



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101997900609992
Data Deposito	09/07/1997
Data Pubblicazione	09/01/1999

Priorità	96 08703
Nazione Priorità	FR
Data Deposito Priorità	

Priorità	97 03025
Nazione Priorità	FR
Data Deposito Priorità	

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	01	N		

Titolo

COMPOSIZIONE PER L'ELIMINAZIONE DI PARASSITI, ED IN PARTICOLARE DI ECTOPARASSITI DI VERTEBRATI, IN PARTICOLARE DI MAMMIFERI
--

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo:

"Procedimento di eliminazione di parassiti, ed in particolare di ectoparassiti di vertebrati, in particolare di mammiferi e composizioni per la messa in opera di questo procedimento",

di: RHONE MERIEUX, nazionalità francese, 17 rue Bourgelat, 69002 Lyon (Francia).

Inventori designati: Jeannin, Philippe; Teichner, Marc; Timmons, Philip Reid; Kukorowski, Kenneth Anthony; Julia, Bruno; Vienot, Jean-Yves; Wu, Tai-Teh.

Depositata il: 9 luglio 1997

* * * * *

TO 97A 000607

DESCRIZIONE

La presente invenzione si riferisce a procedimenti per l'eliminazione dei parassiti dai vertebrati e specialmente degli ectoparassiti. In funzione delle coppie ospite-parassita, un procedimento secondo l'invenzione può rivestire un aspetto terapeutico, quando è destinato a prevenire o trattare parassiti patogeni per la loro natura o per i loro effetti indotti, oppure un procedimento può essere privo di qualsiasi finalità terapeutica quando il trattamento consiste in una lotta contro i parassiti che comportano per i loro ospiti effetti non patologici, come manifestazioni di fastidio o un aspetto antiestetico.

FC/ft

ACOBACCI & PERANI S.p.A.

L'invenzione si riferisce pure a composizioni che permettono la realizzazione del procedimento.

Per parassiti, secondo la presene invenzione, non si intendono soltanto i parassiti veri ma anche gli insetti ed altre forme analoghe che possono infestare gli ospiti occasionali o permanenti o nuocere loro in altro modo. I parassiti oggetto dell'invenzione raggruppano principalmente gli artropodi ed in particolare insetti ed aracnidi, ivi compresi gli acari.

Più precisamente l'invenzione si riferisce in particolare all'eliminazione delle pulci, in specie *Ctenocephalides* spp, specialmente *felis*, delle zecche, in particolare *Rhipicephalus* spp, in specie *sanguineus* e *Boophilus* spp, in specie *microplus*, delle miasi, della scabbia, specialmente *Scarcoptes* spp, specialmente *cabiei* e dei pidocchi, specialmente *Damalina* spp e *Linognathus* spp dagli animali domestici (in particolare cani e gatti), i bovini, caprini, ovis e suidi.

Si conosce già il modo di proteggere i vertebrati contro diversi parassiti, e specialmente contro gli artropodi, con derivati di 1-fenil-3-ciano-pirazoli, come descritto nelle domande di Brevetto WO 87/03781, 93/06089, 94/21606 e nella domanda di

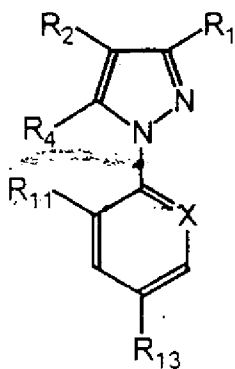
Brevetto europeo EP-A-0 295 117. Un certo numero di procedimenti che permettono un'applicazione esterna di composizioni contenenti tali composti è stato elencato in queste domande, allo scopo di lottare contro gli ectoparassiti. Queste domande indicano inoltre, in modo generale, i metodi di somministrazione orale o parenterale, senza indicazione delle coppie ospite/parassita specifiche che ne potrebbero usufruire.

La presente invenzione si propone di fornire nuovi procedimenti, di lotta contro i parassiti che permettono di eliminare numerosi ectoparassiti dei vertebrati, specialmente dei mammiferi.

Uno scopo particolarmente notevole dell'invenzione consiste nel fornire dei procedimenti i quali, con una unica somministrazione, permettono di eliminare gli ectoparassiti in modo estremamente efficace e per un lungo periodo.

L'invenzione ha per scopo procedimenti per l'eliminazione di parassiti di vertebrati, e specialmente, ma non necessariamente in modo esclusivo, degli ectoparassiti di vertebrati, e, singolarmente, di mammiferi e specialmente gli artropodi, principalmente gli insetti e gli aracnidi, caratterizzato dal fatto che si somministra all'animale, per una via di

somministrazione che permette un buon assorbimento e una distribuzione sistemica, una quantità efficace come parassitocida di un composto di formula (I)



(I)

nella quale:

R₁ è un atomo di alogeno, CN o metile;

R₂ è S(O)_nR₃ oppure un aloalchile;

R₃ è alchile o aloalchile;

R₄ rappresenta un atomo di idrogeno o di alogeno, oppure un radicale NR₅R₆, S(O)_mR₇, C(O)R₇ o C(O)OR₇, alchile, aloalchile o OR₈ oppure un radicale N=C(R₉)(R₁₀);

R₅ e R₆ rappresentano indipendentemente un atomo di idrogeno oppure un radicale alchilico, aloalchilico, alcossicarbonilico, C(O)alchilico, S(O)_rCF₃; oppure R₅ e R₆ possono formare insieme un radicale alchilene bivalente che può essere interrotto da uno o due eteroatomi bivalenti, come ossigeno o zolfo;

R₇ rappresenta un radicale alchile o aloalchile;

R₈ rappresenta un radicale alchile, aloalchile o un atomo di idrogeno;

R₉ rappresenta un radicale alchile o un atomo di idrogeno;

R₁₀ rappresenta un gruppo fenile o eteroarile eventualmente sostituito da uno o più atomi di alogeno o gruppi quali OH, -O-alchile, -S-alchile; ciano o alchile;

R₁₁ e R₁₂ rappresentano, indipendentemente l'uno dall'altro, un atomo di idrogeno o di alogeno ed eventualmente CN o NO₂, ma H o alogeno sono preferiti;

R₁₃ rappresenta un atomo di alogeno oppure un gruppo aloalchile, aloalcoossile, S(O)_qCF₃ o SF₅;

m, n, q, r rappresentano, indipendentemente l'uno dall'altro, un numero intero uguale a 0, 1 oppure 2;

X rappresenta un atomo di azoto trivalente oppure un radicale C-R₁₂, le tre altre valenze dell'atomo di carbonio facendo parte di un cicloaromatico;

purché, quando R₁ è metile, R₃ sia aloalchile, R₄ sia NH₂, R₁₁ sia Cl, R₁₃ sia CF₃ e X sia N.

I radicali alchilici della definizione della formula (I) comprendono generalmente da 1 a 6 atomi di carbonio. L'anello formato dal radicale alchileni-

co bivalente rappresentato da R_5 e R_6 , come pure l'atomo di azoto al quale R_5 e R_6 sono collegati, è generalmente un anello a 5, 6 o 7 atomi.

R_5 e R_6 possono in particolare rappresentare, indipendentemente, l'atomo di idrogeno oppure un radicale alchile, aloalchile, $C(O)$ alchile, $S(O)_rCF_3$; oppure R_5 e R_6 possono formare insieme un radicale alchilenico bivalente che può essere interrotto da uno o due eteroatomi bivalenti, come atomi di ossigeno o di zolfo.

Una categoria preferita di composti di formula (I) comprende i composti in cui R_1 è CN, e/oppure R_3 è aloalchile, e/oppure R_4 è NH_2 , e/oppure R_{11} e R_{12} sono indipendentemente, l'uno dall'altro, un atomo di alogeno, e/oppure R_{13} è aloalchile, preferibilmente CF_3 .

Si preferiscono pure i composti nei quali R_2 è $S(O)_nR_3$, preferibilmente con $n = 1$, R_3 essendo di preferenza CF_3 oppure alchile, per esempio metile o etile, oppure $n = 0$, con R_3 che è di preferenza CF_3 .

Un composto di formula (I) del tutto preferito nell'invenzione è il

1-[2,6-Cl₂4-CF₃fenil]3-CN4-[SO-CF₃]5-NH₂pirazolo,
denominato nel seguito composto A e la cui denominazione comune è fipronil.

Un altro composto vantaggioso, particolarmente per la somministrazione orale è il 1-[2,6-Cl₂4-CF₃fenil]3-CN4-[S-CF₃]5-NH1 pirazolo. Un altro composto vantaggioso è per esempio il 1-[2,6-Cl₂4-CF₃fenil]3-CN4-[S-C₃H₅]5-NH1pirazolo.

La preparazione dei composti di formula (I) si può fare secondo l'uno o l'altro dei procedimenti descritti nelle domande di Brevetto WO 87/3781, 93/6089, 94/21606 o nella domanda europea 295117, o con qualsiasi altro procedimento noto all'esperto di sintesi chimiche. Per la realizzazione chimica dei prodotti dell'invenzione, si considera che il tecnico abbia a sua disposizione, tra l'altro, tutto il contenuto dei "Chemical Abstracts" e dei documenti che vi sono citati.

Per quantità efficace come parassitocida si intende una quantità tale da raggiungere concentrazioni nel sangue e/oppure nei tessuti che siano tossiche per ingestione per gli artropodi parassiti, specialmente quelli che pungono, succhiano o mordono.

In un perfezionamento dell'invenzione, si può somministrare nello stesso tempo o contemporaneamente, e di preferenza sotto forma di una sola preparazione, uno o più altri parassitocidi pertinenti. Di preferenza, tale altro parassitocida sarà un parassi-

ticida endectocida, del tipo lattone macrociclico.

Di preferenza questo parassiticida associato viene scelto nel gruppo formato da avermectine, ivermectina, abamectina, doramectina, moxidectina, le milbemicine ed i derivati di questi composti.

Secondo un modo preferito di applicare l'invenzione, la somministrazione della dose efficace all'animale viene effettuata in una sola volta o in un numero molto piccolo di volte per una durata di attività di almeno un mese e che può essere vantaggiosamente di due o tre o anche di sei mesi. In altri casi un procedimento di lotta permanente in un mezzo nel quale l'animale subisce una forte pressione parassitaria, è caratterizzato da una somministrazione sistemica ad una frequenza molto al di sotto di una somministrazione quotidiana come, per esempio, una somministrazione mensile, o anche inferiore ad una frequenza mensile, per esempio trimestrale o semestrale.

È per altro particolarmente notevole e sorprendente la possibilità di agire efficacemente e per durate così lunghe contro ectoparassiti che vivono nei tegumenti o nella pelliccia dell'animale mediante somministrazione di dosi relativamente basse e non tossiche per somministrazione sistemica, e questo

senza richiedere l'utilizzazioni di mezzi di spandimento controllato e persistente. La spiegazione di questo fenomeno non è, al momento, perfettamente nota, ma sembra legata alla combinazione di una permanenza molto lunga del composto con una eccezionale tossicità per ingestione da parte dei parassiti.

La dose efficace somministrata nel procedimento secondo l'invenzione è di preferenza compresa tra 0,001, preferibilmente tra 0,01 e 100 mg ed in modo particolarmente preferito tra 1 e 50 mg/kg di peso corporeo dell'animale, le dosi più elevate essendo previste per una liberazione molto prolungata dal corpo dell'animale.

Di preferenza, per la maggior parte delle specie ospiti, la dose e la composizione vengono scelte in modo da mantenere un tasso di composto di formula (I) nel siero superiore o uguale a 1 ng/ml, per esempio da 1 a 50 ng/ml.

I procedimenti secondo l'invenzione sono particolarmente efficaci nella lotta contro le pulci e le zecche dei piccoli animali da compagnia, specialmente i cani. Si preferirà un tasso nel siero da 20 a 30 ng/ml contro le pulci e da 30 a 50 ng/ml contro le zecche.

I procedimenti sono pure particolarmente effica-

ci contro le zecche, le mosche e le larve che si trovano come parassiti sui grandi animali e specialmente i bovini, caprini e ovini.

I procedimenti si sono rivelati pure particolarmente efficaci nel trattamento della scabbia suina.

La somministrazione della dose può venire fatta specialmente per via orale, parenterale o con una formulazione topica ad effetto transcutaneo.

L'invenzione ha particolarmente per scopo procedimenti terapeutici secondo l'invenzione, destinati a trattare o prevenire parassitosi aventi conseguenze patogene.

Tali procedimenti si caratterizzano, per esempio, per la loro applicazione all'eliminazione di larve di mosche, specialmente da bovini, equini, caprini o ovini, nelle regioni in cui esiste una pressione significativa di tali larve, oppure nell'eliminazione delle zecche, specialmente dai bovini o eventualmente dai cani, nelle regioni in cui la pressione delle zecche è di natura tale da comportare conseguenze patogene in una scala significativa.

L'invenzione ha pure per scopo procedimenti a finalità non terapeutica, specialmente di pulizia del pelame degli animali, e specialmente dei cani e degli animali da compagnia, che si trovano così sbarazzati

dai parassiti e specialmente dalle pulci, come pure dai loro residui e deiezioni. L'animale trattato presenta un pelo gradevole alla vista ed al tatto.

Altri procedimenti non terapeutici secondo l'invenzione si applicano, per esempio, alla lotta contro le mosche nocive, presso gli animali da compagnia o da allevamento, specialmente allevati in modo concentrato o in greggi.

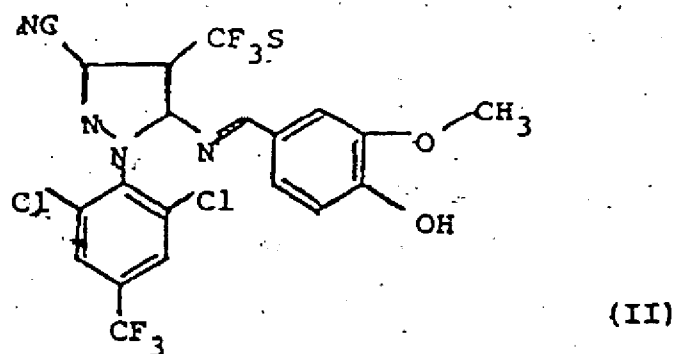
L'invenzione ha pure per scopo composizioni per applicare procedimenti aventi finalità terapeutica secondo l'invenzione.

Essa ha pure per scopo delle composizioni per la realizzazione di procedimenti non terapeutici, in particolare di pulizia del pelame secondo l'invenzione.

Le composizioni secondo l'invenzione sono, di preferenza, previste per una somministrazione in dose unica o ripetuta per un piccolo numero di volte e comprendono, di preferenza, una dose di composto di formula (I) compresa tra 0,01 e 100 mg e preferibilmente tra 1 e 50 mg/kg di peso corporeo dell'animale.

Le composizioni sono efficaci in un campo di dosi molto vasto, il che permette di prevedere le stesse dosi per piccoli animali aventi taglie relativamente differenti.

Per una somministrazione per via orale la composizione può eventualmente venire preparata in modo estemporaneo, per esempio per semplice miscelazione di una preparazione in polvere, o preferibilmente in soluzione, di un composto di formula (I), con il mangime dell'animale, e specialmente con alimenti preparati per cani o gatti. Sarà preferibile utilizzare il derivato di formula II.



La composizione può essere pure prevista in qualsiasi altra forma opportuna per una somministrazione orale come, per esempio, soluzioni o sospensioni bevibili, emulsioni, microemulsioni, creme, pastiglie, compresse, capsule o altre.

Si preferisce che l'eccipiente che fa parte della composizione per somministrazione orale permetta uno spandimento nell'intestino e si preferisce in particolare impiegare capsule gastro-protette o compresse gastroresistenti.

Per i grandi animali si preferiscono le formula-

zioni sotto forma di polveri, formulazioni resistenti al rumine, boli o dispositivi intraruminali.

Per una somministrazione per via parenterale, di preferenza sottocutanea o intramuscolare, il composto di formula (I) può essere contenuto in un eccipiente liquido biologicamente adatto per l'iniezione, sotto forma di soluzione, sospensione, emulsione o microemulsione.

Anche la composizione parenterale può venire realizzata sotto forma particolare, in specie nanoparticelle e nanocapsule, microparticelle, microcapsule, liposomi oppure sotto forma di impianto.

La composizione secondo l'invenzione può essere presentata in forma di una dose unica e senza mezzi di diffusione controllata. In questo caso la dose è di preferenza compresa tra 1 e 20 mg/kg di peso corporeo, il che permette un'attività persistente da varie settimane a vari mesi, il che è notevole.

Il composto di formula (I) può essere pure contenuto in un prodotto che assicura una diffusione controllata. Per esempio, il composto secondo l'invenzione può essere contenuto in microsfele, granuli o impianti che permettono una distribuzione per diffusione e/oppure per erosione.

Quindi, una composizione diffondibile con una

dose compresa tra 1 e 50 mg, di preferenza da 10 a 30 mg, per esempio 20 mg/kg di peso corporeo, permette un'attività che dura vari mesi, anche un anno.

Tali formulazioni a diffusione controllata sono particolarmente adatte per una somministrazione per via parenterale, per esempio per iniezione. Esse sono particolarmente adatte al caso di gatti o altri animali a metabolizzazione rapida.

Per le formulazioni a passaggio transcutaneo la composizione può comprendere le forme particolari o liposomiali precedentemente citate, di preferenza associate ad un promotore di assorbimento.

Secondo un perfezionamento dell'invenzione, la composizione secondo l'invenzione può pure comprendere almeno un altro parassitocida pertinente. Di preferenza, questo parassitocida sarà un parassitocida endectocida del tipo lattone macrociclico.

Di preferenza questo pesticida viene scelto nel gruppo formato da avermectine, ivermectina, abamectina, doramectina, moxidectina, le milbemicine ed i derivati di questi composti.

La quantità efficace dell'endectocida, in una dose, è di preferenza compresa tra 0,1 mg, preferibilmente 1 mg, ed 1 mg e, in modo particolarmente preferito, da 1 a 200 mg/kg di peso dell'animale.

Le proporzioni in peso tra parassitocida di formula (I) ed il parassitocida associato sono di preferenza comprese tra 5/1 e 20.000/1.

Può essere particolarmente vantaggioso che il parassitocida di formula (I) ed il parassitocida endectocida associato siano contenuti in una preparazione a rilascio prolungato controllato come, per esempio, microsfeere, granuli o impianti. Questo può essere ottenuto, di preferenza, con una miscela in un veicolo adatto, come acqua, olio oppure un trigliceride a catena media, di una preparazione a rilascio controllato di un prodotto come il fipronil e di una preparazione a rilascio controllato di endectocida, di preferenza ivermectina.

In tali preparazioni a rilascio controllato, le formulazioni vengono definite, di preferenza, in modo da liberare tra 5 e 100 mg, per esempio 45 mg/kg/giorno di composto di formula (I), per esempio il fipronil e da 0,01 a 15 mg, per esempio 0,5 mg/kg/giorno, di endectocida, specialmente ivermectina.

Nel caso di preparazioni a rilascio controllato, una dose per un trattamento di lunga durata per un animale comprenderà, di preferenza, tra 1 e 20 mg/kg di fipronil o altro prodotto di formula (I) e tra

2 mg e 3 mg/kg di endectocida, specialmente ivermectina.

L'invenzione ha pure per scopo l'utilizzazione del composto precitato corrispondente alla formula (I) per la preparazione di composizioni che possono venire impiegate nei procedimenti secondo l'invenzione. Tra i composti che si preferisce utilizzare a questo scopo si trova il 1-[2,6-Cl₂4-CF₃fenil]3-CN4-[SO-CF₃]5-NH₂pirazolo(fipronil).

Altri vantaggi e caratteristiche dell'invenzione appariranno dalla lettura della descrizione seguente, fatta a titolo di esempio non limitativo.

Esempio 1

16 maiali, con un peso medio di 21 kg, infestati naturalmente da scabbia sarcotica (*Sarcoptes scabiei* varietà suis) sono stati suddivisi a caso in 4 gruppi di 4 maiali ciascuno (1 gruppo testimone non trattato, 3 gruppi di trattamento).

Il trattamento a base di fipronil è stato miscelato con l'alimento e somministrato una sola volta al giorno 0, in dosi di 1,5, 6,25 e 25 mg/kg nei 3 gruppi di trattamento.

Tutti i maiali erano fortemente infestati dall'agente della scabbia sarcotica (trattamento fino a comparsa del sangue e successivo esame microscopico),

e mostravano segni clinici visibili di questa infestazione, tipo arrossamento della pelle, prurito e papule.

Gli esami clinici e parassitologici effettuati ogni settimana dopo il trattamento per 1 mese hanno rivelato una efficacia del 100% nei gruppi trattati, mentre la scabbia sarcotica persiste negli animali non trattati.

Esempio 2

20 cani di razze diverse sono stati suddivisi a caso in 4 gruppi di 5 animali ciascuno. Un primo gruppo è servito come testimone non trattato. Nei 3 altri gruppi ciascun cane è stato trattato una sola volta, al giorno 0, per via orale con fipronil sotto forma di capsule, in dosi rispettivamente di 1, 10 e 20 mg/kg per ciascun gruppo.

Questi animali sono stati infestati sperimentalmente con 100 pulci (*Ctenocephalidess felis*) e 50 zecche (*Rhipicephalus sanguineus*) al giorno 1, al giorno 7 e ad un ritmo settimanale fino a 42 giorni dopo il trattamento.

Il conteggio delle pulci e zecche viene effettuato 2 giorni dopo ciascuna infestazione sperimentale per valutare l'attività insetticida nei gruppi trattati.

È stata chiaramente evidenziata una risposta dose-durata di attività, cioè:

alla dose di 1 mg/kg, è stato ottenuto il controllo del 100% delle pulci per 2 settimane e del 100% delle zecche per 1 settimana.

Alla dose di 10 mg/kg, è stato ottenuto il controllo del 100% delle pulci per 3 settimane e del 100% delle zecche per 1 settimana.

Alla dose di 20 mg/kg è stato ottenuto il controllo del 100% delle pulci per 5 settimane e del 100% delle zecche per 2 settimane.

Oltre alla risposta dose-effetto evidenziata, questo metodo ha permesso di rivelare che l'attività sistemica del fipronil per via orale è superiore, come durata, contro la pulce rispetto all'attività contro la zecca.

Esempio 3

Si tratta un gruppo di 3 cani del peso di 10 kg con una soluzione di fipronil al 3,3% p/v in una miscela di solventi organici ed olio vegetale, per via sottocutanea, in dose di 0,3 ml/kg.

Sono state ottenute concentrazioni minime nel plasma efficaci per una durata di almeno 3 mesi (pulci e zecche).

Esempio 4

Si trattano 4 gruppi di 3 cani del peso di 10 kg con microsfere polimeriche di acido polilattico, oppure polilattico-glicolico, che permette una diffusione controllata del fipronil. Il polimero che racchiude il fipronil può essere particolarmente PLA 100 D.L. con peso molecolare di 100.000, PLA 100 D.L. con peso 26.000, PLGA 75/25 con peso 19.000, oppure PLGA 75/25 con peso 120.000 circa, al 15% p/v in acqua oppure in olio vegetale o in un trigliceride a catena media (cioè il 3,3% p/v in fipronil) per via sottocutanea, in dose di 0,3 ml/kg.

La dose di fipronil somministrata è quindi di circa 9 mg/kg.

In funzione delle formulazioni iniettate, si sono ottenute concentrazioni minime efficaci nel plasma per la durata da almeno 2 mesi a 6 o 7 mesi (pulci e zecche).

Esempio 5

Si prepara una preparazione di microsfere contenenti fipronil secondo l'Esempio 4.

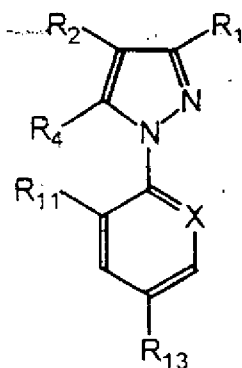
Separatamente si preparano microsfere contenenti ivermectina. Queste microsfere possono essere preparate in modo noto di per sé come descritto, per esempio, nella domanda WO 95/13799. Di preferenza queste microsfere sono contenute nello stesso veicolo liqui-

do impiegato per le microsfere contenenti il fipro-
nil, vale a dire acqua, un olio vegetale o un trigli-
ceride a catena media.

Si miscelano le due preparazioni in proporzioni
tali che la dose iniettabile contenga 9 mg di fipro-
nil e 200 mg di ivermectina/kg, e si somministra la
dose a 4 gruppi di 3 cani.

RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per l'eliminazione degli ectoparassiti non patogeni dei vertebrati e, specialmente, di mammiferi, e specialmente gli artropodi, principalmente gli insetti e gli aracnidi, caratterizzato dal fatto che si somministra all'animale attraverso una via di somministrazione che permetta un buon assorbimento ed una distribuzione sistemica, una quantità efficace come parassitocida di un composto di formula (I)



(I)

nella quale:

R₁ è un atomo di alogeno, CN o metile;

R₂ è S(O)_rR₃ o aloalchile;

R₃ è alchile o aloalchile;

R₄ rappresenta un atomo di idrogeno o di alogeno; oppure un radicale NR₅R₆, S(O)_mR₇, C(O)R₇ o C(O)OR₇, alchile, aloalchile oppure OR₈ o un radicale N=C(R₉)(R₁₀);

R₅ e R₆ rappresentano indipendentemente un atomo di idrogeno oppure un radicale alchile, aloalchile, alcossicarbonile, C(O)alchile, S(O)_rCF₃; oppure R₅ e R₆ possono formare insieme un radicale alchilenico bivalente che può essere interrotto da uno o due eteroatomi bivalenti, come ossigeno o zolfo,

R₇ rappresenta un radicale alchile o aloalchile;

R₈ rappresenta un radicale alchile, aloalchile, o un atomo di idrogeno;

R₉ rappresenta un radicale alchile o un atomo di idrogeno;

R₁₀ rappresenta un gruppo fenile o eteroarile eventualmente sostituito da uno o più atomi di alogeno o gruppi come OH, -O-alchile, -S-alchile, ciano o alchile;

R₁₁ e R₁₂ rappresentano, indipendentemente l'uno dall'altro, un atomo di idrogeno o di alogeno ed eventualmente CN o NO₂, ma H o alogeno sono preferiti;

R₁₃ rappresenta un atomo di alogeno oppure un gruppo aloalchile, aloalcoossile, S(O)_qCF₃ oppure SF₃;

m, n, q, r rappresentano, indipendentemente l'uno dall'altro, un numero intero uguale a 0, 1 oppure 2;

X rappresenta un atomo di azoto trivalente oppu-

JACOBBACCI & PERANI S.P.A.

re un radicale C-R₁₂, le tre altre valenze dell'atomo di carbonio facendo parte di un anello aromatico;

purché, quando R₁ è metile, R₃ è aloalchile, R₄ è NH₂, R₁₁ è Cl, R₁₃ è CF₃ e X è N.

2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che si utilizza un composto in cui R₁ è CN e/oppure R₃ è aloalchile, e/oppure R₄ è NH₂, e/oppure R₁₁ e R₁₂ sono, indipendentemente l'uno dall'altro, un atomo di alogeno, e/oppure R₁₃ è aloalchile.

3. Procedimento secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che il composto è il

1-[2,6-Cl₂4-CF₃fenil]3-CN4-[SO-CF₃]5-NH₂pirazolo.

4. Procedimento secondo le rivendicazioni 1 o 2, caratterizzato dal fatto che il composto di formula (I) è un composto in cui R₂ è S(O)_nR₃, preferibilmente con n = 1, R₃ essendo di preferenza CF₃ o alchile, specialmente metile o etile, oppure n = 0, con R₃ che è di preferenza CF₃.

5. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 4, caratterizzato dal fatto che la dose efficace viene somministrata all'animale in una sola volta o in un numero molto piccolo di volte, ad una frequenza nettamente inferiore ad una somministrazione quotidiana.

JACOBACCI & PERANI S.p.A.

6. Procedimento secondo la rivendicazione 5, caratterizzato dal fatto che la dose viene somministrata all'animale ad una frequenza mensile o ad una frequenza inferiore alla frequenza mensile, in particolare di 2, 3 o 6 mesi.

7. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 6, caratterizzato dal fatto che si somministra una dose efficace compresa tra 0,01 e 100 mg, e specialmente da 1 a 50 mg/kg di peso dell'animale.

8. Procedimento secondo la rivendicazione 7, caratterizzato dal fatto che si somministra una dose efficace compresa tra 10 e 30 mg, specialmente 20 mg/kg di peso dell'animale.

9. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 8, caratterizzato dal fatto che si ottiene un tasso di composto di formula (I) nel siero superiore o uguale ad 1 ng/ml.

10. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 9, caratterizzato dal fatto che le dosi vengono scelte in modo da mantenere un tasso nel siero da 20 a 30 ng/ml contro le pulci o da 30 a 50 ng/ml contro le zecche, per i piccoli animali.

11. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 10, caratterizzato dal fatto che

la somministrazione della dose viene effettuata per via orale, parenterale o per mezzo di una formulazione topica ad effetto transcutaneo.

12. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivi 1 a 11, caratterizzato dal fatto che si somministrano nello stesso tempo o simultaneamente uno o più altri parassitocidi, specialmente un parassitocida endectocida di tipo lattone macrociclico.

13. Procedimento secondo la rivendicazione 12, caratterizzato dal fatto che il parassitocida associato viene scelto dal gruppo formato da avermectine, ivermectina, abamectina, doramectina, moxidectina, le milbemicine ed i derivati di questi composti.

14. Composizione, specialmente per l'applicazione di un procedimento di eliminazione dei parassiti dai vertebrati e specialmente, ma non necessariamente in modo esclusivo, degli ectoparassiti dei vertebrati e specialmente gli insetti e gli aracnidi, compreso un procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 13, caratterizzato dal fatto che comporta, in un veicolo adatto per una somministrazione a distribuzione sistemica, una quantità di composto di formula (I) quale quella indicata nelle rivendicazioni 1 a 3, efficace per eliminare praticamente gli ectoparassiti dell'animale.

15. Composizione secondo la rivendicazione 14, caratterizzata dal fatto che è formulata per permettere la somministrazione all'animale di una dose di detto composto di formula (I) in una sola volta o in un numero molto piccolo di volte.

16. Composizione secondo la rivendicazione 15, caratterizzata dal fatto che è realizzata sotto forma di una dose unica.

17. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 15 e 16, caratterizzata dal fatto che richiede una dose di detto composto di formula (I) compresa tra 0,001, specialmente 0,01 e 100 mg, ed in particolare da 1 a 50 mg/kg di peso corporeo dell'animale.

18. Composizione secondo la rivendicazione 17, caratterizzata dal fatto che comprende una dose compresa tra 10 e 30, e specialmente 20 mg/kg.

19. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 15 a 18, caratterizzata dal fatto che comprende, inoltre, un parassitocida endectocida del tipo lattone macrociclico.

20. Composizione secondo la rivendicazione 19, caratterizzata dal fatto che detto parassitocida endectocida è scelto nel gruppo formato da avermectine, ivermectina, abamectina, doramectina, moxidectina, le

milbemicine ed i derivati di questi composti.

21. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 14 a 20, caratterizzata dal fatto che è preparata per un somministrazione orale.

22. Composizione secondo la rivendicazione 21, caratterizzata dal fatto che è preparata per una distribuzione nell'intestino, specialmente sotto forma di capsule gastro-protette o di compresse gastro-resistenti.

23. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 14 a 20, caratterizzata dal fatto che detto composto di formula (I) è contenuto in un eccipiente adatto per la somministrazione parenterale, specialmente per iniezione.

24. Composizione secondo la rivendicazione 23, caratterizzata dal fatto che comprende un veicolo liquido biologicamente accettabile.

25. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 23 o 24, caratterizzata dal fatto che detto composto di formula (I) è contenuto in un materiale che assicura un rilascio progressivo.

26. Composizione secondo la rivendicazione 25, caratterizzata dal fatto che è preparata in modo da liberare tra 1 e 100 mg/kg/giorno di composto di formula (I).

27. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 26 e 26, prese in combinazione con una delle rivendicazioni 19 e 20, caratterizzata dal fatto che è predisposta per liberare da 0,01 a 15 mg/kg/giorno di endectocida.

28. Composizione secondo la rivendicazione 27, caratterizzata dal fatto che è costituita dalla miscela delle preparazioni a rilascio controllato, contenenti una il composto di formula (I) e l'altra l'endectocida di tipo lattone macrociclico.

29. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 23 e 24, caratterizzata dal fatto che detto composto di formula I è associato ad un additivo oleoso.

30. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 14 a 20, caratterizzata dal fatto che detto composto di formula (I) è contenuto in un veicolo topico per un assorbimento transcutaneo.

31. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 14 a 22, caratterizzata dal fatto che il composto è un composto di formula II.

32. Utilizzazione di una composizione di formula (I), quale specificata nelle rivendicazioni 1 a 3, per la preparazione di una composizione, specialmente di una composizione secondo una qualsiasi delle ri-

JACOBACCI & PERANI S.p.A.

vendicazioni 14 a 31, per la lotta contro le pulci dei piccoli animali da compagnia, specialmente cani e gatti.

33. Utilizzazione di un composto di formula (I) quale specificato nelle rivendicazioni 1 a 3, per la preparazione di una composizione, specialmente di una composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 14 a 31, per la lotta contro le zecche dei piccoli animali da compagnia, specialmente cani e gatti.

34. Utilizzazione di un composto di formula (I), quale specificata nelle rivendicazioni 1 a 3, per la preparazione di una composizione, specialmente una composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 14 a 31, per la lotta contro le zecche dei grandi animali, specialmente bovini, caprini e ovini.

35. Utilizzazione di un composto di formula (I), quale definito nelle rivendicazioni 1 a 3, per la preparazione di una composizione, specialmente una composizione secondo un qualsiasi delle rivendicazioni 14 a 31, per la lotta contro le larve dei grandi animali, specialmente bovini, caprini ed ovini.

36. Utilizzazione di un composto di formula (I), quale definito nelle rivendicazione 1 a 3, per la preparazione di una composizione, specialmente una composizione secondo una qualsiasi delle rivendica-

zioni 14 a 31, per la lotta contro le mosche nocive.

37. Utilizzazione di un composto di formula (I), quale definito nelle rivendicazioni 1 a 3, per la preparazione di una composizione, specialmente una combinazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 14 a 31, per la lotta contro la scabbia sarcotica del maiale.

PER INCARICO

Angelo Perani
Ing. Angelo PERANI

N. iscriz. 6180-488

(in proprio e per gli altri)

JACOBAGGI & PERANI S.p.A.

