

CH 692 893 A5

①9



CONFÉDÉRATION SUISSE

INSTITUT FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

①1 CH 692 893 A5

⑤1 Int. Cl.⁷: A 01 N 043/56
A 01 N 047/02

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

①2 FASCICULE DU BREVET A5

②1 Numéro de la demande: 02790/97

②2 Date de dépôt: 26.03.1997

③0 Priorité: 29.03.1996 FR 96/04208
05.08.1996 US 08/692,113

②4 Brevet délivré le: 13.12.2002

④5 Fascicule du brevet
publiée le: 13.12.2002⑦3 Titulaire(s):
MERIAL, 17, rue Bourgelat,
69002 Lyon (FR)⑦2 Inventeur(s):
Philippe Jeannin, 104, chemin de la Peyrette,
31170 Tournefeuille (FR)⑦4 Mandataire:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Holbeinstrasse 36-38,
4051 Basel (CH)⑧6 Demande internationale:
PCT/FR 19/97000 (fr)⑧7 Publication internationale:
WO 19/97036 (FR) 9.10.1997

⑤4 Composition insecticide contre les puces des mammifères, notamment des chiens et chats.

⑤7 Composition comprenant d'une part au moins un insecticide de type 1-N-arylpyrazole (composé (A)), notamment le fipronil, et d'autre part, au moins un composé ovicide de type IGR (régulateur de croissance d'insectes, composé (B)), en doses et proportions ayant une efficacité parasiticide pour la puce, dans un véhicule fluide acceptable pour l'animal et convenable pour une application cutanée locale, de préférence localisée sur une faible surface. Usage d'une combinaison du composé (A) et du composé (B) pour la préparation d'une composition pour la protection de longue durée des petits mammifères, notamment des chiens et chats, contre les puces.



CH 692 893 A5

Description

La présente invention a trait à un perfectionnement des procédés de lutte contre les puces des mammifères et notamment des chiens et des chats. Elle a trait également à une nouvelle composition pour cet usage, sur la base d'une combinaison associant de façon synergique des parasitocides déjà connus. Elle a enfin trait à l'utilisation de tels parasitocides déjà connus pour la préparation d'une telle composition.

Une nouvelle famille d'insecticides à base de 1-N-arylpirazoles a été décrite dans les brevets EP-A-295 217 et EP-A-352 944. Les composés des familles définis dans ces brevets sont extrêmement actifs et l'un de ces composés 1-(2, 6-Cl₂ 4-CF₃ phényl)3-CN 4-[SO-CF₃]5-NH₂ pyrazole, dont la dénomination commune est fipronil, s'est avéré particulièrement efficace non seulement contre les parasites de culture mais également contre les ectoparasites des mammifères et notamment, mais non exclusivement, les puces, les tiques, les mouches et les myases.

On connaît déjà, par exemple, par le brevet US-A-5 439 924, des composés à effet ovicide et/ou larvicide pour les stades immatures de divers ectoparasites. Parmi ces composés (IGR) figurent des composés régulateurs de croissance des insectes agissant soit en bloquant le développement des stades immatures (œufs et larves) en stades adultes, soit en inhibant la synthèse de la chitine.

On connaît par ailleurs le brevet FR-A-2 713 889 qui décrit, d'une manière générale, l'association d'au moins un composé de type IGR (régulateur de la croissance d'insectes), comprenant les composés à activité d'hormone juvénile et les inhibiteurs de la synthèse de la chitine, avec au moins l'un de trois composés N-aryldiazole, notamment le fipronil, pour lutter contre de nombreux insectes nuisibles appartenant à des ordres très variés.

Les compositions peuvent être mises en œuvre sous des formes très diverses, sans qu'il soit précisé à quelles applications, par exemple vétérinaires, sanitaires ou phytosanitaires, sont destinées ces différentes formes, ni à quels parasites elles sont respectivement vouées.

La seule application dont on peut penser qu'elle est vétérinaire, est associée à l'exemple de fabrication d'un collier pesticide, formule à relargage lent.

L'invention se propose de perfectionner les procédés de lutte contre les puces chez les petits mammifères, et notamment les chiens et les chats.

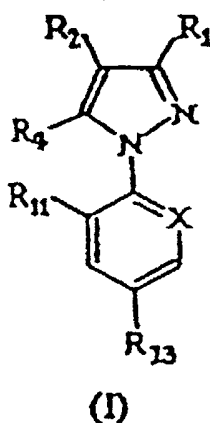
L'invention a notamment pour objectif d'utiliser des parasitocides déjà connus pour préparer une composition extrêmement active contre les puces de ces animaux.

Enfin, l'invention a pour objectif une nouvelle composition ainsi préparée et destinée notamment à lutter contre les puces.

Par puce au sens de la présente invention, on entend toutes les espèces de puces parasites habituelles ou accidentelles de l'ordre des siphonaptères, et notamment les espèces Cténocephalides, notamment felis et canis, les puces des rats (*Xenopsylla cheopis*) et de l'homme (*Pulex irritans*).

La très grande efficacité de la composition selon l'invention sous-entend non seulement une grande efficacité instantanée mais également une efficacité de très longue durée après le traitement de l'animal.

Décrit est aussi un procédé de lutte contre les puces des petits mammifères, et notamment les chiens et les chats, pendant une longue durée, caractérisé en ce que l'on traite l'animal par dépôt cutané local, de préférence localisé sur une faible surface (en anglais spot-on), en doses et proportions efficacement parasitocides, d'une part d'au moins un composé (A) appartenant à la formule (I),



dans laquelle:

R₁ est CN ou méthyle ou un atome d'halogène;

R₂ est S(O)_nR₃ ou 4,5-dicyanoimidazol 2-yl ou haloalkyle;

R₃ est alkyle ou haloalkyle;

R₄ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène; ou un radical NR₅R₆, S(O)_mR₇, C(O)R₇, C(O)O-R₇, alkyle, haloalkyle ou OR₈ ou un radical -N=C(R₉) (R₁₀);

R₅ et R₆ représentent indépendamment l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle, haloalkyle, C(0)alkyle, alcoxycarbonyl, S(O)-CF₃; ou R₅ et R₆ peuvent former ensemble un radical alkylène divalent qui peut être interrompu par un ou deux hétéroatomes divalents tels que l'oxygène ou le soufre;

R₇ représente un radical alkyle ou haloalkyle;

R₈ représente un radical alkyle, haloalkyle ou un atome d'hydrogène;

R₉ représente un radical alkyle ou un atome d'hydrogène;

R₁₀ représente un groupe phényl ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs atome d'halogène ou groupes tels que OH, -O-alkyle, S-alkyle, cyano, ou alkyle;

R₁₁ et R₁₂ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou éventuellement CN ou NO₂;

R₁₃ représente un atome d'halogène ou un groupe haloalkyle, haloalkoxy, S(O)_qCF₃ ou SF₅;

m, n, q, r représentent, indépendamment l'un de l'autre, un nombre entier égal à 0, 1 ou 2;

X représente un atome d'azote trivalent ou un radical C-R₁₂, les trois autres valences de l'atome de carbone faisant partie du cycle aromatique

sous réserve que, lorsque R₁ est méthyle, soit R₃ est haloalkyle, R₄ est NH₂, R₁₁ est Cl, R₁₃ est CF₃, et X est N; soit R₂ est 4,5-dicyanoimidazol 2-yl, R₄ est Cl, R₁₁ est Cl, R₁₃ est CF₃ et X est =C-Cl;

et d'autre part, d'au moins un composé (B), de type IGR (régulateur de croissance d'insectes), dans un véhicule fluide acceptable pour l'animal et convenable pour une application cutanée locale.

De préférence, dans la formule (I):

R₁ est CN ou méthyle

R₂ est S(O)_nR₃

R₃ est alkyle ou haloalkyle

R₄ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène; ou un radical NR₅R₆, S(O)_mR₇, C(O)R₇ alkyle, haloalkyle ou OR₈ ou un radical -N=C(R₉) (R₁₀)

R₅ et R₆ représentent indépendamment l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle, haloalkyle, C(0)alkyle, S(O)-CF₃; ou R₅ et R₆ peuvent former ensemble un radical alkylène divalent qui peut être interrompu par un ou deux hétéroatomes divalents tels que l'oxygène ou le soufre

R₇ représente un radical alkyle ou haloalkyle

R₈ représente un radical alkyle, haloalkyle ou un atome d'hydrogène

R₉ représente un radical alkyle ou un atome d'hydrogène

R₁₀ représente un groupe phényl ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes tels que OH, -O-alkyle, S-alkyle, cyano, ou alkyle

R₁₁ et R₁₂ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène

R₁₃ représente un atome d'halogène ou un groupe haloalkyle, haloalkoxy, S(O)_qCF₃ ou SF₅

m, n, q, r représentent, indépendamment l'un de l'autre, un nombre entier égal à 0, 1 ou 2

X représente un atome d'azote trivalent ou un radical C-R₁₂, les trois autres valences de l'atome de carbone faisant partie du cycle aromatique

sous réserve que, lorsque R₁ est méthyle, alors R₃ est haloalkyle, R₄ est NH₂, R₁₁ est Cl, R₁₃ est CF₃, et X est N.

On retiendra tout particulièrement les composés de formule (I) dans lesquels R₁ est CN. On retiendra aussi les composés dans lesquels R₂ est S(O)_nR₃, préférentiellement avec n = 1, R₃ étant de préférence CF₃ ou alkyle, par exemple méthyle ou éthyle ou encore n = 0, R₃ étant de préférence CF₃, ainsi que ceux dans lesquels X = C-R₁₂, R₁₂ étant un atome d'halogène. On préfère aussi les composés dans lesquels R₁₁ est un atome d'halogène ainsi que ceux dans lesquels R₁₃ est haloalkyle, de préférence CF₃. Dans le cadre de la présente invention, on retiendra avantagusement les composés réunissant deux ou plusieurs de ces caractéristiques.

Une classe préférée de composés de formule (I) est constituée par les composés tels que R₁ est CN, R₃ est haloalkyle, R₄ est NH₂, R₁₁ et R₁₂ sont indépendamment l'un de l'autre un atome d'halogène, et/ou R₁₃ est haloalkyle.

Dans ces composés, R₃ représente de préférence CF₃ ou éthyle.

Les radicaux alkyle de la définition des composés de formules (I) comprennent généralement de 1 à 6 atomes de carbone. Le cycle formé par le radical alkylène divalent représentant R₅ et R₆ ainsi que l'atome d'azote auxquels R₅ et R₆ sont rattachés, est généralement un cycle à 5, 6 ou 7 chaînons.

Un composé de formule (I) tout particulièrement préféré dans l'invention est le 1-[2,6-Cl₂ 4-CF₃phényl]3-CN 4-[SO-CF₃] 5-NH₂ pyrazole, dont la dénomination commune est fipronil.

On peut citer aussi les deux composés qui diffèrent du précédent par les caractéristiques suivantes:

1-n = 0, R₃ = CF₃
2-n = 1, R₃ = éthyle.

Parmi les composés (B) on peut citer notamment les composés mimant les hormones juvéniles, notamment:

azadirachtin – Agridyne
 diofenolan (Ciba Geigy)
 fenoxycarb (Ciba Geigy)
 hydroprene (Sandoz)

- 5 kinoprene (Sandoz)
 methoprene (Sandoz)
 pyriproxylene (Sumitomo/Mgk)
 tetrahydroazadirachtin (Agridyne)
 et le 4-chloro-2-(2-chloro-2-méthylpropyl)-5-(6-iodo-3-pyridylméthoxy)pyridazine-3(2H)-one et les inhibi-
 10 teurs de la synthèse de la chitine, notamment:
 chlorfluazuron (Ishihara Sangyo)
 cyromazine (Ciba Geigy)
 diflubenzuron (Solvay Duphar)
 fluazuron (Ciba Geigy)
 15 flucycloxuron (Solvay Duphar)
 flufenoxuron (Cyanamid)
 hexaflumuron (Dow Elanco)
 lufenuron (Ciba Geigy)
 tebufenozide (Rohm & Haas)
 20 teflubenzuron (Cyanamid)
 triflumuron (Bayer)

ces composés étant définis par leur dénomination commune internationale (The Pesticide Manual, 10th édition, 1994, Ed. Clive Tomlin, Grande-Bretagne).

- On peut citer, également comme inhibiteurs de synthèse de la chitine des composés tels que le 1-
 25 (2,6-difluorobenzoyl)-3-(2-fluoro-4-(trifluorométhyl)phényl)-urée, le 1-(2,6-difluorobenzoyl)-3-(2-fluoro-4-
 (1,1,2,2-tétrafluoroéthoxy)phényl)-urée, le 1-(2,6-difluorobenzoyl)-3-(2-fluoro-4-trifluorométhyl)phénylurée.

On peut citer encore comme composé (B), le novaluron (Isagro, société italienne).

Les composés (B) préférés sont les méthoprènes, pyriproxphènes, hydroprène, cyromazine, lufénuron, et le 1-(2,6-difluorobenzoyl)-3-(2-fluoro-4-(trifluorométhyl)phényl)urée.

- 30 Un autre composé (B) préféré est encore le novaluron.

On préfère que l'administration des deux types de composés soit concomitante et de préférence simultanée.

On préfère que le traitement selon l'invention soit mis en œuvre tous les deux ou, de préférence, trois mois chez le chien et le chat.

- 35 De préférence, le traitement est conduit de façon à administrer à l'animal une dose de 0,1 à 40 et notamment de 1 à 20 mg/kg pour le dérivé (A) et une dose de 0,1 à 40, notamment 1 à 30 mg/kg pour le composé (B).

- Les doses préférées sont de 5 à 15 mg/kg pour le composé (A) et de 0,5 à 15 mg/kg pour les composés (B) préférés, ou 10 à 20 mg/kg pour les autres composés (B). Dans un autre mode de mise en œuvre du procédé ci-décri-
 40 t, l'application des composés (A) et (B) peut être distincte et séparée dans le temps. On préfère alors alterner les applications avec un intervalle, par exemple, de un mois entre deux applications, la première application étant faite, de préférence, avec le composé (A).

- On comprend que les valeurs de dose qui sont ainsi indiquées, sont des valeurs moyennes qui peuvent varier dans une large mesure, du fait que, dans la pratique, une formulation ayant des dosages définis en composé (A) de dérivé de type 1-N-phénylpyrazole et en composé (B) sera administrée à
 45 des animaux ayant des poids relativement différents. En conséquence, les doses réellement appliquées se trouvent souvent inférieures ou supérieures d'un facteur pour atteindre 2, 3 ou 4 par rapport à la dose préférée, sans entraîner de risque toxique pour l'animal en cas de surdosage, et tout en conservant une efficacité réelle, éventuellement de moindre durée, en cas de sous-dosage.

- 50 L'objectif de ce procédé concerne le nettoyage des poils et de la peau des animaux par élimination des parasites qui sont présents ainsi que leurs résidus et déjections. Les animaux traités présentent ainsi un poil plus agréable à l'œil et au toucher.

Décrit ci-dessus et aussi un tel procédé à visée thérapeutique, destiné à traiter et prévenir les parasitoses ayant des conséquences pathogènes.

- 55 Conformément à la présente invention, le procédé décrit ci-dessus peut également être mis en œuvre pour lutter contre les ectoparasites, notamment les tiques.

L'invention a également pour objet une composition, notamment pour la lutte contre les puces chez les petits mammifères, caractérisée en ce qu'elle comporte d'une part au moins un composé (A) de formule (I) telle que définie ci-dessus, et d'autre part, au moins un composé (B) défini ci-dessus, en doses et proportions ayant une efficacité parasiticide pour la puce, dans un véhicule fluide acceptable pour l'animal et convenable pour une application cutanée locale, de préférence localisée sur une faible surface.

De préférence, dans la formule (I):

R₁ est CN ou méthyle

R₂ est S(O)_nR₃

- 65 R₃ est alkyle ou haloalkyle

R₄ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène; ou un radical NR₅R₆, S(O)_mR₇, C(O)R₇, alkyle, haloalkyle ou OR₈ ou un radical -N=C(R₉) (R₁₀)

R₅ et R₆ représentent indépendamment l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle, haloalkyle, C(O)alkyle, S(O)_rCF₃; ou R₅ et R₆ peuvent former ensemble un radical alkylène divalent qui peut être interrompu

par un ou deux hétéroatomes divalents tels que l'oxygène ou le soufre

R₇ représente un radical alkyle ou haloalkyle

R₈ représente un radical alkyle, haloalkyle ou un atome d'hydrogène

R₉ représente un radical alkyle ou un atome d'hydrogène

R₁₀ représente un groupe phényl ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes tels que OH, -O-alkyle, S-alkyle, cyano, ou alkyle

R₁₁ et R₁₂ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène

R₁₃ représente un atome d'halogène ou un groupe haloalkyle, haloalkoxy, S(O)_qCF₃ ou SF₅

m, n, q, r représentent, indépendamment l'un de l'autre, un nombre entier égal à 0, 1 ou 2

X représente un atome d'azote trivalent ou un radical C-R₁₂, les trois autres valences de l'atome de carbone faisant partie du cycle aromatique

sous réserve que, lorsque R₁ est méthyle, alors R₃ est haloalkyle, R₄ est NH₂, R₁₁ est Cl, R₁₃ est CF₃, et X est N.

On retiendra tout particulièrement les composés de formule (I) dans lesquels R₁ est CN. On retiendra aussi les composés dans lesquels R₂ est S(O)_nR₃, préférentiellement avec n = 1, R₃ étant de préférence CF₃ ou alkyle, par exemple méthyle ou éthyle ou encore n = 0, R₃ étant de préférence CF₃, ainsi que ceux dans lesquels X = C-R₁₂, R₁₂ étant un atome d'halogène. On préfère aussi les composés dans lesquels R₁₁ est un atome d'halogène ainsi que ceux dans lesquels R₁₃ est haloalkyle, de préférence CF₃. Dans le cadre de la présente invention, on retiendra avantageusement les composés réunissant deux ou plusieurs de ces caractéristiques.

Une classe préférée de composés de formule (I) est constituée par les composés tels que R₁ est CN, R₃ est haloalkyle, R₄ est NH₂, R₁₁ et R₁₂ sont indépendamment l'un de l'autre un atome d'halogène et/ou R₁₃ est haloalkyle.

Dans ces composés, R₃ représente de préférence CF₃ ou éthyle.

Un composé de formule (I) tout particulièrement préféré dans l'invention est le 1-[2,6-CI₂ 4-CF₃phényl]3-CN 4-[SO-CF₃]5-NH₂ pyrazole.

On peut citer aussi les deux composés qui diffèrent du précédent par les caractéristiques suivantes:

1-n = 0, R₃ = CF₃
2-n = 1, R₃ = éthyle.

La préparation de composés de formule (I) peut être faite selon l'un ou l'autre des procédés décrits dans les demandes de brevet WO-A-87/3781, 93/6089, 94/21606 ou européenne EP-A-0 295 117, ou tout autre procédé relevant de la compétence de l'homme du métier spécialiste de synthèse chimique. Pour la réalisation chimique des produits de l'invention, l'homme de l'art est considéré comme ayant à sa disposition, entre autres, tout le contenu des «Chemical Abstracts» et des documents qui y sont cités.

Parmi les composés de type IGR énumérés plus haut, on préfère les méthoprènes, les pyriproxifènes, l'hydroprène, la cyromazine, le lufénuron, et le 1-(2,6-difluorobenzoyl)-3-(2-fluoro-4-(trifluorométhyl)phényl)phényl-urée.

Le novaluron est également préféré.

Les proportions, en poids, de composés de formule (I) et de composé (B) sont, de préférence comprises entre 80/20 et 20/80.

Le véhicule fluide peut être simple ou complexe et il est adapté à la voie et au mode d'administration choisi.

Les compositions pour application ponctuelle peuvent avantageusement comprendre:

b) un inhibiteur de cristallisation, notamment présent à raison de 1 à 20% (P/V), de préférence de 5 à 15%, cet inhibiteur répondant au test selon lequel: 0,3 ml d'une solution A comprenant 10% (P/V) du composé de formule (I) dans le solvant défini sous c) ci-après, ainsi que 10% de cet inhibiteur, sont déposés sur une lame de verre à 20°C pendant 24 heures, à la suite de quoi on observe à l'œil nu peu ou pas de cristaux, notamment moins de 10 cristaux, de préférence 0 cristaux, sur la lame de verre,

c) un solvant organique ayant une constante diélectrique comprise entre 10 et 35, de préférence entre 20 et 30, la teneur de ce solvant c) dans la composition globale représentant de préférence le complément à 100% de la composition,

d) un cosolvant organique ayant un point d'ébullition inférieur à 100°C, de préférence inférieur à 80°C et ayant une constante diélectrique comprise entre 10 et 40, de préférence entre 20 et 30; ce cosolvant peut avantageusement être présent dans la composition selon un ratio poids/poids (P/P) de d)/c) compris entre 1/15 et 1/2. Le solvant est volatil afin de servir notamment de promoteur de séchage et est miscible à l'eau et/ou au solvant c).

Quoique ceci ne soit pas préféré, la composition pour application ponctuelle peut éventuellement

comprendre de l'eau, notamment à raison de 0 à 30% (volume par volume V/V), en particulier de 0 à 5%.

La composition à application ponctuelle peut aussi comprendre un agent antioxydant destiné à inhiber l'oxydation à l'air, cet agent étant notamment présent à raison de 0,005 à 1% (P/V), de préférence de 0,01 à 0,05%.

Les compositions selon l'invention destinées à des animaux de compagnie notamment chiens et chats, sont généralement appliquées par dépôt cutané (en anglais «spot on» ou «pour on»); il s'agit généralement d'une application localisée sur une zone de surface inférieure à 10 cm², notamment comprise entre 5 et 10 cm², en particulier en deux points et de préférence localisée entre les épaules de l'animal. Après dépôt, la composition diffuse, notamment sur tout le corps de l'animal, puis sèche, sans cristalliser ni modifier l'aspect (notamment absence de tout dépôt blanchâtre ou d'aspect poussiéreux) ni le toucher du pelage.

Les compositions à application ponctuelle selon l'invention sont particulièrement avantageuses par leur efficacité, leur rapidité d'action, ainsi que par l'aspect agréable du poil des animaux après application et séchage.

Comme solvant organique c) utilisable dans l'invention on peut citer en particulier:

l'acétone, l'acétonitrile, l'alcool benzylique, le butyldiglycol, le diméthylacétamide, le diméthylformamide, l'éther n-butylique du dipropylèneglycol, l'éthanol, l'isopropanol, le méthanol, l'éthylèneglycol monothyl-éther, l'éthylèneglycol monométhyléther, le monométhylacétamide, le monométhyléther de dipropylène glycol, les polyoxyéthylèneglycols liquides, le propylèneglycol, la 2-pyrrolidone, notamment la N-méthyl pyrrolidone, le monoéthyléther de diéthylèneglycol, l'éthylèneglycol, le diéthylphthalate, ou un mélange d'au moins deux d'entre eux.

Comme inhibiteur de cristallisation b) utilisable dans l'invention, on peut citer en particulier:

– la polyvinylpyrrolidone, les alcools polyvinyliques, les copolymères d'acétate de vinyle et de vinylpyrrolidone, les polyéthylèneglycols, l'alcool benzylique, le mannitol, le glycérol, le sorbitol, les esters de sorbitane polyoxyéthylénés; la lécithine, la carboxyméthylcellulose sodique, les dérivés acryliques tels que méthacrylates et autres,

– les tensioactifs anioniques tels que les stéarates alcalins, notamment de sodium, de potassium ou d'ammonium; le stéarate de calcium; le stéarate de triéthanolamine; l'abiétate de sodium; les sulfates d'alkyle, notamment le laurylsulfate de sodium et le cétylsulfate de sodium; le dodécylbenzènesulfonate de sodium, le dioctylsulfosuccinate de sodium; les acides gras, notamment ceux dérivés de l'huile de coprah,

– les tensioactifs cationiques tels que les sels d'ammonium quaternaires hydrosolubles de formule $N^+R''R'''R''''Y^-$ dans laquelle les radicaux R sont des radicaux hydrocarbonés, éventuellement hydroxylés; et y est un anion d'un d'acide fort tel que les anions halogénure, sulfate et sulfonates; le bromure de cétyltriméthylammonium fait partie des tensioactifs cationiques utilisables,

– les sels d'aminé de formule $N^+R''R'''R''''$ dans laquelle les radicaux R sont des radicaux hydrocarbonés, éventuellement hydroxylés; le chlorhydrate d'octadécylamine fait partie des tensioactifs cationiques utilisables,

– les tensioactifs non ioniques tels que les esters de sorbitane, éventuellement polyoxyéthylénés, en particulier Polysorbate 80, les éthers d'alkyle polyoxyéthylénés; le stéarate de polyéthylèneglycol, les dérivés polyoxyéthylénés de l'huile de ricin, les esters de polyglycérol, les alcools gras polyoxyéthylénés, les acides gras polyoxyéthylénés, les copolymères d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène,

– les tensioactifs amphotères tels que les composés lauryle substitués de la betaine, ou de préférence un mélange d'au moins deux d'entre eux.

De manière particulièrement préférée, on utilisera un couple inhibiteur de cristallisation, à savoir la combinaison d'un agent filmogène de type polymérique et d'un agent tensio-actif. Ces agents seront notamment choisis parmi les composés cités comme inhibiteur de cristallisation b).

Parmi les agents filmogènes de type polymérique particulièrement intéressants, on peut citer:

– les différents grades de polyvinylpyrrolidone,
– les alcools polyvinyliques, et
– les copolymères d'acétate de vinyle et de vinylpyrrolidone.

Pour ce qui est des agents tensio-actifs, on citera tout particulièrement les tensioactifs non ioniques, de préférence les esters de sorbitane polyoxyéthylénés et notamment les différents grades de Polysorbate, par exemple le Polysorbate 80.

Agent filmogène et agent tensioactif pourront notamment être incorporés en quantités proches ou identiques dans la limite des quantités totales d'inhibiteur de cristallisation mentionnées par ailleurs.

Le couple ainsi constitué assure de manière remarquable les objectifs d'absence de cristallisation sur le poil et de maintien de l'aspect cosmétique du pelage, c'est-à-dire sans tendance au collage ou à l'aspect poisseux, malgré la forte concentration en matière active.

Comme cosolvant d), on peut citer en particulier: l'éthanol absolu, l'isopropanol, le méthanol.

Comme agent antioxydant, on utilise notamment les agents classiques tels que: butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène, acide ascorbique, métabisulfite de sodium, gallate de propyle, thiosulfate de sodium, mélange d'au plus deux d'entre eux.

Les compositions pour application ponctuelle selon l'invention se préparent habituellement par simple

mélange des constituants tels que précédemment définis; de manière avantageuse, on commence par mélanger la matière active dans le solvant principal, et on ajoute ensuite les autres ingrédients ou adjuvants.

Le volume appliqué peut être de l'ordre de 0,3 à 1 ml, de préférence de l'ordre de 0,5 ml pour le chat, et de l'ordre de 0,3 à 3 ml pour le chien, en fonction du poids de l'animal.

De façon particulièrement préférée, la composition selon l'invention peut se présenter sous forme de solution, suspension ou émulsion concentrée pour une application ponctuelle sur une petite zone cutanée de l'animal, généralement entre les deux épaules (solution de type spot-on). De façon nettement moins préférée on peut prévoir des formes de solution ou suspension à pulvériser, de solution, suspension ou émulsion à déverser ou répandre sur l'animal (solution de type pour-on), d'huile, de crème, de pommade ou tout autre formulation fluide pour administration topique.

De façon avantageuse la composition prête à l'emploi est dosée de 0,1 à 40 mg/kg de composé (A) de formule (I) et 0,1 à 40 mg/kg de composé (B).

De préférence une formulation dosée, prête à l'emploi, notamment pour application ponctuelle (spot-on) contient 1 à 20 mg/kg, de préférence 2 à 10 mg/kg de composé (A), notamment le fipronil, et de 1 à 30 mg/kg, de préférence 2 à 10 mg/kg, de composé préféré (B) ou 10 à 20 mg/kg d'autre composé (B).

De façon avantageuse, on peut prévoir des compositions prêtes à l'emploi, dosées pour des animaux de 1-10, 10-20, 20-40 kg, respectivement.

Dans une autre forme de réalisation, prévue pour une application séparée dans le temps on peut réaliser une composition sous forme d'ensemble (kit) réunissant séparément dans un même emballage une composition contenant un composé de formule (I), notamment le fipronil et une composition contenant le composé (B) de préférence le pyriproxphène, chacune des compositions comportant un véhicule permettant son application cutanée.

De préférence, chacune des deux compositions est prévue pour une application locale ponctuelle (spot-on), et, de préférence, un récipient contenant juste la dose nécessaire est prévu pour chaque application.

Ainsi, par exemple un ensemble peut contenir, dans un emballage, trois récipients contenant chacun une dose unique de composition de composé (A) et trois récipients contenant chacun une dose unique de composition de composé (B), les récipients (A) se distinguant des récipients (B) par des marquages, des formes ou des couleurs, ainsi qu'une notice spécifiant que les récipients (A) et (B) doivent être utilisés en alternance avec intervalle, par exemple, d'un mois, et en commençant, par exemple, par un récipient (A).

Les compositions selon l'invention, notamment à application ponctuelle, se sont révélées extrêmement efficaces pour le traitement de très longue durée des puces des mammifères et notamment de petits mammifères tels que chiens et chats.

La découverte que le composé (A), tel que le fipronil, se dissout dans le sébum pour recouvrir tout l'animal et se concentre dans les glandes sébacées, d'où il est relargué progressivement pendant une très longue durée, est une explication plausible de cette efficacité durable pour ces compositions, et pourrait peut être aussi expliquer l'action durable du composé (B) associé.

Elles présentent également une efficacité certaine contre d'autres insectes parasites et notamment les tiques et l'on comprend que l'on peut étendre l'application de la composition selon l'invention au traitement d'ectoparasites, voire d'endoparasites pour lesquels la composition s'avère présenter une utilité réelle et susceptible d'être pratiquement obtenue, selon les critères de l'art vétérinaire.

Ainsi, par exemple, une composition à base de fipronil et de fluazuron peut également être utilisée, notamment contre les tiques.

Le cas échéant, la composition selon l'invention peut encore comprendre un autre insecticide, et notamment l'imidaclopride.

L'invention a également pour objet l'utilisation d'au moins un composé (A) de formule (I) et d'au moins un composé (B) de type IGR, tels que définis ci-dessus, pour la préparation d'une composition telle que définie ci-dessus.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront à la lecture de la description suivante, faite à titre d'exemple non limitatif.

L'exemple de préparation de composition qui suit comporte, comme composé (A) de formule (I), le composé dénommé fipronil.

A titre d'exemple pour préparer une composition à application cutanée locale selon l'invention on peut avantageusement mélanger les composants suivants: a1 - composé (B) à raison de 1 à 20% (pourcentage en poids par volume P/V)

a2 - composé (I), à raison de 1 à 20%, de préférence 5 à 15% (pourcentage en poids par volume (PV)).

A titre d'exemple les compositions selon l'invention comprennent les concentrations suivantes (P/V) de composés (A) et (B) dans un milieu liquide comprenant un représentant de chacun des composants b, c, d. Le volume total est de 1 ml.

Exemple 1

fipronil 10%
pyriproxyphène 5%

Exemple 2

fipronil 5%
pyriproxyphène 5%

Exemple 3

fipronil 5%
pyriproxyphène 20%

Exemple 4

fipronil 10%
méthoprène 30%

Exemple 5

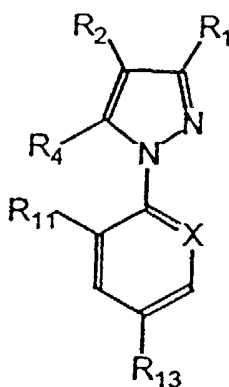
fipronil 10%
1-(2,6-difluorobenzoyl)-3-(2-fluoro-4-trifluorométhyl)phénylurée 5%.

Des chats sont infestés avec 100 puces chacun, puis réinfestés tous les 10 jours. Simultanément à la première manifestation ils reçoivent une application cutanée locale, à raison de 0,1 ml/kg de la composition selon l'exemple 1. Deux mois après le traitement et dix jours après la dernière infestation, aucune puce n'est détectée et les œufs collectés se sont révélés non viables.

Les chiens traités selon le même protocole par des compositions selon les exemples 1 et 2 montrent la même efficacité de traitement deux mois après l'application de la composition.

Revendications

1. Composition pour la protection de longue durée contre les puces des petits mammifères, et notamment les chiens et les chats, caractérisée en ce qu'elle comporte, d'une part, au moins un composé (A) appartenant à la formule (I),



(I)

dans laquelle:

R₁ est CN ou méthyle ou un atome d'halogène;

R₂ est S(O)_nR₃ ou 4,5-dicyanoimidazol 2-yl ou haloalkyle;

R₃ est alkyle ou haloalkyle;

R₄ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène; ou un radical NR₅R₆, S(O)_mR₇, C(O)R₇ ou C(O)O-R₇, alkyle, haloalkyle ou OR₈ ou un radical -N=C(R₉)(R₁₀);

R₅ et R₆ représentent indépendamment l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle, haloalkyle, C(O)alkyle,

alcoxycarbonyl, $S(O)_qCF_3$; ou R_5 et R_6 peuvent former ensemble un radical alkylène divalent qui peut être interrompu par un ou deux hétéroatomes divalents, tels que l'oxygène ou le soufre;

R_7 représente un radical alkyle ou haloalkyle;

R_8 représente un radical alkyle, haloalkyle ou un atome d'hydrogène;

5 R_9 représente un radical alkyle ou un atome d'hydrogène;

R_{10} représente un groupe phényle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes tels que OH, -O-alkyle, -S-alkyle, cyano, ou alkyle;

R_{11} et R_{12} représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou éventuellement CN ou NO_2 ;

10 R_{13} représente un atome d'halogène ou un groupe haloalkyle, haloalkoxy, $S(O)_qCF_3$ ou SF_5 ;

m, n, q, r représentent, indépendamment l'un de l'autre, un nombre entier égal à 0, 1 ou 2;

X représente un atome d'azote trivalent ou un radical C- R_{12} , les trois autres valences de l'atome de carbone faisant partie du cycle aromatique;

sous réserve que, lorsque R_1 est méthyle, soit R_3 est haloalkyle, R_4 est NH_2 , R_{11} est Cl, R_{13} est CF_3 , et

15 X est N; soit R_2 est 4,5-dicyanoimidazol 2-yl, R_4 est Cl, R_{11} est Cl, R_{13} est CF_3 , et X est =C-Cl, et d'autre part, au moins un composé ovicide (B), de type IGR régulateur de croissance d'insectes, dans un véhicule fluide acceptable pour l'animal et convenable pour une application cutanée locale.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est tel que:

20 R_1 est CN ou méthyle;

R_2 est $S(O)_nR_3$;

R_3 est alkyle ou haloalkyle;

R_4 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène; ou un radical NR_5R_6 , $S(O)_mR_7$, $C(O)R_7$, alkyle, haloalkyle ou OR_8 ou un radical $-N=C(R_9)$ (R_{10});

25 R_5 et R_6 représentent indépendamment l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle, haloalkyle, $C(O)$ alkyle, $S(O)_qCF_3$; ou R_5 et R_6 peuvent former ensemble un radical alkylène divalent qui peut être interrompu par un ou deux hétéroatomes divalents tels que l'oxygène ou le soufre;

R_7 représente un radical alkyle ou haloalkyle;

R_8 représente un radical alkyle, haloalkyle ou un atome d'hydrogène,

30 R_9 représente un radical alkyle ou un atome d'hydrogène;

R_{10} représente un groupe phényle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs atome d'halogène ou groupes tels que OH, -O-alkyle, -S-alkyle, cyano, ou alkyle;

R_{11} et R_{12} représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène;

R_{13} représente un atome d'halogène ou un groupe haloalkyle, haloalkoxy, $S(O)_qCF_3$ ou SF_5 ;

35 m, n, q, r représentent, indépendamment l'un de l'autre, un nombre entier égal à 0, 1 ou 2;

X représente un atome d'azote trivalent ou un radical C- R_{12} , les trois autres valences de l'atome de carbone faisant partie du cycle aromatique sous réserve que, lorsque R_1 est méthyle, alors R_3 est haloalkyle, R_4 est NH_2 , R_{11} est Cl, R_{13} est CF_3 , et X est N.

40 3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est tel que R_1 est CN.

4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est tel que R_{13} est haloalkyle, de préférence CF_3 .

5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est tel que R_2 est $S(O)_nR_3$, préférentiellement avec $n = 1$, R_3 étant de préférence CF_3 ou alkyle, notamment méthyle ou éthyle, ou $n = 0$, R_3 étant de préférence CF_3 .

45 6. Composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est tel que X est C- R_{12} avec R_{12} étant un atome d'halogène.

7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est tel que R_1 est CN, R_3 est haloalkyle, R_4 est NH_2 , R_{11} et R_{12} sont indépendamment l'un de l'autre un atome d'halogène, et/ou R_{13} est haloalkyle.

50 8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans laquelle le composé de formule (I) est le:

1-[2,6-Cl₂4-CF₃phényle]3-CN 4-[SO-CF₃]5-NH₂ pyrazole.

9. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans laquelle le composé de formule (I) est l'un des composés suivants:

1:1-[2,6-Cl₂4-CF₃phényle]3-CN4-[S-CF₃]5-NH₂ pyrazole

2:1-[2,6-Cl₂4-CF₃phényle]3-CN4-[SO-C₂H₅]5-NH₂ pyrazole

10. Composition selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que le composé (B) est un composé mimant les hormones juvéniles, notamment:

60 azadirachtin

diofenolan

fenoxycarb

hydroprene

kinoprene

65 methoprene

pyriproxifène
tetrahydroazadirachtine
et le 4-chloro-2-(2-chloro-2-méthylpropyl-5-(6-iodo-3-pyridylméthoxy)pyridazine-3(2H)-one.

- 5 11. Composition selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que le composé (B) est un composé inhibiteur de la synthèse de la chitine, notamment:

chlorfluazuron
cyromazine
diflubenzuron
fluazuron
flucycloxuron
flufenoxuron
hexaflumuron
lufenuron

- 15 tebufenozide
teflubenzuron
triflumuron

le 1-(2,6-difluorobenzoyl)-3-(2-fluoro-4-(trifluorométhyl)phénylurée, le 1-(2,6-difluorobenzoyl)-3-(2-fluoro-4-(1,1,2,2-tétrafluoroéthoxy)phénylurée, le 1-(2,6-difluorobenzoyl)-3-(2-fluoro-4-trifluorométhyl)phénylurée.

- 20 12. Composition selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que le composé (B) est un composé inhibiteur de la synthèse de la chitine, notamment:

chlorfluazuron
cyromazine
diflubenzuron
fluazuron
flucycloxuron
flufenoxuron
hexaflumuron
tebufenozide

- 30 triflumuron

le 1-(2,6-difluorobenzoyl)-3-(2-fluoro-4-(trifluorométhyl)phénylurée, le 1-(2,6-difluorobenzoyl)-3-(2-fluoro-4-(1,1,2,2-tétrafluoroéthoxy)phénylurée, le 1-(2,6-difluorobenzoyl)-3-(2-fluoro-4-trifluorométhyl)phénylurée.

- 35 13. Composition selon l'une des revendications 10 à 12, caractérisée en ce que le composé de type IGR est choisi parmi les méthoprène, pyriproxifène, hydroprène, lufenuron, cyromazine, et le 1-(2,6-difluorobenzoyl)-3-(2-fluoro-4-(trifluorométhyl)phénylurée.

14. Composition selon la revendication 13, caractérisée en ce que le composé de type IGR est le pyriproxifène.

15. Composition selon la revendication 13, caractérisée en ce que le composé de type IGR est un méthoprène.

- 40 16. Composition selon l'une des revendications 1 à 15 caractérisée en ce que les proportions, en poids, de composés (A) de formule (I) et de composés de type (B) sont comprises entre 80/20 et 20/80.

17. Composition selon l'une des revendications 1 à 16 caractérisée en ce que le véhicule fluide et la concentration des composés (A) et (B) sont adaptés à une application par dépôt cutané ponctuel de type «spot on».

- 45 18. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisée en ce que le véhicule fluide et la concentration des composés (A) et (B) sont adaptés à une application par dépôt cutané local de type «pour on».

19. Composition selon la revendication 17 caractérisée en ce que le véhicule fluide et la concentration des composés (A) et (B) sont adaptés à une application localisée sur une zone de surface inférieure à 10 cm², notamment comprise entre 5 et 10 cm², en particulier en deux points et de préférence localisée entre les épaules de l'animal.

20. Composition selon l'une des revendications 1 à 19 caractérisée en ce qu'elle permet l'administration de 0,1 à 40 mg/kg composé (A) et de 0,1 à 40 mg/kg de composé (B)

- 55 21. Composition selon la revendication 20, caractérisée en ce qu'elle permet l'administration de 1 à 20 mg/kg, notamment de 2 à 10 mg/kg de composé (A) et de 1 à 30 mg/kg, notamment 2 à 20 mg/kg de composé (B).

22. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 21, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un inhibiteur de cristallisation (b), notamment présent à raison de 1 à 20% (P/V), de préférence de 5 à 15%.

- 60 23. Composition selon la revendication 22, caractérisée en ce que l'inhibiteur de cristallisation (b) est choisi parmi:

– la polyvinylpyrrolidone, les alcools polyvinyliques, les copolymères d'acétate de vinyle et de vinylpyrrolidone, les polyéthylèneglycols, l'alcool benzylique, le mannitol, le glycérol, le sorbitol, les esters de sorbitane polyoxyéthylénés; la lécithine, la carboxyméthylcellulose sodique, les dérivés acryliques tels que méthacrylates et autres,

65

- les tensioactifs anioniques tels que les stéarates alcalins, notamment de sodium, de potassium ou d'ammonium; le stéarate de calcium; le stéarate de triéthanolamine; l'abiétate de sodium; les sulfates d'alkyle, notamment le laurylsulfate de sodium et le cétylsulfate de sodium; le dodécylbenzènesulfonate de sodium, le dioctylsulfosuccinate de sodium; les acides gras, notamment ceux dérivés de l'huile de coprah,
- 5 - les tensioactifs cationiques tels que les sels d'ammonium quaternaires hydrosolubles de formule $N^+R'R''R'''Y^-$ dans laquelle les radicaux R sont des radicaux hydrocarbonés, éventuellement hydroxylés, et Y^- est un anion d'un d'acide fort tel que les anions halogénure, sulfate et sulfonates; le bromure de cétyltriméthylammonium fait partie des tensioactifs cationiques utilisables,
- 10 - les sels d'aminé de formule $N^+R'R''R'''$ dans laquelle les radicaux R sont des radicaux hydrocarbonés, éventuellement hydroxylés; le chlorhydrate d'octadécylamine fait partie des tensioactifs cationiques utilisables,
- les tensioactifs non ioniques tels que les esters de sorbitane, éventuellement polyoxyéthylénés, en particulier Polysorbate 80, les éthers d'alkyle polyoxyéthylénés; le stéarate de polyéthylèneglycol, les dérivés polyoxyéthylénés de l'huile de ricin, les esters de polyglycérol, les alcools gras polyoxyéthylénés, les acides gras polyoxyéthylénés, les copolymères d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène,
- 15 - les tensioactifs amphotères tels que les composés lauryle substitués de la betaine, ou de préférence un mélange d'au moins deux d'entre eux.
- 24. Composition selon l'une quelconque des revendications 22 et 23, caractérisée en ce qu'elle comprend un couple inhibiteur de cristallisation formé par la combinaison d'un agent filmogène de type polymérique et un agent tensio-actif, notamment en quantités proches ou identiques dans la limite des quantités totales d'inhibiteur de cristallisation.
- 25. Composition selon la revendication 24, caractérisée en ce que l'agent filmogène est choisi parmi:
 - les différents grades de polyvinylpyrrolidone,
 - 25 - les alcools polyvinyliques et
 - les copolymères d'acétate de vinyle et de vinylpyrrolidone, et en ce que l'agent tensio-actif est choisi parmi les tensioactifs non-ioniques, de préférence les esters de sorbitane polyoxyéthylénés, en particulier les différents grades de Polysorbate.
- 26. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 25, caractérisée en ce qu'elle comprend un solvant organique (c) ayant une constante diélectrique comprise entre 10 et 35, de préférence 20 et 30, dont la teneur dans la composition globale représente de préférence le complément à 100% de la composition.
- 30 27. Composition selon la revendication 26; caractérisée en ce que le solvant organique (c) est choisi parmi l'acétone, l'acétonitrile, l'alcool benzylique, le butyldiglycol, le diméthylacétamide, le diméthylformamide, l'éther n-butylique du dipropylèneglycol, l'éthanol, l'isopropanol, le méthanol, l'éthylèneglycol monothyléther, l'éthylèneglycol monométhyléther, le monométhylacétamide, le monométhyléther de dipropylène glycol, les polyoxyéthylèneglycols liquides, le propylèneglycol, la 2-pyrrolidone, notamment la N-méthyl pyrrolidone, le monoéthyléther de diéthylèneglycol, l'éthylèneglycol, le diéthylphthalate, ou un mélange d'au moins deux d'entre eux.
- 40 28. Composition selon l'une quelconque des revendications 26 et 27, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un cosolvant organique (d) ayant un point d'ébullition inférieur à 100°C, de préférence inférieur à 80°C et ayant une constante diélectrique comprise entre 10 et 40, de préférence entre 20 et 30, miscible à l'eau et/ou au solvant (c), celui-ci étant présent notamment selon un ratio poids/poids (P/P) cosolvant (d)/solvant (c) compris entre 1/15 et 1/2.
- 45 29. Composition selon la revendication 28, caractérisée en ce que le cosolvant (d) est choisi parmi l'éthanol absolu, l'isopropanol et le méthanol.
- 30. Composition selon l'une des revendications 1 à 29, caractérisée en ce qu'elle est réalisée sous forme d'ensemble réunissant, séparément, dans un même emballage, au moins un récipient contenant un composé (A) et au moins un récipient de composé (B), et une notice spécifiant que les récipients
- 50 sont à utiliser en alternance avec un intervalle, notamment d'un mois.
- 31. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 30 caractérisée en ce qu'elle procure une protection pendant 2 à 3 mois.
- 32. Composition selon l'une quelconque des revendications 17 à 19 et 22 à 31, caractérisée en ce qu'elle comprend 5 à 10% de 1-[2,6-Cl₂ 4-CF₃phényl]3-CN 4-[SO-CF₃]5-NH₂ pyrazole et 5 à 20% de pyriproxifène.
- 55 33. Composition selon l'une des revendications 17 à 19 ou 22 à 31 caractérisée en ce qu'elle comprend 10% de 1-[2,6-Cl₂ 4-CF₃ phényl]3-CN 4-[SO-CF₃]5-NH₂ pyrazole et 30% de méthoprène.
- 34. Utilisation d'une part, d'au moins un composé (A) appartenant à la formule (I), comme définie dans la revendication 1
- 60 et d'autre part, d'au moins un composé ovicide (B) tel que défini dans la revendication 1 pour la préparation d'une composition destinée à une application cutanée locale, pour la protection de longue durée contre les puces des petits mammifères, et notamment les chiens et les chats.
- 35. Utilisation selon la revendication 34 pour la préparation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 31.
- 65 36. Utilisation d'au moins un composé (A) appartenant à la formule (I) telle que définie dans la reven-

dication 1, et d'au moins un composé ovicide (B) tel que défini dans la revendication 1, pour la préparation d'une composition pour la lutte contre les ectoparasites, notamment les tiques.

37. Ensemble comprenant séparément une composition contenant un composé (A) appartenant à la formule (I) telle que définie dans la revendication 1, et une composition contenant un composé ovicide (B) tel que défini dans la revendication 1, chacune des compositions comportant un véhicule permettant son application cutanée.

38. Composition selon la revendication 37, dans laquelle l'inhibiteur de cristallisation est un inhibiteur défini dans l'une quelconque des revendications 23 à 25.

39. Composition selon l'une des revendications 37 et 38 dans laquelle le solvant organique est un solvant défini dans l'une quelconque des revendications 26 et 27.

40. Composition selon l'une quelconque des revendications 37 à 39 dans laquelle le co-solvant organique est un co-solvant défini dans l'une quelconque des revendications 28 et 29.