



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0117119-4 B1



* B R P I O 1 1 7 1 1 9 B 1 *

(22) Data do Depósito: 17/09/2001

(45) Data de Concessão: 06/09/2016

(54) Título: COMPOSIÇÃO ORAL SISTEMICAMENTE ATIVA PARA O CONTROLE E A ERRADICAÇÃO DE PESTES PHTHAPTERA, SIPHONAPTERA E ACARINA, BEM COMO O USO DA DITA COMPOSIÇÃO ATIVA

(51) Int.Cl.: A01N 45/02

(73) Titular(es): ELI LILLY AND COMPANY

(72) Inventor(es): LIONEL BARRY LOWE, JAMES TERENCE ROTHWELL

Relatório Descritivo da Patente de Invenção Para "COMPOSIÇÃO ORAL SISTEMICAMENTE ATIVA PARA O CONTROLE E A ERRADICAÇÃO DE PESTES *PHTHIAPTERA, SIPHONAPTERA E ACARINA*, BEM COMO O USO DA DITA COMPOSIÇÃO ATIVA".

5

Campo Técnico

A presente invenção se refere às combinações de compostos pesticidamente ativos adequados para uso como agentes ativos em formulações pesticidas, às próprias formulações e às várias aplicações daquelas formulações como pesticidas, especificamente no controle de pestes *Phthiaptera*,
10 *Siphonaptera* e *Acarina*. Tais aplicações incluem o controle de tais pestes externas *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina* em animais domésticos incluindo ovelhas, gado bovino, ave doméstica, porcos, cabras, camelídeos, cavalos, cães e gatos, bem como as aplicações domésticas e rurais de tais formulações no controle de tais pestes.

15

Fundamentos da Invenção

Historicamente, o maior dano aos animais domésticos e às culturas tem sido causado e continua a ser causado por pestes tais como insetos, fungos, nematódeos e micróbios. Insetos particularmente representam uma causa de preocupação porque são os mais numerosos de todos os organismos vivos e constituem aproximadamente 72% de todas as espécies de animal.
20 Cerca de 1% dos insetos são considerados pestes pelo fato de que atacam humanos e/ou animais domésticos, transmitem doenças a humano, animal e planta, destroem culturas, objetos e estruturas e competem por alimento e outras necessidades. É estimado que enormes perdas agrícolas resultam em todo o mundo da presença de insetos.
25

Os animais domésticos que incluem animais de valor agrícola tais como ovelhas, gado bovino, cavalos, cabras, porcos e outros ruminantes e monogástricos são quase invariavelmente sujeitos à atividade de pestes

incluindo insetos, acarídeos, acarinos, sifonápteros, anopluros, fitirápteros e malófagos. Parasitas externos tais como carrapatos, piolhos e pulgas irritam os animais e causam perdas econômicas na forma de couro, pele de ovelhas ou lã de qualidade insatisfatória, tecido/carne de qualidade inferior, ganho de peso reduzido e até mesmo morte como um resultado do animal transportando parasitas danosos.

As perdas resultantes de doenças de animal e humano causadas por insetos também são enormes. Na verdade, os insetos são considerados os vetores de mais de 250 vírus que são patógenos de humanos e animais superiores. Os números de mortes humanas causadas por doenças transmitidas por mosquito tais como malária e filariose linfática são imensos. Moscas também transmitem doenças relacionadas com humano e animal tais como tracoma, tripanossomíase e cegueira de rio.

Contudo, à parte o quase um milhão de espécies de artrópodes que incluem piolhos, carrapatos, moscas e ácaros, apenas uma pequena percentagem requer a aplicação de medidas de controle. Até o presente, o método primário para se controlarem insetos e outras pestes, particularmente com respeito aos animais domésticos (tais como ovelhas, gado bovino, cabras, cavalos e cães) tem sido pela aplicação de composições pesticidas químicas sintéticas. É estimado que há pelo menos 35.000 produtos pesticidas sintéticos em todo o mundo com agentes químicos como os ingredientes ativos. Tais produtos pesticidas incluem antimicrobianos, larvicidas, inseticidas, banhos de animais, avicidas e desinfetantes.

O uso extensivo de inseticidas químicos desde os anos 1940 tem resultado em um grande número de problemas incluindo resistência de inseto amplamente disseminada, emergência de pestes secundárias, perigos para a saúde humana e animal bem como efeitos prejudiciais sobre peixes e pássaros, poluição ambiental e os custos econômicos crescentes de novos inseticidas.

Muitas espécies de inseto têm desenvolvido resistência à ação de inseticidas específicos de modo a serem necessárias mudanças nas práticas de controle. Há um grupo cada vez mais amplo de pestes de inseto que estão desenvolvendo resistência múltipla. Os genes de resistência possuindo persistência longa em genomas de inseto impedem a reutilização bem sucedida de um inseticida para se controlar uma população de inseto com genes de resistência.

Resíduos de inseticida/pesticida e seus muito riscos ambiental, animal e humano potenciais conseqüentes também são vistos como um dos maiores problemas resultantes do uso de agentes químicos, particularmente aquelas formulações contendo agentes ativos que incluem organofosfatos ou piretróides sintéticos. Com a exceção dos inseticidas microbianos, quase todos os pesticidas resultam em resíduos de vários agentes químicos e seus produtos de degradação ou metabólitos que podem estar presentes em quantidades detectáveis (ppb a ppm) em alimento a despeito do processamento de alimento. Resíduos em tecido/carne também são uma preocupação maior quando se considera o uso de inseticidas sobre animais de fazenda.

Riscos humanos potenciais do uso de tais inseticidas incluem reações tóxicas agudas ao inseticida tais como envenenamento, irritações de pele e olho, bem como possíveis efeitos de longa duração tais como câncer, defeitos de nascimento, e distúrbios reprodutivos. Toxicidade de inalação aguda bem como penetração dermal também são riscos potenciais. Perigos para a saúde em humanos também podem decorrer da exposição repetida a um agente químico durante um período de tempo limitado.

Em particular, os agentes ativos de organofosfatos e piretróides sintéticos correntemente usados que são comumente utilizados em formulações inseticidas para se controlarem piolhos e moscas, particularmente sobre ovelhas, são tóxicos não apenas para os animais mas

também para o operador humano que os aplica. A exposição em fazendeiros ou operadores que manuseiam tanto concentrados de pesticida quanto volumes grandes de pesticida diluídos para uso, é uma causa de preocupação. Em adição, é possível que o operador ingira pesticidas não apenas pela boca, 5 mas também pela respiração (por exemplo desvio da pulverização pelo vento) e por absorção através da pele (derramamento acidental). De preocupação particular tem sido o uso de organofosfatos onde a exposição acidental causa envenenamento agudo ou crônico afetando o sistema nervoso.

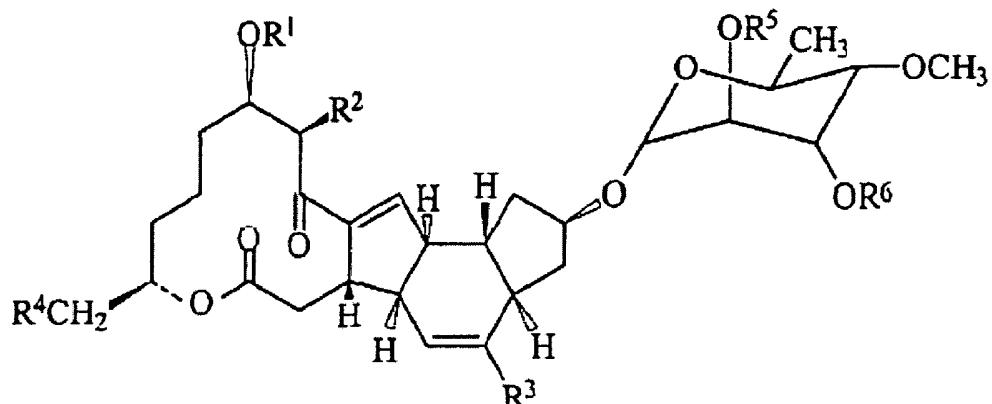
Conseqüentemente, tem sido almejado que o controle de insetos e de outras pestes seja direcionado para longe da dependência exclusiva de inseticidas e se volte para a otimização do controle econômico e ambiental de pestes e de insetos (manejo de pestes integrado). A aplicação de controle microbiano no qual os insetos são atacados por patógenos tais como vírus, bactérias, fungos e protozoários é favorecida visto que tais inseticidas microbianos são elevadamente efetivos para pestes insetíferas e não deixam resíduos tóxicos. Contudo, tais inseticidas microbianos não estão livres de seus problemas tais com a dificuldade na aplicação bem como o confinamento da doença/parasita/inimigo natural em uma área grande. Adicionalmente, também possuem a desvantagem de curta ação residual e especificidade 15 extrema que limita a aplicabilidade geral.
20

O controle biológico tem sido recentemente aplicado na área de inseticidas/pesticidas por meio de liberação de insetos machos esterilizados. Engenharia genética também tem sido recentemente aplicada por meio de introdução massiva de mutações deletérias tais como translocações cromossômicas. Contudo, tais procedimentos são muito caros e critérios rigorosos são requeridos antes de da contemplação da liberação dos machos estéreis. Quimioesterilizantes que esterilizam grandes segmentos de populações de peste insetífera também são conhecidos mas são carcinógenos fortes o que impede seu uso.
25

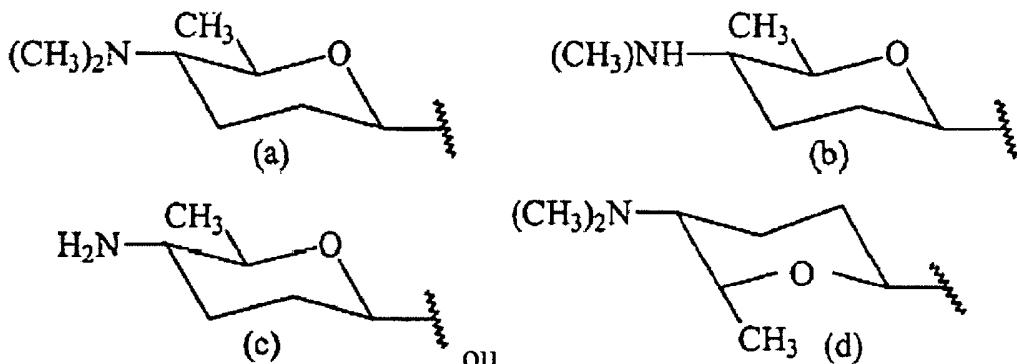
O uso de inseticidas e de pesticidas químicos e sua viabilidade econômica e ambiental, a natureza e a magnitude perigosa dos resíduos persistentes bem como a resistência crescente da peste e do inseto, juntamente com altos níveis de toxicidade de muitos inseticidas químicos, tem resultado 5 na pesquisa de novas substâncias ou abordagens para o controle de insetos e de outras pestes.

Portanto há uma necessidade de compostos e suas combinações que possam ser utilizados como agentes ativos em pesticidas, particularmente contra insetos que afligem animais domésticos ou seus 10 ambientes, e que são efetivos em baixas taxas de aplicação, seletivos em ação biológica e possuem baixa toxicidade e uma alta margem de segurança para humanos, culturas, animais econômicos, organismos aquáticos e pássaros. Tais compostos e combinações têm que ser tanto ambientalmente benéficos pelo fato de que têm que ter impacto demonstrativamente baixo sobre o 15 ambiente, quanto economicamente viáveis para uso em uma escala grande. Em adição, tem que haver nenhuma ou apenas pouca resistência do inseto ou da peste a tais compostos ou combinações. Produto de fermentação A83543, também conhecido como espinosina, inclui uma família de compostos relacionados (espinosinas) produzidos por *Saccharopolyspora spinosa*. Estes 20 são produtos de fermentação naturalmente derivados com um perfil de segurança positivo em contraste com os compostos organicamente derivados sintéticos correntemente empregado bovinos (tais como piretróides, organofosfatos, organoclorinas e carbamatos sintéticos), e tem sido mostrado previamente que exibem excelente atividade inseticida. Conseqüentemente o 25 termo “compostos A83543” que possui o mesmo escopo da expressão “espinosina e seus derivados e análogos” significa os componentes consistindo de um sistema de anel 5,6,5-tricíclico, fundido em uma lactona macrocíclica de 12 membros, um açúcar neutro (2N,3N,4N-tri-O-metil-ramnose) e um aminoácido (forosamina). A família de componentes naturais

de A83543 inclui um gênero ensinado no pedido de patente EPO de número 0375316 e possuindo a seguinte fórmula geral:



na qual R^1 é H ou um grupo selecionado de:



e R^2 , R^4 , R^3 , R^5 e R^6 são hidrogênio, metila; ou um seu sal de
5 adição de ácido quando R^1 for diferente de hidrogênio.

Tem sido mostrado que a família de compostos de produto de fermentação A83543 compreende os compostos individuais A83543A, A83453B, A83543C, A83453D, A83543E, A83453F, A83543G, A83453H, A83543J, A83453L, A83543M, A83453N, A83543Q, A83453R, A83543S,
10 A83453T, A83453U, A83543V, A83453W, A83453X. Boeck *et al.* descreveram espinosas A-H e J e seus sais nas Patentes U.S. 5.362.634, 5.496.932, e 5.571.901 que são aqui incorporadas como referências. Mynderse *et al.* descreveram espinosas L-N, seus derivados N-desmetilados e seus sais na Patente U.S. 5.202.242 aqui incorporada como referência.
15 Turner *et al.* descreveram espinosas Q-T, seus derivados N-desmetilados e seus sais nas Patentes U.S. 5.591.606, 5.631.155 e 5.767.253 que também são

aqui incorporadas como referências. Espinosinas K, O, P, U, V, W, e Y são descritas no artigo de DeAmicis, C. V. *et al.* em American Chemical Society's Symposium Series: Phytochemicals for Pest Control (1997), Chapter 11 "Physical and Biological Properties of Spinosyns: Novel 5 Macrolide Pest-Control Agents from Fermentation", pp. 146-154.

Espinosa A (A83543 A) foi a primeira espinosa isolada e identificada do caldo de fermentação de *Saccharapolyspora spinosa*. Exame subsequente do caldo de fermentação revelou que a cepa parental de *S. spinosa* produziu numerosas espinosas (A83543 A a J). Comparadas com a 10 espinosa A, as espinosas B e J são caracterizadas por diferenças nos padrões de substituição sobre o grupo amino da forosamina, em sítios selecionados sobre o sistema de anel e sobre o açúcar neutro. As cepas de *S. spinosa* produzem uma mistura de espinosas cujos componentes principais 15 são espinosa A (~85%) e espinosa D (~15%). Há duas espinosas que são correntemente conhecidas como as mais ativas como inseticidas.

Semelhantemente às espinosas, também tem sido mostrado que as lactonas macrocíclicas exibem atividade inseticida excelente. As lactonas macrocíclicas possuem uma estrutura de anel complexa e incluem tais compostos anti-helmínticos bem conhecidos tais como avermectinas e 20 milbemicinas. As avermectinas são isoladas dos produtos de fermentação de *Streptomyces avermitilis* e a ivermectina é um composto que é um agente químico semi-sintético formado por modificação da avermectina. A estrutura básica das avermectinas é um anel de lactona de 16 membros no qual estão apendidos três grupos substituintes principais: um grupo hexa-hidro-25 benzofurano, um grupo dissacarídeo (em C-13) e um anel espirocetal (C-17 a C-28). Doramectina é uma avermectina nova. Milbemicinas são outros compostos que não são avermectinas mas que podem ser considerados dentro da classe de compostos que são lactonas macrocíclicas. As milbemicinas diferem estruturalmente do grupo de avermectina, principalmente na ausência

de um grupo dissacarídeo sobre o C-13. Milbemicina D e milbemicina-5-oxima são duas tais lactonas macrocíclicas. Moxidectina é derivada do produto de fermentação de nemadectina e possui um substituinte metoxima sobre o C-23.

5 A presente invenção refere-se à verificação de uma combinação sinérgica de compostos pesticidas, à formulação e à aplicação de agentes pesticidamente ativos baseados na combinação sinérgica e ao seu uso em formulações pesticidas contra pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina*, particularmente em animais domésticos.

10 **Objetivos da Invenção**

Conseqüentemente, um objetivo desta invenção é a provisão de uma composição pesticida que é sistematicamente ativa contra as pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina*, contendo uma combinação sinérgica de pelo menos um composto A83543 e pelo menos uma lactona macrocíclica.

15 Um outro objetivo desta invenção também é a provisão de uma composição pesticida que é sistematicamente ativa contra as pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina* em animais domésticos incluindo gado bovino, camelídeos, porcos, cães, cavalos, gatos, ovelhas, cabras, e aves domésticas, contendo uma combinação sinérgica de pelo menos um composto A83543 e 20 pelo menos uma lactona macrocíclica.

Um outro objetivo desta invenção é a provisão de uma ou mais formulações pesticidas sistematicamente ativas contra as pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina*, contendo uma combinação sinérgica de pelo menos um composto A83543 e pelo menos uma lactona macrocíclica como os princípios ativos juntamente com pelo menos um diluente ou veículo aceitável.

25 Um outro objetivo desta invenção também é a provisão de ou mais formulações pesticidas sistematicamente ativas contra as pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina* em animais domésticos incluindo gado

bovino, camelídeos, porcos, cães, cavalos, gatos, ovelhas, cabras, e aves domésticas, contendo uma combinação sinérgica de pelo menos um composto A83543 e pelo menos uma lactona macrocíclica como os princípios ativos juntamente com pelo menos um diluente ou veículo aceitável.

5 Outro objetivo da presente invenção também é a provisão de um método de eliminação e/ou de controle de pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina* em animais domésticos incluindo gado bovino, camelídeos, porcos, cães, cavalos, gatos, ovelhas, cabras, e aves domésticas, pela aplicação ou administração aos citados animais de uma combinação 10 pesticidamente ativa de compostos sozinhos ou juntos com um diluente ou veículo aceitável, de tal modo que a combinação pesticidamente ativa seja sistemicamente liberada às citadas pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina*.

Outro objetivo da presente invenção também é a provisão de 15 um método de eliminação e/ou de controle de pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina* pela administração às citadas pestes de uma combinação pesticidamente ativa de compostos sozinhos ou juntos com um diluente ou veículo aceitável, de tal modo que a citada combinação esteja sistemicamente presente nas citadas pestes.

20 O termo “*Phthiaptera*” ou “pestes *Phthiaptera*” como aqui usado define os membros da ordem insetífera *Phthiaptera*, que são parasitas durante um ou mais estágios de seu ciclo de vida, incluindo o estágio imaturo (que é definido como incluindo formas larvares (ninfas)), o estágio adulto ou ambos os estágios e adicionalmente inclui ovos de inseto *Phthiaptera*.

25 O termo “*Siphonaptera*” ou “pestes *Siphonaptera*” como aqui usado define os membros da ordem insetífera *Siphonaptera*, que são parasitas durante um ou mais estágios de seu ciclo de vida, incluindo o estágio imaturo (que é definido como incluindo formas larvares), o estágio adulto ou ambos os estágios e adicionalmente inclui ovos de inseto *Siphonaptera*.

O termo “*Acarina*” ou “pestes *Acarina*” como aqui usado define os membros da ordem insetífera *Arachnida* ou *Acarina*, que são parasitas durante um ou mais estágios de seu ciclo de vida, incluindo o estágio imaturo (que é definido como incluindo formas larvares (ninfas)), o estágio adulto ou ambos os estágios e adicionalmente inclui ovos de inseto *Acarina*.

É adicionalmente observado que para os propósitos do presente pedido, o termo ‘espinosina ou seu análogo ou derivado’ é definido como incluindo um fator de espinosina individual (A83543A-H, J-W ou Y) um derivado N-desmetilado ou outro derivado de um fator de espinosina individual, ou seu sal, ou uma sua combinação, consistente com a descrição das referências acima mencionadas que têm sido aqui incorporadas. Como enunciado acima, o termo “composto A83543” é aqui usado com o significado de um fator de espinosina individual, ou um seu análogo, um seu derivado ou um seu sal, ou uma sua combinação.

O termo ‘controle ou erradicação’ é usado para se referir a uma diminuição do número de insetos ou de aracnídeos vivos (formas imaturas ou adultas) ou a uma diminuição do número de ovos de aracnídeo ou de inseto viáveis. A extensão da diminuição depende um pouco da taxa de aplicação e do agente ativo utilizado.

O termo ‘quantidade efetiva’ também aqui usado significa a quantidade que é suficiente para causar uma redução mensurável na população de aracnídeo ou de inseto tratada.

A palavra ‘veículo’ é usada em todo o presente relatório descritivo para incluir misturas de veículos, que são misturas de mais de uma substância.

O termo ‘sinérgico’ como aqui usado é definido com o significado de uma combinação de componentes na qual a atividade da combinação é maior do que a adição das atividades individuais de cada componente da combinação.

O termo ‘lactona macrocíclica’ como aqui usado é definido como os compostos das classes de milbemicinas e avermectinas, incluindo tanto compostos de ocorrência natural quanto seus derivados sintéticos, especialmente aqueles aqui mencionados e na técnica aqui citada.

5 O termo ‘animal doméstico’ como aqui usado é definido como incluindo os animais de valor agrícola e os animais de companhia, incluindo mas não se limitam a gado bovino, camelídeos, porcos, cães, gatos, ovelhas, aves domésticas, cavalos e cabras bem como outros ruminantes e monogástricos.

10 O termo ‘sistematicamente ativo’ como aqui usado é definido como tendo o significado de possuir um efeito ou uma eficácia apenas quando presente dentro do sistema de uma peste, tal como após a ingestão ou outra a administração que resulta em uma presença sistêmica de um agente ativo em uma peste. O termo não significa possuir um efeito ou uma eficácia quando 15 presente com o sistema de um animal doméstico hospedeiro, é limitado à atividade ou à eficácia quando sistematicamente presente dentro de uma peste.

Sumário da Invenção

Um primeiro aspecto da presente invenção proporciona uma composição ativa para o controle ou a erradicação de pestes *Phthiaptera*, 20 *Siphonaptera* e *Acarina*, a citada composição sendo sistematicamente ativa nas citadas pestes e compreendendo uma combinação sinérgica de pelo menos um composto A83543 e pelo menos um composto que é uma lactona macrocíclica. Um segundo aspecto da presente invenção proporciona uma formulação para o controle ou a erradicação de pestes *Phthiaptera*, 25 *Siphonaptera* e *Acarina* em animais domésticos, a citada formulação incluindo uma quantidade efetiva de uma composição sistematicamente ativa do primeiro aspecto da invenção e um excipiente, diluente ou veículo aceitável.

Um terceiro aspecto da presente invenção proporciona uma

formulação externamente aplicada para o controle ou a erradicação de pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina* em animais domésticos, a citada formulação incluindo uma quantidade efetiva de uma composição sistematicamente ativa do primeiro aspecto da invenção e um veículo aceitável.

5 Um quarto aspecto da invenção proporciona uma formulação de isca pesticida para o controle ou a erradicação de pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina* em animais domésticos, a citada formulação incluindo uma quantidade efetiva de uma composição sistematicamente ativa do primeiro aspecto da invenção e um veículo aceitável.

10 Um quinto aspecto da presente invenção proporciona uma formulação oralmente administrada para o controle ou a erradicação de pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina* em animais domésticos, a citada formulação incluindo uma quantidade efetiva de uma composição sistematicamente ativa do primeiro aspecto da invenção e um excipiente, diluente ou veículo aceitável.

15 Um sexto aspecto da presente invenção proporciona uma formulação parenteralmente administrada para o controle ou a erradicação de pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina* em animais domésticos, a citada formulação incluindo uma quantidade efetiva de uma composição sistematicamente ativa do primeiro aspecto da invenção e um excipiente, diluente ou veículo aceitável.

20 Um sétimo aspecto da presente invenção proporciona um método de controle ou de erradicação de pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina* em animais domésticos, o citado método incluindo a aplicação externa de uma quantidade efetiva de uma composição sistematicamente ativa de acordo com o primeiro aspecto da invenção, ou de uma formulação de acordo com os segundo ou terceiro aspectos da invenção em uma área localizada da superfície externa do citado animal.

25 Um oitavo aspecto da presente invenção proporciona um

método de controle ou de erradicação de pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina*, o citado método incluindo a administração de uma quantidade efetiva de uma composição sistematicamente ativa de acordo com o primeiro aspecto da invenção, ou de uma formulação de acordo com os segundo ou quarto aspectos da invenção diretamente nas citadas pestes.

Um nono aspecto da presente invenção proporciona um método de controle ou de erradicação de pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina* em animais domésticos, o citado método incluindo a administração oral de uma quantidade efetiva de uma composição sistematicamente ativa de acordo com o primeiro aspecto da invenção, ou de uma formulação de acordo com os segundo ou quinto aspectos da invenção aos citados animais.

Um décimo aspecto da presente invenção proporciona um método de controle ou de erradicação de pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina* em animais domésticos, o citado método incluindo a administração parenteral de uma quantidade efetiva de uma composição sistematicamente ativa de acordo com o primeiro aspecto da invenção, ou de uma formulação de acordo com os segundo ou sexto aspectos da invenção aos citados animais. Um décimo primeiro aspecto da presente invenção proporciona o uso de uma composição sistematicamente ativa do primeiro aspecto da presente invenção na manufatura de um medicamento para o controle ou a erradicação de pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina* em animais domésticos.

Um décimo segundo aspecto da presente invenção proporciona o uso de uma composição sistematicamente ativa do primeiro aspecto da presente invenção na manufatura de uma formulação de isca para o controle ou a erradicação de pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina*. Outro aspecto da presente invenção proporciona uma composição ativa do primeiro aspecto da presente invenção ou uma formulação de qualquer um dos segundo ao sexto aspectos da presente invenção quando usada para o controle ou a eliminação de pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina* em animais

domésticos.

Um outro aspecto da presente invenção proporciona uma composição ativa do primeiro aspecto da presente invenção ou uma formulação do quarto aspecto da presente invenção quando usada para o controle ou a eliminação de pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina*.

Esta invenção baseia-se na verificação surpreendente de uma interação sinérgica entre as espinosinas e as lactonas macrocíclicas. Embora não se deseje se ligar a teoria, é observado que as lactonas macrocíclicas possuem um efeito primário sobre o sistema nervoso central pela ativação inibidora de receptores de glutamato, enquanto que as espinosinas ativam principalmente os receptores nicotínicos de acetilcolina e neurônios de inseto causando hiperatividade dos neurônios. Contudo, ambas as espinosinas e as lactonas macrocíclicas possuem um efeito secundário sobre os canais de cloreto de portão controlado por ácido gama-amino-butírico (GABA) em neurônios de artrópode, sendo GABA um neurotransmissor inibidor. Portanto é possível que quando combinadas juntas as espinosinas e as lactonas macrocíclicas possuem um efeito sinérgico sobre o receptor de GABA acarretando efeitos no sistema nervoso do inseto, isto não estando relacionado com o efeito primário quer das espinosinas quer das lactonas macrocíclicas.

Em particular, na presente invenção é surpreendentemente demonstrado que o sinergismo ocorre quando uma espinosina e uma lactona macrocíclica são liberadas juntas nas pestes de animais *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina* em uma tal maneira que aqueles agentes químicos são ingeridos ou se tornam presentes de outro modo sistematicamente nas pestes. Surpreendentemente, este efeito não é observado em ensaios *in vitro* que se baseiam em contacto tal como papel tratado ou imersão transiente em soluções tratadas. Embora não se deseje se basear em teoria, é especulado que esta diferença está relacionada com os mecanismos de ação e com a natureza de ambos os agentes químicos que possuem pressão de vapor baixa e não

atravessam prontamente a cutícula de artrópodes.

Tipicamente, o primeiro aspecto da presente invenção proporciona uma composição ativa para o controle ou a erradicação de pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina*, tipicamente em animais domésticos, a 5 citada composição sendo sistematicamente ativa nas citadas pestes e sendo uma combinação sinérgica de uma espinosina e um composto de lactona macrocíclica, na qual os compostos espinosina : lactona macrocíclica estão presentes dentro da faixa de 1.000:1 a 1:1.000 p/p. Em particular, a razão de 10 ivermectina : espinosad pode ser de 1:1.000 em uma composição sistematicamente ativa em pulgas ou helminto nematódeo (*Dirofilaria immitis*).

Contudo é observado que o sinergismo também opera em razões menores. Conseqüentemente, tipicamente, na composição sistematicamente ativa da invenção, o composto espinosina : composto lactona macrocíclica estão presentes dentro da faixa de 100:1 a 1:100 p/p.

15 Também tipicamente, na composição sistematicamente ativa da invenção, o composto espinosina : composto lactona macrocíclica estão presentes dentro da faixa de 10:1 a 1:10 p/p.

Adicionalmente tipicamente, na composição sistematicamente ativa da invenção, o composto espinosina : composto lactona macrocíclica 20 estão presentes dentro da faixa de 9:1 a 1:9 p/p.

Mais tipicamente, na composição sistematicamente ativa da invenção, o composto espinosina : composto lactona macrocíclica estão presentes dentro da faixa de 8:1 a 1:8 p/p.

Também tipicamente, na composição sistematicamente ativa da 25 invenção, o composto espinosina : composto lactona macrocíclica estão presentes dentro da faixa de 7:1 a 1:7 p/p.

Também tipicamente, na composição sistematicamente ativa da invenção, o composto espinosina : composto lactona macrocíclica estão presentes dentro da faixa de 6:1 a 1:6 p/p.

Mais tipicamente, na composição sistematicamente ativa da invenção, o composto espinosina : composto lactona macrocíclica estão presentes dentro da faixa de 5:1 a 1:5 p/p.

Ainda mais tipicamente, na composição sistematicamente ativa da invenção, o composto espinosina : composto lactona macrocíclica estão presentes dentro da faixa de 4:1 a 1:4 p/p.

Mais tipicamente, na composição sistematicamente ativa da invenção, o composto espinosina : composto lactona macrocíclica estão presentes dentro da faixa de 3:1 a 1:3 p/p.

Também mais tipicamente, na composição sistematicamente ativa da invenção, o composto espinosina : composto lactona macrocíclica estão presentes dentro da faixa de 2:1 a 1:2 p/p.

Também mais tipicamente, na composição sistematicamente ativa da invenção, o composto espinosina : composto lactona macrocíclica estão presentes dentro da faixa de 1:1 a 1:1 p/p.

Uma modalidade do primeiro aspecto da presente invenção proporciona uma composição sistematicamente ativa sendo uma combinação sinérgica de um espinosad e uma avermectina.

Tipicamente, a lactona macrocíclica do primeiro aspecto da invenção é selecionada do grupo consistindo de ivermectina (22,23-di-hidro-avermectina B₁, descrita em EP 295117), abamectina, avermectina A_{1a}, avermectina A_{1b}, avermectina A_{2a}, avermectina A_{2b}, avermectina B_{1a}, avermectina B_{2a}, e avermectina B_{2b}. Também tipicamente, a lactona macrocíclica do primeiro aspecto da invenção pode ser selecionada do grupo consistindo de compostos relacionados às avermectinas de ocorrência natural acima mas que possuem um grupo no substituinte-25 diferente de grupos isopropila ou (S)-sec-butila, como descrito nos pedidos de patente Européia 0214731, 0284176, 0308145, 0317148, 0335541 e 0340832. Também tipicamente, a lactona macrocíclica do primeiro aspecto da invenção pode

incluir noxidectina (e os derivados descritos em EP 258779A), doramectina e seus análogos (descritos em EP0214731B), selamectina, eprinomectina, milbemicina incluindo milbemicina-oxima, milbemicina D (Antibiótico B41D) e seus análogos (descritos em US 3.950.360) e nemadectinas (descritas em EP 170006A).

Mais tipicamente, a lactona macrocíclica do primeiro aspecto da invenção é selecionada do grupo consistindo de ivermectina, moxidectina, doramectina, selamectina, milbemicina-oxima, Milbemicina D, eprinomectina e abamectina.

Ainda mais tipicamente, a lactona macrocíclica do primeiro aspecto da invenção é ivermectina.

Mais tipicamente, a composição ativa é portanto uma combinação sinérgica de espinosad e ivermectina que é sistematicamente ativa em pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina*.

Tipicamente nas formulações da presente invenção, o veículo pode ser não-aquoso ou aquoso e a composição ativa é suspensa, dissolvida ou dispersada no veículo. Também tipicamente, a composição ativa pode ser misturada com um veículo ou diluente farmacêutica ou veterinariamente aceitável que é selecionado com relação à rota de administração intencionada e de acordo com a prática padrão. Em uma modalidade, os veículos ou excipientes usados nas formulações dos terceiro e quarto aspectos da presente invenção incluem veículos em polvilho, solventes, emulsificadores, agentes umectantes e dispersantes e água. Em particular, em formulações de isca do quarto aspecto da presente invenção, os veículos ou excipientes incluem uma fonte de alimento tal como sangue ou outros extratos de tecido e tipicamente incluem adicionalmente um ou mais de levedura, açúcar, feromônios, aromatizantes, odores, solventes, agente umectantes e dispersantes.

Em outra modalidade, os veículos ou excipientes usados nas formulações oralmente liberadas do quinto aspecto da presente invenção

incluem excipientes de formação de tablete tais como amido ou lactose, excipientes ou veículos de cápsula e excipientes comumente usados em soluções ou suspensões incluindo água, agentes aromatizantes e colorantes. Claro que a seleção de veículo é feita baseando-se na compatibilidade com a composição ativa, incluindo tais considerações como pH, conteúdo de umidade e estabilidade. A seleção do veículo também é feita dependendo do modo de aplicação da formulação tal como se ela é para ser aplicada topicalmente em um animal doméstico ou, é para ser administrada oralmente ou parenteralmente a um animal doméstico, ou é em vez disso para ser administrada diretamente, tal como via uma isca às pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina*.

Uma modalidade de qualquer um do segundo ao sexto aspectos da invenção proporciona uma formulação para o controle ou a erradicação de pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina*, de citada formulação incluindo:

(a) de 0,1-40% em peso de uma composição ativa do primeiro aspecto da presente invenção, e

(b) de 60-99,9% em peso de um veículo adequado.

Tipicamente cada dose de uma formulação da invenção conteria 30 µg - 2 g de cada um de o composto de espinosina e o composto de lactona macrocíclica, mais tipicamente uma formulação conteria 1 mg - 1 g de cada um de o composto de espinosina e o composto de lactona macrocíclica.

Formulações do terceiro aspecto da presente invenção são tipicamente líquidas e podem ser compostas de concentrados e depois diluídas antes do uso.

Formulações do quarto aspecto da presente invenção sendo formulações de isca são tipicamente sólidos incluindo pós, formas granulares ou dessecadas. Também é típico que tais formulações de isca possam estar na forma de líquidos ou pastas.

Há longo tempo tem sido prática comum o controle de parasitas externos sobre ovelhas, gado bovino e outros animais domésticos incluindo mas não se limitando a cabras, porcos e cavalos pela aplicação tópica localizada de uma formulação contendo um inseticida/parasiticida ativo e um agente de transporte/veículo. Tipicamente portanto, uma formulação do terceiro aspecto da invenção é uma formulação despejável incluindo uma quantidade efetiva de uma composição ativa do primeiro aspecto da invenção e um veículo tipicamente aceitável. Também é típico que uma formulação tipicamente aplicada possa ser um borrifo ou uma imersão ou uma solução tal como um fluido de jato.

Uma formulação despejável do terceiro aspecto da presente invenção é tipicamente líquida e é normalmente aplicada no exterior de um animal doméstico como uma linha ou mancha, que quando ingerida por tais 15 pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina*, por exemplo após ser alimentada sobre uma epiderme de um animal doméstico tratado, atua sistemicamente naquelas pestes protegendo deste modo o animal contra formas tanto imaturas quanto adultas de pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina* tais como carapatos, pulgas e piolhos e também atua para diminuir o número de ovos viáveis de *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina*.

Embora a formulação seja aplicada tipicamente, em uma área localizada, o agente ativo migra sobre a superfície do animal para cobrir toda a sua área superficial externa.

O agente de transporte (também aqui referido como ‘veículo’) presente em tais formulações despejáveis do terceiro aspecto da presente 25 invenção é formulado para se obter bom espalhamento sobre toda a pele e/ou boa penetração da epiderme do animal. Até o presente, formulações comerciais despejáveis são suspensões, concentrados emulsificáveis ou soluções e são com freqüência compreendidos de pelo menos um solvente orgânico. Os solventes comumente usados como agentes de transporte em tais

formulações despejáveis incluem propileno glicol, parafinas, isoparafinas, aromáticos, miristato de isopropila (IPM), glicol éteres, alcoóis e n-propilálcool.

É importante observar que as formulações tópicas da presente invenção podem ser usadas para o controle de artrópodes das ordens *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina* em várias maneiras. Com respeito às formulações tópicas da presente invenção que apenas puramente permanecem sobre a superfície externa de um animal doméstico, estas serão efetivas contra pestes tais como piolhos mordedores e outras pestes que se alimentam da epiderme do animal e ingerirão deste modo as formulações sistematicamente ativas. Com relação às formulações tópicas da presente invenção que após terem sido topicalmente aplicadas penetram pelo menos parcialmente através da epiderme de um animal doméstico, penetrando dentro do fluido extracelular e depois drenando via o sistema linfático do animal para dentro de sua corrente sanguínea, estas formulações serão efetivas contra pestes sugadoras de sangue tais como pulgas, carrapatos e alguns piolhos. Estas pestes serão especificamente mortas se ingerirem sangue contendo a composição sistematicamente ativa da presente invenção. Conseqüentemente, as formulações tópicas da presente invenção também podem se tornar (via a penetração através da epiderme do animal hospedeiro) sistematicamente disponíveis no hospedeiro, bem como externamente presentes sobre o hospedeiros.

Outra modalidade do terceiro aspecto da invenção proporciona uma formulação despejável para o controle de pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina* em animais domésticos, a citada formulação incluindo:

- (a) de 0,1-40% em peso de pelo menos um agente ativo do primeiro aspecto da presente invenção, e
- (b) de 60-99,9% em peso de um agente de transporte adequado

selecionado do grupo consistindo de TPM/álcool, OP/IPM/OSU e GTCC/PMP/CAP sendo que:

TMP é tripropileno glicol metil éter;

5 P é palmitato de octila ou palmitato de 2-etil-hexila que é um lubrificante excelente, e também pode ser usado como um emoliente e um solvente;

P pode ser substituído por OS (estearato de octila ou estearato de 2-etil-hexila);

10 PM é miristato de isopropila que possui excelentes propriedades de espalhamento e emoliente - este pode ser utilizado intercambiavelmente com IPP ou IPL;

PP é palmitato de isopropila;

PL é laurato de isopropila;

15 MP é propionato de PPG-2-miristil éter que se espalha rapidamente e promove umectação de outros materiais;

SU é succinato de di-2-etil-hexila e promove umectação e espalhamento de substâncias lipofílicas sobre a pele;

CS é estearato de isocetila que pode ser usado como um agente emoliente, agente lubrificante e agente de espalhamento;

20 TCC é tri-caprilato/caprato de glicerila que é um excelente veículo ou agente de transporte para agentes ativos;

AP é uma mistura selecionada de ésteres de cadeia ramificada que novamente atua como um agente emoliente e agente de espalhamento;

25 álcool pode ser benzil álcool, propil álcool, diacetona álcool ou outro álcool adequado.

Outros agentes de transporte possíveis que podem ser usados nas formulações da presente invenção incluem alcoóis orgânicos e inorgânicos, incluindo propileno glicol que é um agente de transporte comum para ivermectina, propil álcool, benzil álcool, glicóis e detergentes.

Tipicamente, as formulações do terceiro aspecto da presente invenção, podem estar na forma de um pó, creme, suspensão, borrifo, emulsão, espuma, pasta, aerossol, ungüento, pomada ou gel. Mais tipicamente, a formulação é uma solução, e tipicamente é solúvel em água.

5 Tipicamente, as formulações dos segundo, terceiro, quinto ou sexto aspectos da presente invenção podem ser efetivamente aplicadas em animais domésticos tais como ovelhas, gado bovino, cabras, camelídeos, porcos, cães, gatos, aves domésticas e cavalos, outros ruminantes e monogástricos.

10 Tipicamente, as formulações de isca do quarto aspecto da presente invenção serão diretamente administradas nas pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* ou *Acarina*.

15 Tipicamente uma formulação despejável do terceiro aspecto da presente invenção é aplicada por derramamento em uma ou várias linhas ou em uma região sobre a linha média dorsal (dorso) ou ombro de um animal doméstico. Mais tipicamente, a formulação despejável é aplicada por derramamento ao longo do dorso do animal, segundo a espinha dorsal. Uma formulação despejável também pode ser aplicada no animal por outros métodos convencionais incluindo esfregaçāo de um material impregnado 20 sobre pelo menos uma área pequena do animal, pelo uso de aplicadores comercialmente disponíveis, por meio de uma seringa, por pulverização ou pelo uso de uma corrida de pulverização.

25 Tipicamente, aproximadamente cerca de 0,1-2.000 mg de composição ativa / kg de peso corporal de animal é uma quantidade efetiva para a aplicação tópica em animais domésticos. Tipicamente, cerca de 2-100 mg de composição ativa do primeiro aspecto da presente invenção serão aplicados em uma vaca ou ovelhas (por peso corporal em kg).

Tipicamente, uma formulação da presente invenção, tal como uma formulação despejável, é formulada de tal modo que a composição ativa

está presente em uma concentração de cerca de 0,1-40% em peso / volume, mais tipicamente de 0,1-20% em peso / volume, preferivelmente de cerca de 0,5-5% dependendo da potência do agente ativo.

Tipicamente, uma composição ativa ou uma formulação da presente invenção é formulada para ser usada de tal modo que cada um de o composto A83543 e a lactona macrocíclica estejam presentes em uma faixa de concentração de cerca de 1-500 ppm. Mais tipicamente, cada um de o composto A83543 e a lactona macrocíclica estão presentes em uma faixa de concentração de cerca de 1-300 ppm. Ainda mais tipicamente, cada um de o composto A83543 e a lactona macrocíclica estão presentes em uma faixa de concentração de cerca de 1-100 ppm. A concentração de 1-500 ppm é mais típica com respeito às formulações prontas para uso tais como pulverizações ou imersões diluídas. As formulações despejáveis da presente invenção tipicamente possuirão uma concentração de agentes ativos dentro da faixa de 1-100 g/L, mais tipicamente de 5-50 g/L, ainda mais tipicamente de 10-25 g/L. Com respeito às formulações orais, tais como tabletes e formulações parenterais da presente invenção, tipicamente a dose administrada será de 0,01-50 mg/kg de peso corporal, mais tipicamente de 0,1-20 mg/kg. Para formulações de isca da presente invenção, é típico que a concentração seja de 0,05-1.000 mg/kg, mais tipicamente de 1-100 mg/kg.

Tipicamente apenas um volume pequeno de uma formulação despejável é requerido com o propósito de ser efetivo contra as pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina*, tal como da ordem de 0,5-80 mL por aplicação, com 10-60 mL por aplicação sendo preferido para animais maiores tais como gado bovino e 1-20 mL por aplicação para animais menores tais como ovelhas, cães e gatos.

Tipicamente uma formulação do quinto aspecto da presente invenção está na forma de um tablete, uma cápsula, um bolo, uma solução, uma suspensão ou outro elixir. As formulações também podem ser

formulações de liberação prolongada. Tais formulações são preparadas em uma maneira convencional de acordo com a prática veterinária e farmacêutica padrão. Tipicamente, cápsulas, bolos ou tablete podem ser preparados por misturação da combinação ativa com um veículo ou diluente finamente dividido adequado, adicionalmente contendo um agente desintegrante e/ou um agente aglutinante tal como talco, amido ou lactose.

Também tipicamente, uma formulação do sexto aspecto da presente invenção está na forma de uma suspensão ou solução aquosa estéril de combinação ativa, com um agente de transporte parenteralmente aceitável sendo água e outros excipientes tais como sal ou glicose estando opcionalmente presente.

Nas formulações da presente invenção possuindo atividade pesticida contra as pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina*, o agente ativo é uma combinação de pelo menos um composto selecionado da classe de compostos de espinosina (incluindo espinosad) e pelo menos um agente ativo selecionado de lactonas macrocíclicas incluindo ivermectina, abamectina, moxidectina, doramectina, eprinomectina e milbemicina.

As formulações da presente invenção adequadamente podem variavelmente incluir um ou mais ingredientes adicionais tais como conservantes, agentes de espalhamento, promotores de adesão, agentes ativos solubilizadores tais como ácido oleico ou ácido lático, modificadores de viscosidade, absorvedores ou bloqueadores de UV, colorantes e estabilizadores tais como antioxidantes. Adequadamente, agentes tensoativos incluindo agentes tensoativos aniônicos, catiônicos, não-iônicos e anfolíticos também podem ser incluídos nas formulações despejáveis da presente invenção.

Miristato de isopropila (IPM), palmitato de isopropila (IPP), ésteres de ácido caprílico/cáprico de alcoóis C₁₂-C₁₈-graxos saturados, ácido oleico, oleil éster, oleato de etila, triglicerídeos, óleos de silicone e

dipropileno glicol monometil éter (DPM) são agentes de espalhamento comuns usados em formulações despejáveis.

Tipicamente, os métodos dos sétimo ao décimo aspectos da presente invenção previnem infestações de carapatos, piolhos, pulgas, e de outras pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina* em animais domésticos, incluem, mas não se limitam a, gado bovino, ovelhas, cabras, porcos, cavalos, camelídeos, cães, gatos, e aves domésticas e outros ruminantes e monogástricos.

Tipicamente, as composições ativas, as formulações e os métodos da presente invenção são efetivos contra formas imaturas (incluindo ninfa) e adultas de pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina*. As pestes não têm que estar, embora tipicamente estejam presentes, sobre um animal doméstico.

Mais tipicamente, as composições ativas, as formulações e os métodos da presente invenção são efetivos contra formas imaturas e adultas de pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina* em animais domésticos. Também tipicamente, as composições ativas, as formulações e os métodos da presente invenção são efetivos na diminuição do número de ovos viáveis de *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina* que podem estar presentes em animais domésticos.

Mais tipicamente, uma formulação tópica, oral ou parenteralmente administrada da presente invenção atua para se controlarem piolhos de corpo de ovelha (*Bovicola ovis*), atua para se controlarem piolhos semelhantes em gado bovino, cabras e camelídeos, atua para se controlarem carapatos (por exemplo *Boophilus bovis*), sobre gado bovino e atua para se controlar *Siphonaptera* (*Ctenocephalides fenis* e outras pulgas) em cães, gatos e outros animais domésticos. Também mais tipicamente, uma formulação tópica, oral ou parenteralmente administrada da presente invenção atua para se controlarem piolhos e carapatos em gado bovino e pulgas tanto em cães

quanto em gatos.

As formulações da presente invenção são preparadas de acordo com técnicas conhecidas. Se a formulação for uma solução o parasiticida/inseticida será misturado com o agente de transporte ou veículo, usando-se calor e agitação onde requeridos. Ingredientes auxiliares ou adicionais podem ser adicionados na mistura de agente ativo e agente de transporte ou podem ser misturados com o agente ativo antes da adição do agente de transporte.

As formulações da presente invenção podem conter tão pouco quanto 1 ppm de cada um de composto de lactona macrocíclica e composto de espinosina por aplicação e um efeito sinérgico ainda é observado.

As composições ativas e as formulações da invenção são atóxicas para humanos e animais bem como para culturas e plantas, e os resíduos em lã, peles e tecido dos animais tratados ou administrados com as formulações estão em níveis ambientalmente aceitáveis. Em adição nenhuma irritação de pele ou outra toxicidade para os usuários finais resultam do método e das formulações desta invenção. A contaminação ambiental também é minimizada.

Também vantajosamente, como tais fatores de espinosina e lactonas macrocíclicas são muito eficazes em níveis baixos devido ao seu efeito sinérgico quando combinados juntos, a presente invenção é útil contra as populações de pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina* em animais domésticos que possuem níveis existentes de resistência a ambos os compostos de espinosina e lactonas macrocíclicas quando estes compostos são usados separadamente.

Em geral a administração das formulações do terceiro aspecto da presente invenção, e das composições ativas da presente invenção é por meio de externo / tópico nos animais domésticos. Tal aplicação tópica pode tomar a forma de imersão, chuveiro, jato, pulverização, aplicação manual tal

como polvilhamento, ou posicionamento ou colocação de modo diferente da formulação contendo a(s) substância(s) ativa(s). Conseqüentemente, tipicamente as composições ativas da invenção são formuladas em numerosas formulações pesticidas topicamente aplicadas.

5 Preferivelmente tais formulações pesticidas tópicas incluem colocações pontuais, despejáveis, pulverizações, imersões, poeiras, loções, géis, ungüentos, pomadas, bandagens, toalhas, cremes, bastões, sabões, xampus, colares, medalhões, marcadores de orelha e bandas de cauda. Formulações despejáveis incluindo aquelas baseadas em solvente tanto 10 orgânico quanto inorgânico bem como emulsões e suspensões são preferidas. Como enunciado acima, as formulações podem estar em uma forma concentrada a qual é diluída imediatamente antes da aplicação.

15 Mais preferidas são as formulações de imersão, as formulações despejáveis, as formulações fluidas de jateamento, e as formulações de corrida de pulverização/jateamento.

Pós umectáveis são outra formulação da invenção que são 20 preparados pela misturação do agente ativo com um agente de transporte em pó que se umecta e se suspende em água. Um agente tensoativo pode ser adicionado. Pulverizações de pós umectáveis podem ser aplicadas nos ambientes dos animais domésticos incluindo viveiros de aves domésticas, estábulos, leiterias e chiqueiros de porcos por causa de sua segurança relativa.

Emulsões são outra formulação da invenção que são soluções 25 de agente ativo em solventes orgânicos imiscíveis em água, comumente a 1-40%, com um agente tensoativo opcional para promover a emulsificação, a umectação e o espalhamento. A escolha de solvente baseia-se na segurança para plantas, humanos e animais, na volatilidade, na inflamabilidade e no custo. Pulverizações de emulsão aquosa de tais concentrados em emulsão podem ser usadas em ambiente doméstico para se controlarem as pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina*.

Como enunciado acima, a administração das formulações do quinto aspecto da presente invenção é por meio de administração oral enquanto que a administração das formulações do sexto aspecto da presente invenção é parenteral, por exemplo intramuscular, subcutânea ou intravenosa.

5 As formulações dos quinto e sexto aspectos da presente invenção variarão com relação ao peso da combinação ativa dependendo das espécies de animais doméstico hospedeiro a serem tratadas bem como do peso corporal. As formulações podem ser administradas como uma dose de 0,001 mg a cerca de 50 mg por kg de peso corporal de animal, mais tipicamente de 10 0,01 mg a cerca de 30 mg por kg de peso corporal de animal, e ainda mais tipicamente de 0,1 mg a cerca de 20 mg por kg de peso corporal de animal. Isto pode ser dado como uma dose única ou como várias doses. Faixas de dose maiores bem como menores também são contempladas dentro desta invenção.

15 Visto que a administração de formulações de isca do quarto aspecto da presente invenção é por meio direto na peste e não em um animal doméstico hospedeiro, a administração ocorre por intermédio de ingestão da isca pela peste.

20 O componente espinosina da composição ativa do primeiro aspecto da presente invenção pode estar presente como um composto sozinho, uma mistura de dois ou mais compostos, uma mistura incluindo pelo menos um de A83543A e 83543D, ou uma mistura de pelo menos um de composto . A83543 juntamente com a porção seca do meio de fermentação no qual ele é produzido.

25 Os compostos de lactona macrocíclica usados na presente invenção incluem compostos anti-helmínticos bem conhecidos tais como avermectinas e milbemicinas e seus derivados e análogos. Como enunciado acima, as avermectinas são isoladas de produtos de fermentação de *Streptomyces avermitilis* e o isolamento e a estrutura química de oito

componentes individuais que compõem as avermectinas (diferentemente conhecidas como compostos C-076) são descritos em detalhe no pedido de patente britânica 1573995. A ivermectina é um composto químico semi-sintético formado pela modificação de avermectina. A ivermectina comercialmente disponível pode incluir por exemplo o 25-isopropil-análogo de ivermectina. As avermectinas sendo lipofílicas podem ser preparadas para os propósitos das formulações e dos métodos da presente invenção pela dissolução de uma avermectina em um solvente orgânico tal como clorofórmio, cloreto de metileno, acetona e alcoóis. As milbemicinas como discutidas acima em detalhe, são outros compostos que não são avermectinas mas que podem ser considerados como provenientes da classe de compostos que são lactonas macrocíclicas. As milbemicinas diferem estruturalmente do grupo das avermectinas, principalmente na ausência de um grupo dissacarídeo sobre o C-13. Exemplos de tais compostos são descritos na patente UK 1390336 e nos pedidos de patente EP 170006, 254583, 334484 e 410615 que são aqui incorporados como referência cruzada.

O composto de espinosina também pode estar presente como um sal no agente ativo, nas formulações e nos métodos desta invenção. Os sais seriam preparados usando-se procedimentos padrão para a preparação de sal. Por exemplo, a espinosina A pode ser neutralizada com um ácido apropriado para formar um sal de adição de ácido. Os sais de adição de ácido de espinosinas que podem ser utilizados na presente invenção são úteis e incluem os sais formados pela reação com um ácido quer orgânico quer inorgânico tal como, por exemplo, ácido sulfúrico, ácido clorídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido succínico, ácido cítrico, ácido lático, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cólico, ácido pamóico, ácido mágico, ácido glutâmico, ácido canfórico, ácido glutárico, ácido glicólico, ácido ftálico, ácido tartárico, ácido fórmico, ácido láurico, ácido esteárico, ácido salicílico, ácido metano-sulfônico, ácido benzeno-sulfônico, ácido sórbico, ácido

pícrico, ácido benzóico, ácido cinâmico e outros ácidos semelhantes.

Em geral, os concentrados emulsificáveis de compostos A83543 compreendem uma concentração conveniente de um composto A83543 dissolvido em um veículo inerte e emulsificadores. Uma faixa de concentração preferida é de 1-500 g/L de citado composto de espinosina, com maior preferência a faixa de concentração é selecionada do grupo consistindo de 1-400 g/L, 1-350 g/L, 1-300 g/L, 1-250 g/L, 1-20 g/L, 1-150 g/L, 1-100 g/L, 1-90 g/L, 1-80 g/L, 1-70 g/L, 1-60 g/L, 1-50 g/L, 1-40 g/L, 1-30 g/L, 1-20 g/L, ainda mais preferivelmente 25 g/L. Solventes orgânicos úteis incluem aromáticos incluindo xilenos e frações de petróleo. Outros solventes orgânicos também podem ser usados, tais como os solventes terpênicos, incluindo derivados de colofônia, cetonas alifáticas tal como ciclo-hexanona e alcoóis complexos tal como 2-etyl-hexanol.

Emulsificadores adequados para os concentrados emulsificáveis podem ser escolhidos de tensoativos não-iônicos convencionais, incluindo adutos de óxido de etileno de alquil-fenóis e tensoativos aniônicos, incluindo sais de alquil/aril-sulfonato.

Suspensões aquosas (AS) compreendem suspensões de um composto de espinosina ativo insolúvel em água dispersado em um veículo aquoso em uma concentração dentro da faixa de cerca de 1-500 g/L, preferivelmente a faixa de concentração é selecionada do grupo consistindo de cerca de 1-400 g/L, cerca de 1-350 g/L, cerca de 1-300 g/L, cerca de 1-250 g/L, cerca de 1-20 g/L, cerca de 1-150 g/L, cerca de 1-100 g/L, cerca de 1-90 g/L, cerca de 1-80 g/L, cerca de 1-70 g/L, cerca de 1-60 g/L, cerca de 1-50 g/L, cerca de 1-40 g/L, cerca de 1-30 g/L, cerca de 1-20 g/L, ainda mais preferivelmente cerca de 25 g/L. Em geral as suspensões são preparadas pela moagem fina do composto de espinosina e sua misturação em um veículo compreendido de água e tensoativos escolhidos de tipos tais como não-iônicos, ligninas sulfonadas e alquil-sulfatos. Ingredientes inertes e também

podem ser adicionados.

As emulsões e suspensões aquosas são preferivelmente diluídas com água para se obter a concentração de espinosina desejada nas formulações finais da invenção. Em outra modalidade preferida, a uma ou 5 mais substâncias ativas toma(m) a forma de uma solução de agente(s) ativo(s) em água. Pulverizações são meios mais comuns de aplicação sobre superfícies de estruturas tais como estábulos, leiterias e chiqueiros de porcos. Pulverizações ou imersões são os meios mais comuns de aplicação de 10 pesticida sobre espécies de animais ruminantes pequenos com a água em geral como o veículo principal.

Nas formulações da presente invenção, particularmente as formulações para lavagem por imersão é preferido que o composto de espinosina e o composto de lactona macrocíclica estejam cada um presentes em uma concentração de cerca de 500 ppm ou menor. Mais tipicamente, cada 15 um está presente em uma concentração de cerca de 400 ppm ou menor. Também tipicamente, cada um está presente em uma concentração de cerca de 300 ppm ou menor, mais tipicamente de 200 ppm ou menor, ainda mais tipicamente de 100 ppm ou menor, mais tipicamente de 50 ppm ou menor.

Melhor Modo e Outros Modos de Realização da Invenção

20 A preparação das formulações preferidas da presente invenção pode ser feita por processos convencionais, cujos vários exemplos são encontrados abaixo. O processo preferido para a preparação de uma combinação de espinosina e ivermectina da presente invenção é quer a co-formulação da combinação quer a formulação de cada um dos compostos separados depois a combinação deles juntos. Os compostos podem existir nas combinações como fases separadas. Por exemplo, um composto ativo da composição sinérgica poderia estar em solução com o outro composto ativo estando em suspensão; uma tal combinação sendo então usada para se preparar a formulação apropriada da presente invenção.

EXEMPLOS

Introdução

O sinergismo (ou co-potencialização) ocorre quando o efeito combinado de dois pesticidas é significativamente maior do que o efeito aditivo de cada um individualmente nas concentrações testadas. Por exemplo, 5 o método de Sun e Johnson (1960) "Analysis of joint action of insecticides against house flies" *J. Econ. Entomol.* 53:887-892, requer o cálculo de coeficientes de co-toxicidade. Os coeficientes de co-toxicidade de 100 indicam ação aditiva apenas enquanto que de 130 ou maior indicam 10 sinergismo ou potencialização. Alternativamente uma abordagem de modelo linear generalizado pode ser empregada para se gerarem linhas de dose-resposta para cada agente químico. As linhas para cada agente químico separado são utilizadas para se predizer a eficácia das combinações assumindo-se ação independente, isto é sem sinergismo ou potencialização. 15 As linhas preditas são comparadas com o efeito observado das combinações e a potencialização significativa pode ser detectada.

As lactonas macrocíclicas possuem um efeito primário sobre o sistema nervoso central de inseto pela ativação inibidora dos receptores de glutamato, enquanto que as espinosinas ativam principalmente os receptores 20 nicotínicos de acetilcolina em neurônios de inseto causando hiperatividade dos neurônios. Contudo, ambas as espinosinas e as lactonas macrocíclicas possuem um efeito secundário sobre os canais de cloreto de portão controlado por ácido gama-amino-butírico (GABA) em neurônios de artrópode, GABA sendo um neurotransmissor inibidor. Portanto é possível que quando 25 combinadas as espinosinas e lactonas macrocíclicas possuam um efeito sinérgico sobre o receptor de GABA acarretando efeitos em um sistema nervoso de inseto que estariam não relacionados ao efeito primário quer de espinosinas quer de lactonas macrocíclicas. O objetivo destes estudos foi testar a hipótese em pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina* de

importância veterinária.

Os seguintes exemplos ilustram o resultado surpreendente de que o sinergismo ocorre quando uma espinosina e uma lactona macrocíclica são dadas juntas a uma peste de animal em uma tal maneira que os agentes químicos são ingeridos ou estão presentes sistemicamente na peste. Surpreendentemente, este efeito não é observado em ensaios *in vitro* que se baseiam em contacto tal como papel tratado ou imersão transiente em soluções tratadas. É contemplado que esta diferença está relacionada com os mecanismos de ação e a natureza de ambos os agentes químicos que possuem pressão de vapor baixa e não cruzam prontamente a cutícula de artrópodes.

Exemplo 1

Ensaios *in vitro* para se investigar o possível sinergismo entre espinosad e ivermectina sobre piolhos

Materiais e métodos

Usando-se os métodos de Rugg e Thompson (*J. Aust. Ent. Soc.*, 1993, 32: 1-3) grupos de 4 x 15 piolhos são permitidos se alimentarem sobre epiderme de ovelha tosada contendo uma faixa de concentrações de espinosad ou de ivermectina por 48 horas. A mortalidade é avaliada após 48 horas e os valores de LC90 são determinados por análise de probabilidade. Os piolhos são expostos à concentração LC90 de espinosad ou de ivermectina e 1/2, 1/4 e 1/8 de LC90. Em adição os piolhos são expostos às combinações de 1:1, 1:4, 4:1, 9:1 e 1:9 de cada agente químico com cada concentração de agente químico sendo uma fração de LC90.

O método de modelos lineares generalizados para os dados binomiais superdispersos empregando-se a função de ligação logística é usado para uma análise dos grupos de tratamento. A análise estima as linhas de dose-resposta (sobre a escala de dose logarítmica) para cada agente químico ou combinação. As linhas de dose-resposta são usadas para se predizer a eficácia das combinações assumindo-se ação independente e comparadas com

a eficácia observada.

Resultados

Há uma potencialização significativa na maioria das combinações testadas. A potencialização é mais pronunciada usando-se as razões de 4:1 e de 9:1 de espinosad : ivermectina.

Exemplo comparativo

Ensaio de contacto de papel com respeito a piolhos

Materiais e métodos

Grupos de 4 x 10-13 piolhos são expostos a uma faixa de concentrações de espinosad ou de ivermectina sobre quadrados de algodão em placas de petri. A mortalidade é avaliada após 18 horas e os valores de LC90 são determinados por análise de probabilidade. Os piolhos são expostos à concentração LC90 de espinosad ou de ivermectina e 1/2, 1/4 e 1/8 de LC90. Em adição os piolhos são expostos às combinações de 1:1, 1:4, 4:1, 9:1 e 1:9 de cada agente químico com cada concentração de agente químico sendo uma fração de LC90.

Resultados

Todas as estimativas de eficácia para as combinações em grupos são menores do que aquelas preditas sob a ação independente, isto é, não há evidência de sinergismo.

Discussão

O resultado negativo no ensaio de contacto de papel comparado com o ensaio de ingestão confirma a hipótese de que ambos os agentes químicos têm que ser apresentados sistematicamente à peste para a ocorrência de potencialização.

Exemplo 2

Ensaios *in vitro* para se investigar o sinergismo entre espinosad e ivermectina em pulgas

I) SISTEMA DE MEMBRANA ARTIFICIAL PARA PULGAS ADULTAS

Materiais e métodos

O sistema de membrana artificial (cão artificial) concebido por Wade e Georgi (*J. Med. Entomol.* 1988; 25:186-190) permite que pulgas adultas se alimentem de sangue e é adequado para se detectar o efeito de inseticidas sistêmicos. Grupos de 25 pulgas são permitidos se alimentarem de sangue citratado contendo uma faixa de concentrações de espinosad ou de ivermectina por 24 horas. A mortalidade é avaliada após 24 horas e os valores de LC90 são determinados por análise de probabilidade. As pulgas são expostas à concentração LC90 de espinosad ou de ivermectina e 1/2, 1/4 e 1/8 de LC90. Em adição as pulgas são expostas às combinações de 1:1, 1:4, 4:1, 9:1 e 1:9 de cada agente químico com cada concentração de agente químico sendo uma fração de LC90.

Resultados

Há uma potencialização significativa na maioria das combinações testadas. A potencialização é mais pronunciada usando-se as razões de 4:1 e de 9:1 de espinosad : ivermectina.

II) ESTUDO DE ALIMENTAÇÃO DE LARVAS DE PULGA

Materiais e métodos

Os métodos de El-Gazzar *et al.* (*J. Med. Entomol.* 1986. 23:651-654) são usados. Grupos de 50 larvas de pulga são permitidos se alimentassem sobre meio de cultivo de larvas contendo uma faixa de concentrações de espinosad ou de ivermectina por 4 semanas. A 4 semanas os números de adultos emergidos vivos, de casulos e de pupas mortas são contados. A mortalidade larval é avaliada e os valores de LC90 são determinados por análise de probabilidade. As larvas são expostas à concentração LC90 de espinosad ou de ivermectina e 1/2, 1/4 e 1/8 de LC90. Em adição as larvas são expostas às combinações de 1:1, 1:4, 4:1, 9:1 e 1:9 de cada agente químico com cada concentração de agente químico sendo uma fração de LC90.

Resultados

Há uma potencialização significativa na maioria das combinações testadas.

Exemplo 3

- 5 **Ensaios *in vitro* para se investigar o sinergismo entre espinosad e ivermectina em carapatos de gado bovino**

I) ESTUDOS DE IMERSÃO LARVAL

Materiais e métodos

O teste de imersão larval descrito por Sabatini, Kemp e outros (Vet. Parasitol. 2001; 95:53-62) é usado exceto que as larvas são dessecadas por 12 horas primeiro para se induzi-las a sorverem o líquido de imersão quando imersas. Grupos de 500 larvas são imersos em líquidos contendo uma faixa de concentrações de espinosad ou de ivermectina por 20 minutos e depois são transferidos para maços de papel. A mortalidade é avaliada após 15 24 horas e os valores de LC90 são determinados por análise de probabilidade. As larvas de carapato são expostas à concentração LC90 de espinosad ou de ivermectina e 1/2, 1/4 e 1/8 de LC90. Em adição as larvas são expostas às combinações de 1:1, 1:4, 4:1, 9:1 e 1:9 de cada agente químico com cada concentração de agente químico sendo uma fração de LC90.

20 Resultados

Há uma potencialização significativa na maioria das combinações testadas. A potencialização é mais pronunciada usando-se as razões de 4:1 e de 9:1 de espinosad : ivermectina.

II) ESTUDO DE INJEÇÃO EM ADULTO

25 Materiais e métodos

Carapatos adultos empanturrados são injetados com 2 microlitros de uma faixa de concentrações de espinosad ou de ivermectina. Dados de postura de ovos e de eclosão larval são coletados de acordo com métodos padrão - por exemplo Sabatini e Kemp (Vet. Parasitol 2001; 95:53-

620) e usados para se calcularem os valores de LC90. Adultos são injetados com a concentração LC90 de espinosad ou de ivermectina e 1/2, 1/4 e 1/8 de LC90. Em adição os adultos são injetados com as combinações de 1:1, 1:4, 4:1, 9:1 e 1:9 de cada agente químico com cada concentração de agente químico sendo uma fração de LC90.

Resultados

Há uma potencialização significativa na maioria das combinações testadas, especialmente as razões de 4:1 e de 9:1 de espinosad : ivermectina.

10 Exemplo comparativo

Imersão larval de carrapato sem absorção do líquido de imersão

O teste de imersão larval descrito por Sabatini, Kemp e outros (*Vet. Parasitol.* 2001; 95:53-62) é usado. Grupos de 500 larvas são imersos em líquidos contendo uma faixa de concentrações de espinosad ou de ivermectina por 20 minutos depois são transferidos para maços de papel. A mortalidade depois da imersão é avaliada após 24 horas e os valores de LC90 são determinados por análise de probabilidade. As larvas de carrapato são expostas à concentração LC90 de espinosad ou de ivermectina e 1/2, 1/4 e 1/8 de LC90. Em adição as larvas são expostas às combinações de 1:1, 1:4, 4:1, 9:1 e 1:9 de cada agente químico com cada concentração de agente químico sendo uma fração de LC90.

Resultados

É observada uma relação de dose-resposta para ambos os compostos. As estimativas de eficácia para as combinações são menores do que aquelas preditas sob ação independente, isto é não houve evidência de potencialização.

Discussão

Os resultados negativos para potencialização no ensaio no qual a absorção do meio de teste não ocorreu comparados com a evidência positiva

de potencialização na qual as larvas absorveram o meio de teste confirmam a hipótese de que ambos os agentes químicos têm que ser apresentados sistemicamente aos carapatos para a ocorrência da potencialização.

Exemplos de formulações sinérgicas de espinosad e ivermectina para se

controlarem as pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina*

Exemplo 4

Formulação despejável:

Ingredientes	g/L
Espinossad	20
Ivermectina	5
Antioxidante tal como BHT	0,5
Cromadol IPM	15
Cromadol OSU	15
Cromadol OP	para 100%

A formulação é aplicada na linha média dorsal dos animais desde a cabeça até a base da cauda usando-se um aplicador, normalmente uma pistola de dosagem de auto-enchimento com um bocal para dispensar uma banda estreita ou fina ou linhas de formulação ao longo do dorso. A formulação é aplicada a 0,2 mL por quilograma de peso corporal.

Alternativamente um volume ajustado é aplicado em cada classe de peso corporal - por exemplo para ovelhas, 10 mL para animais menores do que 30 kg, 15 mL para animais de 31-50 kg e 20 mL para animais maiores de 51 kg. Ovelhas e outros animais produtores de fibras devem ser tratados dentro de 24 horas da tosquia de fibras.

Exemplo 5

Concentrado de suspensão, 20 g/L de espinosad, 5 g/L de ivermectina. Os agentes ativos são moídos em partículas finas usando-se um moinho de bolas.

	% p/p
Espinossad	2

	Ivermectina	0,5
	Propileno glicol	10
	Tensoativo por exemplo Pluronic P123	2
	Espessante mineral por exemplo Veegum	2
5	Goma xantana por exemplo Rhodopol 23	0,2
	Antimicroniano por exemplo Agent Dowicil 75	0,2
	Agente antiespumante por exemplo Antifoam C	0,1
	Água deionizada	para 100%

O concentrado de suspensão (SC) é diluído 1:1.000 em água e usado para encher um banho ou uma imersão. O agente químico é aplicado nos animais por imersão deles. Alternativamente uma imersão com chuveiro ou uma corrida de jateamento podem ser usadas para se molhar a pele dos animais. Ovelhas podem ser tratadas pelo uso de uma vara de jateamento manual para se bombearem agentes químicos diluídos para dentro da lã. Para bandagens de ferimento os agentes químicos podem ser derramados dentro de um ferimento. Numerosas espécies de animal podem ser tratadas por pulverização com o produto diluído para se controlarem as pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina* que afigem animais domésticos.

Exemplo 6

Concentrado emulsificável de 20 g/L de espinosad, 5 g/L de ivermectina. Os agentes químicos ativos são moídos em partículas finas usando-se um moinho de bolas.

		% p/p
	Espinasad	2
25	Ivermectina	0,5
	Antioxidante por exemplo BHT	0,5
	10% de uma mistura de tensoativos iônico e não-iônico por exemplo Toximul 3453F	6,8
	Toximul 3454FA	3,2

Solvente hidrocarboneto aromático por exemplo Solvesso

150 para dar	100%
--------------	------

O concentrado emulsificável (EC) é diluído 1:1.000 em água e

usado para encher um banho ou uma imersão. O agente químico é aplicado

5 nos animais por imersão deles. Alternativamente uma imersão com chuveiro

ou uma corrida de jateamento podem ser usadas para se molhar a pele dos

animais. Ovelhas podem ser tratadas pelo uso de uma vara de jateamento

manual para se bombearem agentes químicos diluídos para dentro da lã. Para

bandagens de ferimento os agentes químicos podem ser derramados dentro de

10 um ferimento. Numerosas espécies de animal podem ser tratadas por

pulverização com o produto diluído para se controlarem as pestes

Phthiaptera, Siphonaptera e Acarina que afigem animais domésticos.

Exemplo 7

Formulação de tablete oral para cães para um tablete de 500 mg para um cão

15 de 20 kg.

Ingredientes	g/kg
--------------	------

Núcleo do tablete

Espinossad	400
------------	-----

Ivermectina	40
-------------	----

20 Agente aglutinante por exemplo Povidona	24
--	----

Agente aglutinante/desintegrante, por exemplo	
---	--

amido-glicolato de sódio	20
--------------------------	----

Lubrificante por exemplo estearato de magnésio	7
--	---

Revestimento

25 Agente formador de filme hidróxi-propil-metil-celulose	25
---	----

Plastificante por exemplo glicerina	4
-------------------------------------	---

Agente colorante	20
------------------	----

Exemplo 8

Formulação de injeção

	Ingredientes	g/L
	Espinosad	100
	Ivermectina	20
	Solvente por exemplo propileno glicol	350
5	Solvente por exemplo glicerol formol	500
	Conservante	0,1
	Antioxidante	0,1

Exemplo 9

Formulação de isca

	Ingredientes	g/kg
	Espinosad	0,1
	Ivermectina	0,05
	Sangue bovino seco e moído	100
	Ração canina seca e moída	400
15	Levedura	1
	Conservante	0,01
	Vermiculita	500

REIVINDICAÇÕES

1. Composição oral sistematicamente ativa para o controle ou erradicação de pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina*, caracterizada pelo fato de que compreende uma combinação sinérgica de espinosad ou sal do mesmo, e milbemicina-oxima, e pelo menos um excipiente, diluente ou veículo veterinariamente aceitável.
5
2. Composição oral sistematicamente ativa de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o espinosad, ou sal do mesmo, e a milbemicina-oxima estão presentes em uma proporção de 10:1 a 100:1 p/p.
3. Composição oral sistematicamente ativa de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que a referida peste é uma pulga.
10
4. Composição oral sistematicamente ativa de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que a referida peste é *Ctenocephalides fenis*.
5. Composição oral sistematicamente ativa de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o espinosad, ou sal do mesmo, e a milbemicina-oxima estão presentes na concentração de 0,1 a 40% em peso da composição.
15
6. Composição oral sistematicamente ativa de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que 60 a 99,9% em peso da composição é de pelo menos um excipiente, diluente ou veículo veterinariamente aceitável.
20
7. Composição oral sistematicamente ativa de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que está na forma de um tablette, cápsula, bólus, solução, suspensão ou outro elixir.
25
8. Composição oral sistematicamente ativa de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que as ditas pestes estão presentes sobre ou em um animal doméstico.
9. Composição oral sistematicamente ativa de acordo com qualquer

uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que as ditas pestes estão presentes sobre ou em um animal doméstico e o dito animal doméstico é selecionado dentre ovelhas, gado bovino, ave doméstica, porcos, cabras, camelídeos, cavalos, cães e gatos.

- 5 10. Uso de uma composição oral sistematicamente ativa, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de ser para a manufatura de um medicamento para a prevenção ou o controle de pestes *Phthiaptera*, *Siphonaptera* e *Acarina* em animais domésticos.
- 10 11. Uso de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o dito animal doméstico é selecionado dentre ovelhas, gado bovino, ave doméstica, porcos, cabras, camelídeos, cavalos, cães e gatos.
12. Uso de acordo com a reivindicação 10 ou 11, caracterizado pelo fato de que o dito animal doméstico é um cão.