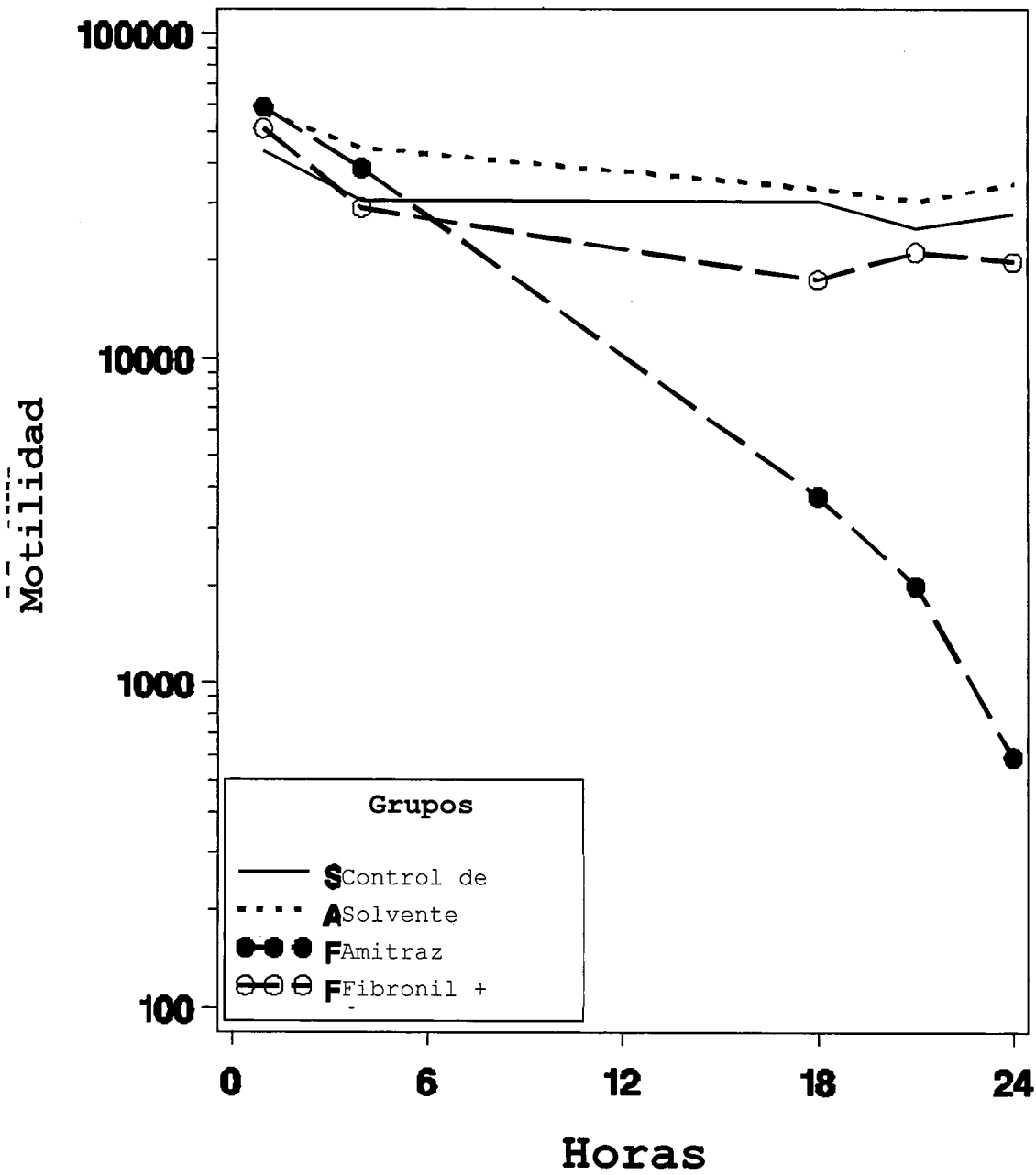


FIGURA 11. EFICACIA DEL COMPUESTO 1 Y FIPRONIL CON AMITRAZ CONTRA LAS PULGAS EN PERROS

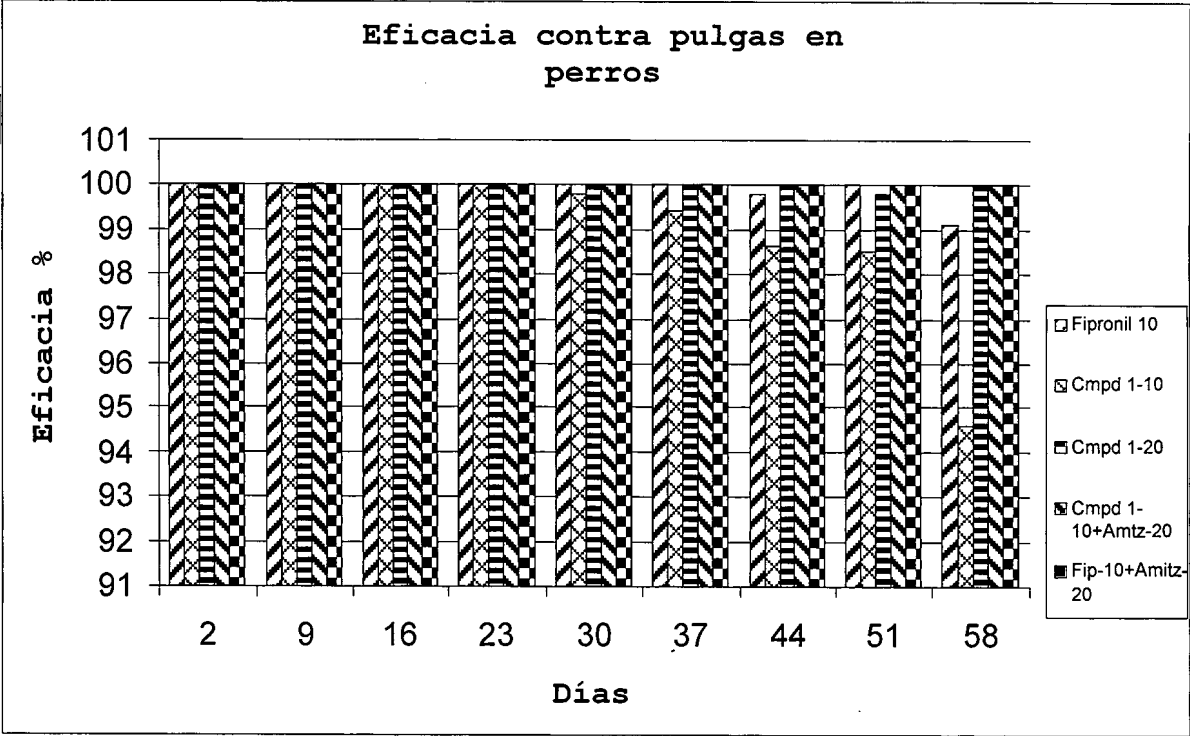
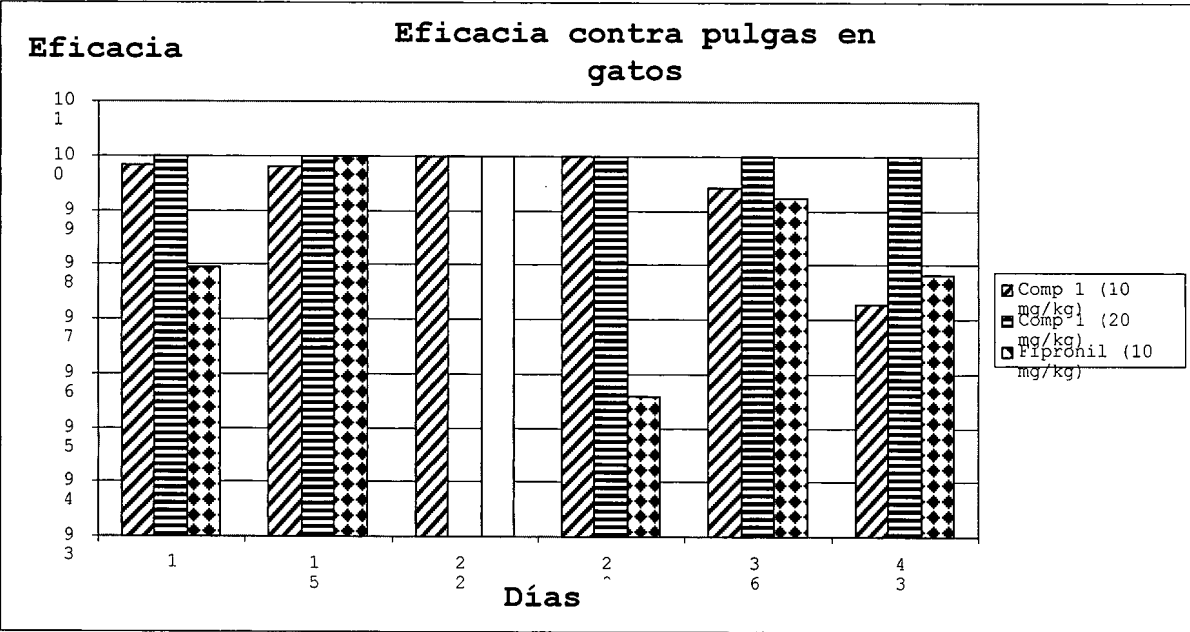


FIGURA 12. EFICACIA DEL COMPUESTO 1 Y FIPRONIL CONTRA PULGASE EN GATOS



158
14306
11485

24

**GEORGIA SUPERIOR COURT
CLERKS' COOPERATIVE AUTHORITY**

Notary Division

1875 Century Boulevard, Suite 100

Atlanta, Georgia 30345

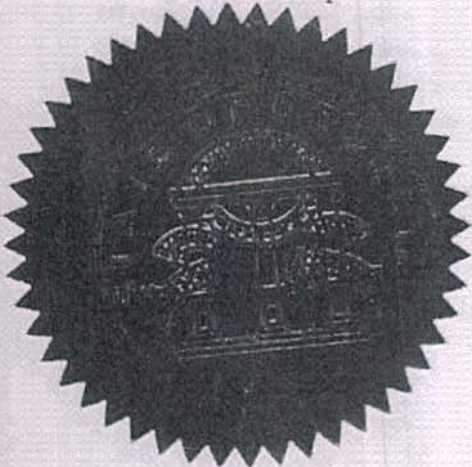
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: **UNITED STATES OF AMERICA**
2. This public document
has been signed by **TIKI CANTRELL**
3. acting in the capacity of **NOTARY PUBLIC, STATE OF GEORGIA**
4. bears the seal/stamp of **TIKI CANTRELL
NOTARY PUBLIC
FULTON COUNTY, GEORGIA**

CERTIFIED

5. at **ATLANTA, GEORGIA**
6. the **8TH DAY OF JULY, 2004**
7. by **GEORGIA SUPERIOR COURT CLERKS' COOPERATIVE AUTHORITY**
8. No. **I-103889**
9. Seal/Stamp
10. Signature:



David R. Williams

**DAVID R. WILLIAMS
EXECUTIVE DIRECTOR**

**NOTARY PUBLIC
(404) 327-6023**

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, B - COLOMBIA

181

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

MERIAL LIMITED

domiciliado (s) en/of 3239 Satellite Blvd.,

Duluth, Georgia 30096, Estados Unidos de América, hereby ratify the patent

application No. 04.051.017 filed by **EMILIO FERRERO** on June 1^o, 2004 and

por el presente nombramos a **EMILIO FERRERO**, tpa. 31929; **GONZALO PERDOMO**, tpa. 831; **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, tpa. 23555 y **GERMAN CAVELIER**, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint **EMILIO FERRERO**, tpa. 31929; **GONZALO PERDOMO**, tpa. 831; **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, tpa. 23555 and **GERMAN CAVELIER**, tpa. 832, domiciled at Carrera 4a N° 72 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on cause, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time. In addition, we grant a Power of Attorney in

160

nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñanzas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this

June 16, 2004

en/in

Duluth, Georgia

por/by

Horace D. Kalle

Company Secretary

Firma/Signature

x [Signature]

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los 16 días del mes de Julio
ante mí, Notario Público o Funcionario Autorizado
de 200 4 de

compareció(eron)
personalmente

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y
quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

--- NOTARIO PÚBLICO O FUNCIONARIO AUTORIZADO --- NOTARY PUBLIC OR ATTESTING OFFICIAL ---

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

A los 16 días del mes de Julio
de 200 4 compareció(eron) ante mí,
Horace D. Nalle

Quien(es) conozco personalmente y que firma(n) este documento en
representación de la Sociedad/compañía denominada
Merial Limited

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos:*

Artículos de constitución, 31 Julio, 1997

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que Merial Limited

es una Sociedad/Compañía legalmente constituida y existente de
acuerdo con las leyes de Delaware

2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es

3239 Satellite Blvd
Duluth, Georgia 30096

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this 16th day of June
before me, a Notary Public or Attesting Official
200 4 of

personally
appeared

to me known, and known to me to be the person(s) who executed
that foregoing document, and who has(have) legal capacity to
execute it.

NOTARIAL CERTIFICATION (CORPORATION)

On this 16th day of June
200 4 appeared before me
Horace D. Nalle

who(m) I know personally and who(m) signed this document as
representative(s) of the Corporation/Company named
Merial Limited

I certify:

1. That I have seen the following documents:*

ARTICLES OF ASSOCIATION dated
July 31, 1997

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That Merial Limited

is a Corporation/Company legally constituted and in existence
in accordance with the laws of Delaware

2.2. That the domicile of said Corporation/Company is

3239 Satellite Blvd.
Duluth, Georgia 30096

2.3. Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el presente poder están comprendidos dentro del objeto social de la mencionada Sociedad/Compañía.

2.4. Que el(los) Sr.(Sres.)

Horace Nalle

está(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder.

Ciudad

Duluth

Estado

Georgia

Hoy

16 Junio

de 2004

2.3. That the purpose or purposes for which the present Power of Attorney is granted are comprised within the corporation purposes set forth in the charter of the mentioned Corporation/Company.

2.4. That Mr.(Messrs.)

Horace D. Nalle

is(are) authorized to grant the present Power of Attorney

City

Duluth

State

Georgia

This

16th

day of June

2004

--- NOTARIO PÚBLICO O FUNCIONARIO AUTORIZADO --- NOTARY PUBLIC OR ATTESTING OFFICIAL ---

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen

* Documents must be identified with date and origin

John Cartrell

Notary Public, Fulton County, Georgia
My Commission Expires May 3 2008

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
This public document
2. has been signed by
3. acting in the capacity of
4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at
6. the
7. by
8. No.
9. Seal/stamp
10. Signature

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 26.07/04a realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento mediante el cual **MERIAL LIMITED** domiciliada en el 3239 Satellite Blvd., Duluth, Georgia 30096, Estados Unidos de América, por el presente ratifica la solicitud de patente No. 04.051.017 presentada por el Doctor Emilio FERRERO el 1 de Junio de 2004, y otorga derechos de representación y poder a los Doctores Emilio Ferrero, tpa. 31929; Gonzalo Perdomo, tpa. 831; Luz Clemencia de Páez, tpa. 23555 y Germán Cavelier, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 16 de junio de 2004 en Duluth, Georgia por Horace D. Nalle, Secretario de la Compañía.

Firma _____ Firma Ilegible _____

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD) en donde se certifica la firma del Señor Horace D. Nalle en el anterior documento en representación de Merial Limited y adicionalmente se certifica que la anterior compañía está legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes del Estado de Delaware, que su domicilio es el 3239 Satellite Blvd., Duluth, Georgia 30096, y que el Señor Horace D. Nalle está autorizado para otorgar el presente Poder.

Dado y firmado en la ciudad de Duluth, Estado de Georgia el 16 de Junio de 2004.

Notario Público o Funcionario Autorizado _____ Firma Ilegible _____

Sello:

Notario Público Condado de Fulton, Georgia
Mí Comisión vence Mayo 3 de 2008

AUTORIDAD COOPERATIVA DEL SECRETARIO
DEL TRIBUNAL SUPERIOR DE GEORGIA
División Notarial
1875 Century Boulevard, Suite 100
Atlanta, Georgia 30345

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 Octubre 1961)

1. País: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Este documento público

2. ha sido firmado por TIKI CANTRELL

3. actuando en capacidad de NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE GEORGIA

4. lleva el sello/estampilla de TIKI CANTRELL

NOTARIO PÚBLICO

CONDADO DE FULTON, GEORGIA

CERTIFICADO

5. En ATLANTA, GEORGIA

6. El 8 DE JULIO DE 2004

7. por la AUTORIDAD COOPERATIVA DEL SECRETARIO DE LA CORTE SUPERIOR DE GEORGIA

8. No. I-103889

9. Sello/estampilla:

10. Firma

ESTADO DE GEORGIA

1776

Firma Ilegible
DAVID R. WILLIAMS
DIRECTOR EJECUTIVO

NOTARIO PÚBLICO
(404) 327-6023

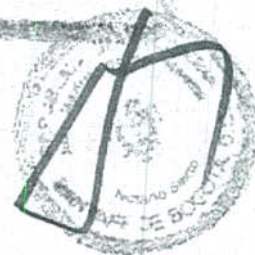
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta
oficina para su confrontación.

DVZ//ID-005829/WPCL002G/COLO 14036-841-001-6

Cns C-2004-00009516

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTIAGO
DEBO HACER CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S)
Diego F. Vargo
3
CONCORDAN CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL(S) EN ESTA NOTARIA
SANTIAGO DE CHILE.
29 JUL 2004



CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

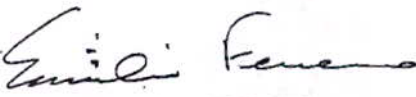
Poderdante : MERIAL LIMITED

Poder conferido el : 16./06/2004

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO
T.P.A. N° 31.929
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555
C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C.
Ante m: AMPARO QUINTERO ARJONA **22 OCT 2009**
NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.
Comparado(aron) Emilio Fereiro
Williamson
Luz Clemencia Suarez
de Perez
Quien(s) exhibió(aron) la(s) C.C.
CC# 438019 y # 31929
CC# 35456344 y # 23555
Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Fereiro
Luz Clemencia Suarez



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0043157

Bogotá D.C., Mayo 08 de 2013 - 08:27:00

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	189813046	07/05/2013	29.701.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	450.000.00	450.000.00
				\$450.000.00

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-126016-00000-0000

Fecha: 2013-05-22 16:45:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 167

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-072888-00007-0000

Fecha: 2013-05-22 16:45:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 167

020: 14306-841-024-8

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 8 de 2013 - 08:27:18

167

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0049101

Bogotá D.C., Mayo 22 de 2013 - 08:28:05

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	189813061	21/05/2013	16.260.400.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
4	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	120.000.00
				\$120.000.00

SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-126016- -00000-0000
Fecha: 2013-05-22 16:45:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 167

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-072888- -00007-0000
Fecha: 2013-05-22 16:45:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 167

COLO: 14306-841-024-8.