



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial



CARTA PATENTE N.º PI 0410155-3

Patente de Invenção

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito : PI 0410155-3

(22) Data do Depósito : 24/04/2004

(43) Data da Publicação do Pedido : 18/11/2004

(51) Classificação Internacional : A01N 53/00

(30) Prioridade Unionista : 08/05/2003 DE 103 20 505.5

(54) Título : "AGENTES COMPREENDENDO FLUMETRIN E USO DE FLUMETRIN PARA COMBATE DE PARASITAS EM ANIMAIS.

(73) Titular : BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH. Endereço: ALFRED-NOBEL-STRASSE 10, 40789, MONHEIM, Alemanha (DE).

(72) Inventor : Kirkor Sirinyan. Endereço: Humperdinckstr. 12, 51467 Bergisch Gladbach, Alemanha. Cidadania: Turca.; ANDREAS TURBERG. Endereço: Sinterstrasse 86, 42781 Haan, Alemanha. Cidadania: Alemã.

Prazo de Validade : 10 (dez) anos contados a partir de 22/07/2014, observadas as condições legais.

Expedida em : 22 de Julho de 2014.

Assinado digitalmente por
Júlio César Castelo Branco Reis Moreira
Diretor de Patentes



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"AGENTES COMPREENDENDO FLUMETRIN E USO DE FLUMETRIN PARA COMBATE DE PARASITAS EM ANIMAIS"**.

5 A presente invenção refere-se a novos agentes para combate de parasitas em animais, que contêm uma piretrina ou piretróide, bem como MGK 264; os agentes contêm, opcionalmente, uma outra substância ativa inseticida e/ou acaricida.

10 Para uso de substâncias ativas, em parte dificilmente solúveis em água, na forma de formulações líquidas aplicáveis dermicamente, é necessário produzir soluções ou emulsões homogêneas na base de solventes orgânicos e substâncias ativas inseticidas. Para esse fim, as substâncias ativas são dissolvidas, na maioria das vezes, em solventes orgânicos, tal como isopropanol, 2-butóxi-etilacetato, etilenoglicoldiacetato e opcionalmen-
15 turadas com outros aditivos. A produção dessas formulações está descrita nos documentos US 4874 753, EP-A 137 627 e GB 2 135 886. As desvantagens dos sistemas mencionados, por exemplo, no uso de substâncias ativas da classe das piretrinas, bem como piretróides, particularmente, α -cianopiretróides, residem no fato de que os mesmos levam a graves irritações da pele e, além disso, apresentam um efeito de longo prazo pequeno.
20 É desejável substituir essas formulações por aquelas que sejam compatíveis com a pele, bem como toxicologicamente aceitáveis e que se distingam por um efeito de longo prazo de várias semanas.

Para eliminar a referida desvantagem, por exemplo, dos piretróides e piretrinas conhecidos, nos documentos AU-627 847 e EP-A 413 610 é
25 proposto dissolver essas substâncias ativas em solventes de alto ponto de ebulição, tal como monopropilenoglicol, que, adicionalmente, ainda contém óleos naturais, compatíveis com a pele, tal como óleo de pinho, óleo de girassol e óleo de soja. Do documento WO 91/13545 pode ser visto que formulações líquidas, compatíveis com a pele, de boa eficácia, podem ser pro-
30 duzidas se as referidas substâncias ativas forem dissolvidas, em quantidades de >50%, em solventes alifáticos, tal como 2-(2-butoxi-etóxi)etanol ou 2-(2-metóxi-etóxi)etanol. A desvantagem dessas formulações reside no fato de que elas necessitam do uso de quantidades de substância ativa maiores e,

além disso, levam a irritações da pele em raças de animais sensíveis. Para obter um efeito biológico aceitável, no uso de pequenas quantidades de substância ativa, no documento de patente US 5 466 458 é sugerido o uso de emulsões na base das referidas substâncias ativas com as aminas ou álcoois de cadeia longa, alifáticas, tal como hexadecan-1-ol, 1-octadecilamina. O uso de aminas de cadeia longa tem a desvantagem de que, no decorrer do tempo, elas decompõem as referidas substâncias ativas. As formulações na base de álcoois de cadeia longa, na maioria dos casos não apresentam um efeito de longo prazo suficiente.

Além disso, no documento WO 01/35739 é proposto misturar os piretróides, críticos no que se refere a irritações da pele, particularmente, α -cianopiretróides, como polissiloxanos, que adicionalmente contêm grupos amônio quaternários. Essa forma de preparação excelente tem, no entanto, a desvantagem de que ela requer o uso de quantidades de piretróide maiores. Esse fato, em muitos casos, pode levar à incompatibilidade com o animal alvo ou com o meio ambiente.

Da literatura pode ser concluído que piretróides sintéticos ou naturais podem ser combinados com agentes de sinergia orgânicos, tal como piperonilbutóxido (PBO), (2-(2-etilhexil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)diona (MGK 264), S,S,S-tributilfosforotritioato (DEF) ou sinepirina [v., por exemplo, JOURNAL OF ECONOMIC ENTOMOLOGY (agosto 1994) 87(4)879-84, 1994; JOURNAL OF ECONOMIC ENTOMOLOGY (agosto 1987) 80(4) 728-32 ou Índia Chemosphere (nov. 1997) Vol. 35, Nº 10, pp. 2365-2374.ISSN: 0045-6535, Japanese Journal of Sanitary Zoology, (1995) Vol. 46, Nº 1, pp. 25-30. ISSN: 0424-7086.1995, bem como J.ECON ENTOMOL, (1987) 80(6) 1117-1121.CODEN:JEENAI.ISSN: 0022-0493. 1987]. Além disso, da literatura citada acima pode ser concluído que a eficácia das preparações contendo piretróide contra pulgas adultas pode ser aperfeiçoada, se os piretróides forem combinados com o referido agente de sinergia, em quantidades de 1:5, até, no máximo, 1:20. Da literatura [veja, por exemplo, DEP. ENTOMOL., UNIV. GEORGIA, COASTAL PLAIN EXP. STN., TIFTON, GA. 31793 ou Índia Chemosphere, (1998) 36/15 (3055-3060)

1998] pode ser concluído que um aumento de eficácia máxima é obtido a uma relação de quantidade de substância ativa para agente de sinergia de 1:5 (por exemplo, em permetrin/MGK-264 ou fenvalerato/PBO).

Além disso, é conhecido que xampus que contêm dipropilpiridina-2,5-dicarboxilato, MGK 264, piperonilbutóxido e piretrina podem ser usados em animais de porte pequeno para combate de pulgas [veja, por exemplo, Wang I.-H; Moorman R.; Burleson J.I.-H. Wang, *Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies* (1996) 19/20 (3293-3304).

Além disso, é conhecido que carbamatos, tal como propoxur, em combinação com PPO e MGK 264, em relações de quantidade de 1,00 : 0,04:0,1 são apropriados para tratamento do ambiente (v., por exemplo, prospecto comercial da empresa Sano Bruns Enterprises Ltd., Israel, 1990 AO1N-047/44).

Em 1999 US 0 124 306 são descritas combinações com imidacloprid e/ou fipronil e/ou piretróides para combate de pragas no setor agrário. Além disso, no documento EP-A 981 956 (US-6 080 796) são descritas espumas na base das substâncias ativas citadas acima, bem como no pedido de patente EP-A-981 955 (US-6 033 731), ligas poliméricas, que são produzidas de suspensões ou emulsões das substâncias ativas imidacloprid e permetrin, para combate de parasitas.

Todas as formas de preparação citadas têm a desvantagem de que, a uma forma de aplicação aceitável, as mesas não são apropriadas para combate de ectoparasitas, tal como pulgas, carrapatos e mosquitos por um período de pelo menos três, mas, preferivelmente, de quatro semanas e, além disso requerem o uso de quantidades de substância ativa maiores.

A presente invenção tem por base a tarefa de pôr à disposição agentes que contêm piretróides ou piretrinas, que são apropriados para combate de parasitas, preferivelmente, ectoparasitas, em animais. Essas preparações devem distinguir-se por alta eficácia parasitocida e boa compatibilidade no animal tratado. Além disso, também é importante uma boa compatibilidade com o usuário e o meio ambiente. Devem poder ser realizadas preparações líquidas, que possibilitam a aplicação superior por spot on.

Surpreendentemente, essa tarefa é solucionada pelo fato de que são usados piretróides e/ou piretrinas, particularmente, α -cianopiretróides, em combinação com o agente de sinergia MGK 264 em quantidades de pelo menos 1:20, contrariamente aos ensinamentos conhecidos até agora.

5 Às relações de quantidade de acordo com a invenção, de pelo menos 1:20, obtém-se, surpreendentemente, uma compatibilidade com o animal alvo e o usuário substancialmente aperfeiçoada e um enorme efeito sinérgico, intensificador de eficácia.

A invenção refere-se, portanto, a agentes que contêm

10 a) pelo menos uma substância ativa da classe dos compostos dos piretróides e/ou da classe dos compostos das piretrinas,

b) MGK 264

em uma relação de peso do componente a:b de pelo menos 1:20, bem como

15 c) opcionalmente, outras substâncias ativas e

d) opcionalmente, outros adjuvantes e carreadores.

As piretrinas normalmente são usadas em combinação com um piretróide.

20 Os agentes de acordo com a invenção são preferivelmente fluidos ou líquidos e são apropriados, de modo particularmente excepcional, para produção de formulações de spot-on e pour-on para uso no combate de parasitas no animal.

Destacam-se como substâncias ativas apropriadas (componente

a) as piretrinas, bem como os piretróides, tal como, por exemplo: fenvalerato
25 [α -(p-Cl-fenil)-ácido isovaleriânico- α -ciano-3-fenóxi-benziléster], flumetrin [3-[2-(4-clorofenil)-2-clorovinil]-2,2-dimetil-ciclo-ácido propancarboxílico-(α -ciano-4-flúor-3-fenóxi)-benziléster] e seus enantiômeros, bem como estereoisômeros, ciflutrin [2,2-dimetil-3-(2,2-diclorovinil)-ácido ciclopropancarboxílico-(α -ciano-4-flúor-3-fenóxi)-benziléster], permetrin [3-fenóxi-benzil-cis,trans-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato], cipermetrin [2,2-dimetil-3-(2,2-diclorovinil)-ácido ciclopropancarboxílico- α -ciano-3-fenóxi-benziléster],
30 deltametrin (α -ciano-3-fenoxibenzil-cis,trans-3-(2,2-

dibromovinil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato], fluvalinato [2-ciano-3-fenoxibenzil-2-(2-cloro- α,α,α -trifluor-p-toluido)-3-metilbutirato]. São usados, preferivelmente, os α -cianopiretróides, particularmente, os ésteres dos α -ciano-3-fenilbenzilálcoois e dos 4-flúor- α -ciano-3-fenoxibenzilálcoois. Dos
5 mesmos são particularmente preferidos flumetrin, cifiutrin e β -cifiutrin.

Nos agentes de acordo com a invenção as piretrinas e/ou piretróides estão presentes, normalmente, em quantidades de 0,01-20 % em peso, preferivelmente, 0,05-5,0% em peso, de modo particularmente preferido, 0,075-0,75% em peso, de modo especialmente preferido, 0,10-0,50% em
10 peso, respectivamente com relação ao peso do agente acabado. No caso de aplicações por spray, as concentrações normalmente são menores, mais precisamente, situam-se, preferivelmente, no âmbito de 0,02 a 0,1% em peso, de modo particularmente preferido, 0,03 a 0,1% em peso, de modo especialmente preferido, 0,03 a 0,075% em peso.

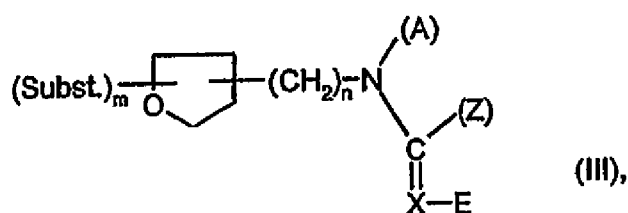
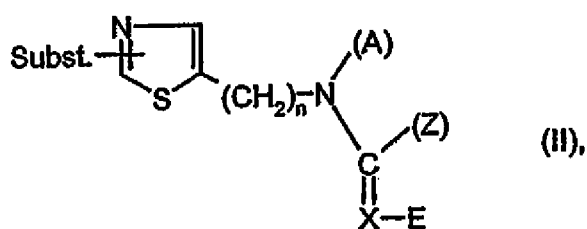
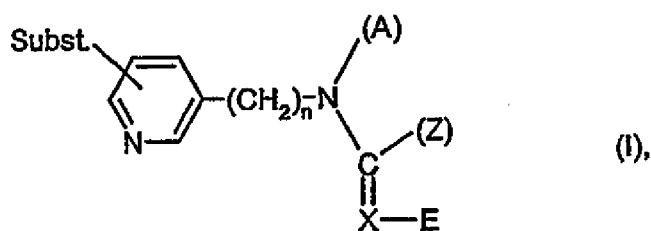
15 A relação de peso da quantidade de piretrina e/ou piretróide para a quantidade de MGK 264 situa-se em pelo menos 1:20 ("pelo menos" significa, aqui, que a proporção de MGK 264 em relação a piretrina/piretróide também pode ser mais alta), preferivelmente, 1:30, de modo particularmente preferido, 1:40. Normalmente, a relação não é ajustada para acima de 1:100,
20 preferivelmente, 1:80, de modo particularmente preferido, 1:60.

Naturalmente, podem ser usadas outras substâncias ativas nos agentes de acordo com a invenção, como parceiros de combinação.

Como substâncias ativas de combinação são citados, preferivelmente, os inseticidas usados no setor, para combate de artrópodes ectoparasitários, tal como inseticidas de neonicotinóide, espinosinas, N-fenilpirazóis, carbamatos, ésteres de ácido fosfórico e fosfônico, inibidores de crescimento, bem como misturas dessas substâncias ativas entre si. Também podem ser adicionados outros agentes de sinergia. Como agentes de sinergia, no sentido deste pedido, são entendidos compostos, que em si
25 30 mesmos não apresentam a eficácia desejada, mas que como parceiros de mistura levam a um aumento da eficácia das substâncias ativas.

Como inseticidas de neonicotinóide são citados compostos das

formulas (I), (II) e (III):



nos quais

n representa 1 ou 2,

m representa 0, 1 ou 2,

5 Subst. representa um dos substituintes relacionados acima, preferivelmente, halogênio, de modo particularmente preferido, cloro,

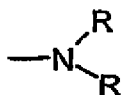
A representa um grupo monofuncional da série hidrogênio, acila, alquila, arila ou representa um grupo bifuncional, que está ligado com o radical Z;

10 E representa um radical que arrasta elétrons;

X representa os radicais $-\text{CH}=\text{}$ ou $=\text{N}-$, sendo que o radical $-\text{CH}=\text{}$ pode estar ligado com o radical Z, no lugar de um átomo de H;

Z representa um grupo monofuncional da série alquila, $-\text{O}-\text{R}$, $-\text{S}-$

R,



ou representa um grupo bifuncional, que está ligado com o radical A ou com o radical X.

São preferidos compostos das fórmulas (I), (II) e (III), nos quais os radicais têm o seguinte significado:

- 5 A representa, de modo particularmente preferido, hidrogênio, bem como, opcionalmente, radicais substituídos da série C₁-C₈-acila, C₁-C₁₀-alquila, C₆-C₁₀-arila. A representa, ainda, um grupo bifuncional. É citado alquilenos, opcionalmente substituído, com 1-4, particularmente, 1-2 átomos de C, sendo que como substituintes podem ser citados os substituídos relacionados mais acima e sendo que os grupos alquilenos podem estar interrompidos por 1 ou 2 heteroátomos iguais ou diferentes da série N, O, S.

- 15 A e Z, junto com os átomos aos quais estão ligados, podem formar um anel heterocíclico saturado ou insaturado. O anel heterocíclico pode conter 1 ou 2 heteroátomos e/ou heterogrupos iguais ou diferentes. Como heteroátomos são citados, preferivelmente, oxigênio, enxofre ou nitrogênio e como heterogrupos, N-alquila, sendo que alquila do grupo N-alquila contém, preferivelmente, 1 a 4, particularmente, 1 ou 2 átomos de carbono. Como alquila são citados metila, etila, n- e i-propila e n-, i- e t-butila. O anel heterocíclico contém 5 a 7, preferivelmente, 5 ou 6 membros anelares.

- 20 Como exemplos para o anel heterocíclico são citados pirrolidina, piperidina, piperazina, hexametilenolmina, hexahidro-1,3,5-triazina, morfolina, que opcionalmente podem estar substituídos, preferivelmente, por metila.

- 25 E representa um radical que arrasta elétrons, sendo que são citados, particularmente, NO₂, CN, halogenoalquilcarbonila, particularmente, com 1-4 átomos de carbono e 1 a 5 átomos de halogênio, tal como, por exemplo, COCF₃.

X representa -CH= ou -N=.

- 30 Z representa radicais opcionalmente substituídos, C₁-C₁₀-alquila, -OR, -SR, -NRR, sendo que os substituintes têm, preferivelmente, o significado indicado em R.

Z além do anel citado acima, pode formar, junto com o átomo ao

qual está ligado e o radical $\begin{array}{c} | \\ =\text{C}- \end{array}$

no lugar de X, um anel heterocíclico saturado ou insaturado. O anel heterocíclico pode conter outros 1 ou 2 heteroátomos e/ou heterogrupos iguais ou diferentes. Como heteroátomos são citados, preferivelmente, oxigênio, enxofre ou nitrogênio e como heterogrupos, N-alquila, sendo que alquila do grupo N-alquila contém, preferivelmente, 1 a 4, particularmente, 1 ou 2 átomos de carbono. Como alquila são citados metila, etila, n- e i-propila e n-, i- e t-butila. O anel heterocíclico contém 5 a 7, preferivelmente, 5 ou 6 membros anelares.

Como exemplos para o anel heterocíclico são citados pirrolidina, piperidina, piperazina, hexametilenoimina, morfolina e N-metilpiperazina.

R representa hidrogênio, bem como radicais opcionalmente substituídos da série acila, alquila, arila, aralquila, heteroarila, heteroarilalquila.

Como radicais acila são citados formila, alquilcarbonila, arilcarbonila, alquilsulfonila, arilsulfonila, (alquil-)-(aril-)-fosforila, que, por sua vez, podem estar substituídos.

Como alquila são citados C₁-C₁₀-alquila, particularmente, C₁-C₄-alquila, em detalhe, metila, etila, i-propila, sec- ou terc-butila, que, por sua vez, podem estar substituídos.

Como arila são citados fenila, naftila, particularmente, fenila.

Como aralquila são citados fenilmetila, fenetila.

Como heteroarila são citados heteroarila com até 10 átomos anelares e N, O, S, particularmente, N como heteroátomos. Em detalhe, são citados tienila, furila, tiazolila, imidazolila, piridila, benzotiazolila.

Como heteroarilalquila são citados heteroarilmetila, heteroariletila, com até 6 átomos anelares e N, O, S, particularmente, N como heteroátomos.

Como substituintes são citados exemplificadamente e preferivelmente:

Alquila, com, preferivelmente, 1 a 4, particularmente, 1 ou 2 átomos de carbono, tal como metila, etila, n- e i-propila e n-, i- e t-butila; alcóxi, com, preferivelmente, 1 a 4, particularmente, 1 ou 2 átomos de carbono, tal como metóxi, etóxi, n- ou i-propilóxi e n-, i- e t-butilóxi; alquiltio, com preferivelmente, 1 a 4, particularmente, 1 ou 2 átomos de carbono, tal como metiltio, etiltio, n- e i-propiltio e n-, i- e t-butiltio; halogenalquila, com preferivelmente, 1 a 4, particularmente, 1 ou 2 átomos de carbono e, preferivelmente, 1 a 5, particularmente, 1 a 3 átomos de halogênio, sendo que os átomos de halogênio são iguais ou diferentes e, como átomos de halogênio, representam, preferivelmente, flúor, cloro ou bromo, particularmente, flúor, tal como trifluormetila; hidróxi, halogênio, preferivelmente, flúor, cloro, bromo e iodo, particularmente, flúor, cloro e bromo; ciano; nitro; amino; monoalquil- e dialquilamino, com, preferivelmente, 1 a 4 átomos, particularmente, 1 ou 2 átomos de carbono por cada grupo alquila, tal como metilamino, metil-etilamino, n- e i-propilamino e metil-n-butilamino; carboxila; carbalcóxi, com, preferivelmente, 2 a 4 átomos, particularmente, 2 ou 3 átomos de carbono, tal como carbometóxi e carboetóxi; sulfo ($-\text{SO}_3\text{H}$); alquilsulfonila, com, preferivelmente, 1 a 4 átomos, particularmente, 1 ou 2 átomos de carbono, tal como metilsulfonila e etilsulfonila; arilsulfonila, com, preferivelmente, 6 ou 10 átomos de arilcarbono, tal como fenilsulfonila, bem como heteroarilamino e heteroaritalquilamino, tal como cloropiridilamino e cloropiridilmetilamino.

São especialmente preferidos compostos das fórmulas (I), (II) e (III), nos quais

- n representa 1,
- m representa 0,
- Subst. representa cloro,
- A representa hidrogênio ou $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alquila,
- Z representa $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alquila, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-alquila})$ ou $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-alquila})_2$,
- ou

A e Z, junto com os átomos, aos quais estão ligados, formam um anel heterocíclico saturado, de 5 ou 6 membros, que contém 1 ou 2 heteroá-

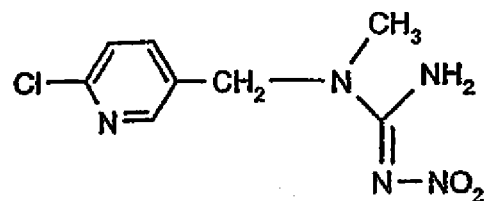
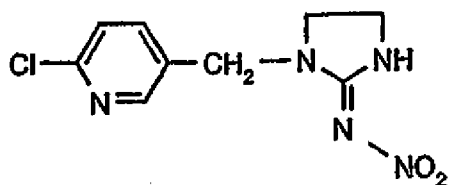
tomos ou heterogrupos iguais ou diferentes, escolhidos de O, S, -NH-, -N(C₁-C₃-alquila),

X representa -CH= ou =N-,

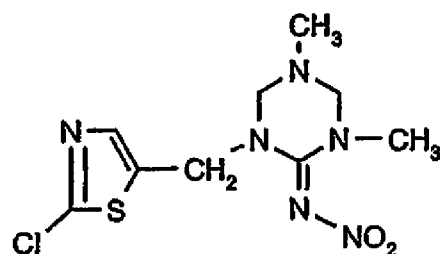
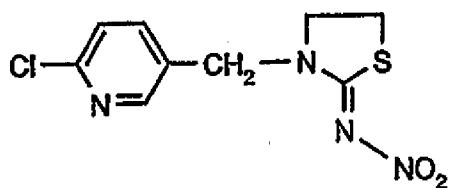
E representa -NO₂ ou CN.

5

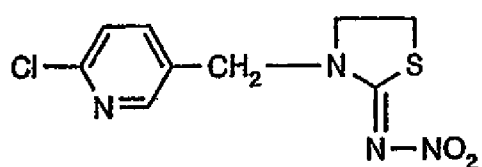
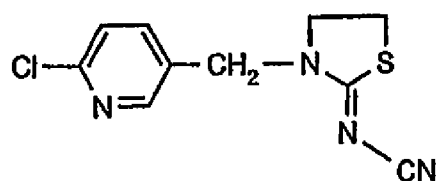
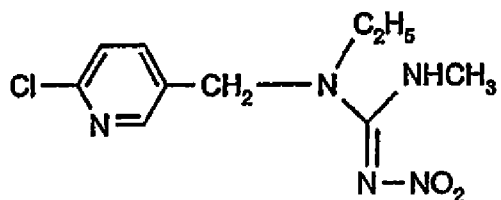
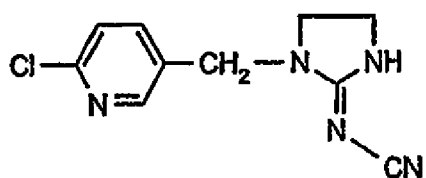
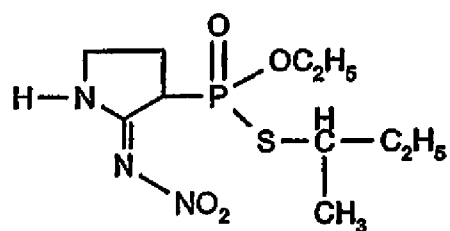
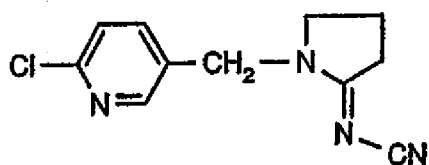
Em detalhe, são citados os seguintes compostos:



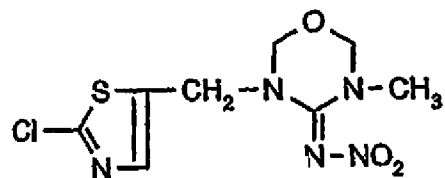
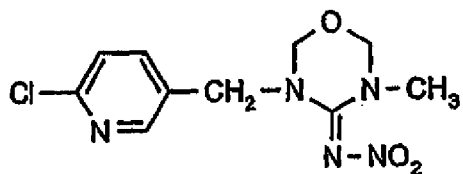
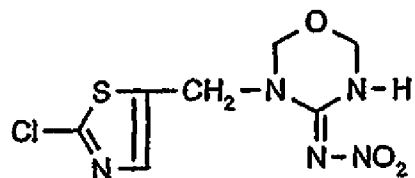
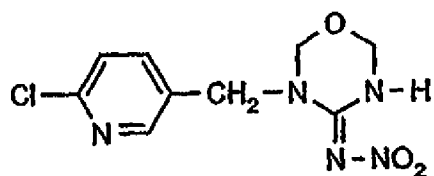
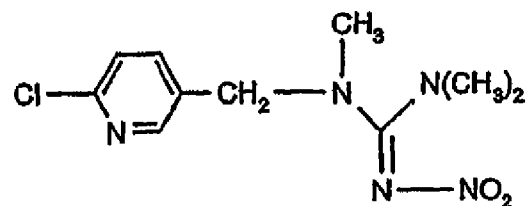
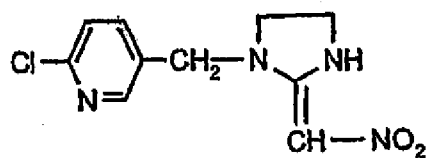
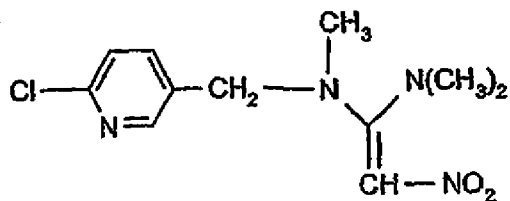
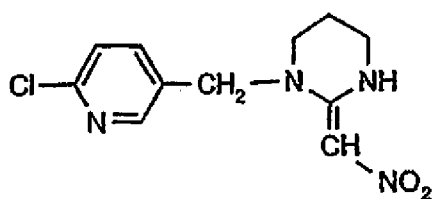
Imidacloprid



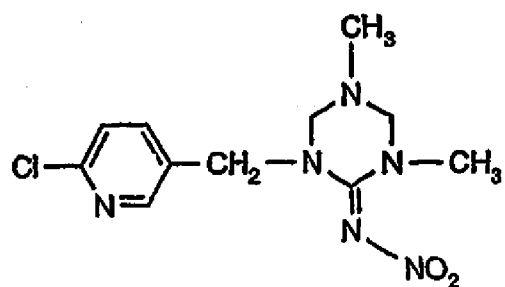
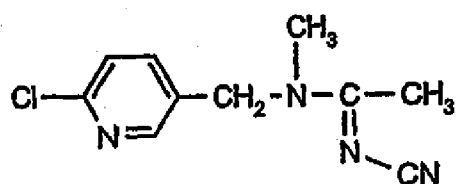
AKD 1022



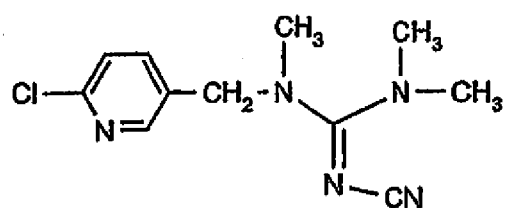
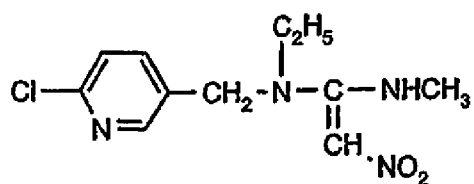
Tiacloprid



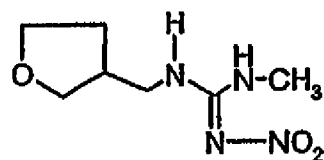
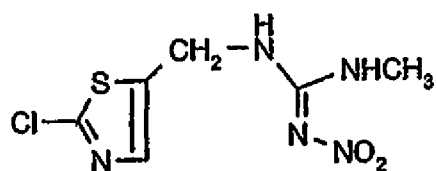
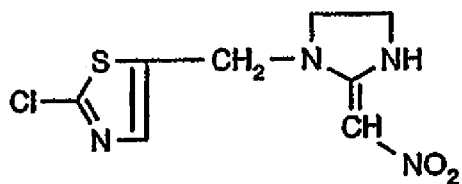
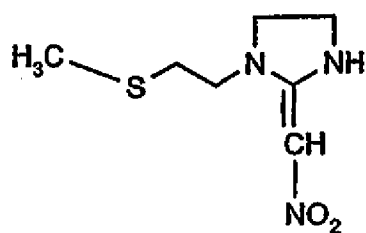
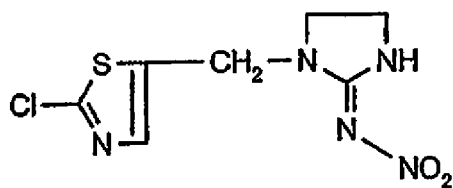
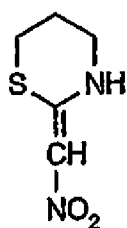
Tiametoxam



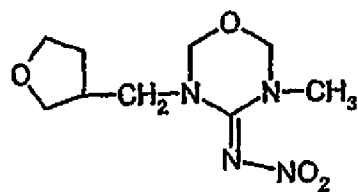
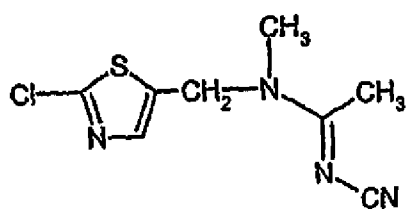
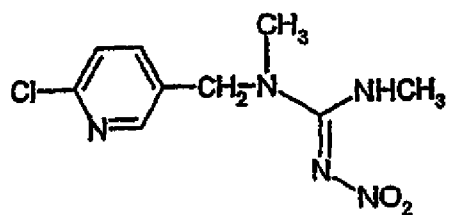
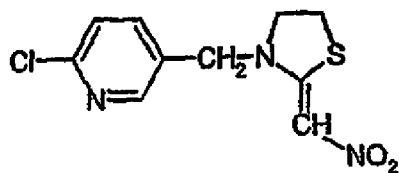
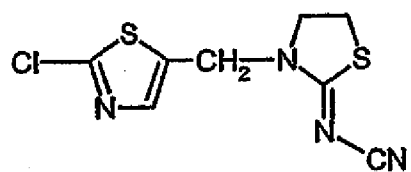
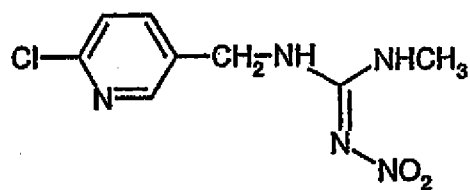
Acetamiprid

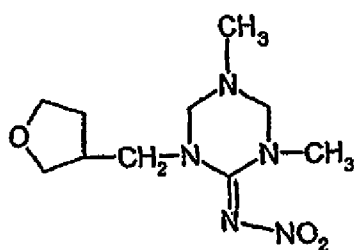


Nitenpiram

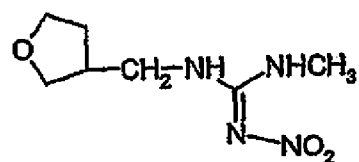
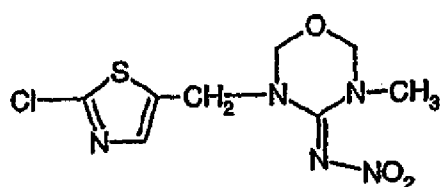
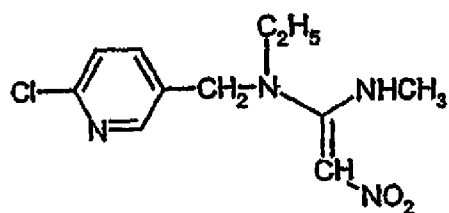
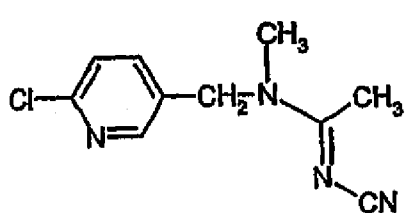


Clotianidina

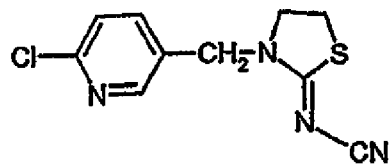
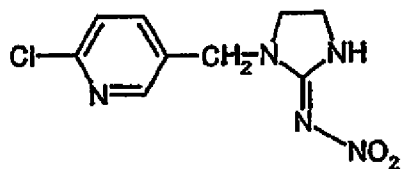




São particularmente destacados os compostos

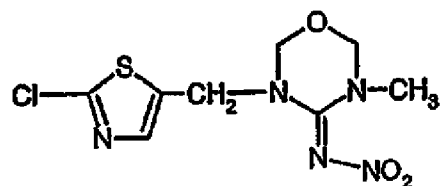


São particularmente destacados, além disso, os compostos

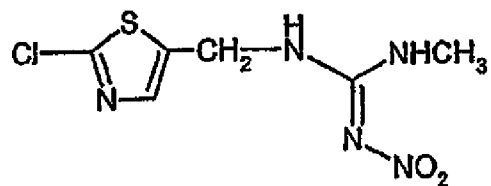
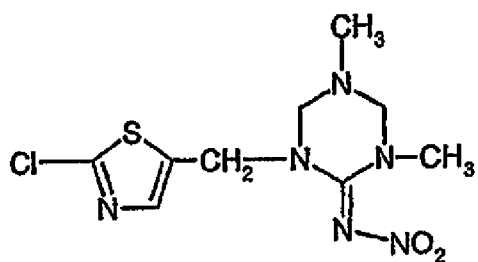


Imidacloprid

Tiaclopidid

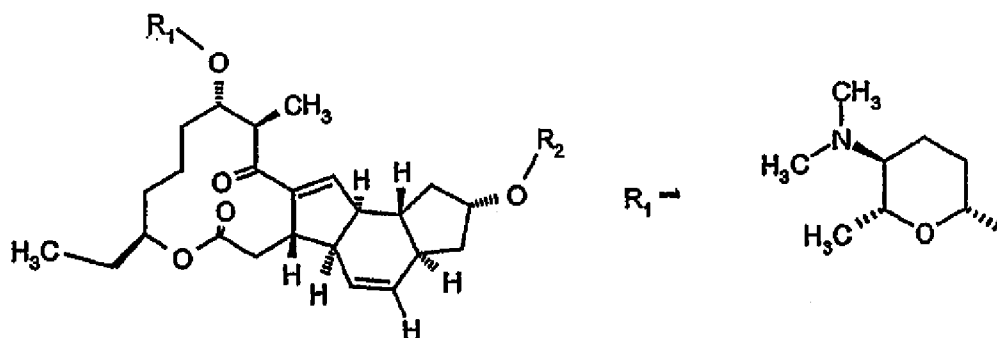


Tiametoxam

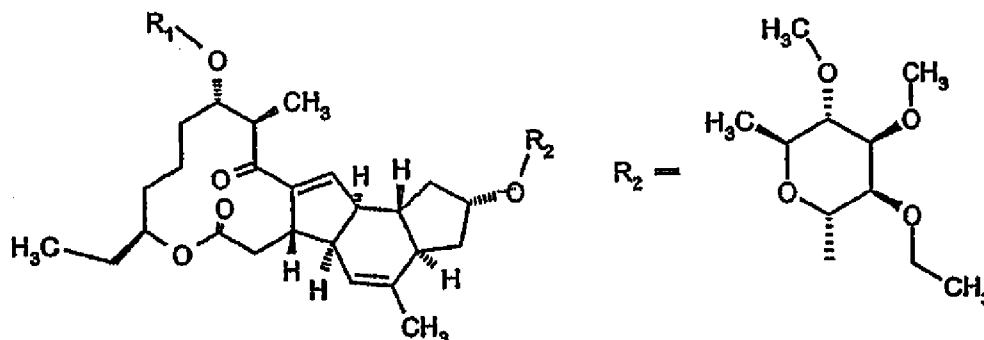


Como espinosinas são citadas, aqui, particularmente, espinosina A e D

Espinolina A



Espinolina D



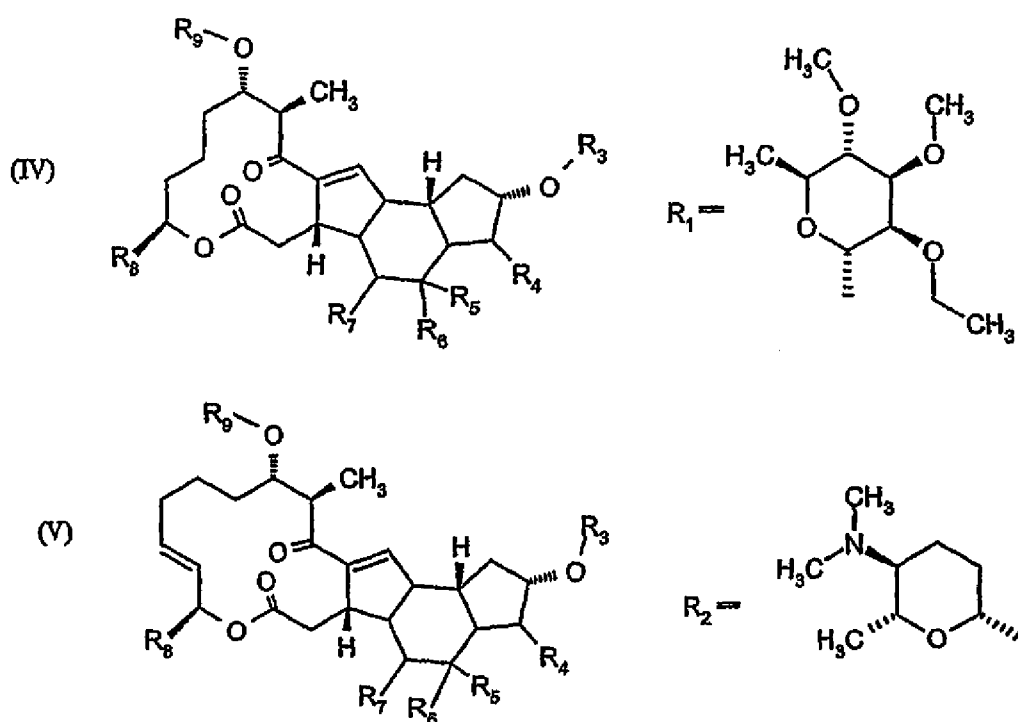
- 5 tal como descrito em Boeck et al. em EP-375 316 A1 e Deamicis et al. em WO 97/00265 A1.

Igualmente são entendidos aqui como espinosinas, derivados sintéticos e semi-sintéticos das espinosinas naturais ou derivados que são obtidos das linhagens modificadas por tecnologia genética de, por exemplo

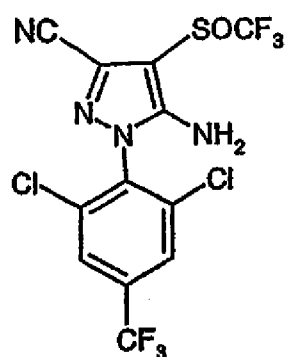
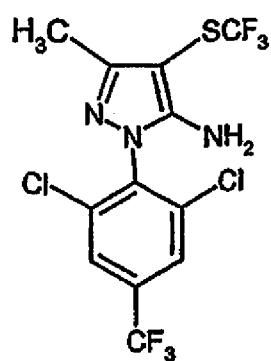
10 espécies de *Saccharopolyspora*, tal como descrito, por exemplo, em WO 02/77004 e WO 02/77005.

São citados, aqui, exemplificadamente, compostos das fórmulas (IV) e (V), nos quais R₃ é um glicosídeo (R₃ = R₁), R₄ é H, OH ou alcóxi; R₅ é H, metila, R₆ e R₇ são H ou combinados para ligação dupla ou para um grupo epóxi, R₈ na fórmula (IV) é trans-1-butenila, 1,3-butadienila, butila, 3-hidróxi-butenila, propila, 1-propenila, 1,2-epóxi-1-butila, 3-oxo-1-butenila,

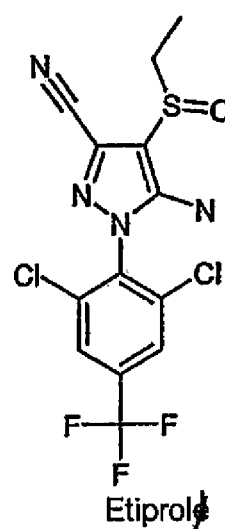
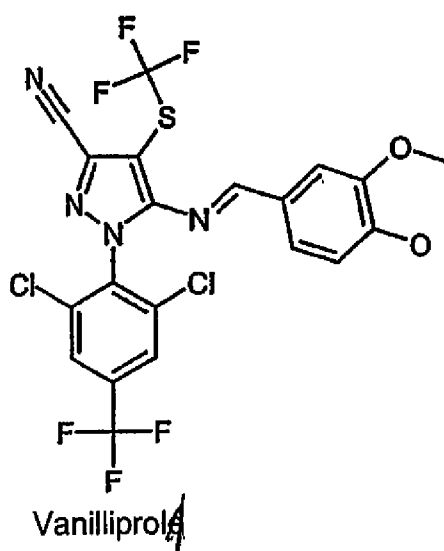
15 CH₃CH(OCH₃)CH=CH-, CH₃CH=CHCH(CH₂CO₂CH₃)-, ou CH₃CH=CHCH[CH₂CON(CH₃)]-; R₉ é H ou glicosídeo (R₉=R₂).

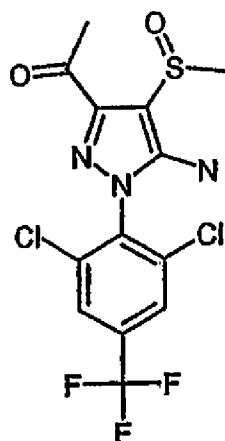


Como fenilpirazóis são citados, por exemplo, os seguintes compostos:



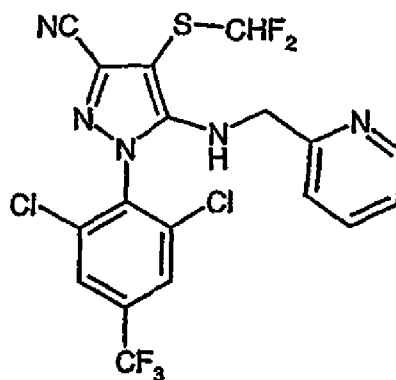
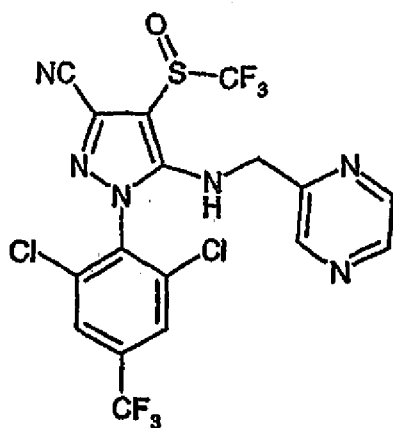
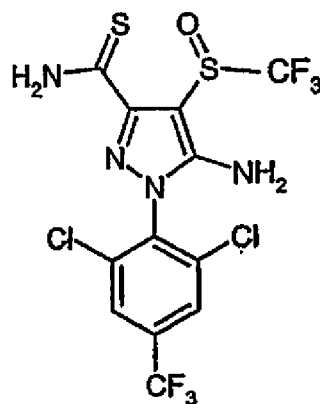
Fipronila





Acetoprol

bem como compostos de WO 98/45274, por exemplo, do tipo

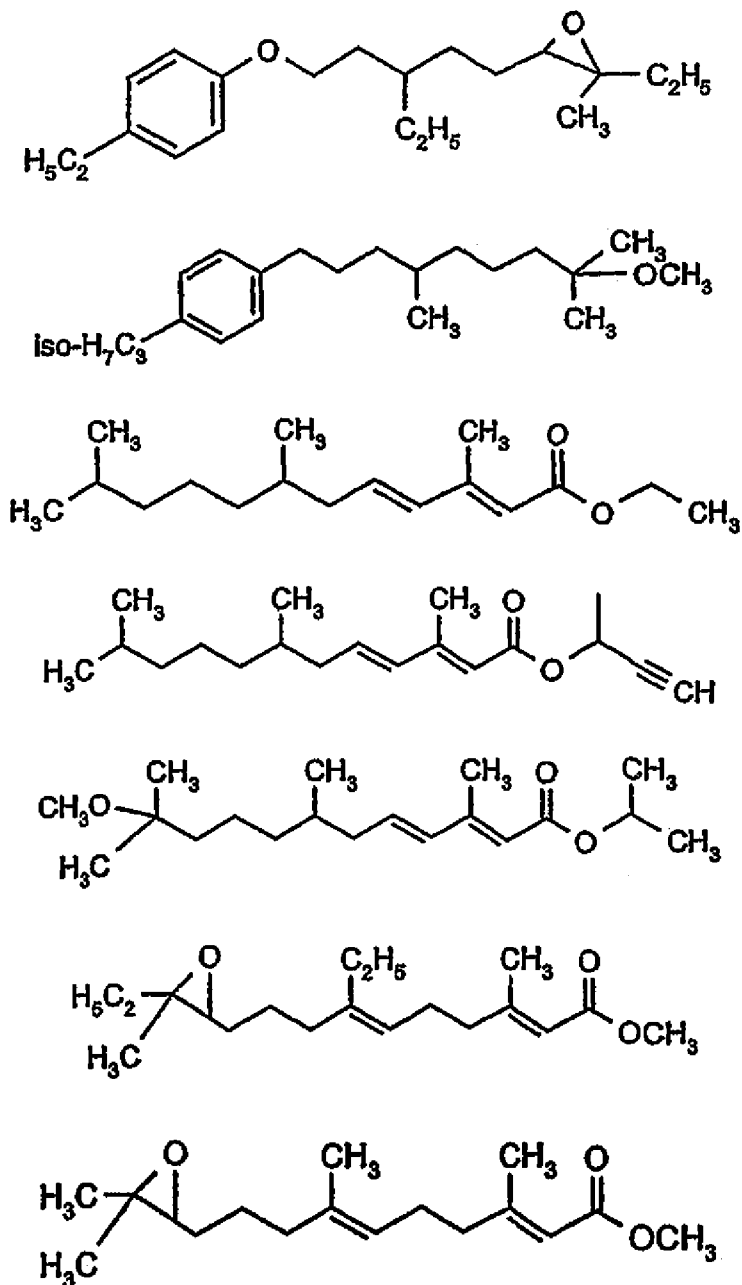


Como carbamatos são citados carbamatos de fenila e naftila substituídos, exemplos preferidos são:

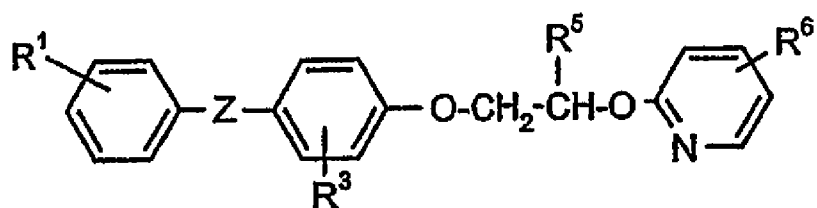
- 5
- 2-oxobutilfenil-N-metilcarbamato,
 - 4-dimetilamino-3-metil-fenil-N-metilcarbamato,
 - 2-isopropóxi-fenil-N-metilcarbamato,
 - m-tolil-N-metilcarbamato,
 - 3,4-xilil-N-metilcarbamato,
 - 10 - 3,5-xilil-N-metilcarbamato,
 - 2-[1,3-dioxolan-2-il]-fenil-N-metilcarbamato.

Como ésteres de ácido fosfórico são citados, preferivelmente, os compostos com os Common Names de Foxim, Fenitrothion, Diclorvos, Triclorfon e Malation.

Compostos de hormônios juvenis e semelhantes e hormônios juvenis são, por exemplo, os seguintes:

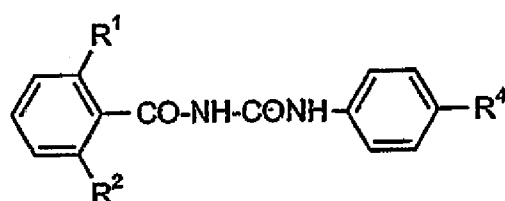


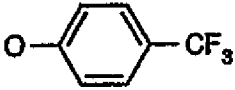
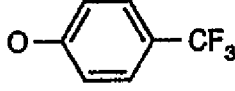
Diariléteres substituídos são, por exemplo, os seguintes compostos:



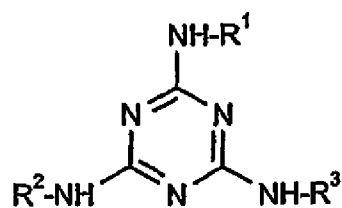
R ¹	R ³	R ⁵	R ⁶	Z
H	H	CH ₃	2-Cl	O
5-F	H	CH ₃	H	O
H	H	CF ₃	H	O
H	H	C ₂ H ₅	H	O
H	H	H	H	O
H	H	CH ₃	H	CH ₂
H	H	CH ₃	H	C(CH ₃) ₂

Benzoiluréias são, por exemplo, os seguintes compostos:



R ¹	R ²	R ⁴
H	Cl	CF ₃
Cl	Cl	CF ₃
F	F	CF ₃
H	F	CF ₃
H	Cl	SCF ₃
F	F	SCF ₃
H	F	SCF ₃
H	Cl	OCF ₃
F	F	OCF ₃
H	F	OCF ₃
F	F	
F	F	
F	F	

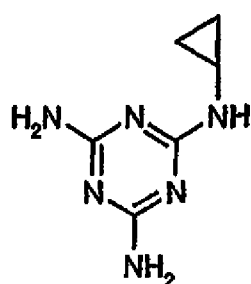
Tiazinas são, por exemplo, os seguintes compostos:



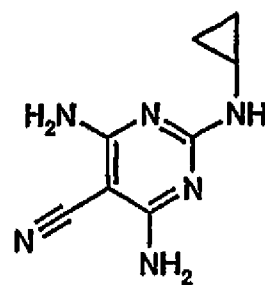
R ¹	R ²	R ³
Ciclopropila	H	H
Ciclopropila	H	CH ₃
Ciclopropila	H	C ₂ H ₅
Ciclopropila	H	C ₃ H _{7-n}
Ciclopropila	H	C ₄ H _{9-n}
Ciclopropila	H	C ₅ H _{11-n}
Ciclopropila	H	C ₆ H _{13-n}
Ciclopropila	H	C ₇ H _{15-n}
Ciclopropila	H	C ₈ H _{17-n}
Ciclopropila	H	C ₁₂ -H _{25-n}
Ciclopropila	H	CH ₂ -C ₄ H _{9-n}
Ciclopropila	H	CH ₂ CH(CH ₃)C ₂ H ₅
Ciclopropila	H	CH ₂ CH=CH ₂
Ciclopropila	Cl	C ₂ H ₅
Ciclopropila	Cl	C ₆ H _{13-n}
Ciclopropila	Cl	C ₈ H _{17-n}
Ciclopropila	Cl	C ₁₂ H _{25-n}
Ciclopropila	H	Ciclopropila
Ciclopropila	H	COCH ₃
Ciclopropila	H	COCH ₃ HCl
Ciclopropila	H	COC ₂ H ₅ HCl
Ciclopropila	H	COC ₂ H ₅
Ciclopropila	H	COC ₃ H _{7-n}
Ciclopropila	H	COC ₃ H _{7-i}
Ciclopropila	H	COC ₄ H _{9-T} HCl
Ciclopropila	H	COC ₄ H _{9-n}

R ¹	R ²	R ³
Ciclopropila	H	COC ₆ H _{13-n}
Ciclopropila	H	COC ₁₁ -H _{23-n}
Ciclopropila	COCH ₃	COC ₂ H ₅
Ciclopropila	COC ₃ H _{7-n}	COC ₆ H _{13-n}
Ciclopropila	COCH ₃	COC ₃ H _{7-n}
Ciclopropila	COC ₂ H ₅	COC ₃ H _{7-n}
Ciclopropila	H	COCiclopropila
Ciclopropila	COCiclopropila	COCiclopropila
Ciclopropila	COCH ₃	COCH ₃
Isopropila	H	H
Isopropila	H	COCH ₃
Isopropila	H	COC ₃ H _{7-n}
Ciclopropila	H	CONHCH ₃
Ciclopropila	H	CONHC ₃ H _{7-i}
Ciclopropila	CONHCH ₃	CONHCH ₃
Ciclopropila	H	SCNHCH ₃
Ciclopropila	H	CONHCH ₂ CH=CH ₂
Ciclopropila	CONHCH ₂ CH=CH ₂	CONHCH ₂ CH=CH ₂
Ciclopropila	CSNHCH ₃	CSNHCH ₃

Particularmente, são citados aqui ciromazina e diclanila



Ciromazine



Diclanil

As quantidades das substâncias ativas de combinação, que podem ser opcionalmente usadas adicionalmente às piretrinas/piretróides, podem ser amplamente variadas de 0,05 a 25%, sendo que as quantidades no âmbito de 0,1 a 15,0% são particularmente preferidas e as quantidades no

âmbito de 0,5 a 10,0% são especialmente preferidas. Dados percentuais devem ser entendidos, aqui, como porcentagem em peso, com relação à preparação acabada.

São particularmente preferidas combinações dos piretróides e
5 piretrinas, particularmente, α -ciano-piretróides, preferivelmente, flumetrin, ciflutrin, bem como β -ciflutrin, com neonicotinóides, particularmente, imidacloprid, tiametoxam, clotianidin, nitenpiram, acetamiprid e tiacloprid, ou com espinosinas, particularmente, espinosad.

Naturalmente, podem ser adicionados às preparações de acordo
10 com a invenção outros agentes de sinergia, tal como butóxido de piperonila, fosfito de tributila e óleo de gergelim. Esses agentes de sinergia estão descritos, exemplificadamente, no documento EP-A 413 610.

Como estabilizadores e antioxidantes são citados sulfitos ou metabisulfitos, tal como metabissulfito de potássio; ácidos orgânicos, tal como
15 ácido cítrico, ácido ascórbico; fenóis, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, tocoferol. Sendo que os ácidos orgânicos, ácido cítrico e ácido málico devem ser preferidos. Estabilizadores especialmente preferidos são ácido cítrico e butilhidroxitolueno. Sua fração pode ser variada amplamente no âmbito de 0,05 a 2,5% em peso. Sendo que as quantidades no âmbito de 0,075 a
20 0,15% em peso são particularmente preferidas. Em formulações de spray, a limite inferior das concentrações usuais fica mais baixo, em geral, em 0,01% em peso, preferivelmente, em formulações de spray as concentrações situam-se em 0,03 a 0,1% em peso.

Para a produção das preparações de acordo com a invenção
25 podem ser usados álcoois aromáticos, tal como álcool de benzila, carbonatos cíclicos, tal como carbonato de propileno e etileno, pirrolidonas, tal como pirrolidona-2, N-metilpirrolidona, N-octil-, N-butil-pirrolidona, álcoois de baixa ebulição, tal como isopropanol, etanol, álcoois mais altos, tal como n-álcool octílico, álcool lanolínico e n-butanol, cetonas cíclicas e acíclicas, tal como
30 acetona, metiletilcetona e ciclohexanona, glicóis, tal como etileno- e propilenoglicol, éteres cíclicos ou acíclicos, alifáticos, tal como álcool tetrahydrofuril, éter dietilenoglicolmonoetílico, éter dipropilenoglicolmonopropílico e gli-

cofuro!, ésteres de ácido graxo alifáticos ou aromáticos, tal como miristato de isopropil, palmitato de isopropilpalmitato e benzoato de benzila, triglicérides na base de ácido oléico, ácido palmítico, ácido linólico, ácido esteárico, ácido caprílico e ácido caprílico, lactonas, tal como butirrolactona ou misturas dos
5 mesmos entre si. De modo particularmente preferido, são usados carbonatos, álcoois e pirrolidonas.

A fração de solvente dos agentes de acordo com a invenção, naturalmente, depende do tipo e da quantidade dos outros ingredientes e, portanto, pode variar fortemente. Normalmente, o teor de solvente importa
10 em pelo menos 10% em peso, preferivelmente, pelo menos 50% em peso, de modo particularmente preferido, pelo menos 60% em peso.

Além disso, as formulações de acordo com a invenção podem conter adjuvantes poliméricos e/ou oligoméricos, surfactantes neutros, catiônicos ou aniônicos, tal como polivinilpirrolidona, álcool polivinílico, polioxietileno-, -oxipropileno-ésteres de ácido sorbitânico, estearatos de polioxietileno ou produtos de reação dos fenoxifenóis e/ou metóxissilanos com óxido de etileno e óxido de propileno, sais alcalinos e alcalino-terrosos dos ácidos carboxílicos e sulfônicos, sais de amônio quaternários, tal como cloreto de benzilamônio - opcionalmente, também em combinação entre si – em quan-
15 tidades de 0,1 a 5% em peso, preferivelmente, 0,2 a 2,0% em peso, para aperfeiçoar o comportamento de fluência, a viscosidade, bem como afinidade com pêlo e pele de animais.

Agentes para encobrir cheiros são, por exemplo, misturas de ésteres de ácidos graxos orgânicos. Eles estão contidos, preferivelmente,
25 em 0,1 a 2% em peso nas formulações de acordo com a invenção.

Caso os agentes de acordo com a invenção forem usados na forma de um spray de aerossol, uma solução prévia é acondicionada junto com um propelente em latas de spray usuais ou similares. Propelentes ou gases propelentes usuais são, por exemplo, hidrocarbonetos gasosos, tal
30 como propano, butano (é preferida uma mistura de propano-butano, particularmente, na relação de 80:20), hidrocarbonetos de flúor, hidrocarbonetos fluoclorícos, N₂O, CO₂, nitrogênio.

Surpreendentemente, as formulações líquidas de acordo com a invenção distinguem-se por uma excepcional estabilidade de armazenamento, de vários anos em todas as zonas climáticas, bem como por excelente compatibilidade com a pele, o usuário e o meio ambiente. Surpreendentemente, elas também são excepcionalmente apropriadas para acondicionamento e distribuição em "tubos de matéria sintética de dose única", críticos no armazenamento, que usualmente consistem em polipropileno, apresentam uma espessura de parede de 300-500 μm e um volume de enchimento de 1,0 a 4,0 ml.

10 Portanto, esses tubos de matéria sintética de dose única, encheidos com os agentes de acordo com a invenção, também são objeto da presente invenção.

As formulações líquidas de acordo com a invenção mostram, além disso, um efeito sinérgico, isto é, intensificador de efeito, inesperado, no uso de piretróides/piretrinas como substância ativa.

15 Os agentes de acordo com a invenção são compatíveis com o meio ambiente e, devido à toxicidade muito baixa, propício para o usuário.

A uma toxicidade favorável para animais de sangue quente, os agentes de acordo com a invenção são apropriados para combate de insetos parasitários, particularmente, pulgas e carrapatos, que ocorrem em animais, particularmente, em animais de sangue quente, de modo particularmente preferido, em mamíferos. Os mesmos podem ser animais domésticos e de utilidade econômica, bem como animais de zoológico, laboratório, de ensaio e de estimação. Os agentes de acordo com a invenção, nesse caso, são eficazes contra todos estágios de desenvolvimento ou estágios de desenvolvimento individuais das pragas, bem como tipos resistentes e normalmente sensíveis das pragas.

Às pragas pertencem:

da ordem dos Anoplura, por exemplo, *Haematopinus* spp., *Lignognathus* spp., *Solenopotes* spp., *Pediculus* spp., *Pthirus* spp.;

30 da ordem dos Mallophaga, por exemplo, *Trimenopon* spp., *Menopon* spp., *Eomenacanthus* spp., *Menacanthus* spp., *Trichodectes* spp.,

Felicola spp., Damalinae spp., Bovicola spp.;

da ordem dos Diptera, na sub-ordem Brachycera, por exemplo, Chrysops spp., Tabanus spp., Musca spp., Hydrotaea spp., Muscina spp., Haematobosca spp., Haematobia spp., Stomoxys spp., Fannia spp., Glossina spp., Lucilia spp., Calliphora spp., Auchmeromyia spp., Cordylobia spp., Cochliomyia spp., Chrysomyia spp., Sarcophaga spp., Wohlfartia spp., Gasterophilus spp., Oesteromyia spp., Oedemagena spp., Hypoderma spp., Oestrus spp., Rhinostomus spp., Melophagus spp., Hippobosca spp.;

da ordem dos Diptera, na sub-ordem Nematocera, por exemplo, Culex spp., Aedes spp., Anopheles spp., Culicoides spp., Phlebotomus spp., Simulium spp.;

da ordem dos Siphonaptera, por exemplo, Ctenocephalides spp., Echidnophaga spp., Ceratophyllus spp., Pulex spp.;

da ordem dos Metastigmata, por exemplo, Hyalomma spp., Rhipicephalus spp., Boophilus spp., Amblyomma spp., Haemaphysalis spp., Dermacentor spp., Ixodes spp., Argas spp., Ornithodoros spp., Otobius spp.;

da ordem dos Mesostigmata, pe.x., Dermanyssus spp., Ornithonyssus spp., Pneumonyssus spp.;

da ordem dos Prostigmata, por exemplo, Cheyletiella spp., Psorergates spp., Myobia spp., Demodex spp., Neotrombicula spp.;

da ordem dos Astigmata, por exemplo, Acarus spp., Myocoptes spp., Psoroptes spp., Chorioptes spp., Otodectes spp., Sarcoptes spp., Notoedres spp., Knemidocoptes spp., Neoknemidocoptes spp., cytodites spp., Laminosioptes spp..

É particularmente destacado o efeito contra Siphonaptera, particularmente, contra pulgas e carrapatos.

Aos animais de utilidade econômica e de criação pertencem mamíferos, tal como, por exemplo, gado bovino, cavalos, carneiros, porcos, cabras, camelos, búfalos, burros, coelhos, cervos, renas, animais de pele, tal como, por exemplo, martas, chinchilas, coatis, pássaros, tal como, por exemplo, galinhas, gansos, perus, patos.

Aos animais de laboratório e ensaio pertencem camundongos,

ratos, porquinhos da índia, hamsters dourados, cães e gatos.

Aos animais de estimação pertencem cães e gatos.

É particularmente destacada a aplicação em gato e cão. A aplicação pode dar-se tanto profilaticamente como também terapeuticamente.

- 5 As novas formulações líquidas de acordo com a invenção são apropriadas, em princípio, para aplicações de spot on, pour on e por bomba, bem como por spray de aerossol. As formas de aplicação preferidas são pour on, spray de bomba. A aplicação de spot on é especialmente preferida.

- 10 Para produção da formulação líquida de acordo com a invenção os ingredientes desejados são misturados entre si em quantidades correspondentes, por exemplo, por uso de caldeiras de agitação convencionais ou outros aparelhos apropriados.

Caso os ingredientes os requeiram, também pode-se trabalhar sob atmosfera de proteção ou outros métodos da exclusão de oxigênio.

- 15 Os exemplos abaixo devem explicar a invenção:

Exemplos

Exemplo 1a

Uma formulação de spot on homogênea (100 ml), constituída de

- | | |
|------------|--|
| 1,00 g | Flumetrin |
| 20 10,00 g | Imidacloprid |
| 40,00 g | MGK 264 |
| 48,00 g | N-metilpirrolidona/THFA (álcool tetrahydrofurfurílico) (70:30) |
| 0,10 g | ácido cítrico |
| 0,10 g | BHT (butilhidróxitolueno) |

25 Exemplo 1b

Uma formulação de spot on homogênea (100 ml), constituída de

- | | |
|------------|--|
| 0,50 g | Flumethrin |
| 10,00 g | Imidacloprid |
| 40,00 g | MGK 264 |
| 30 48,50 g | N-metilpirrolidona/THFA (álcool tetrahydrofurfurílico) (70:30) |
| 0,10 g | ácido cítrico |
| 0,10 g | BHT (butilhidróxitolueno) |

Exemplo 2a

Uma formulação de spot on homogênea (100 ml), constituída de

	0,50 g	Flumetrin
	10,00 g	Imidacloprid
5	10,00 g	MGK 264
	59,40 g	N-metilpirrolidona/THFA (álcool tetrahidrofurfurílico) (70:30)
	25,00 g	Migliol 812
	0,10 g	ácido cítrico
	0,10 g	BHT (butilhidroxitolueno)

10 Exemplo 2b

Uma formulação de spot on homogênea (100 ml), constituída de

	0,35 g	Flumetrin
	10,00 g	Imidacloprid
	10,00 g	MGK 264
15	59,55 g	N-metilpirrolidona/THFA (álcool tetrahidrofurfurílico) (70:30)
	25,00 g	Migliol 812
	0,10 g	ácido cítrico
	0,10 g	BHT (butilhidroxitolueno)

Exemplo 2c

20 Uma formulação de spot on homogênea (100 ml), constituída de

	0,20 g	Flumetrin
	10,00 g	Imidacloprid
	10,00 g	MGK 264
	59,70 g	N-metilpirrolidona/THFA (álcool de tetrahidrofurfurílico) (70:30)
25	25,00 g	Migliol 812
	0,10 g	ácido cítrico
	0,10 g	BHT (butilhidroxitolueno)

Exemplo 3

Uma formulação de spot on homogênea (100 ml), constituída de

30	0,50 g	Flumetrin
	10,00 g	Imidacloprid
	10,00 g	MGK 264

59,40 g	N-metilpirrolidona/carbonato de propileno) (70:30)
13,75 g	Migliol 812
0,1 g	ácido cítrico
0,1 g	BHT (butilhidroxitolueno)

5 Exemplo 4

Uma formulação de spot on homogênea (100 ml), constituída de

0,50 g	Flumetrin
10,00 g	Imidacloprid
10,00 g	MGK 264
10 72,85 g	álcool benzílico
14,48 g	carbonato de propileno
0,1 g	ácido cítrico
0,1 g	BHT (butilhidroxitolueno)

Exemplo 5

15 Uma formulação de spot on homogênea (100 ml), constituída de

0,35 g	Flumetrin
10,00 g	Imidacloprid
10,00 g	MGK 264
72,70 g	álcool benzílico
20 14,33 g	carbonato de propileno
0,1 g	ácido cítrico
0,1 g	BHT (butilhidroxitolueno)

Exemplo 6

Uma formulação de spot on homogênea (100 ml), constituída de

25 0,35 g	Flumetrin
10,00 g	Imidacloprid
15,00 g	MGK 264
65,46 g	álcool benzílico
12,94 g	carbonato de propileno
30 0,1 g	ácido cítrico
0,1 g	BHT (butilhidroxitolueno)
5,00 g	água

Exemplo 7

Uma formulação de spot on homogênea (100 ml), constituída de

- | | | |
|---|---------|---------------------------|
| | 0,35 g | Flumetrin |
| | 10,00 g | Imidacloprid |
| 5 | 15,00 g | MGK 264 |
| | 44,98 g | N-metilpirrolidona |
| | 32,08 g | THFA |
| | 0,1 g | ácido cítrico |
| | 0,1 g | BHT (butilhidroxitolueno) |
- 10 Além da aplicação de spot-on particularmente preferida, também é preferida uma distribuição das combinações de substância ativa citadas por pulverização por meio de spray de bomba ou spray de aerossol. Para esse fim, são necessárias outras formulações, que são descritas nos exemplos de produção subseqüentes.

15 Exemplo 8

Uma formulação de spray de bomba (250 ml), constituída de

- | | | |
|----|----------|------------------------|
| | 2,50 g | Imidacloprid |
| | 0,125 g | Flumetrin |
| | 5,00 g | MGK 264 |
| 20 | 0,125 g | BHT |
| | 0,125 g | ácido cítrico |
| | 20,80 g | álcool benzílico |
| | 4,125 g | carbonato de propileno |
| | 25,00 g | água |
| 25 | 154,63 g | isopropanol |
- Para aplicação da formulação para os estudos de eficácia em cães e gatos, foi usada uma cabeça de pulverização de spray de bomba convencional com D(v0,5) de aprox. 65 µm.

Exemplo 9

- 30 Uma formulação de spray de bomba (250 ml), constituída de
- | | | |
|--|---------|--------------|
| | 2,50 g | Imidacloprid |
| | 0,125 g | Flumetrin |

	5,00 g	MGK 264
	0,125 g	BHT
	0,125 g	ácido cítrico
	20,80 g	álcool benzílico
5	4,125 g	carbonato de propileno
	25,00 g	água
	154,63 g	isopropanol

Para aplicação da formulação para os estudos de eficácia em cães e gatos, foi usada uma cabeça de pulverização de spray de bomba convencional com D(v0,5) de aprox. 65 µm.

Exemplo 10a

Uma formulação de spray de bomba (250 ml), constituída de

	2,50 g	Tiametoxam
	0,125 g	Flumetrin
~ 15	5,00 g	MGK 264
	0,125 g	BHT
	0,125 g	ácido cítrico
	20,80 g	benzilálcool
	4,125 g	carbonato de propileno
20	25,00 g	água
	154,63 g	isopropanol

Para aplicação da formulação para os estudos de eficácia em cães e gatos, foi usada uma cabeça de pulverização de spray de bomba convencional com D(v0,5) de aprox. 65 µm.

Exemplo 10b

Uma formulação de spray de bomba (250 ml), constituída de

	2,50 g	Tiacloprid
	0,125 g	Flumetrin
	5,00 g	MGK 264
30	0,125 g	BHT
	0,125 g	ácido cítrico
	20,80	álcool benzílico

4,125	carbonato de propileno
25,00 g	água
154,63 g	isopropanol

- Para aplicação da formulação para os estudos de eficácia em
- 5 cães e gatos, foi usada uma cabeça de pulverização de spray de bomba convencional com $D(v0,5)$ de aprox. 65 μm .

Exemplo 11

Uma solução prévia de 250 ml, para produção de sprays de aerossol usuais, constituída de

10	2,00 g	Tiametoxam
	0,15 g	Flumethrin
	5,00 g	MGK 264
	0,125 g	BHT
	0,025 g	ácido cítrico
15	36,475 g	álcool benzílico
	7,225 g	carbonato de propileno
	25,00 g	água
	141,25 g	isopropanol

- Uma lata de aerossol de folha-de-flandres convencional foi en-
- 20 chida com 140 g da solução prévia de acordo com o Exemplo 11 e com 60 g de uma mistura de propelente de propano/butano (propano:butano = 80:20), dotada de uma cabeça de pulverização de aerossol usual da empresa Kosmos e depois usada para realização de estudos de eficácia em cães e gatos.

Exemplo 12

- 25 Uma solução prévia de 250 ml, para produção de sprays de aerossol usuais, constituída de

	2,00 g	Imidacloprid
	0,15 g	Flumetrin
	5,00 g	MGK 264
30	0,125 g	BHT
	0,025 g	ácido cítrico
	36,475 g	álcool benzílico

7,225 g carbonato de propileno

25,00 g água

141,25 g isopropanol

- 5 Uma lata de aerossol de folha-de-flandres convencional foi en-
chida com 140 g da solução prévia de acordo com o Exemplo 12 e com 60 g
de uma mistura de propelente de propano/butano (propano:butano = 80:20),
dotada de uma cabeça de pulverização de aerossol usual da empresa Kos-
mos e depois usada para realização de estudos de eficácia em cães e gatos.

Exemplo 13

- 10 Uma solução prévia de 250 ml, para produção de sprays de ae-
rossol usuais, constituída de

2,00 g Tiacloprid

0,15 g Flumetrin

5,00 g MGK 264

- 15 0,125 g BHT

0,025 g ácido cítrico

36,475 g álcool benzílico

7,225 g carbonato de propileno

25,00 g água

- 20 141,25 g isopropanol

- Uma lata de aerossol de folha-de-flandres convencional foi en-
chida com 140 g da solução prévia de acordo com o Exemplo 13 e com 60 g
de uma mistura de propelente de propano/butano (propano:butano = 80:20),
dotada de uma cabeça de pulverização de aerossol usual da empresa Kos-
mos e depois usada para realização de estudos de eficácia em cães e gatos.

- 25 A cabeça de pulverização de aerossol da empresa Kosmos, u-
sada nos Exemplos 11-13, encontra aplicação na produção de sprays de
aerossol contendo inseticida, correntes no comércio (por exemplo, Bolfo
Flohschutz Spray, Bolfo Plus Spray da empresa Bayer HealthCare AG D-
30 51368 Leverkusen).

Dos outros testes de laboratório sobre a eficácia para carrapa-
tos, de acordo com os Exemplos 1, 2, 5 e 9, resultou que as formulações de

acordo com a invenção citadas acima apresentam um bom efeito contra carrapatos, se distinguem por sua compatibilidade com o animal alvo e o usuário e são excepcionalmente apropriadas para combater pulgas e carrapatos em animais de pequeno porte.

5 A. Eficácia contra pulgas no cão

Ctenocephalides felis

Nos dias -4 e -1 os cães são infestados com aprox. 100 Ctenocephalides felis adultos, em jejum, por cão. Nesse caso, as pulgas são aplicadas sobre a nuca do animal.

10 No dia 0 o sucesso da infestação é verificado no cão, sendo que se procura por pulgas no cão acordado. O número das pulgas vivas é protocolado.

Depois da contagem das pulgas, os animais são tratados. Os cães do grupo de controle não são tratados. Os medicamentos a serem testados são administrados dermicamente aos animais, como spot-on, a uma
15 quantidade de aplicação de 0,1 mg/kg de peso corporal ou como spray, com uma quantidade de aplicação de 1-1,5 ml/kg de peso corporal. A aplicação é feita em uma vez, no dia 0. São utilizados apenas animais clinicamente saudáveis.

20 No dia 1 e 2 todos os cães são examinados quanto a pulgas vivas. Os resultados são registrados nos dados brutos.

Nos dias 7, 14, 21 e 28 todos os cães são reinfestados com aprox. 100 Ctenocephalides felis adultos, em jejum, por cão. Respectivamente um dia depois da reinfestação, todos os cães são controlados quanto a pulgas vivas. Os resultados são protocolados nos dados brutos.
25

Uma formulação é considerada como altamente eficaz, se no dia 1 e, respectivamente, no segundo dia depois da reinfestação for constatada uma eficácia >95% e esse efeito perdurar por pelo menos 3-4 semanas.

Para o cálculo da eficácia é usada uma fórmula modificada segundo Abbott:
30

$$\text{Eficácia\%} = \frac{\text{Ø número de pulgas KG} - \text{Ø número de pulgas BG}}{\text{Ø número de pulgas KG}} \times 100$$

KG: grupo de controle

BG: grupo de tratamento

Os medicamentos de acordo com os exemplos de formulação 1 a 5, em uma dosagem de 0,1 ml/kg, aplicados como spot on, mostraram-se altamente eficazes contra *Ctenocephalides felis*.

Os medicamentos de acordo com os exemplos de formulação 8 a 10, em uma dosagem de 1-1,5 ml/kg, aplicados como spray, mostraram-se altamente eficazes contra *Ctenocephalides felis*.

10 B. Eficácia contra carrapatos (*Rhipicephalus sanguineus*, *Haemaphysalis leachi*) no cão

Nos dias -4 e -1 os cães são sedados com 2% de Rompun® (Bayer AG, substância ativa: hidrocloreto de xilazina) (0,1 ml/kg de peso corporal). Depois de todos os cães terem sido sedados (depois de aprox. 10-15 minutos), os mesmos são transferidos para caixas de transporte e 50 *Rhipicephalus sanguineus* ou *Haemaphysalis leachi* (25♀, 25♂) por cão são aplicados sobre a nuca do animal. Depois de aprox. 1,5 hora os cães são tirados da caixa de transporte e colocados na jaula.

No dia 0, o sucesso da infestação é verificado no cão, sendo que se procura por carrapatos no cão acordado. Nesse caso, procura-se intensivamente na região da cabeça e das orelhas, inclusive na dobra das orelhas, na região da nuca, no ventre inferior, no tórax inferior, no flanco lateral, bem como entre os dedos e nos membros. O número de carrapatos vivos, presos por sucção, é protocolado. Os carrapatos mortos são removidos.

Depois da contagem dos carrapatos, os animais são tratados. Os cães do grupo de controle não são tratados. Os medicamentos a ser testados são administrados dermicamente aos animais, como spot-on, com 0,1 ml/kg de peso corporal ou como spray, com 1-1,5 ml/kg de peso corporal. A aplicação é feita em uma vez, no dia 0. São utilizados apenas animais clinicamente saudáveis.

No dia 1 e no dia 2 todos os cães são examinados quanto a carrapatos presos por sucção, vivos e mortos. Os resultados são registrados nos dados brutos. No dia 2, todos os carrapatos vivos e mortos são removi-

dos do cão.

Nos dias 7, 14, 21 e 28 todos os cães são reinfestados com, respectivamente, 50 *Rhipicephalus sanguineus* ou *Haemaphysalis leachi* (25♀, 25♂) por cão. Respectivamente dois dias depois da reinfestação, todos os cães são controlados quanto a carrapatos vivos e mortos, presos por sucção. Os resultados são protocolados nos dados brutos. No segundo dia depois da reinfestação todos os carrapatos vivos e mortos são removidos do cão.

Uma formulação é considerada como altamente eficaz, se no dia 2 e, respectivamente, no segundo dia depois da reinfestação for constatada uma eficácia >90% e esse efeito perdurar por pelo menos 3 semanas.

Para o cálculo da eficácia é usada uma fórmula modificada segundo Abbott:

$$\text{Eficácia\%} = \frac{\text{Ø número de carrapatos KG} - \text{Ø número de carrapatos BG}}{\text{Ø número de carrapatos KG}} \times 100$$

KG: grupo de controle

BG: grupo de tratamento

Os medicamentos em uma dosagem de acordo com os exemplos de formulação 1 a 5, de 0,1 ml/kg, aplicados como spot on, mostraram-se altamente eficazes contra *Rhipicephalus sanguineus*.

Os medicamentos de acordo com os exemplos de formulação 8 a 10, em uma dosagem de 1-1,5 ml/kg, aplicados como spray, mostraram-se altamente eficazes contra *Rhipicephalus sanguineus* e *Haemaphysalis leachi*.

25 C. Eficácia contra pulgas (*Ctenocephalides felis*) no gato

No dia -1 gatos são infestados com aprox. 100 *Ctenocephalides felis* adultos, em jejum, por gato. Nesse caso, as pulgas são aplicadas sobre a nuca do animal.

No dia 0, o sucesso da infestação é verificado no gato, sendo que se procura por pulgas no gato acordado. O número das pulgas vivas é protocolado.

Depois da contagem das pulgas, os animais são tratados. Os

gatos do grupo de controle não são tratados. Os medicamentos a ser testados de acordo com os Exemplos 1 a 4 são administrados dermicamente aos animais, como spot-on, a uma quantidade de aplicação de 0,1 ml/kg de peso corporal. A aplicação é feita em uma vez, no dia 0. São utilizados apenas
5 animais clinicamente sadios.

No dia 2 todos os gatos são examinados quanto a pulgas vivas. Os resultados são registrados nos dados brutos.

Nos dias 6, 13, 20 e 27 todos os gatos são reinfestados com aprox. 100 Ctenocephalides felis adultos, em jejum, por gato. Respectivamente
10 dois dias depois da reinfestação, todos os cães são controlados quanto a pulgas vivas. Os resultados são protocolados nos dados brutos.

Uma formulação é considerada como altamente eficaz, se no dia 2 e, respectivamente, no segundo dia depois da reinfestação for constatada uma eficácia >95% e esse efeito perdurar por pelo menos 3-4 semanas.

15 Para o cálculo da eficácia é usada uma fórmula modificada segundo Abbott:

$$\text{Eficácia\%} = \frac{\text{Ø número de pulgas KG} - \text{Ø número de pulgas BG}}{\text{Ø número de pulgas KG}} \times 100$$

KG: grupo de controle

20 BG: grupo de tratamento

Os medicamentos de acordo com os exemplos de formulação 1 a 5, em uma dosagem de 0,1 ml/kg, aplicados como spot on, mostraram-se altamente eficazes contra Ctenocephalides felis.

D. Eficácia contra carrapatos (Haemaphysalis leachi) no gato

25 Respectivamente no dia -2 os gatos são sedados com um sedativo leve (maleato de acepromazina). Depois de todos os gatos terem sido sedados (depois de aprox. 10-15 minutos), 30 Haemaphysalis leachi (15♀, 15♂) por gato são aplicados sobre a nuca do animal.

No dia -1, o sucesso da infestação é verificado no gato, sendo
30 que se procura por carrapatos no animal acordado. Nesse caso, procura-se intensivamente na região da cabeça e das orelhas, na região da nuca, no ventre inferior, no tórax inferior, no flanco lateral, bem como nos membros. O

número de carrapatos vivos, presos por sucção, é protocolado. Os carrapatos mortos são removidos.

Depois da contagem dos carrapatos, os animais são agrupados. O tratamento se dá no dia 0. Os gatos do grupo de controle não são tratados. Os medicamentos a serem testados são administrados dermicamente aos animais, como spot-on, com 0,1 ml/kg de peso corporal. A aplicação é feita em uma vez, no dia 0. São utilizados apenas animais clinicamente sadios.

No dia 2 todos os gatos são examinados quanto a carrapatos presos por sucção, vivos e mortos. Os resultados são registrados nos dados brutos. Todos os carrapatos vivos e mortos são removidos do gato.

Nos dias 6, 13, 20 e 27 todos os gatos são reinfestados com, respectivamente, 30 *Haemaphysalis leachi* (15♀, 15♂) por gato. Respectivamente dois dias depois da reinfestação, todos os gatos são controlados quanto a carrapatos vivos e mortos, presos por sucção. Os resultados são protocolados nos dados brutos. No segundo dia depois da reinfestação, todos os carrapatos vivos e mortos são removidos do cão.

Uma formulação é considerada como altamente eficaz, se no dia 2 e, respectivamente, no segundo dia depois da reinfestação for constatada uma eficácia >90% e esse efeito perdurar por pelo menos 3 semanas.

Para o cálculo da eficácia é usada uma fórmula modificada segundo Abbott:

$$\text{Eficácia\%} = \frac{\text{Ø número de carrapatos KG} - \text{Ø número de carrapatos BG}}{\text{Ø número de carrapatos KG}} \times 100$$

KG: grupo de controle

BG: grupo de tratamento

Os medicamentos em uma dosagem de acordo com os exemplos de formulação 1 a 4, de 0,1 ml/kg, aplicados como spot on, mostraram-se altamente eficazes contra *Haemaphysalis leachi*.

E. Eficácia para pulgas e carrapatos por 4 a 5 semanas

A eficácia para pulgas e carrapatos dos agentes de acordo com a invenção foi testada por quatro a cinco semanas. A execução do teste seguiu a descrição sob os pontos A a D.

Tabela 1 Eficácia do agente contra pulgas e carrapatos de acordo com o Exemplo 1a e 1b no cão

Substituição: dia 4		Substituição: dia 1		d 0	Appl. Vol.	m/kg	Semana 0				Substituição: dia 7				Semana 1				Substituição: dia 14				Semana 2				Substituição: dia 21				Semana 3				Substituição: dia 28				Semana 4				Substituição: dia 35				Semana 5																									
Ex 1a	Ex 1b	0,10	0,10				100	67	100	94	100	100	94	100	100	100	100	100	96	100	99	100	100	99	100	100	100	100	98	97	100	95	98	92	95	RS%	CF%	efeito	d37	efeito	RS%	CF%	efeito	d30	efeito	RS%	CF%	efeito	d23	efeito	RS%	CF%	efeito	d16	efeito	RS%	CF%	efeito	d9	efeito	RS%	CF%	efeito	d2	efeito	RS%	CF%	efeito	d1	efeito	RS%	CF%
Ex 1a	Ex 1b	0,10	0,10	100	67	100	94	100	100	94	100	100	100	100	100	96	100	99	100	100	99	100	100	100	100	98	97	100	95	98	92	95	RS%	CF%	efeito	d37	efeito	RS%	CF%	efeito	d30	efeito	RS%	CF%	efeito	d23	efeito	RS%	CF%	efeito	d16	efeito	RS%	CF%	efeito	d9	efeito	RS%	CF%	efeito	d2	efeito	RS%	CF%	efeito	d1	efeito	RS%	CF%	efeito	d0	trata- men- to
Ex 1a	Ex 1b	0,10	0,10	100	67	100	94	100	100	94	100	100	100	100	100	96	100	99	100	100	99	100	100	100	100	98	97	100	95	98	92	95	RS%	CF%	efeito	d37	efeito	RS%	CF%	efeito	d30	efeito	RS%	CF%	efeito	d23	efeito	RS%	CF%	efeito	d16	efeito	RS%	CF%	efeito	d9	efeito	RS%	CF%	efeito	d2	efeito	RS%	CF%	efeito	d1	efeito	RS%	CF%	efeito	d0	trata- men- to

Appl. Vol. = volume aplicado em ml/kg de peso corporal

CF% = eficácia contra pulgas Ctenocephalides felis em %, calculada através de determinação de valor médio geométrica em relação a um grupo de controle não tratado

RS% = eficácia contra carrapatos Rhipicephalus sanguineus em %, calculada através de determinação de valor médio geométrica em relação a um grupo de controle não tratado

d = dia

Tabela 2 Eficácia do agente contra pulgas e carrapatos de acordo com o Exemplo 2a, 2b e 2c no cão

Substituição: dia 4										Substituição: dia 1										Appl. Vol.	m/kg	d0	tra- tame- nto																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Semana 0					Substituição: dia 7					Semana 1					Substituição: dia 14									Semana 2					Substituição: dia 21					Semana 3					Substituição: dia 28					Semana 4					Substituição: dia 35					Semana 5																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
d1		efeito		RS%	d2		efeito		RS%	d8		efeito		RS%	d9		efeito		RS%	d16		efeito		RS%	d23		efeito		RS%	d30		efeito		RS%	d37		efeito		RS%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
CF%	RS%	CF%	RS%		CF%	RS%	CF%	RS%		CF%	RS%	CF%	RS%		CF%	RS%	CF%	RS%		CF%	RS%	CF%	RS%		CF%	RS%	CF%	RS%		CF%	RS%	CF%	RS%		CF%	RS%	CF%	RS%		CF%	RS%	CF%	RS%	CF%	RS%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
98	60	100	98	96	61	100	90	94	72	93	100	97	100	98	99	98	100	100	99	99	92	99	99	100	100	85	75	100	100	79	90	82	56	77	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54	58	13	33	89	83	54

Tabela 3 Eficácia do agente contra pulgas e carrapatos de acordo com o Exemplo 2b e 5 no gato

		Substituição: dia 2												
d 0	tratamento	Appl. Vol.	ml/kg	Semana 0		Semana 1		Semana 2		Semana 3		Semana 4		
				CF%	HL%	efeito	d2	efeito	d8	efeito	d15	efeito	d23	efeito
Ex 2b		0,10	100	35	100	67	97	86	91	91	80	84	71	97
Ex 5		0,10	100	24	100	100	67	97	86	91	99	91	94	97
										Substituição: dia 28				

Appl. Vol. = volume aplicado em ml/kg de peso corporal

CF% = eficácia contra pulgas *Ctenocephalides felis* em %, calculada através de determinação de valor médio geométrica em relação a um grupo de controle não tratado

RS% = eficácia contra carrapatos *Haemaphysalis leachi* em %, calculada através de determinação de valor médio geométrica em relação a um grupo de controle não tratado

d = dia

Tabela 4 Eficácia do agente contra pulgas e carrapatos de acordo com o Exemplo 9 no cão

Substituição: dia 4	d0	Appl. Vol.	Parasita	Semana 0		Substituição: dia 7		Semana 1		Substituição: dia 14		Semana 2		Substituição: dia 21		Semana 3		Substituição: dia 28		Semana 4		Substituição: dia 35		Semana 5	
				d2	efeito	d8	efeito	d14	efeito	d21	efeito	d28	efeito	d35	efeito	d42	efeito	d49	efeito	d56	efeito	d63	efeito	d70	efeito
Ex 9	tratamento	1,30	CF	100		100		100		100		100		100		100		100		100		100		100	
				89		99		98		98		98		94		94		89		89		74		74	
				87		99		100		100		100		98		98		96		96		91		91	

Appl. Vol. = volume aplicado em ml/kg de peso corporal

CF% = eficácia contra pulgas Ctenocephalides felis em %, calculada através de determinação de valor médio geométrica em relação a um grupo de controle não tratado

HL % = eficácia contra carrapatos Haemaphysalis leachi em %, calculada através de determinação de valor médio geométrica em relação a um grupo de controle não tratado

RS% = eficácia contra carrapatos Rhipicephalus sanguineus em %, calculada através de determinação de valor médio geométrica em relação a um grupo de controle não tratado

d = dia

REIVINDICAÇÕES

1. Agente, caracterizado pelo fato de que compreende
 - a) Flumetrin,
 - b) (2-(2-etilhexil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3
- 5 (2H)diona (MGK 264)
em uma relação de peso do componente a:b de pelo menos 1:20 e no máximo 1:100,
bem como
 - c) se apropriado, outras substâncias ativas e
 - 10 d) se apropriado, outros adjuvantes e carreadores.
2. Agente de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende um inseticida neonicotinóide como outra substância ativa.
3. Agente de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo
- 15 fato de que compreende Imidacloprid.
4. Uso de flumetrin, em combinação com MGK 264, caracterizado pelo fato de ser para produção de agente, como definido na reivindicação 1, para combate de parasitas.

RESUMO

Patente de Invenção: **"AGENTES COMPREENDENDO FLUMETRIN E USO DE FLUMETRIN PARA COMBATE DE PARASITAS EM ANIMAIS"**.

- 5 A presente invenção refere-se a formulações novas, líquidas, aplicáveis dermicamente, compatíveis com a pele, que contêm uma piretrina ou piretróide, MGK 264 na relação de pelo menos 1:20, bem como um outro inseticida, preferivelmente, do grupo dos neonicotinóides, para combate de artrópodes parasitários em animais.