

25975

MEMORIA DESCRITIVA

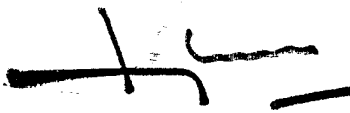
Resumo

O presente invento diz respeito a um método para prevenir sistematicamente a reinfestação de cães e gatos por pulgas. O método consiste em se administrar aos referidos animais, por via oral, parenteral, ou por implatação, uma quantidade efectiva larvicida ou ovi-cida de uma substância inibidora do crescimento das pulgas,

=====

CIBA-GEIGY AG.

"METODO PARA PREVENIR A REINFESTAÇÃO DE CÃES E GATOS POR PULGAS"

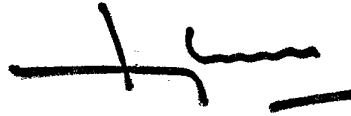


em que o ingrediente activo é, de preferência, seleccionado a partir do grupo formado por

a) uma hormona jovem ou um químico do tipo de hormona jovem

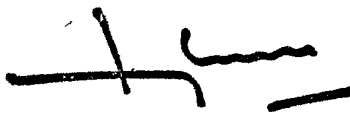
b) um derivado de benzoil-ureia para inibição do crescimento das pulgas, e

c) um derivado de triazina para inibição do crescimento das pulgas.



O presente invento diz respeito a um método para tratar cães e gatos, que são tópicamente portadores de pulgas. Mais particularmente, o invento diz respeito a um método de tratamento em que é dada ao cão ou ao gato uma dose com uma quantidade efectiva larvicida ou ovi-cida de uma substância inibidora do crescimento das pulgas, capaz de provocar reacção na pulga através do sangue do animal que a hospeda. A infestação de animais por parasitas sugadores de sangue, em especial a infestação de animais de estimação por pulgas, tem sido um problema constante na técnica da especialidade. Devido à complexidade do ciclo de vida da pulga, nenhum dos métodos conhecidos na anterior técnica da especialidade para controlar o referido parasita é completamente satisfatório, especialmente porque os referidos métodos conhecidos são principalmente dirigidos para o controle de pulgas adultas no pelo do animal hospedeiro, não levando em consideração as várias fases jovens das pulgas que existem no pelo dos animais, bem como no chão, nos tapetes e alcatifa, nos colchoões e roupa de cama, nas cadeiras, no jardim e em todos os outros lugares com os quais o animal infestado está normalmente em contacto. As pulgas adultas do cão e do gato (*Ctenocephalides felis* e *C. canis*) vivem naturalmente no pelo do gato ou do cão. Elas alimentam-se do sangue do animal que as hospeda e as fêmeas deixam os seus ovos no pelo. Dado os ovos não serem viscosos, eles caem rapidamente e podem ser encontrados no chão, nos tapetes e alcatifas, na cama dos animais, nas cadeiras por eles utilizadas, no jardim no pátio, etc. Deste modo, todo o meio ambiente utilizado pelo animal está infectado com ovos de pulgas, que se transformam em larvas em cerca de dois dias.

O estado larval tem três fases, durando cada uma delas cerca de três dias. Na última fase, as larvas fazem casulos e transformam-se em pupas. Em condições óptimas, isto é, 33°C e 65% de humidade relativa, os ovos transformam-se em pupa em aproximadamente 8 a 10 dias. Após



um outro período de aproximadamente 8 dias, as pupas transformam-se em jovens pulgas adultas no casulo, permanecendo ainda no chão, nos tapetes e alcatifa, na roupa das camas, nas cadeiras, etc. As jovens pulgas adultas aguardam até sentirem a presença de um hospedeiro aceitável, emergindo a seguir e tentam saltar para ele. Assim, os ovos levam pelo menos três semanas para se transformarem em pulgas adultas jovens, capazes de reinfestar o animal hospedeiro. No entanto, as jovens pulgas adultas podem permanecer durante meses, possivelmente até um ano, no casulo e, em condições abaixo das óptimas, os ovos podem levar 4 a 5 meses a transformar-se em jovens pulgas adultas. As pulgas precisam de ter uma refeição de sangue de modo a alcançarem a maturidade sexual e, por conseguinte, serem capazes de se reproduzir. O sangue deve ser originário dum tipo correcto de hospedeiro.

Este longo ciclo de vida, que ocorre forado animal hospedeiro, tem implicações importantes no tratamento contra as pulgas aplicado aos animais que as hospedam.

Mesmo que as pulgas no pelo do hospedeiro possam ser sucessivamente controladas, isto é, se todas as pulgas adultas forem mortas por um ingrediente activo, o gato ou o cão estão, no entanto, expostos durante semanas ou mesmo meses ao risco de reinfestação pelas jovens pulgas adultas presentes no meio ambiente do hospedeiro.

A infestação de cães e gatos com pulgas tem vários efeitos indesejáveis para os animais e para o dono. Tais efeitos indesejáveis podem manifestar-se na forma de irritação local ou coceira incomodativa, conduzindo frequentemente a escoriações. Um número bastante elevado de animais tornam-se alérgicos à saliva da pulga, o que resulta em inchaços que provocam muita comichão e crostas no corpo do animal, no sítio onde foi mordido.

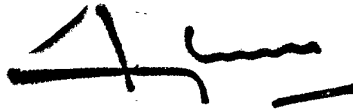
Normalmente estes inchaços chegam a ter um diâmetro de 3 mm ou mais e são a causa de o animal se morder e se arranhar, levando à subsequente perda de pelo nalgumas partes do corpo. Estes animais infestados adquirem um aspecto nervoso e tornam-se cada vez menos atractivos e mais irritáveis.

Para além disso, os animais que estão infestados com pulgas estão permanentemente expostos ao perigo de ser infestados por Dipylidium, uma ténia, que é transmitida pelas pulgas.

A infestação de pulgas não é apenas extremamente incomodativa para o animal infestado, mas é também desagradável para o dono. É evidentemente inquietante para o dono de um animal verificar pelo comportamento não usual do seu bicho de estimação que ele está doente, está a sofrer e que necessita de auxílio. Para além disso, pode haver consequências desagradáveis para o dono se ele se desfaz do seu animal infestado, ou se este morre ou se é temporariamente afastado do seu ambiente usual: isto é, na ausência prolongada de um animal hospedeiro adequado, as pulgas recém-criadas que se encontram no chão são obrigadas a atacar os humanos, embora não sejam capazes de se reproduzir se a sua única fonte de nutrição for sangue humano. Mesmo na presença de um cão ou de um gato, o dono pode ser sempre mordido por pulgas.

Para além disso, alguns humanos sofrem de doenças alérgicas da pele, em consequência das pulgas ou dos seus excrementos. Nalguns casos isto significa que o dono terá de se desfazer do seu animal. Por conseguinte tem sido sempre desejável encontrar um método eficaz para controlar as pulgas que infestam cães e gatos.

Conhece-se uma série de métodos de con-



trolo, mas todos têm vários inconvenientes. Quando se utilizam pentes anti-pulga, por exemplo, o dono do animal não tem outra possibilidade que não seja pentear o animal intensiva e frequentemente. Dependendo do tamanho do animal, isto pode levar alguns minutos até uma hora. Nem todos os animais suportam pacientemente ser penteados, nem todos os donos estão preparados para sacrificar o seu tempo deste modo. A utilização dos correspondentes "shampoos" anti-pulga é, em muitos casos, impossível, dado a maior parte dos gatos e um grande número de cães recusarem simplesmente a que lhes dêem banho, ou então só tomam banho quando o dono recorre à força e, neste caso água e "shampoo" salpicam toda a casa de banho, que tem a seguir de ser limpa. Para além disso, o efeito de um tal tratamento através do banho não durar mais de uma semana e todo este procedimento trabalhoso tem que ser repetido. Deparam-se com os mesmos problemas, ou com muito semelhantes, quando se empregam imersões ou enxaguamentos. Mesmo a utilização de pós não é tolerada pelo animal sem resistência, dado serem necessários alguns minutos para tratar uniformemente toda a superfície do pelo e alguma poeira entre na boca, nariz e olhos do animal. Mesmo no caso de uma aplicação cuidadosa, é impossível evitar que o pó seja inalado pelo animal e pelo seu dono. Não existe virtualmente maneira de o dono evitar um mais ou menos intenso contacto com o ingrediente activo.

Quando se utilizam "sprays", muitos dos donos podem ter uma desagradável surpresa, pois a maior parte dos animais, em especial os gatos, desaparecem ou reagem agressivamente no momento em que ouvem o barulho do "spray". Para além disso, os "sprays" têm todos os inconvenientes atrás mencionados dos pós e ainda se dispersam mais finamente na atmosfera, o que significa que os animais e os seus donos não podem deixar de os inalar. As pulgas são também frequentemente controladas com coleiras contra as pulgas que são temporariamente muito eficazes. Uma falha específica des-

te tratamento é que ele é normalmente eficaz numa região muito limitada do corpo do animal. Em geral, alcança-se um extermínio de 100% na região do pescoço e torax; no entanto as partes mais remotas do corpo dificilmente são afectadas. Para além disso muitas destas coleiras têm uma aparência não atractiva e podem também irritar a pele do animal. Hoje existem medalhões que se podem colocar na coleira e que são considerados activos. Estes medalhões são atraentes à vista, mas a sua eficácia não é satisfatória dado não estarem em suficiente contacto com o pelo do animal. Vários compostos organofosforosos anti-pulga encontram-se na forma de formulações de aplicação local limitada. A aplicação é feita num ponto específico do pelo. Em geral é apresentada uma boa actividade, a curto prazo, contra as pulgas adultas, mas as composições aplicadas com frequência têm valores tóxicos problemáticos. Alguns compostos organofosforosos são administrados oralmente. No entanto são estabelecidos para a sua utilização limites estreitos de segurança e nunca podem ser aplicados com outros compostos organofosforosos.

Em resumo, pode dizer-se que tem sido sempre um objectivo dos métodos anteriores o extermínio da pulga adulta. Alguns destes métodos podem ser aplicados com bastante sucesso no controlo das pulgas adultas durante períodos curtos. Um facto até agora ainda não reconhecido é que, devido ao específico ciclo de vida das pulgas, os cães e gatos são repetidamente reinfestados porque, por um lado, o animal não pode evitar o contacto com os ovos e larvas das pulgas e com as pulgas jovens e adultas que estão no chão e na sua vizinhança imediata e, por outro lado, muitos animais de estimação estão repetidamente em contacto com membros infestados da mesma espécie. A reinfestação constantemente repetida não é evitada com o emprego de pesticidas convencionais.

Inesperadamente verificou-se que, por



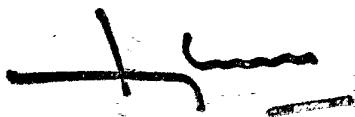
formas específicos de aplicação e utilizando-se ingredientes activos que impedem o desenvolvimento das fases jovens da pulga, o circulo vicioso da reinfestação de repetição constante, descrito anteriormente em detalhe, pode chegar a um fim de uma maneira simples, evitando-se que as pulgas se reproduzam e mantendo-se ainda o habitat dos cães e gatos permanentemente isento de pulgas.

Verificou-se que quando se administrar aos cães e gatos, oral ou parenteralmente, ou por implantação, uma quantidade efectiva, larvicida ou ovicida de uma substância inibidora do crescimento das pulgas, a reinfestação de cães e gatos por pulgas pode ser drasticamente reduzida ou completamente evitada.

Verificou-se ainda que, especificamente, as seguintes três classes de ingredientes activos são adequados para uma tal utilização:

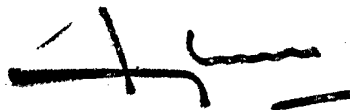
- a) uma hormona jovem ou um químico do tipo de hormona jovem,
- b) um derivado de benzoil-ureia inibidor do crescimento das pulgas  
ou
- c) um derivado de triazina inibidor do crescimento das pulgas.

Sabe-se que alguns representantes das classes de substâncias (a), (b) e (c) inibem ou suprimem completamente o desenvolvimento posterior das fases jovens; no entanto, esta actividade tem-se sempre observado quando o ingrediente activo é aplicado directamente aos parasitas. No que concerne o presente invento, é surpreendente, no entanto, que se alcance ainda uma completa actividade, mesmo quando o ingrediente activo é administrado ao animal hospedeiro em concentrações relativamente baixas e que se atinja,



por via indirecta, a pulga adulta através do sangue ingerido e, para além disso, as larvas das pulgas (o presente objectivo), quando elas se alimentam com as fezes das adultas. Quando se mata apenas a pulga adulta, o que foi até agora o objectivo dos métodos de controlo, o animal hospedeiro está livre de pulgas apenas por um curto período de tempo. Verificou-se que as pulgas podem apenas ser efectivamente controladas se sucessivamente se evitar o desenvolvimento das populações de novas pulgas a partir dos ovos. Os insectos nocivos em questão podem ser expostos aos compostos de duas maneiras. Os químicos são ingeridos através do sangue pelos insectos adultos e passam dos adultos para o ovo quando são eficazes. A morte pode ocorrer na fase de ovo, na fase larval, ou pupal. As pesquisas sobre as pulgas indicam uma reduzida produção de ovos, uma elevada mortalidade na fase larval e incapacidade das adultas para saírem da fase pupal. Para além da transmissão ao ovo, as pulgas em fase larval encontram-se expostas quando se alimentam das fezes das pulgas adultas. As fezes das pulgas contêm grandes quantidades de sangue não digerido proveniente do hospedeiro, que servem como fonte de proteínas para a pulga em desenvolvimento. Nesta conformidade o presente invento engloba dois aspectos; nomeadamente o método anteriormente descrito para evitar que os cães e gatos sejam reinfestados por pulgas e, simultaneamente, a supressão da propagação de pulgas, ou então mais precisamente:

Um método para prevenir a propagação de pulgas, que consiste no passo de se alimentar as pulgas com sangue nutriente que contém uma quantidade efectiva de, pelo menos, um dos ingredientes activos, conforme anteriormente identificados. Este método também inclui o aspecto de o sangue nutriente, ser fornecido às pulgas através de uma quantidade efectiva de um dos referidos ingredientes activos dada a um cão hospedeiro ou a um gato hospedeiro, deixando que as pulgas se alimentem daí.



Todas as três classes de substâncias (a), (b) e (c) e a sua preparação são descritas na literatura existente. As hormonas jovens ou os químicos do tipo de hormona jovem [classe (a)] são descritos nas seguintes publicações: Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel (The Chemistry of Plant Protectants and Pesticides), R. Wegler, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1981, Vol. 6, pp. 185 to 214.

Insecticide Mode of Action, Joel R. Coats, Academic Press (1982) pp. 315 to 402.  
US-PS-4.172.146; US-PS-3.987.102; US-PS-3.987.108; US-PS-3.988.477; US-PS-4.007.280; US-PS-4.100.296; US-PS-4.097.581; US-PS-4.060.629; US-PS-4.080.470; EP-4.334; UK-2.084.574; EP-169.169; EP-72.475; US-PS-4.092.365; US-PS-4.057.587; US-PS-4.017.549; DE-OS-2.528.345; EP-37.092; US-PS-4.061.683; DE-OS-2.925.113; Chem. Abstr. Vol. 102 pág. 668, 113025e; Chem. Abstr., Vol. 102, pág. 222, 57842e; Chem. Abstr., Vol. 102, pág. 569, 61919c; UK-2.102.425, e Agric. Biol. Chem., Vol. 49, pp. 3197 a 3202 (1985).

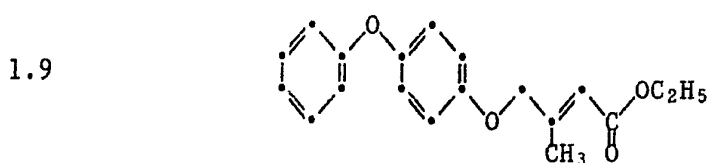
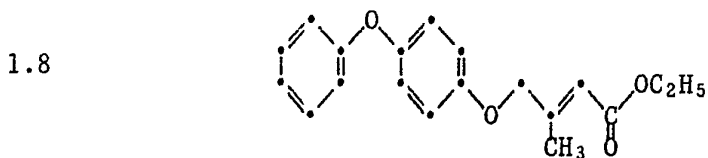
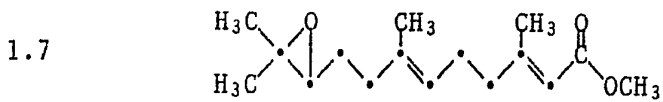
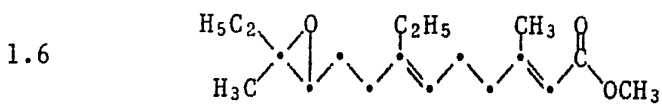
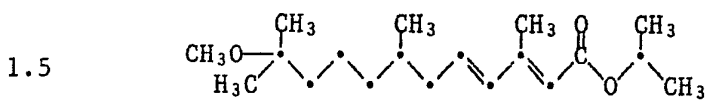
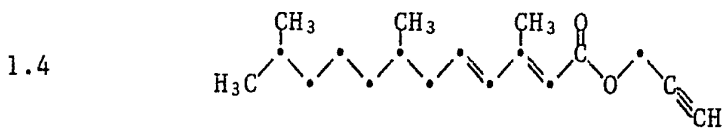
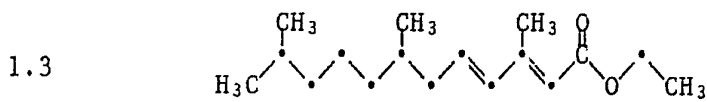
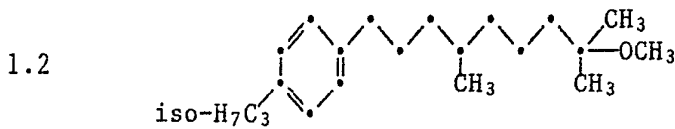
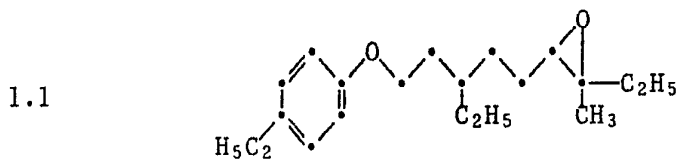
São exemplos representativos de substâncias particularmente preferidas da classe (a) os compostos seguintes:

~~\_\_\_\_\_~~

Quadro 1: Químicos do tipo hormona jovem

Composto No.

Estrutura

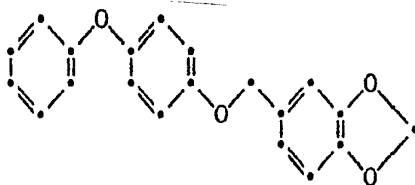


*[Handwritten signature]*

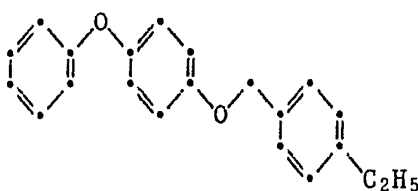
Composto No.

Estrutura

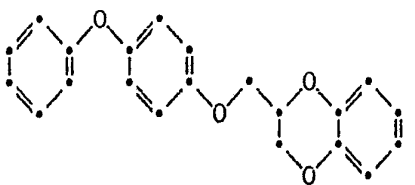
1.10



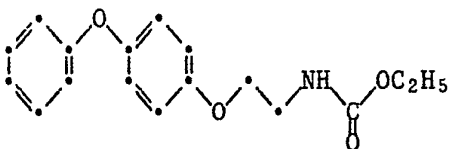
1.11



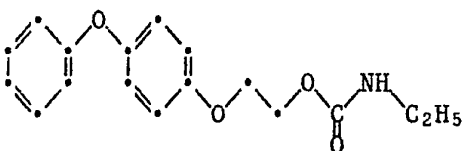
1.12



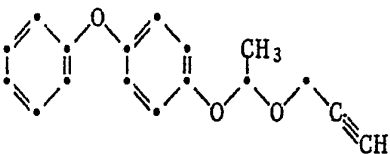
1.13



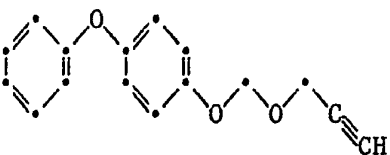
1.14



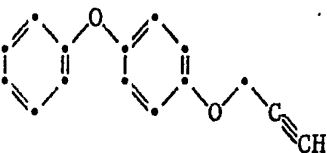
1.15



1.16



1.17

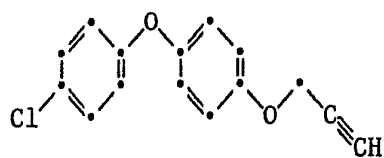




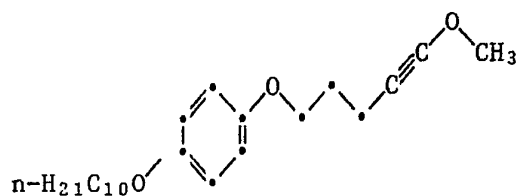
Composto No.

Estrutura

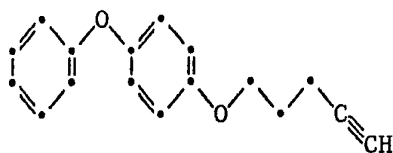
1.18



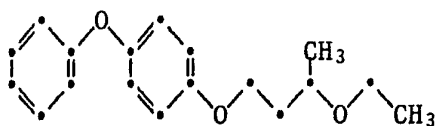
1.19



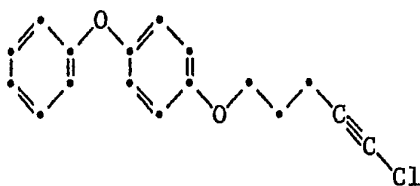
1.20



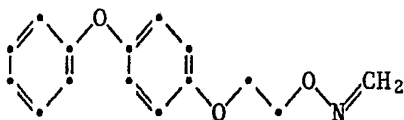
1.21



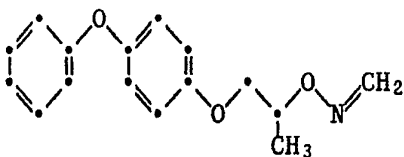
1.22



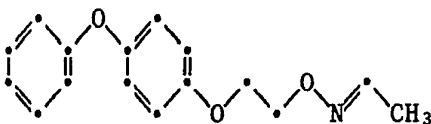
1.23



1.24

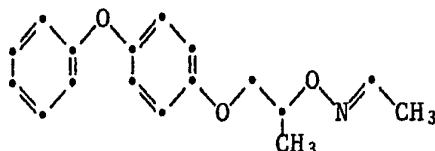


1.25



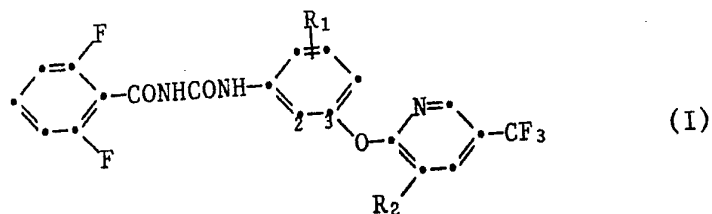
Composto No.                      Estrutura

1.26



Classe (b): derivados de benzoil-ureia inibidores do crescimento das pulgas, que são também conhecidos dos peritos pelo nome de "dimiloids" e que são descritos, por ex., nas patentes DE-OS-2.123.236; DE-OS-2.601.780; DE-OS-3.240.975; EP-72.438, EP-42.533 e em especial na Patente EP-79.311.

Os compostos preferidos da classe (b), que se destinam a ser utilizados no método do presente invento são os compostos seguintes da fórmula I



em que

R<sup>1</sup> é hidrogénio, halogénio ou metilo; e

R<sup>2</sup> é hidrogénio ou halogénio.

Um sub-grupo preferido dentro dos compostos da fórmula I é constituído por aqueles tipos, em que  $R_1$  é hidrogénio, flúor, cloro ou bromina; e  $R_2$  é hidrogénio, flúor, cloro ou bromina.

Os mais preferidos são os tipos da fórmula I, em que  $R_1$  é 4-fluor, 4-cloro, 4-bromina ou 4-metilo; e  $R_2$  é cloro.

São exemplos representativos de compostos individuais da classe (b) particularmente preferidos, os seguintes:

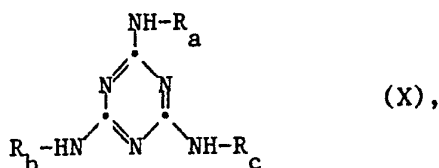
Quadro 2: benzoil-ureias para inibição do crescimento de pulgas da fórmula I

Composto nº.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	p.f. [°C]
2,1	4-CH <sub>3</sub>	Cl	178-179
2,2	4-Br	Cl	190-194
2,3	4-CH <sub>3</sub>	H	188-189
2,4	4-F	Cl	174-177
2,5	4-Cl	Cl	185-189
2,6	4-F	H	185-188
2,7	4-Cl	H	185-188
2,8	H	Cl	172-173
2,9	H	H	186-188
2,10	4-Br	Cl	198-200
2,11	H	Br	
2,12	H	J	
2,13	4-Br	Cl	
2,14	4-CH <sub>3</sub>	F	
2,15	5-CH <sub>3</sub>	H	
2,16	5-CH <sub>3</sub>	Cl	
2,17	5-CH <sub>3</sub>	F	
2,18	6-CH <sub>3</sub>	Cl	
2,19	6-F	Cl	
2,20	6-Cl	Cl	
2,21	6-Cl	F	
2,22	6-Cl	H	
2,23	H	F	

Classe (c): os derivados de triazina para inibição do crescimento das pulgas que podem ser utilizados no método deste invento são descritos, por ex., nas Patentes US-PS-4.225.598; US-PS-4.160.831; US-PS-4.160.832; US-PS-4.187.304; US-PS-4.187.305 e DE-OS-3.030.646.

O grupo seguinte de compostos desta classe (c) deve ser distinguido, por ser particularmente adequado:

compostos da fórmula X



em que

$R_a$  é ciclo propilo ou isopropilo;

$R_b$  é hidrogénio, halogénio, alquil  $C_1-C_{12}$  carbonilo, ciclopropilcarbonilo, alquil  $C_1-C_{12}$  carbamoilo, alquil  $C_1-C_{12}$  tiocarbamoilo ou alquenil  $C_2-C_6$  carbamoilo; e

$R_c$  é hidrogénio, alquilo  $C_1-C_{12}$ , ciclopropilo, alquenilo  $C_2-C_6$ , alquil  $C_1-C_{12}$  carbonilo, ciclopropilcarbonilo, alquil  $C_1-C_{12}$  carbamoilo, alquil  $C_1-C_{12}$  tiocarbamoilo ou alquenil  $C_2-C_6$  carbamoilo e seus sais ácidos de adição, que não são tóxicos para animais de sangue quente.

O Quadro 3 seguinte apresenta representantes típicos de compostos da fórmula X

Quadro 3: derivados de triazina para inibição do crescimento de pulgas

Composto nº.	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	P.f. [°C]
3,1	ciclopropilo	H	H	219-222
3,2	ciclopropilo	H	CH <sub>3</sub>	228-231
3,3	ciclopropilo	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	228-230
3,4	ciclopropilo	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -n	211-213
3,5	ciclopropilo	H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -n	206-207
3,6	ciclopropilo	H	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -n	202-205
3,7	ciclopropilo	H	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -n	204-205
3,8	ciclopropilo	H	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -n	168-170
3,9	ciclopropilo	H	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -n	203-204
3,10	ciclopropilo	H	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> -n	201-204
3,11	ciclopropilo	H	CH <sub>2</sub> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -t	191-193
3,12	ciclopropilo	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	181-184
3,13	ciclopropilo	H	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	100-105
3,14	ciclopropilo	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	200-201
3,15	ciclopropilo	Cl	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -n	152-153
3,16	ciclopropilo	Cl	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -n	138-140
3,17	ciclopropilo	Cl	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -n	127-128
3,18	ciclopropilo	Cl	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> -n	119-120
3,19	ciclopropilo	H	Ciclopropilo	137-140
3,20	ciclopropilo	H	COCH <sub>3</sub>	190-195

11

Quadro 3: Continuação

Composto nº.	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	p.f. [°C]
3,21	ciclopropilo	H	COCH <sub>3</sub> ·HCl	245-247
3,22	ciclopropilo	H	CO <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ·HCl	226-229
3,23	ciclopropilo	H	CO <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	210-212
3,24	ciclopropilo	H	CO <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	216-218
3,25	ciclopropilo	H	CO <sub>3</sub> H <sub>7-i</sub>	232-236
3,26	ciclopropilo	H	CO <sub>4</sub> H <sub>9-t</sub> ·HCl	80-85
3,27	ciclopropilo	H	CO <sub>4</sub> H <sub>9-n</sub>	182-183
3,28	ciclopropilo	H	CO <sub>6</sub> H <sub>13-n</sub>	195-197
3,29	ciclopropilo	H	CO <sub>11</sub> H <sub>23-n</sub>	175-177
3,30	ciclopropilo	COCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	259-262
3,31	ciclopropilo	CO <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	CO <sub>6</sub> H <sub>13-n</sub>	180-182
3,32	ciclopropilo	COCH <sub>3</sub>	CO <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	232-233
3,33	ciclopropilo	CO <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	242-244
3,34	ciclopropilo	H	COciclopropilo	232-234
3,35	ciclopropilo	COciclopropilo	COciclopropilo	273-276
3,36	ciclopropilo	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	75-80
3,37	isopropilo	H	H	225-228
3,38	isopropilo	H	COCH <sub>3</sub>	202-204
3,39	isopropilo	H	CO <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	194-198
3,40	ciclopropilo	H	CONHCH <sub>3</sub>	303 decomp.

Handwritten signature or mark.

Quadro 3: Continuação

Composto n.º.	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	P.f. [°C]
3,41	ciclopropilo	H	CONHC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -i	290 decomp.
3,42	ciclopropilo	CONHC <sub>3</sub>	CONHC <sub>3</sub>	304 decomp.
3,43	ciclopropilo	H	CSNHCH <sub>3</sub>	210-212
3,44	ciclopropilo	H	CONHC <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	270 decomp.
3,45	ciclopropilo	CONHC <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CONHC <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	297 decomp.
3,46	ciclopropilo	CSNHCH <sub>3</sub>	CSNHCH <sub>3</sub>	285 decomp.

Composto 3.1, a ciromazina é particularmente preferida.



É um aspecto essencial do presente invento o facto de o ingrediente activo, seleccionado das classes de substâncias (a), (b) e (c), anteriormente referidas, ser administrado de tal maneira que pode ser ingerido pela pulga adulta sugadora com o sangue do animal hospedeiro e pode a seguir apresentar actividade contra as fases jovens da pulga. De acordo com o presente invento, um tal resultado alcança-se com várias formas de aplicação, por ex., por administração oral de um ingrediente activo formulado. Neste caso, o termo "formulado" significa, por ex., na forma de um pó, comprimido, granulado, cápsula, emulsão, espuma, etc. A preparação não tem necessariamente de ser administrada directamente ao animal; pode ser conveniente misturá-la com a comida do animal. Para além de conter os adjuvantes convencionalmente utilizados na técnica da formulação, as composições a ser administradas oralmente podem evidentemente conter mais aditivos que estimulam a ingestão voluntária pelo animal, por ex., aromas e gostos adequados. Devido à sua simplicidade, a aplicação oral é um dos objectivos preferidos do presente invento. Um outro modo de aplicação é a parenteral, por ex., por injeção sub-cutânea, intravenosa ou intramuscular, ou por meio de uma preparação de acção constante na forma de um implante ou outra formulação de depósito.

Os métodos de aplicação oral incluem, embora não estejam limitados a eles, compostos pre-misturados na comida dos cães e dos gatos, introduzidos em biscoitos ou outros acepipes, comprimidos para mascar, cápsulas ou comprimidos solúveis em água, compostos solúveis em água aplicados com conta-gotas na água ou materiais aplicados de qualquer forma na comida do cão. Os implantes incluem qualquer dispositivo aplicado ao animal para libertação dos compostos para controlo das pulgas.

A administração percutânea é realizada de forma conveniente por aplicação subcutânea, dermal, intramus-

cular e mesmo intravenosa da formulação injectável. Podem ser úteis os dispositivos convencionais de injeção de tipo agulha, bem como de sopro de ar sem agulha e formulações de derramar ou de tipo mancha.

É possível retardar ou reter a penetração através dos poros do ingrediente activo através dos tecidos vivos do animal pela formulação própria. Pode utilizar-se, por exemplo, um composto muito insolúvel. Neste caso, a ligeira solubilidade do composto provoca acção contínua, por que os fluídos corporais do animal podem dissolver apenas uma pequena quantidade do composto em qualquer momento.

A acção permanente do ingrediente activo pode também ser obtida formulando-se o composto numa matriz que iniba fisicamente a dissolução. A matriz formulada é injectada no corpo, onde permanece como um depósito, a partir do qual se dissolve lentamente o composto.

As formulações em matrizes, agora conhecidas na técnica da especialidade, são feitas em semisólidos cerosos, tais como ceras vegetais e polietileno glicóis de elevado peso molecular.

Obtém-se uma acção contínua muito eficaz quando se introduz no animal um implante contendo um dos ingredientes activos. Tais implantes são bem conhecidos no campo da veterinária e são normalmente feitos de uma borracha contendo silicone. O ingrediente activo é disperso através de um implante sólido de borracha ou está contido bem dentro de um implante oco. Deve-se ter o cuidado de escolher um ingrediente activo que é solúvel na borracha de que o implante é feito, dado ele ser disperso, primeiramente por dissolução na borracha seguindo-se a lixiviação da borracha para os fluídos corporais do animal tratado.

A velocidade a que o ingrediente activo

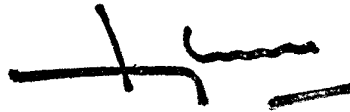


é libertado de um implante e, conseqüentemente, a quantidade de tempo durante o qual o implante permanece eficaz, é controlada com bastante exactidão pela adequada regulação da concentração do composto no implante, a área exterior do implante e a formulação do polímero de que o implante é feito.

A administração do ingrediente activo por meio de um implante é ainda uma forma de realização particularmente preferida. Uma tal administração é altamente económica e eficaz porque um implante adequadamente concebido mantém uma concentração constante do composto nos tecidos do animal hospedeiro. Um implante pode ser concebido para fornecer o composto durante vários meses e é facilmente inserido no animal. Após a inserção do implante, não é necessário qualquer outro tratamento do animal ou preocupação sobre a dosagem.

A formulação de aditivos do campo da veterinária na alimentação animal é uma técnica muito bem conhecida. É usual a formulação do composto primeiramente como uma pre-mistura em que o ingrediente activo é disperso num veículo líquido ou sólido em forma de partículas. A pre-mistura pode, de modo conveniente, conter de cerca de 1 a 800 g de composto por Kilograma, dependendo da concentração desejada na alimentação. Como é sabido na técnica da especialidade, muitos ingredientes activos podem ser hidrolisados ou degradados por constituintes da alimentação animal. Tais compostos são correntemente formulados em matrizes protectoras, tais como gelatina, antes de serem adicionados à pre-mistura.

Por conseguinte, o presente invento é também dirigido a um método para prevenir sistematicamente a reinfestação de cães e gatos por pulgas, consistindo este método em se administrar aos animais hospedeiros, por via



oral, parenteral ou por implantação, uma quantidade efectiva larvicida ou ovicida de uma substância inibidora do crescimento das pulgas e, em especial, a um método em que o ingrediente activo é seleccionado a partir do grupo formado por

- a) uma hormona jovem ou um líquido do tipo da hormona jovem
- b) um derivado de benzil-ureia para inibição do crescimento das pulgas
- e
- c) um derivado de triazina para inibição do crescimento das pulgas.

O presente invento também diz respeito a um método para prevenir a propagação de pulgas, que consiste no passo de se alimentar as pulgas com sangue nutriente contendo uma quantidade efectiva de uma substância, que inibe o crescimento das pulgas, seleccionado de três classes de ingredientes activos, conforme anteriormente descrito, ou mais especificamente o presente invento diz também respeito ao método para prevenir a propagação de pulgas, fornecendo ao animal hospedeiro uma quantidade efectiva de uma substância para inibição do crescimento das pulgas, conforme anteriormente caracterizado, deixando que as pulgas se alimentem nele.

Dentro do âmbito do invento, um químico do tipo da hormona jovem será entendido como significando um químico que actua como uma hormona jovem.

O ingrediente activo seleccionado de uma das classes (a), (b) ou (c) é convenientemente aplicado numa dose de 0,01 a 800, de preferência 0,5 a 200, mais preferivelmente 1 a 30 mg/kg do peso do animal, com base no animal hospedeiro, sendo preferida a administração por via oral.



Uma boa dose para administração regular situa-se em geral na gama de 1 a 100 mg/kg do peso do animal hospedeiro. As doses são eficazes e regularmente repetidas a intervalos diários ou semanais.

A dose total de um ingrediente activo específico pode variar de um género de animal para outro, e pode até variar dentro do mesmo género, dado a referida dose depender, inter alia, do peso e constituição do animal.

No método do presente invento, o ingrediente activo não é normalmente aplicado na sua forma pura, mas, de preferência, na forma de uma composição que, para além de conter o ingrediente activo, contém promotores de aplicação que são tolerados pelo animal hospedeiro. Naturalmente, para além do método de controlo das fases de desenvolvimento jovem, de acordo com o presente invento, as pulgas adultas podem também ser controladas pelos métodos convencionais. No entanto, estas medidas adicionais não são absolutamente necessárias.

A composição a ser aplicada no método deste invento contém usualmente 0,1 a 99%, em peso, de preferência 0,1 a 95%, em peso de ingrediente activo seleccionado de uma das classes (a), (b) ou (c), e 99,9 a 1%, em peso, de preferência 0,1 a 25%, em peso de um adjuvante sólido ou líquido não tóxico, incluindo 0 a 25%, em peso, de preferência 0,1 a 25%, em peso, de um agente tensio-activo não tóxico.

Apesar de os produtos comerciais serem de preferência formulados como concentrados, o utilizador final empregará normalmente formulações diluídas.

As composições podem também conter outros ingredientes, tais como estabilizadores, agentes anti-espuma, reguladores de viscosidade, ligantes, agentes de

poder adesivo bem como outros ingredientes activos para obtenção de efeitos especiais. Os materiais conhecidos da prática veterenária como sendo adequados para administração por via oral, parenteral ou por implantação podem ser utilizados como adjuvantes da formulação. São a seguir indicados vários exemplos.

Os veículos adequados são, em especial, agentes de enchimento, nomeadamente açúcares, por exemplo, lactose, sacarose, manitol ou sorbitol, preparações de celulose e/ou fosfatos de cálcio, por exemplo, fosfato de tri-cálcio ou fosfato de cálcio-hidrogénio, bem como ligantes como pastas de amido utilizando-se, por exemplo, trigo, milho, arroz ou amido de batata, gelatina, tragacanto, metilcelulose e/ou, se desejável, desintegradores, tais como os amidos anteriormente mencionados, e ainda amido de carboximetilo, polivinil pirrolidona de ligação cruzada, agar, ácido algínico ou um seu sal, nomeadamente alginato de sódio. Os adjuvantes são especialmente agentes reguladores do fluxo e lubrificantes, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico ou seus sais, tal como estearato de magnésio ou estearato de cálcio, e/ou polietileno glicol. Os núcleos das drageias podem ter revestimentos adequados que podem ser resistentes aos fluídos gástricos, por ex., soluções concentradas de açúcar que podem conter goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietileno glicol e/ou dióxido de titânio ou vernizes em solventes orgânicos adequados, ou misturas de solventes ou, para a preparação de revestimentos resistentes aos fluídos gástricos, soluções de preparações adequadas de celulose, tais como ftalato de acetilcelulose ou ftalato de hidroxipropilmetilcelulose. Podem adicionar-se corantes, aromatizantes ou pigmentos aos comprimidos ou revestimentos de drageias, por exemplo para fins de identificação ou para indicação das diferentes doses de ingrediente activo.

Outras preparações administráveis por via oral são cápsulas de enchimento a seco constituídas por

gelatina e também cápsulas herméticas macias formadas por gelatina e um plastificante, tal como glicerol ou sorbitol. As cápsulas de enchimento a seco podem conter o ingrediente activo na forma de um granulado, por exemplo, em mistura com agentes de enchimento nomeadamente lactose, ligantes, nomeadamente amidos, e/ou agentes de deslizamento, nomeadamente talco ou estearato de magnésio e, facultativamente, estabilizadores. Nas cápsulas macias, o ingrediente activo é, de preferência, dissolvido ou suspenso em líquidos adequados, tais como óleos gordos, óleo de parafina ou polietileno glicóis líquidos, sendo também possível adicionar-se estabilizadores. São preferidas, inter alia, cápsulas que podem ser facilmente trincadas ou engolidas sem mastigação.

São especialmente adequadas para administração parenteral as soluções aquosas de um ingrediente activo em forma solúvel em água, por exemplo um sal solúvel em água, bem como suspensões do ingrediente activo tais como as correspondentes suspensões oleosas para injeção, por ex., veículos ou solventes lipofílicos adequados tais como óleos gordos, por ex., óleo de sésamo, ou ésteres sintéticos de ácidos gordos, por exemplo oleato de etilo, ou triglicerídeos, ou suspensões aquosas para injeção que contêm substâncias que aumentam a viscosidade, por exemplo, carboximetilcelulose de sódio, sorbitol e/ou dextrano e ainda, facultativamente, estabilizadores.

As preparações do presente invento podem ser feitas de um modo conhecido per se, por exemplo, por meio de processos convencionais de misturação, granulação, preparação com adição de edulcorantes dissolução ou liofilização. Por exemplo, as preparações farmacêuticas para administração oral podem ser obtidas por combinação do ingrediente activo com veículos sólidos, facultativamente por granulação da mistura resultante e por processamento da mistura ou granulada, se desejável ou necessário após a adição de adjuvantes adequados, para formar comprimidos ou recheios de dra-



geias.

Os exemplos seguintes ilustram o invento aqui descrito, mas de modo algum limitam o seu âmbito.

Exemplo 1: Faz-se a preparação de comprimidos contendo 25 mg de ingrediente activo, por exemplo, 2-ciclopropilamino-4,6-bis(dimetilamino)-s-triazina, do seguinte modo:

Constituintes (para 1000 comprimidos)

ingrediente activo	25,0 g
lactose	100,7 g
amido de trigo	7,5 g
polietileno glicol (peso mol. 6000)	5,0 g
talco	5,0 g
estearato de magnésio	1,8 g
água desmineralizada	q.s.

Modo de fabrico

Todos os ingredientes sólidos são primeiramente passados com pressão, por um crivo com uma largura de malha de 0,6 mm. A seguir misturam-se o ingrediente activo, a lactose, o talco, o estearato de magnésio e metade do amido. Faz-se a suspensão de outra metade do amido em 40 ml de água e adiciona-se esta suspensão a uma solução em ebulição de polietilenoglicol em 100 ml de água. A pasta de amido resultante é adicionada ao lote principal e a mistura, se necessário com adição de água, é granulada. O granulado é seco de um dia para o outro a 35°C, passado com pressão, por um crivo com uma largura de malha de 1,2 mm, que é prensado para formar comprimidos com um diâmetro de aproximadamente

6 mm, que são côncavos de ambos os lados.

Exemplo 2: Faz-se a preparação de comprimidos contendo 0,02 g de ingrediente activo, por exemplo, 2-ciclopropilamino-4,6-bis(dimetilamino)-s-triazina, do modo seguinte:

Composição

Ingrediente activo	200,00 g
lactose	290,80 g
amido de batata	274,70 g
ácido esteárico	10,00 g
talco	200,00 g
estearato de magnésio	2,50 g
sílica coloidal	32,00 g
etanol	q.s.

Humedece-se uma mistura do ingrediente activo, da lactose e de 194,70 g do amido de batata com uma solução etanólica do ácido esteárico que é granulada através de um crivo. Após a secagem, adiciona-se, com misturação o resto do amido de batata, o talco, o estearato de magnésio e a sílica coloidal e a mistura é prensada para formar comprimidos de 0,1 g que, se desejável podem ter ranhuras para quebrar, para uma melhor regulação da dosagem.

Exemplo 3: Faz-se a preparação de cápsulas contendo 0,025 g do ingrediente activo, por exemplo, 2-ciclopropilamino-4,6-bis(dimetilamino)-s-triazina, do modo seguinte:

Composição (para 1000 cápsulas)

Ingrediente activo	25,00 g
lactose	249,00 g
gelatina	2,00 g
amido de milho	10,00 g
talco	15,00 g
água	q.s.

O ingrediente activo é misturado com a lactose e a mistura é humedecida uniformemente com uma solução aquosa da gelatina e granulada através de um crivo tendo uma largura de malha de 1,2-1,5 mm. O granulado é misturado com amido de milho seco e o talco é introduzido, em porções de 300 mg, em cápsulas duras de gelatina (tamanho 1).


Exemplo 4: Prémistura (aditivo de alimentos)

Faz-se a mistura de forma homogénea 0,25 partes, em peso, de ingrediente activo e 4,75 partes de fosfato de cálcio secundário, ou caulim, aerosil ou carbonato ou cal, com 95 partes de um alimento para animais.

Exemplo 5: Solução para injeção

8 partes, em peso, de ingrediente activo  
3,6 partes de ácido acético  
88,4 partes de água para injeção.

O ácido acético e a água são adicionados ao ingrediente activo e a mistura é agitada até à dissolução completa. A solução é a seguir filtrada e esterilizada por um



método adequado. pH da solução: 5,0.

Exemplo 6: Concentrado emulsificável

Faz-se a mistura de  
20 partes de ingrediente activo com  
20 partes de emulsificante, por ex., uma mistura de éter  
alquilarilpoliglicol com alquilarilsulfonatos, e  
60 partes de solvente até a solução estar completamente  
homogénea.

Diluindo-se este concentrado com água,  
é possível obter-se uma emulsão da concentração desejada.

Exemplo 7: Soluções (para diluição com água para beber)

15% de ingrediente activo em 2,2-dimetil-4-hidroximetil-  
-1,3-dioxolana  
10% de ingrediente activo em éter monoetílico de dietileno-  
glicol  
10% de ingrediente activo em polietilenoglicol (peso mol.  
300)  
5% de ingrediente activo em glicerol.

Exemplo 8: pó solúvel

25 partes de ingrediente activo  
1 parte de lauril sulfato de sódio  
3 partes de sílica coloidal  
71 partes de ureia.



Os constituintes são misturados e a mistura é finamente moída num moinho adequado.

Podem adicionar-se com misturação às composições descritas outros ingredientes activos biocidais ou agentes que sejam inertes face aos ingredientes activos e aceitáveis pelos animais a ser tratados, ou sais minerais ou vitaminas.

De um modo análogo ao descrito na formulação dos Exemplos 1 a 8, é possível o fabrico de preparações correspondentes contendo um composto das classes (a), (b) ou (c), conforme anteriormente definido.

Exemplo 9: Controlo de pulgas através da administração oral de um ingrediente activo

Procedeu-se à infestação de cães, com uma capacidade provada para a manutenção de infestações de pulgas, com 100 pulgas de gatos (*Ctenocephatides felis* (Bouché)). Os animais foram então divididos em 3 grupos de dois (ver quadro A). Os cães de dois grupos foram a seguir tratados por via oral com o ingrediente activo durante 10 dias consecutivos, com uma dosagem de ou 3 ou 5 mg/k do peso do animal por dia (Quadro A). O ingrediente activo foi administrado (por meio de uma seringa) como formulação em suspensão dissolvida em água. O terceiro grupo de dois animais serviu como controlo não tratado.

3,8 e 10 dias após o início do tratamento foram recolhidos os ovos das pulgas no papel colocado por baixo das caixas onde se deixaram os cães de um dia para o outro. Os ovos foram contados, colocados num meio de cultivo larval e incubado. Determinou-se o número de pulgas e de



pulgas adultas que saíram dos ovos (Quadro B).

Os dados indicam que, 3 dias após o início do tratamento com 5 mg de ingrediente activo por kg/dia, não houve desenvolvimento de pulgas adultas a partir dos ovos das pulgas que se alimentaram destes cães tratados. Estas descobertas mostram que, quando as pulgas fêmeas adultas sugam o sangue de cães doseados com 5 mg/kg/dia, todos os ovos postos por estas pulgas não se desenvolvem em pulgas adultas. Deste modo, o ciclo de vida da pulga é interrompido e é alcançado o controlo das pulgas.

Quadro A: Raça, sexo, peso e regime de tratamento de animais utilizados no teste

Ingrediente activo: 2-ciclopropilamino-4,6-bis(dimetilamino)-s-triazina

Animal No.	Dose (mg/kg/dia)	Raça	Sexo	Peso (kg)	Dose diária (mg i.a. em 5 ml H <sub>2</sub> O)
IP4	0 (controle)	"Kelpie"	Feminino	15	0
IP7	0 (controle)	"bull terrier" cruzado	Feminino	24	0
IP3	3	"labrador" cruzado	Masculino	15	45
IP5	3	"labrador" cruzado	Feminino	14	42
IP2	5	"Kelpie" cruzado	Feminino	17	85
IP11	5	não reconhecível	Feminino	16	80

11

**Quadro B - Eficácia de 2-ciclopropilamino-4,6-bis(dimetil-amino)-s-triazina no controlo de pulgas, quando administrado a cães, por via oral**

Animal nº	Dose (mg/kg/dia)		Dias-post-tratamento		
			+3	+8	+10
IP4	0 (controlo)	ovos	532	367	143
		pupa	358	288	127
		pulgas saídas do ovo	313	244	127
IP7	0 (controlo)	ovos	1070	542	306
		pupa	553	451	246
		pulgas saídas do ovo	368	403	221
IP3	3	ovos	118	75	34
		pupa	35	14	12
		pulgas saídas do ovo	35	9	10
IP5	3	ovos	446	278	157
		pupa	221	179	126
		pulgas saídas do ovo	220	164	120
IP2	5	ovos	315	120	66
		pupa	0	0	1
		pulgas saídas do ovo	0	0	0
IP11	5	ovos	190	13	11
		pupa	0	0	2
		pulgas saídas do ovo	0	0	0

Verificam-se resultados idênticos quando se utilizou o composto nº. 2.5 como ingrediente activo.

REIVINDICAÇÕES

1a. - Método para prevenir sistematicamente a reinfestação de cães e gatos por pulgas, que consiste na administração aos referidos animais, por via oral, parenteral ou por implantação de uma quantidade efectiva larvicida ou ovicida de uma substância inibidora do crescimento das pulgas.

2a. - Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o ingrediente activo ser seleccionado a partir do grupo formado por

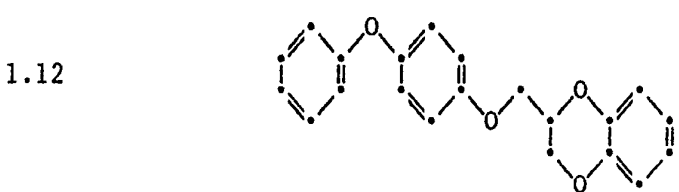
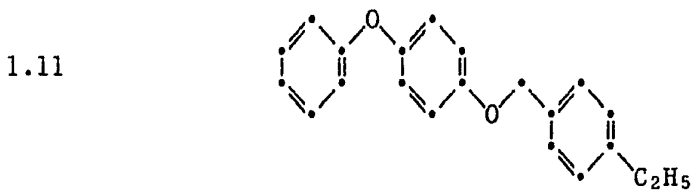
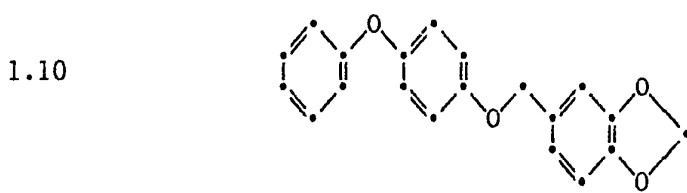
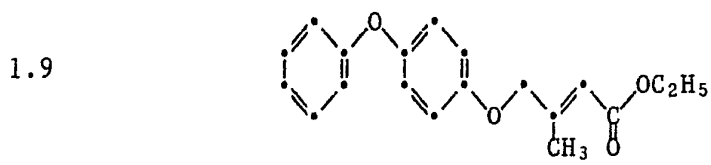
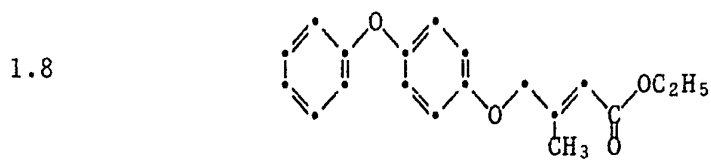
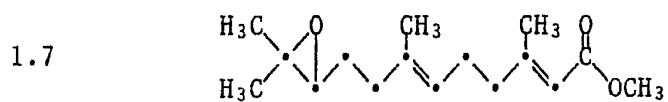
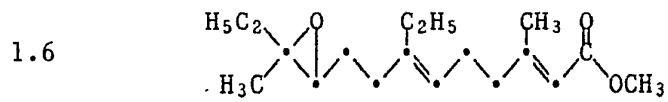
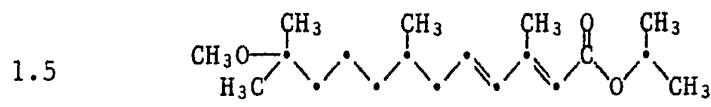
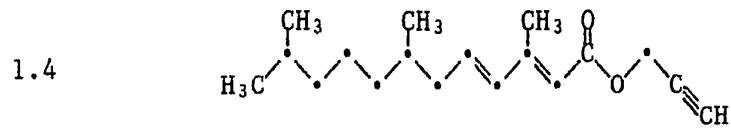
- a) uma hormona ou um químico do tipo de hormona jovem,
- b) um derivado de benzoilureia para inibição do crescimento das pulgas, e
- c) um derivado de triazina para inibição do crescimento das pulgas.

3a. - Método de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por o ingrediente activo ser uma hormona jovem ou um químico que actua como uma hormona jovem.

4a. - Método de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por a hormona jovem ou o químico do tipo de hormona jovem ser seleccionado a partir do grupo formado por

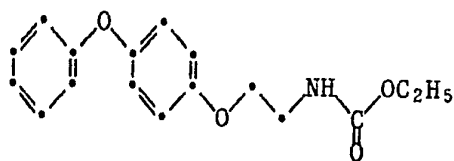


*Handwritten signature or scribble*

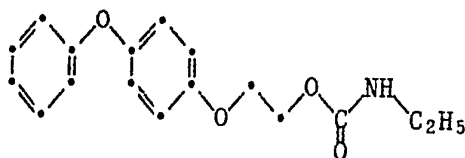


~~Handwritten scribble~~

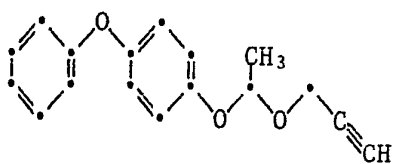
1.13



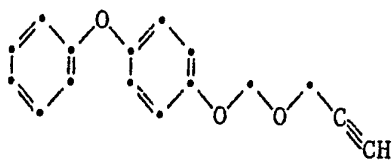
1.14



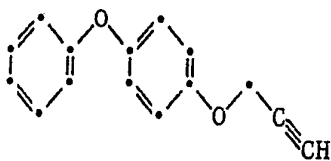
1.15



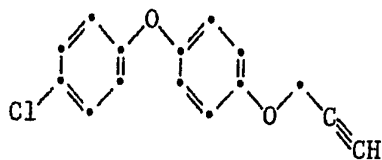
1.16



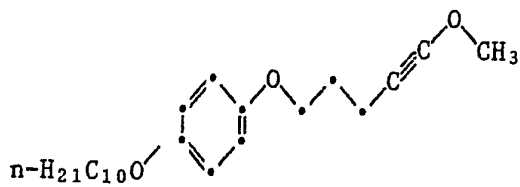
1.17



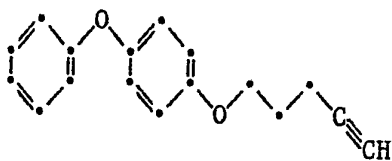
1.18



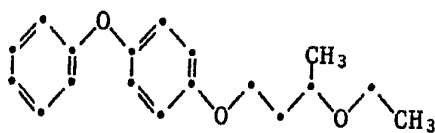
1.19



1.20

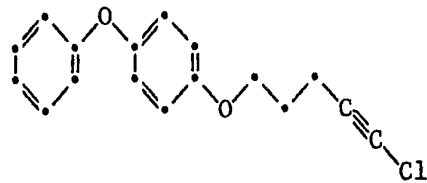


1.21

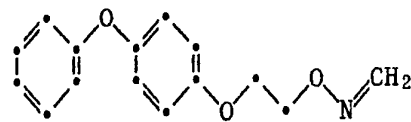


~~Handwritten signature or scribble~~

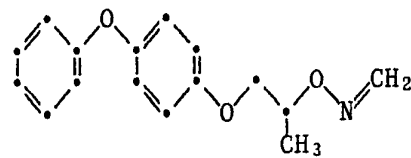
1.22



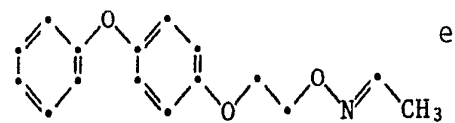
1.23



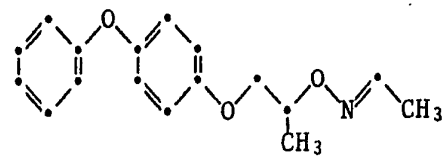
1.24



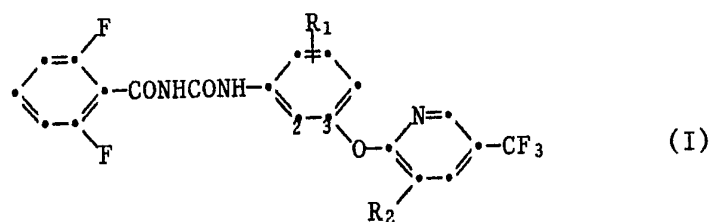
1.25



1.26



5a. - Método de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por o ingrediente activo ser um derivado de benzoilureia regulador do crescimento das pulgas, da fórmula I

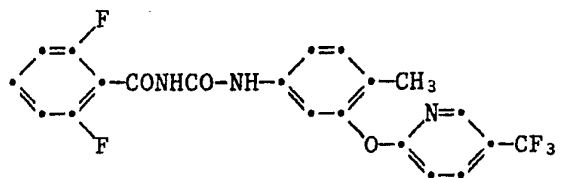
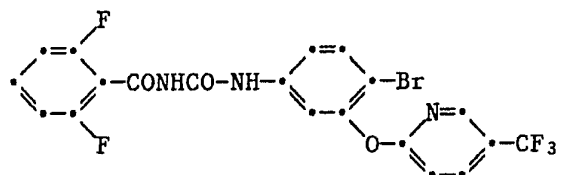
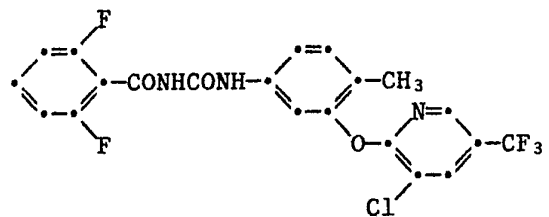


em que

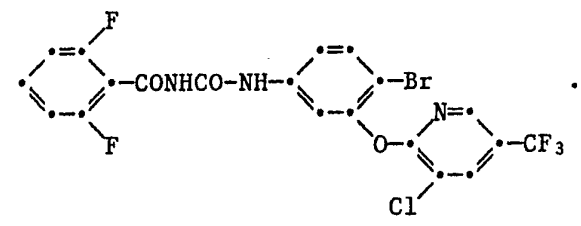
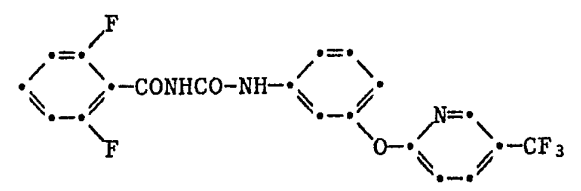
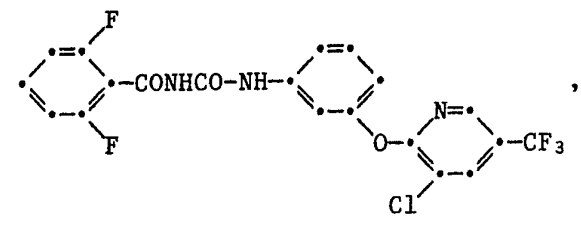
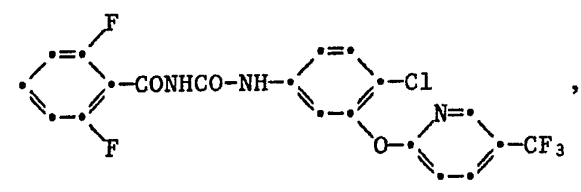
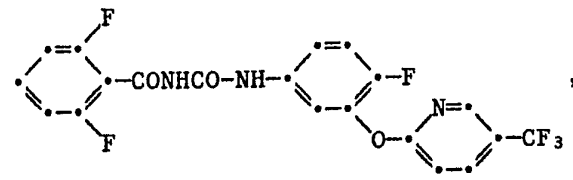
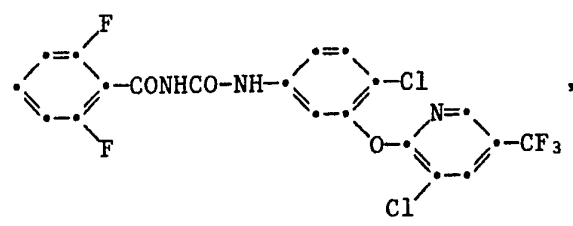
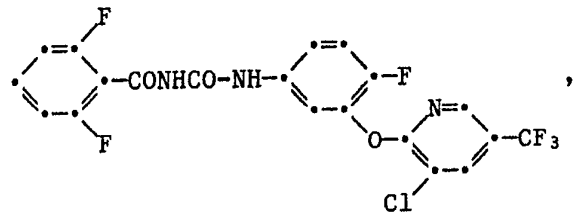
R<sub>1</sub> é hidrogénio, halogénio ou metilo; e

R<sub>2</sub> é hidrogénio ou halogénio.

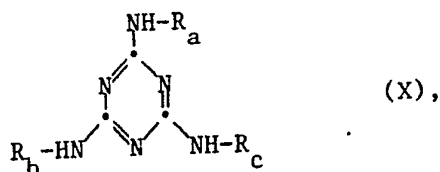
6a. - Método de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por o derivado de benzoil-ureia regulador do crescimento das pulgas ser seleccionado a partir do grupo formado por



~~Handwritten scribble~~



7a. - Método de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por o ingrediente activo ser um derivado de triazina regulador do crescimento das pulgas, da fórmula X



em que

R<sub>a</sub> é ciclopropilo ou isopropilo;

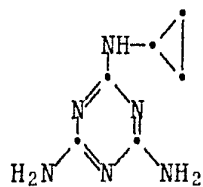
R<sub>b</sub> é hidrogénio, halogénio, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-carbonilo, ciclopropilcarbonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-carbamoilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-tiocarbamoilo ou alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-carbamoilo; e

R<sub>c</sub> é hidrogénio, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, ciclopropilo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-carbonilo, ciclopropilcarbonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-carbamoilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-tiocarbamoilo ou alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-carbamoilo e seus sais ácidos de adição, que são não tóxicos para animais de sangue quente.

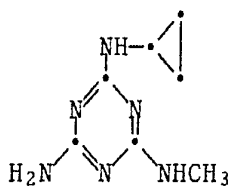
8a. - Método de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por o derivado de triazina ser seleccionado a partir do grupo formado por

~~\_\_\_\_\_~~

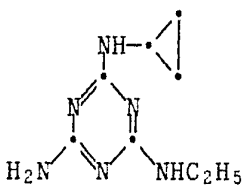
3.1



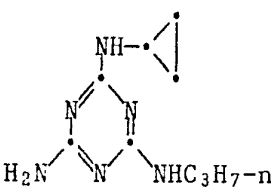
3.2



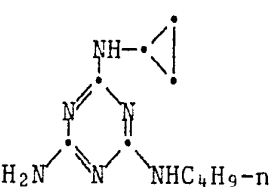
3.3



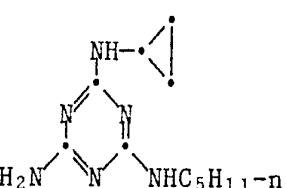
3.4



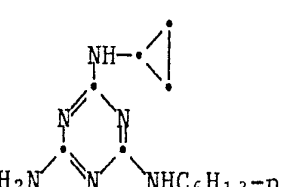
3.5



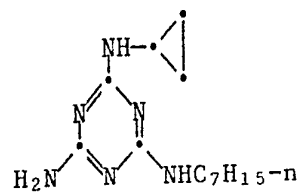
3.6



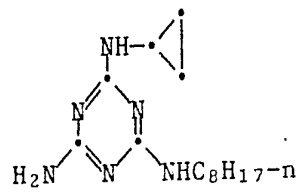
3.7



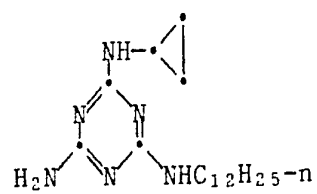
3.8



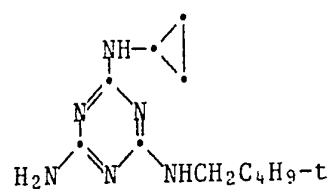
3.9



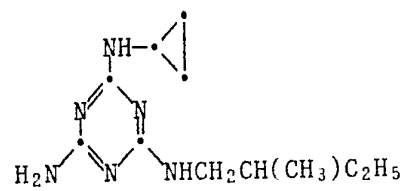
3.10



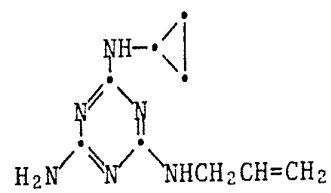
3.11



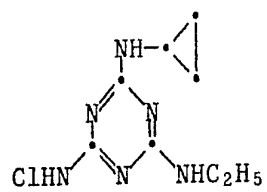
3.12



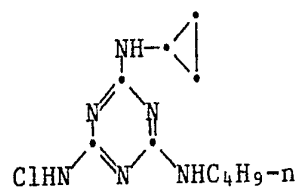
3.13



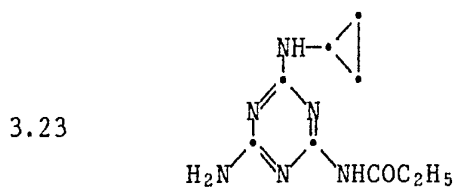
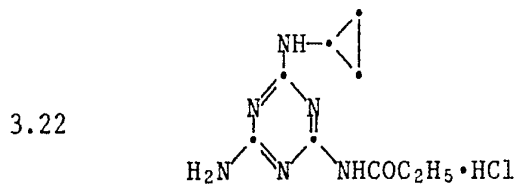
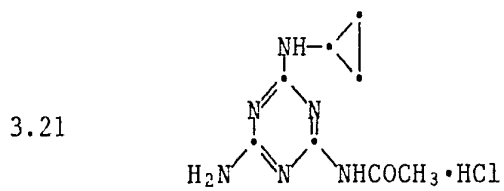
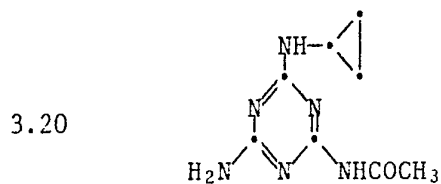
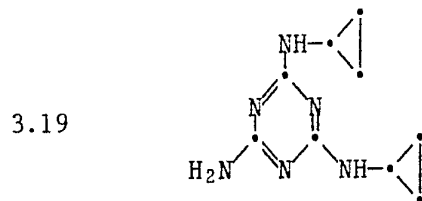
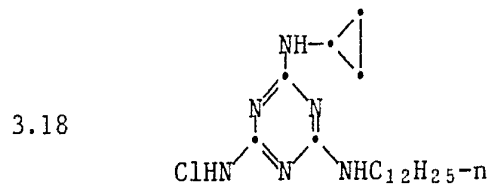
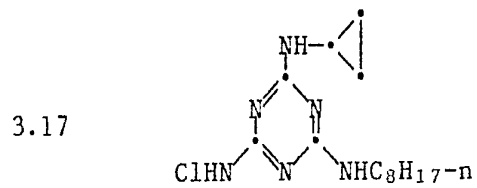
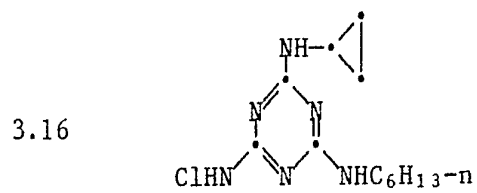
3.14



3.15

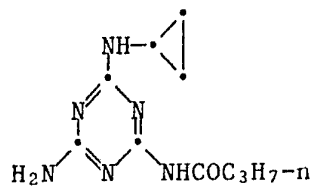


*[Handwritten signature]*

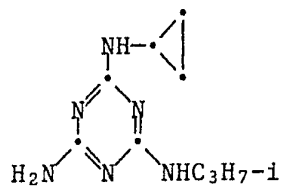


*[Handwritten signature]*

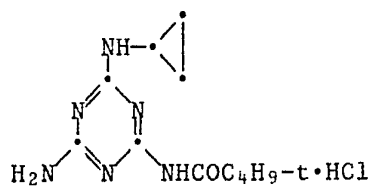
3.24



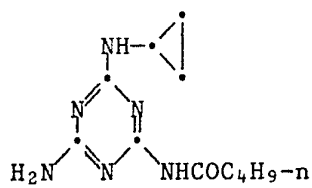
3.25



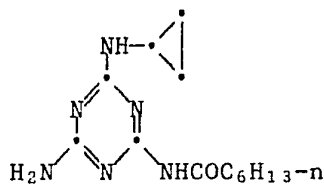
3.26



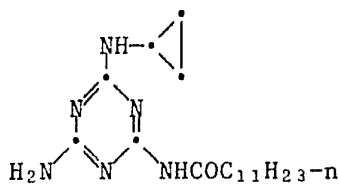
3.27



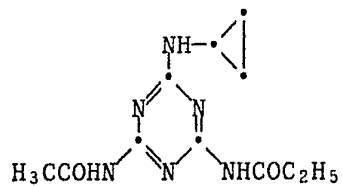
3.28



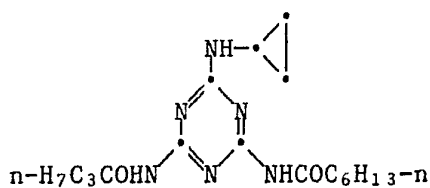
3.29



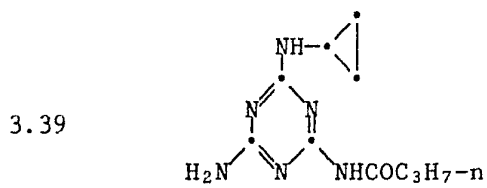
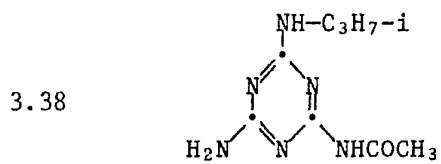
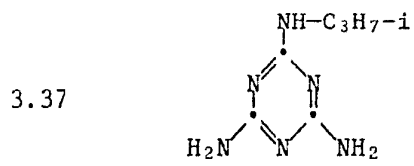
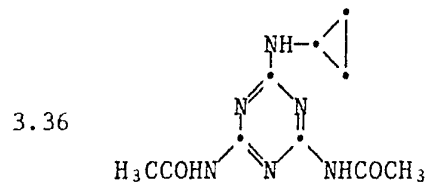
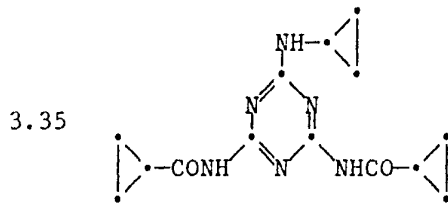
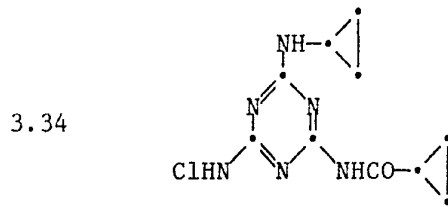
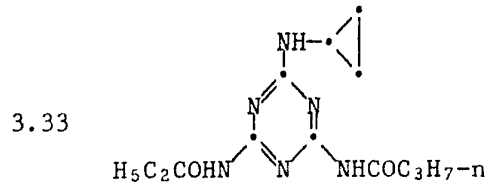
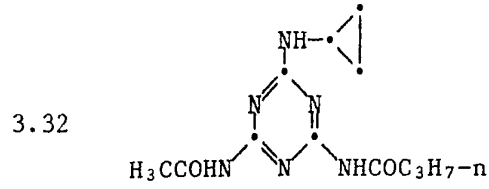
3.30



3.31

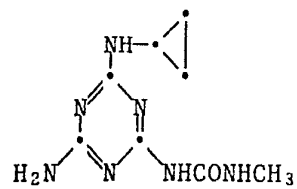


~~\_\_\_\_\_~~

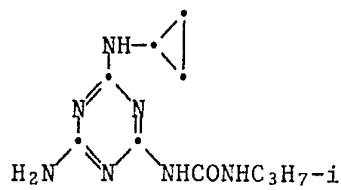


~~Handwritten scribbles~~

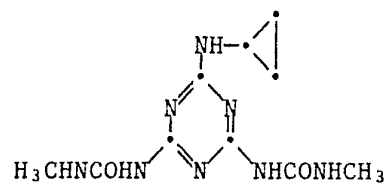
3.40



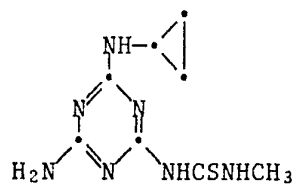
3.41



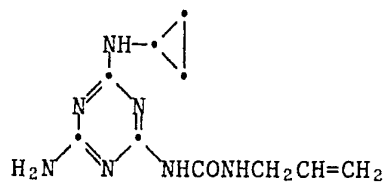
3.42



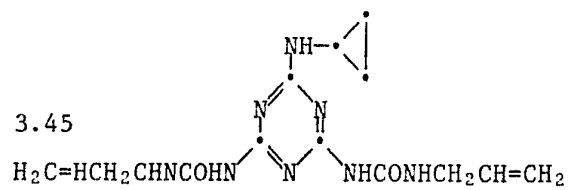
3.43



3.44

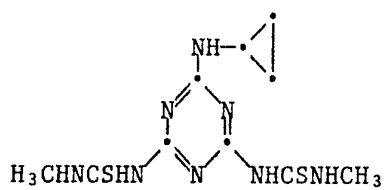


3.45



e

3.46



9a. - Método de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por o derivado de triazina ser ciromazina.

10a. - Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o ingrediente activo ser administrado ao animal, de preferência por via oral, num nível de dosagem de 0,01 mg/kg do peso do animal a cerca de 800 mg/kg do peso do animal.

11a. - Método de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por o ingrediente activo ser administrado ao animal num nível de dosagem de 0,5 mg/kg do peso do animal a cerca de 200 mg/kg do peso do animal.

12a. - Método de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por o ingrediente activo ser administrado ao animal num nível de dosagem de 1 mg/kg do peso do animal a cerca de 30 mg/kg do peso do animal.

13a. - Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se administrar uma dose de repetição, regular ao animal, num nível de dosagem de 0,01 mg/kg do peso do animal a cerca de 100 mg/kg do peso do animal.

14a. - Método para prevenir a propagação de pulgas, caracterizado por compreender o passo de alimentar pulgas com sangue nutriente contendo uma quantidade efectiva de uma substância inibidora do crescimento das pulgas, seleccionada a partir do grupo formado por:

a) uma hormona jovem ou um químico do tipo da hormona jovem,

b) um derivado de benzoil-ureia inibidor do desenvolvimento das pulgas, e

c) um derivado de triazina inibidor do crescimento das pulgas;

o nível de dosagem de ingrediente activo de 0,01 a 800, de preferência de 0,5 a 200, mais preferivelmente de 1 a 30 mg/kg de peso do animal.

15a. - Método de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por o sangue nutriente ser dado às pulgas, fornecendo ao animal que as hospeda uma quantidade efectiva de uma substância inibidora do crescimento das pulgas, e deixando que as pulgas se alimentem nele.

16a. - Processo para a preparação de uma composição para prevenir a reinfestação de cães e gatos por pulgas, caracterizado por se incluir na referida composição de 0,1 a 99% em peso, de preferência 0,1 a 95% em peso de uma quantidade efectiva larvicida ou ouvicida de uma substância inibidora do crescimento das pulgas e um veículo inerte que não é tóxico para os cães e gatos e serem tratados, numa quantidade de 99,9 a 1%, em peso, de preferência de 0,1 a 25%, em peso.

17a. - Processo de acordo com a reivindicação 16, caracterizado por a substância inibidora do crescimento das pulgas ser seleccionado do grupo que consiste em:

a) uma hormona jovem ou um químico do tipo da hormona jovem,

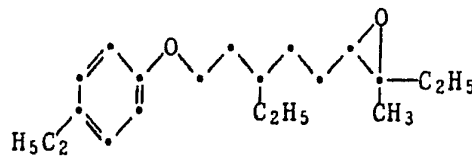
b) um derivado de benzoil-ureia para inibição do crescimento das pulgas,

c) um derivado de triazina para inibição do crescimento das pulgas.

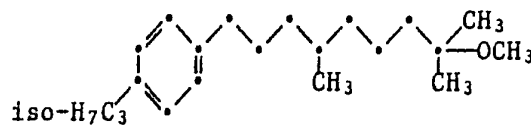
18a. - Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por a substância inibidora do crescimento das pulgas ser uma hormona jovem ou químico que actua como uma hormona jovem.

19a. - Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por a hormona ou por o químico do tipo de hormona jovem ser seleccionado a partir do grupo formado por:

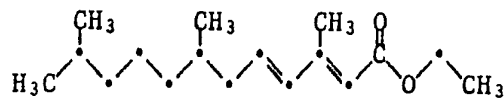
1.1

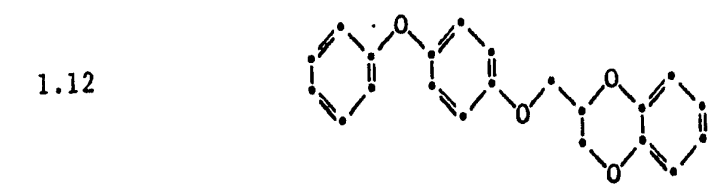
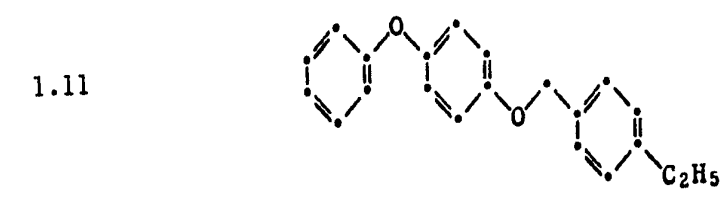
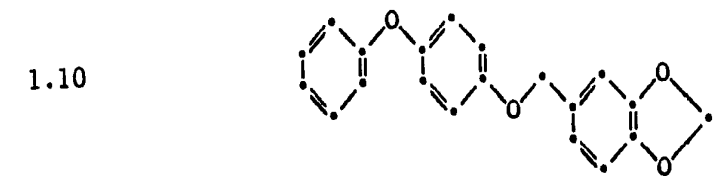
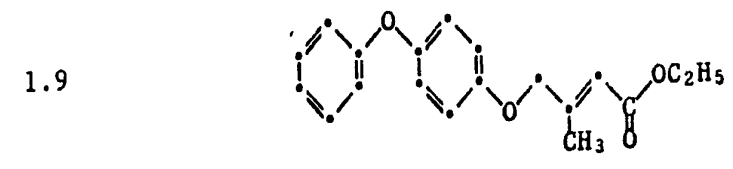
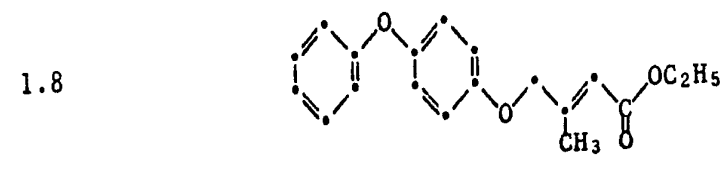
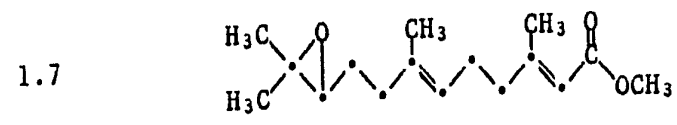
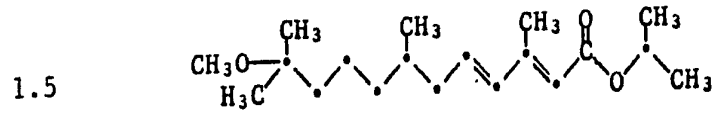
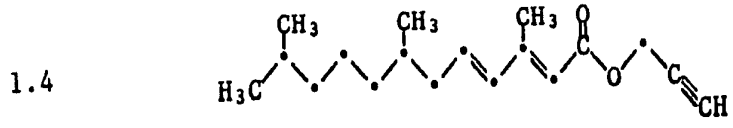
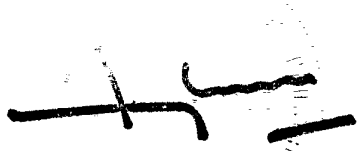


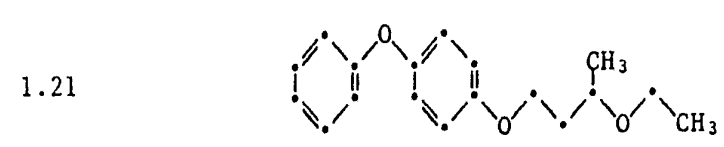
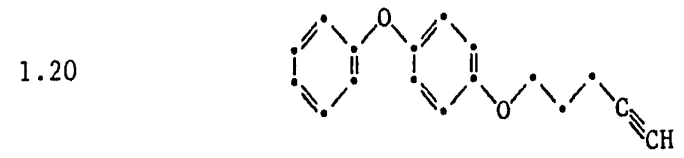
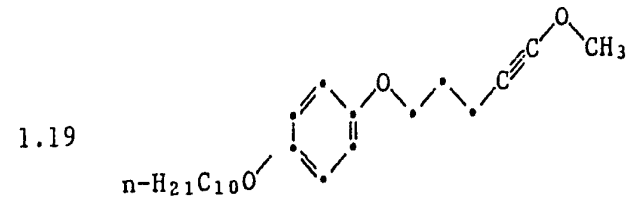
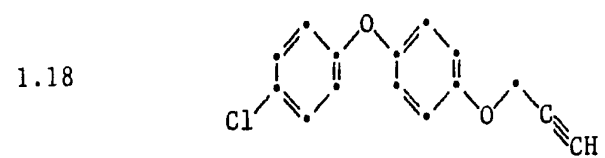
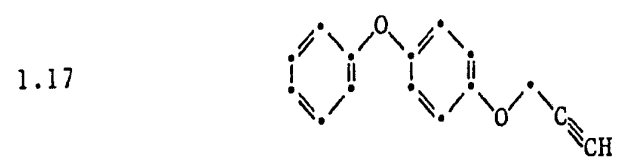
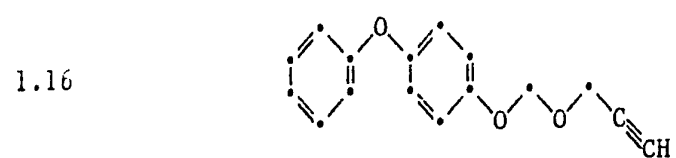
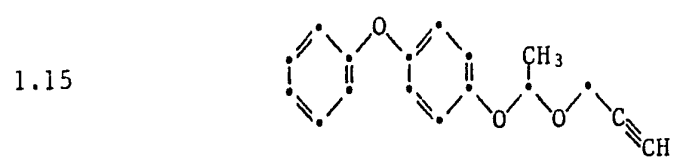
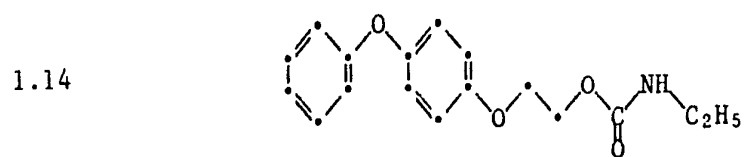
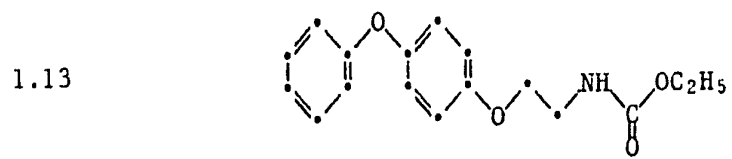
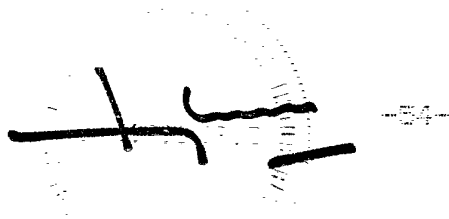
1.2



1.3

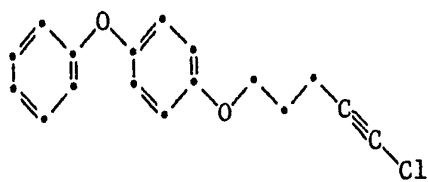




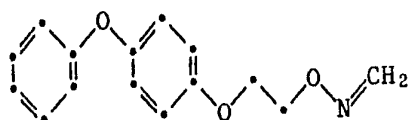


~~SECRET~~

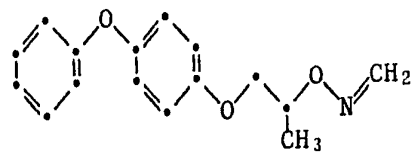
1.22



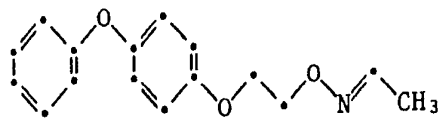
1.23



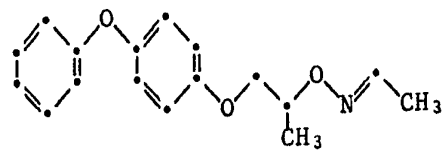
1.24



1.25

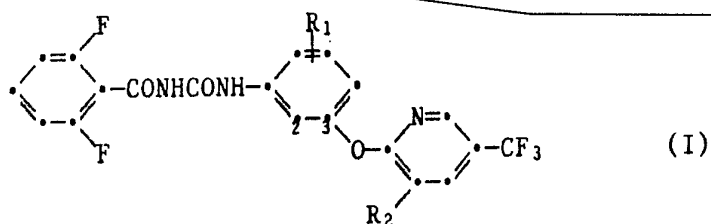


1.26



e

20a. - Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por o ingrediente activo ser um derivado de benzoil-ureia inibidor do crescimento das pulgas da fórmula I



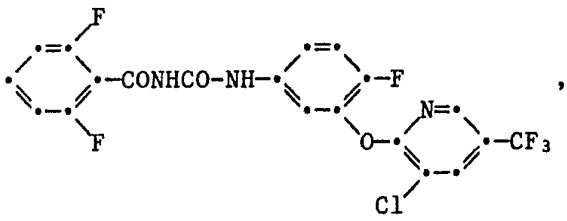
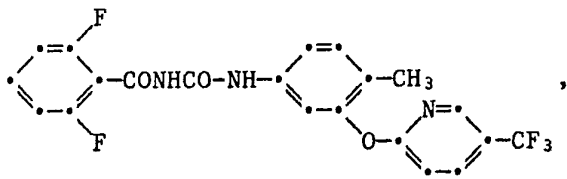
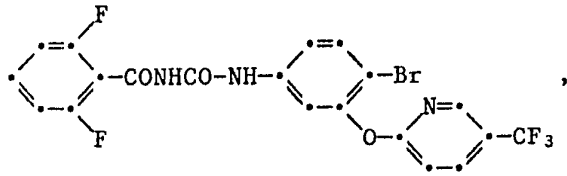
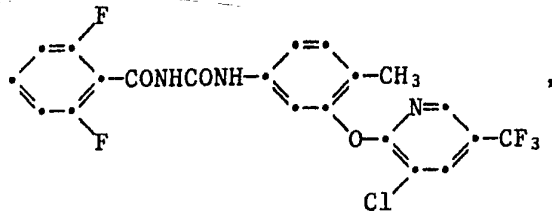
em que

$R_1$  é hidrogénio, halogénio ou metilo; e

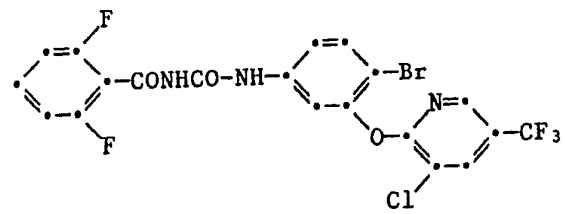
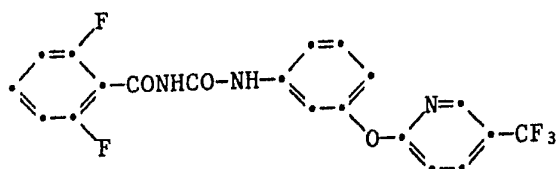
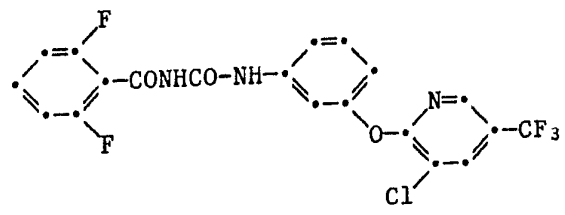
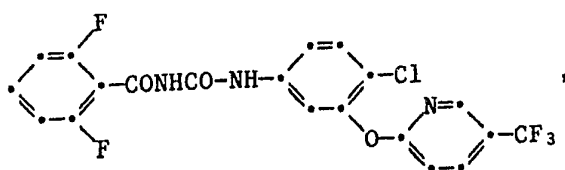
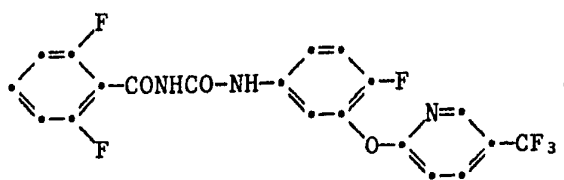
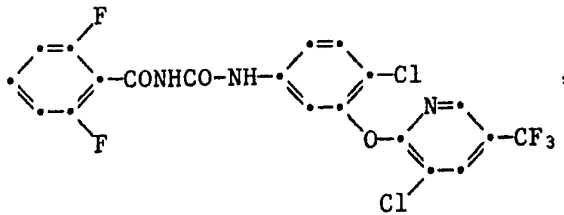
$R_2$  é hidrogénio ou halogénio.

21a. - Processo de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por o derivado de benzoil-ureia inibidor do crescimento das pulgas ser seleccionado a partir do grupo formado por

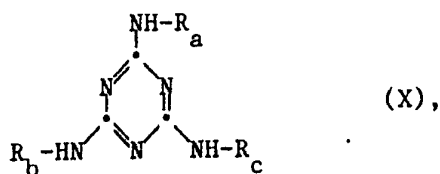
~~SECRET~~



Handwritten signature or mark.



22a. - Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por o ingrediente activo ser um derivado de triazina inibidor do crescimento das pulgas, da fórmula X



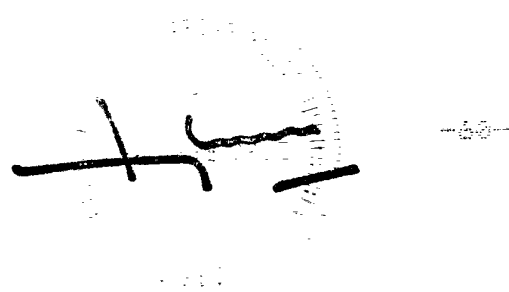
em que

R<sub>a</sub> é ciclopropilo ou isopropilo;

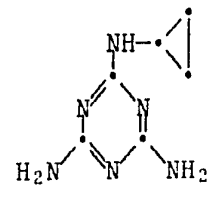
R<sub>b</sub> é hidrogénio, halogénio, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-carbonilo, ciclopropil carbonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-carbamoilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-tiocarbamoilo ou alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> carbamoilo; e

R<sub>c</sub> é hidrogénio, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, ciclopropilo, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-carbonilo, ciclopropilcarbonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-carbamoilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-tiocarbamoilo ou alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-carbamoilo e seus sais ácidos de adição, que são não tóxicos para animais de sangue quente.

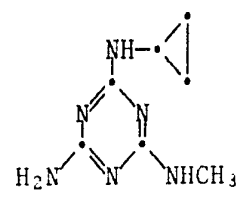
23a. - Processo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado por o derivado de triazina ser seleccionado a partir do grupo formado por



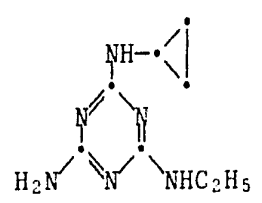
3.1



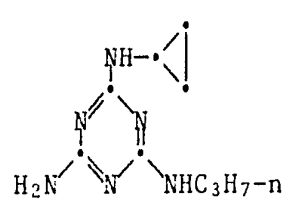
3.2



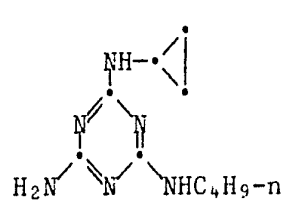
3.3



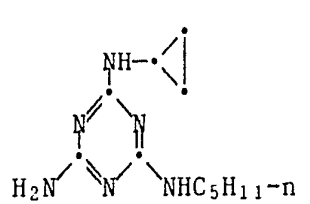
3.4



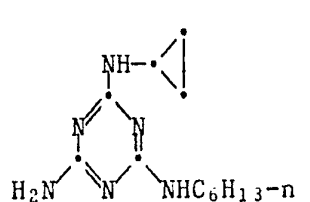
3.5

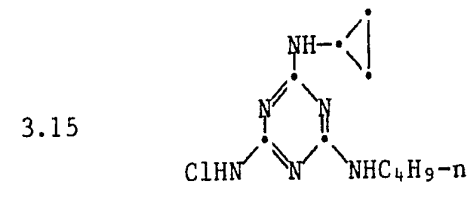
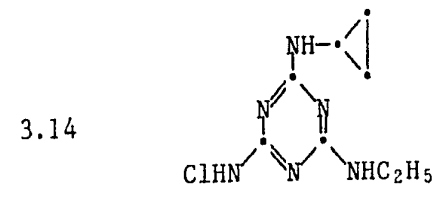
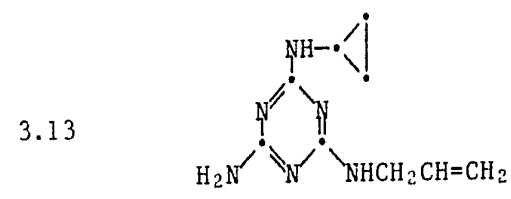
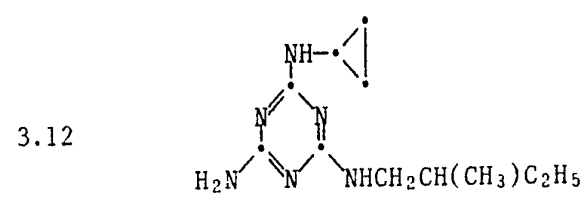
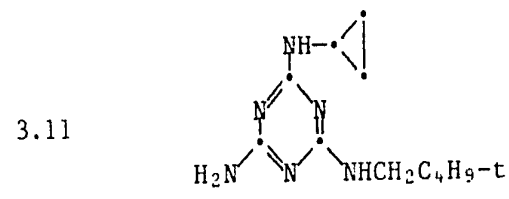
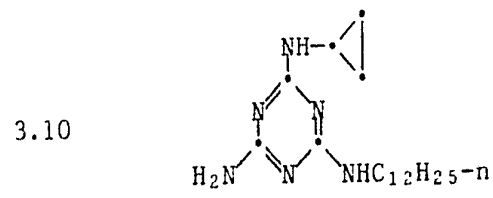
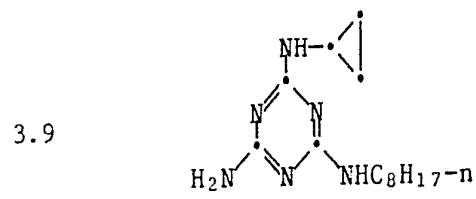
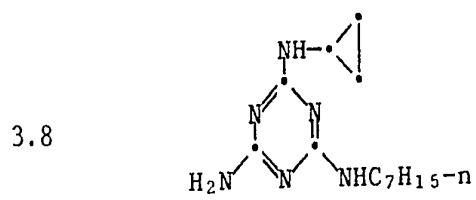


3.6



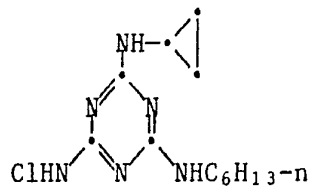
3.7



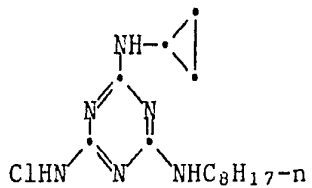


~~SECRET~~

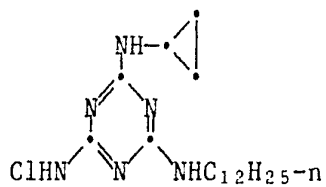
3.16



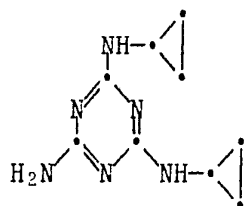
3.17



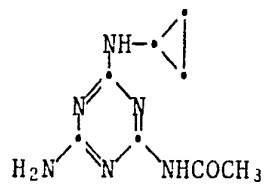
3.18



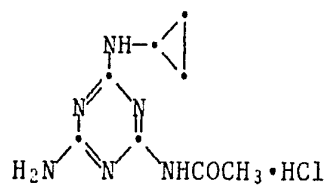
3.19



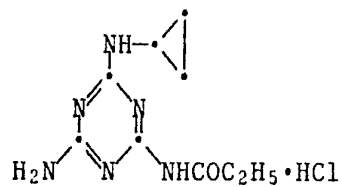
3.20



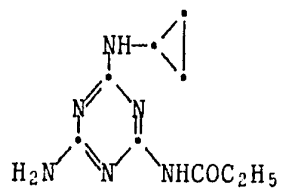
3.21



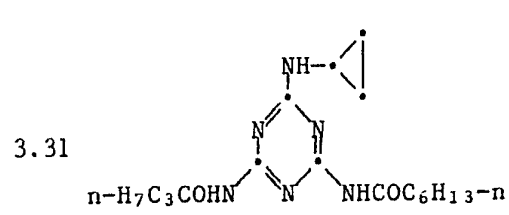
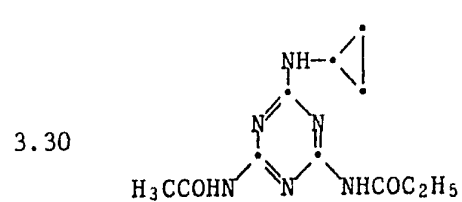
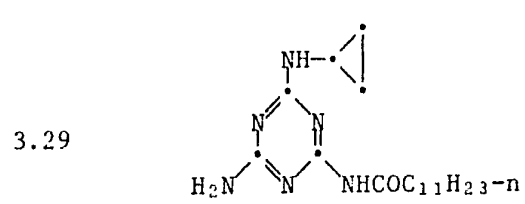
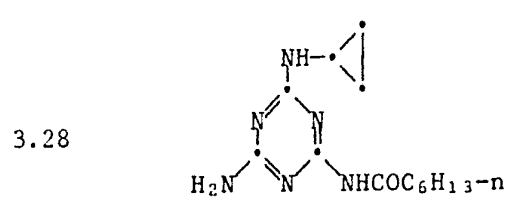
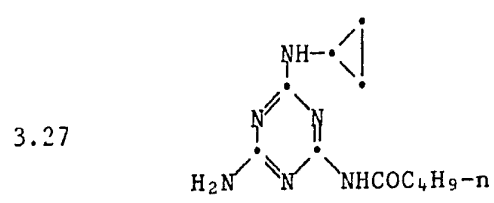
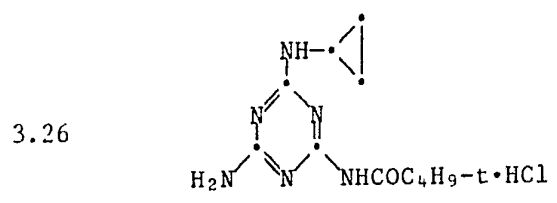
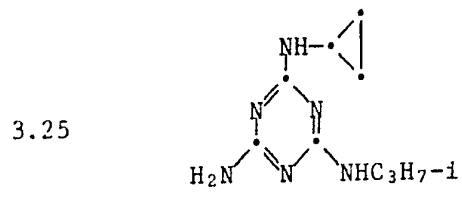
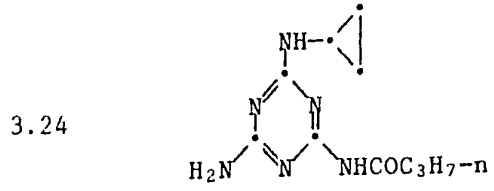
3.22



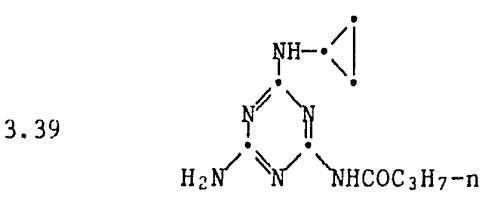
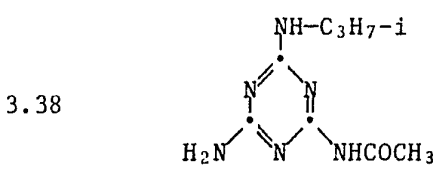
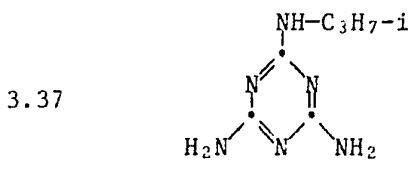
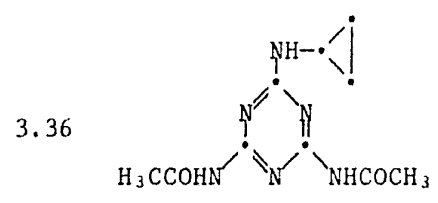
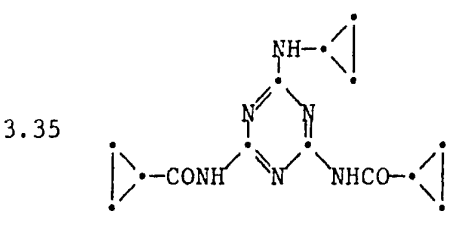
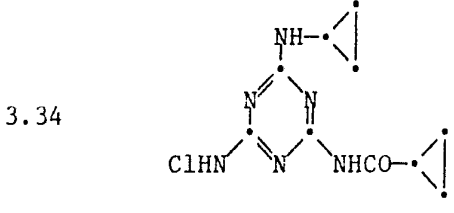
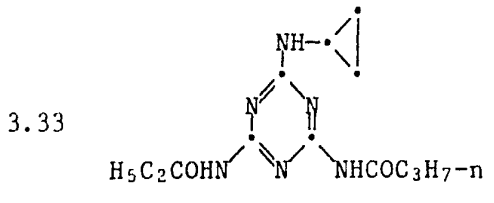
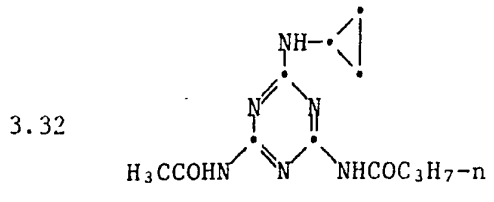
3.23



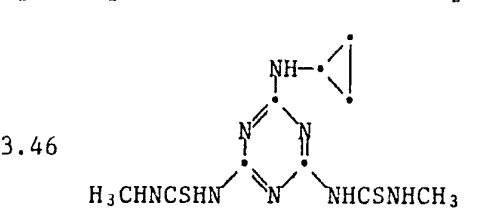
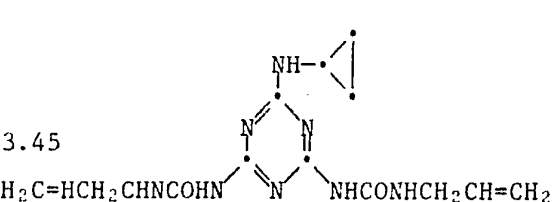
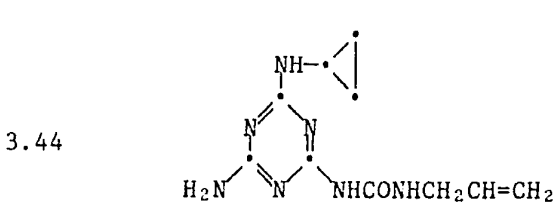
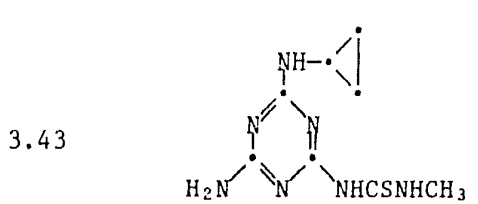
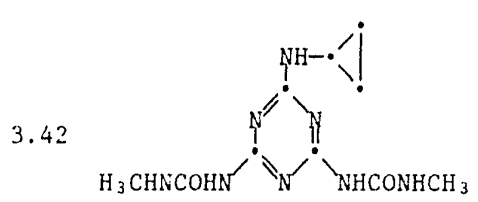
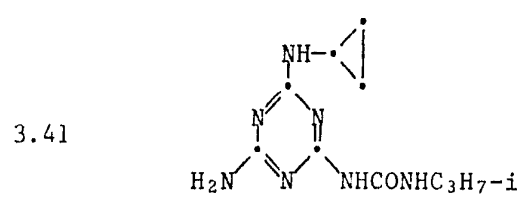
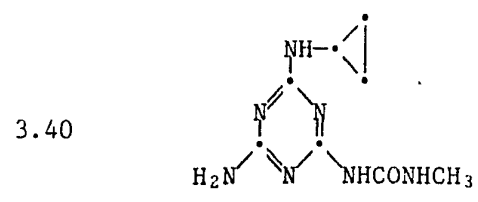
~~Handwritten scribbles~~



~~Handwritten scribbles~~



Handwritten signature or scribble at the top of the page.



24a. - Processo de acordo com a reivindicação 23, caracterizado por o derivado de triazina ser ciromazina.

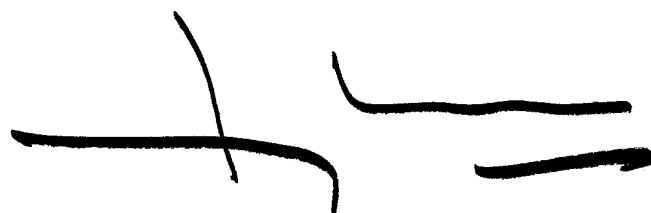
25a. - Processo de acordo com a reivindicação 16, caracterizado por a substância inibidora do crescimento de pulgas e um veículo inerte serem combinados por um método seleccionado do grupo que consiste em misturação, granulação, dissolução e liofilização.

26a. - Processo de acordo com a reivindicação 16, caracterizado por o veículo ser seleccionado do grupo que consiste em agentes de dissolução, de suspensão, de emulsificação e de revestimento, ou agentes de enchimento, ligantes, agentes desintegrantes, estabilizadores e adjuvantes.

27a. - Processo de acordo com a reivindicação 26, caracterizado por o adjuvante ser seleccionado do grupo que consiste em agentes reguladores do fluxo, agentes de deslizamento e lubrificantes.

28a. - Processo de acordo com a reivindicação 26, caracterizado por o veículo ser seleccionado do grupo que consiste em açúcares, preparações de celulose, fosfato de cálcio, caulino, aerosil, cal, amido, pastas de amido, gelatina, traga-canto, metilcelulose, polivinilpirrolidona, agar, ácido algínico ou um seu sal, sílica, talco, ácido esteárico ou um seu sal, polietileno glicol, goma arábica, dióxido de titânio, óleos gordos, óleo de parafina, ésteres sintéticos de ácidos gordos, triglicerídeos e selício contendo borrachas.

Lisboa, 4 de Agosto de 1987



**J. PEREIRA DA CRUZ**  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.º