



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

(21) **PI0702873-3 A2**

(22) Data de Depósito: 03/10/2007
(43) Data da Publicação: 15/03/2011
(RPI 2097)



(51) *Int.Cl.:*
A01N 25/34
A01N 43/30
A01N 43/22

(54) Título: **BRINCO PESTICIDA**

(30) Prioridade Unionista: 29/06/2007 US 60/947,265

(73) Titular(es): Y-TEX CORPORATION

(72) Inventor(es): JOE D. KELLERBY

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007021243 de 03/10/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2009/005513 de 08/01/2009

(57) **Resumo:** BRINCO PESTICIDA. A presente invenção refere-se a composições pesticidas e a artigos que proporcionam aplicação tópica de uma mistura de (1) uma macrolida da classe avermectina/milbemicina, tais como, mas não se limitam a ivermectina, abamectina, ou milbemectina, e (2) um sinérgico da classe éter aril alifático, tal como, mas não se limita a butóxido de piperonila, presente em (3) uma razão ponderal de sinérgico:macrolida que é maior que 1:1. As composições e os artigos demonstram eficácia, mesmo em aplicações de ponto-de-contato, contra várias pragas de animais domésticos, tais como, mas sem se limitar a ectoparasitas artrópodes, incluindo moscas-dos-chifres, e moscas de búfalos. São proporcionados métodos em que as composições podem ser empregadas como solução para derramamentos (pour-ons), uso tópico (spot-ons), pós ou sprays para aplicação tópica direta ao animal doméstico; ou em que os artigos que compreendem uma base de resina polimérica, tal como um brinco, a partir dos quais os ingredientes ativos da composição podem ser liberados, são afixados ao animal para proporcionar transferência a longo prazo.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**BRINCO PESTICIDA**".

CAMPO

A presente invenção refere-se geralmente a composições de ingrediente ativo pesticida e, mais particularmente, a composições, a métodos e dispositivos que contêm ou empregam uma mistura de pelo menos um composto da classe avermectina/milbemicina, tal como, mas sem se limitar a mesma, abamectina, ivermectina ou milbemectina, com um sinergista, tal como butóxido de piperonila, o qual juntamente proporciona um efeito anti-praga aperfeiçoado como um produto tóxico contra parasitas do grupo *Ecdysozoa*. A presente invenção pode ser particularmente útil como uma composição de ingrediente ativo para prevenir ou tratar infestação de pragas de animais, que pode ser aplicada topicamente ou em um sistema de transferência de liberação sustentada, tal como uma base de resina, de controle de infestação de pragas.

ANTECEDENTE

As declarações neste parágrafo meramente proporcionam informação de fundamento relacionada à presente descrição e não poderá constituir o estado da técnica. Artrópodes e seus relativos são os mais numerosos de organismos vivos e pouco mais de um milhão de espécies descritas constituem aproximadamente 70% de todas as espécies animais. Desses, cerca de 1% é considerado pragas significativas. Essas pragas atacam seres humanos e/ou seus animais domésticos; transmitem doenças humanas, animais e plantas; destroem estruturas; e competem em relação a fornecedores disponíveis de alimentos e outros recursos naturais. Nos Estados Unidos, há pelo menos 600 espécies dessas pragas economicamente significativas.

Em um esforço de controlar o dano feito por várias pragas, há uso e desenvolvimento de pesticidas difundidos. Pesticidas são geralmente definidos como qualquer substância ou produto químico projetado ou formulado para exterminar ou controlar pragas de ervas silvestres ou animais. Pesticidas indicados contra pragas animais incluem, por exemplo, insetici

das, acaricidas, helminticidas, moluscicidas e rodenticidas, os quais são projetados ou formulados para exterminar ou controlar, respectivamente: insetos, ácaros ou carrapatos, vermes, moluscos e roedores. Geralmente, controle é obtido por meio de ingestão oral de venenos no estômago, contato com venenos que penetram através da cutícula, ou inspiração de fumigantes (substância usada em fumigações) que penetram através do sistema respiratório da praga. Produtos químicos ancilares podem ser também empregados no controle de pragas e incluem atrativos (substância que atrai insetos) e repelentes de insetos, que influenciam no comportamento da praga, e quimiosterilizantes, que influenciam na reprodução. O controle pode ser praticado para impedir infestação por pragas ou para tratar uma infestação existente, e a infestação pode ser de um tipo que é tipicamente de longa duração (por exemplo, como piolhos) ou transitória (por exemplo, como moscas-varejeiras).

15 O uso difundido de pesticidas químicos resultou no aumento de dificuldades na prática de controle de pragas. Exemplos dessas dificuldades incluem: seleção genética sob pressão química de cepas de mais de 400 pragas artrópodes (insetos e acarinos) que são resistentes a uma ou mais classes de pesticidas e algumas a todo material disponível; ressurgimentos de pragas e ataque violento de pragas secundárias que resultam de eliminação de inimigos naturais pelo uso de pesticidas de amplo espectro; efeitos adversos na saúde humana de uso insensato de pesticidas altamente tóxicos; e exponencialmente custos progressivos de desenvolvimento de novos pesticidas.

25 Uma área de preocupação particular é a proteção de animais domésticos, tais como gados e outros gados de pecuária, de parasitas. Parasitas podem ser contínuos ou não-contínuos, dependendo quer do ciclo de vida completo ou quer não de apenas estágio(s) particular (particulares) do ciclo de vida, são baseados em hospedeiros; e parasitas não-contínuos podem 30
exibir comportamento continuamente parasítico durante um estágio de vida particular.

Com relação à proteção de gados de pecuária e outros animais domésticos, avanços significativos têm sido feitos contra anteriormente espécies de ectoparasitas de gados de pecuária resistentes a pesticidas. Por exemplo, mosca-dos-chifres ("*Haematobia irritans*"), um ectoparasita não-

5 contínuo, foi eficazmente controlado pelo uso de brincos ("*ear tags*") inseticidas contendo piretróide ou organofósforo, incluindo misturas de organofosforos tais como diazinona (isto é, um organotiofosfato de pirimidina) e clorpirifos (isto é, um organotiofosfato de piridina), impregnadas em uma base de resina, a partir da qual ela pode ser liberada. A impregnação pode ser obtida

10 por meio de contato do artigo de base de resina com uma composição de ingrediente ativo de acordo com a presente invenção, mas em várias modalidades preferidas, a composição de ingrediente ativo pode estar presente em mistura com os componentes de base de resina antes de formar um artigo desta. A mistura de inseticida é lentamente liberada da base de resina

15 sobre a pele (epiderme e/ou pêlo do animal e exibe bons resultados de toxicidade de contato com relação a várias pragas, incluindo mosca-dos-chifres, moscas estáveis, e carrapatos. Uma discussão completa dessa tecnologia pode ser encontrada em Patente dos Estados Unidos comumente consignada No. 5.472.955, a descrição total sendo incorporada neste relatório como

20 referência. Um brinco (*ear tag*) contendo uma mistura de diazinona e clorpirifos é prontamente comercialmente disponível de *Y-Text Corporation (Cody, Wyoming)* e está sendo comercializado sob a marca registrada WARRIOR®.

Recentemente, um outro brinco foi desenvolvido por *Y-Text Corporation* e está sendo comercializado sob a marca registrada PYTHON®.

25 Esse brinco é similar ao brinco WARRIOR® pelo fato de que um inseticida sinérgico é impregnado em uma base de resina. Contudo, o brinco PYTHON® difere principalmente do brinco WARRIOR® pelo fato de que o inseticida impregnado é um isômero S enriquecido, composto sintético de piretróide, quando oposto com um composto organotiofosfato. Um composto sintético de piretróide é geralmente definido como um pesticida sintético que imita

30 piretrina, o pesticida botânico original derivado de certas espécies de flores de crisântemo. Exemplos de compostos piretróide incluem, sem limitação,

aletrinas, resmetrinas, permetrinas e fenvaleratos. Os piretróides sintéticos apresentam as vantagens acentuadas de toxicidade baixa a moderada para seres humanos e animais domésticos e alta eficácia sob taxas baixas de aplicação, freqüentemente um décimo desses exigiu inseticidas de organo-

5 fosforo e carbamato. O brinco PYTHON[®] utiliza zeta-cipermetrina (fórmula empírica: C₂₂H₁₉Cl₂NO₃) como o inseticida. Zeta-cipermetrina (pronta e comercialmente disponível de *FMC Corporation*, Filadélfia, Pensilvânia) é uma mistura de estereoisômeros que compreende altas concentrações de s-

10 isômeros de cipermetrina. A zeta-cipermetrina é em seguida combinada com um sinergista, tal como butóxido de piperonila (fórmula empírica: C₁₉H₃₀O₅), para produzir um inseticida sinérgico. O brinco PYTHON[®] exhibe excelente toxicidade de contato contra mosca-dos-chifres (incluindo mosca-dos-chifres com resistência a piretróide moderada), moscas da face (*Musca autumnalis*), piolho (ordem *Phthiraptera*), carrapatos da Costa do Golfo (*Amblyomma maculatum*) e carrapatos espinhosos da orelha (*Otobius megnini*).

Outros brincos eficazes contra certos ectoparasitas são também pronta e comercialmente disponíveis de *Y-Tex Corporation* e são comercializados sob as marcas registradas OPTIMIZER[®] (contendo diazinona e sendo geralmente eficaz contra mosca-dos-chifres resistentes a piretróide, moscas

20 da face, carrapatos da Costa do Golfo, carrapatos espinhosos da orelha, e piolhos) e GARDSTAR[®] (contendo permetrina e sendo geralmente eficaz contra moscas-dos-chifres suscetíveis a piretróide, moscas da face, carrapatos da Costa do Golfo, carrapatos espinhosos da orelha, moscas estáveis, moscas-domésticas, e piolhos).

25 Embora as composições inseticidas acima mencionadas têm auxiliado grandemente no controle e tratamento de várias pragas de gados criados em fazenda (*livestock*), alguns ectoparasitas, especialmente mosca-dos-chifres e moscas de búfalo (*Haematobia irritans exigua*), são presentemente resistência de desenvolvimento para essas composições inseticidas à

30 base de organofósforo e/ou piretróide.

Como um resultado, há uma necessidade de proporcionar novas ou aperfeiçoadas composições pesticidas de outras classes químicas a fim

de permitir alternância (isto é, rotação) de diferentes tipos de pesticidas a fim de diminuir a resistência, ou reduzir a taxa de desenvolvimento de resistência, de populações locais de pragas para qualquer um dos pesticidas incluídos em um programa de rotação, e desse modo proporcionar programas de tratamento eficazes para a vida toda em relação a gados de pecuária e outros animais. Uma necessidade de composições pesticidas alternativas também surge devido à variações em populações locais de espécie de pragas, como mediante, por exemplo, introdução de pragas estranhas, alterações devido à diferenciação de estações ou condições de tempo, ou mediante movimento para diferentes ambientes, tais como *habitats* internos-externos (ao ar livre), *habitats* de zona alagadiça-floresta-campo, e *habitats* de região geográfica. Cada um desses fatores pode resultar em um dado pesticida que torne a composição menos eficaz como um protetor do gado de criação ou outros animais tratados, tal como, rotação com uma outra composição pesticida seria benéfica.

Desse modo, atenção recente foi focada no sentido de compostos pesticidas que exibem eficácia contra ectoparasitas que apresentem (ou são) resistência de desenvolvimento para essas composições inseticidas à base de organofósforo e/ou piretróide. Dentre os compostos que são ativamente desenvolvidos estão os macrolídeos pesticidas, que são uma classe de lactonas macrocíclicas do policetídeos. De interesse particular dentre esses compostos são aqueles classificados como macrolídeos de 16 membros, isto é, apresentando núcleo de anel lactona macrocíclica de 16 membros. Dentre esses são compostos do grupo avermectina-milbemicina, exemplos deste incluem as abamectinas, ivermectinas e milbemectinas.

As composições de ingrediente ativo atualmente disponíveis contendo um ou mais tipos desses macrolídeos, por exemplo, ivermectina, são transferidas por meio de encharcamento total do animal com uma solução de aplicação tópica (*pour-on*), através de injeção, ou através de administração oral em doses relativamente grandes. Isso é uma dificuldade, consumindo tempo, e empreendimento dispendioso de ainda uma operação de animais criados em fazenda moderadamente de tamanho. Adicionalmente,

composições ativas administradas oralmente são algumas vezes muito difíceis de administrar a um animal não-cooperativo, especialmente gado, e poderá não ser bem tolerada pelo sistema digestivo do animal. Adicionalmente, a composição administrada oralmente poderá interferir com o desempenho do animal (por exemplo, ganho de peso ou produção de leite) ou poderá inadvertidamente envenenar o animal (por exemplo, toxicose por avermectina). Também, a praga ainda tem de morder o animal a fim de receber uma dose tóxica de uma formulação injetada ou oralmente administrada. Finalmente, as vias de administração entérica, parenteral e aplicação (encharcamento) tópica induzem uma concentração muito maior de pesticida nos tecidos do animal, resultando na necessidade de cumprir o período de retirada do animal de pecuária mandatório antes de abate, a fim de permitir degradação metabólica e secreção do pesticida. Desse modo, seria vantajoso por todas essas razões proporcionar uma formulação de macrolídeo pesticida que é pesticidamente eficaz, e que pode ser administrada de uma maneira menos invasiva ou menos penetrante, tal como um brinco. Ainda, verificou-se que macrolídeos pesticidas exibem também baixo nível de atividade de contato pesticida para permitir que o brinco e outras aplicações de ponto-de-contato sejam praticáveis.

Portanto, existe uma necessidade de uma composição de ingrediente ativo de macrolídeo pesticida segura, eficaz, pronta para uso, e um método de uso desta, para a prevenção e tratamento a longo prazo de infestação por praga/parasita em animais domésticos, especialmente gado e outros animais criados em fazenda, em que a composição de pesticida pode ser facilmente incorporada em preparações tópicas e brincos, e que seja eficaz contra moscas-dos-chifres, moscas de búfalo e outros ectoparasitas, especialmente aqueles que têm desenvolvido (estão desenvolvendo) resistência a composições inseticidas à base de organofosfato e/ou piretróide.

SUMÁRIO

De acordo com uma modalidade da presente invenção, um brinco compreendendo uma composição de ingrediente ativo é elaborado para fixação ao brinco de um animal doméstico para a prevenção e tratamento de

infestação por pragas, como por pragas do grupo *Ecdysozoa*. A infestação por pragas pode ser por pragas do filo *Arthropoda*. Infestação ectoparasítica pode desse modo ser tratada, tal como infestação por um ectoparasita artrópode. A composição de ingrediente ativo inclui pelo menos um composto de avermectina ou milbemicina, tais como, mas sem se limitar as mesmas, abamectina, ivermectina ou milbemicina. Um sinergista, preferencialmente um éter aril alifático tal como, mas sem se limitar ao mesmo, butóxido de piperonila, é combinado com a ivermectina ou abamectina para produzir uma mistura de ingrediente ativo sinergizado. A mistura de ingrediente ativo sinergizado é em seguida impregnada em uma base de resina, tal como, mas sem se limitar aos mesmos, cloreto de polivinila, copolímero de acrilonitrila-butadieno, poliuretano e polietileno clorado, e em seguida formado no perfil de um brinco. O brinco é então fixado à orelha do animal de tal maneira a fim de permitir que a etiqueta (*tag*) fisicamente contate várias partes do corpo do animal. A mistura de ingrediente ativo sinérgico é liberada da etiqueta (*tag*) pelo curso de diversos meses e é particularmente eficaz contra vários ectoparasitas de animais domésticos, tais como, mas sem se limitar aos mesmos, moscas-dos-chifres e moscas de búfalo.

Verificou-se surpreendentemente que as composições de acordo com a presente invenção, são capazes de aumentar a atividade de contato desses compostos de macrolídeos, e podem desse modo tornar-se praticável utilizar macrolídeos de avermectina/milbemicina, tais como abamectina e ivermectina, em formulações de controle de longa duração de insetos e outras pragas. Essas composições desse modo permitem que o uso desses macrolídeos seja prolongado para o campo de ponto de contato de pesticida (por exemplo, brincos impregnados, "etiquetas pendentes" "*hang-tags*" impregnadas fixadas a uma outra unidade tal como uma etiqueta ou cabresto de identificação, e composições de marcação tais como soluções de marcação, em que elas não são de outra maneira consideradas eficazes. Em algumas modalidades, aumentando a atividade de contato do macrolídeo, uma composição tópica, de acordo com a presente invenção (por exemplo, impregnação, fricção imersão, pulverização, polvilhamento, ou simi-

lares) pode utilizar uma concentração menor de macrolídeo biocida que seria de outra maneira o caso.

De acordo com uma outra modalidade da presente invenção, proporciona-se uma composição de ingrediente ativo topicamente aplicada para a prevenção e tratamento de infestação por pragas. A composição de ingrediente ativo inclui pelo menos um composto de avermectina, tal como, mas sem se limitar as mesmas, ivermectina ou abamectina. Um sinergista, tal como, mas sem se limitar ao mesmo, técnica de butóxido de piperonila é combinada com a ivermectina ou abamectina para produzir uma formulação de ingrediente ativo sinergizado. A formulação de ingrediente ativo sinérgico é em seguida topicamente aplicada a várias partes do corpo do animal, por exemplo, como um "*pour-on*", "*spot-on*", pó, e similares.

A formulação de ingrediente ativo sinérgico é eficaz sobre o curso de diversas semanas e é particularmente eficaz contra vários parasitas ecdisozoano de animais domésticos, tal como, mas sem se limitar a moscas-dos-chifres e moscas de búfalo. A presente invenção adicionalmente proporciona:

Brincos capazes de controlar pragas de animais domésticos, as etiquetas (*tags*), incluindo uma quantidade pesticidamente eficaz de uma composição de ingrediente ativo, impregnada em uma base de resina polimérica a partir da qual ela pode ser liberada, composição esta que contém (a) um componente macrolídeo que compreende uma avermectina; e (b) um componente sinergista que compreende um composto sinergista 1,3-benzodioxol; com (c) a razão ponderal do componente sinergista (b) para o componente macrolídeo (a) sendo maior que 1;

Tais etiquetas (*tags*) em que a avermectina pode ser uma avermectina aglicona, um derivado da classe avermectina/milbemicina da avermectina ou aglicona, ou uma combinação destas; e/ou em que o componente sinergista compreende butóxido de piperonila;

Artigos capazes de controlar pragas em animais domésticos, os artigos, incluindo uma quantidade pesticidamente eficaz de uma composição de ingrediente ativo, impregnada em uma base de resina polimérica a partir

da qual pode ser liberada, composição esta que contém: (a) um componente macrolídeo que compreende um composto pesticida da classe avermectina-milbemicina; e (b) um componente sinergista que compreende um composto sinergista; com (c) a razão ponderal do componente sinergista (b) para o
5 componente macrolídeo (a) sendo maior que 1;

Tais artigos na forma de uma etiqueta, colar, faixa, película ou, fita ou emplastro adesivo.

Tais artigos em que o componente macrolídeo compreende uma avermectina; aqueles em que a avermectina pode ser um avermectina agli-
10 cona, um derivado da classe avermectina/milbemicina da avermectina ou aglicona, ou uma combinação destas.

Tais artigos em que o componente sinergista compreende um composto sinergista da classe éter aril alifático; aqueles em que o composto sinergista da classe éter aril alifático compreende qualquer um dos compos-
15 tos sinergistas 1,3-benzodioxol ou compostos ou combinações destes, tais como butóxido de piperonila, piprotal, sesamex, sesamolina, sulfóxido de piperonila, bucarpolato, safrol, isosafrol, piperina, miristicina, apiol, dilapiol, diidrodilapiol, ou uma combinação destes, por exemplo, butóxido de piperonila;

20 Composições de ingrediente ativo capazes de controlar pragas de animais domésticos, as composições contendo: (a) uma quantidade pesticidamente eficaz de um componente macrolídeo que compreende um composto pesticida da classe avermectina-milbemicina; e (b) um componente sinergista que compreende um composto sinergista; com (c) a razão ponderal do componente sinergista (b) para o componente macrolídeo (a) sendo
25 maior que 1;

Essas composições na forma de uma solução de marcação (*spotting*), uma formulação de impregnação, fricção, imersão, pulverização, em pó, ou outra formulação tópica, ou são compreendidas por um material
30 polimérico a partir do qual ela pode ser liberada;

Tais composições em que o componente macrolídeo compreende uma avermectina; aqueles em que a avermectina pode ser uma avermec-

tina aglicona, um derivado da classe avermectina/milbemicina da avermectina ou aglicona, ou uma combinação destas.

Tais composições em que o componente sinergista compreende um composto sinergista da classe éter aril alifático; aqueles em que o composto sinergista da classe éter aril alifático compreende qualquer um dos compostos sinergistas 1,3-benzodioxol ou combinações destes, tais como butóxido de piperonila, piprotal, sesamex, sesamolina, sulfóxido de piperonila, bucarpolato, safrol, isosafrol, piperina, miristicina, apiol, dilapiol, dihidrodilapiol, ou uma combinação destes, por exemplo, butóxido de piperonila.

Métodos de controle de infestação por pragas de animais domésticos, o qual envolve (I) proporcionar (A) uma quantidade pesticidamente eficaz de uma composição de ingrediente ativo contendo (1) um componente macrolídeo que compreende um composto pesticida da classe avermectina-milbemicina; e (2) um componente sinergista que compreende um composto sinergista; com (3) a razão ponderal do componente sinergista (b) para o componente macrolídeo (a) sendo maior que 1; ou (B) um artigo que compreende uma quantidade pesticidamente eficaz dessa composição impregnada em uma base de resina polimérica a partir da qual ela pode ser liberada; e (II) aplicar a composição ou artigo a uma superfície externa do corpo de um animal doméstico;

Tais métodos em que o componente macrolídeo compreende uma avermectina; aqueles em que a avermectina pode ser uma avermectina aglicona, um derivado da classe de avermectina/milbemicina da avermectina ou aglicona, ou uma combinação das mesmas;

Tais métodos em que o componente sinergista compreende um composto sinergista da classe éter aril alifático; aqueles em que o composto sinergista da classe éter aril alifático compreende qualquer um dos compostos sinergistas 1,3-benzodioxol ou combinações destes, tais como butóxido de piperonila, piprotal, sesamex, sesamolina, sulfóxido de piperonila, bucarpolato, safrol, isosafrol, piperina, miristicina, apiol, dilapiol, dihidrodilapiol, ou uma combinação destes, por exemplo, butóxido de piperonila;

Tais métodos em que a praga é um ectoparasita artrópode, tal como um membro das moscas-dos-chifres, *Haematobia irritans irritans*, ou moscas de búfalo, *Haematobia irritans exígua*.

5 Uma apreciação mais completa da presente invenção e seu escopo pode ser obtida da seguinte descrição detalhada da invenção, e das reivindicações anexas.

FIGURAS

10 As figuras descritas neste relatório são para fins de ilustração apenas e não pretendem limitar o escopo da presente descrição de modo algum.

Figura 1 apresenta um gráfico de resultados de teste de controle de moscas-dos-chifres (*Haematobia irritans irritans*) em gado vacum para engorda (*beef castle*) usando brincos impregnados com uma composição de acordo com uma modalidade a este respeito, versus usando brincos comercialmente disponíveis: ■ brinco WARRIOR que compreende os inseticidas organofosfato, diazinona e clorpirifos; ▲ brinco *PYthon* que compreende o inseticida sintético piretróide, zetacipermetrina mais butóxido de piperonila; e ♦ Modalidade Presente de brinco que compreende abamectina mais butóxido de piperonila.

20 DESCRIÇÃO DETALHADA

A seguinte descrição de tecnologia é meramente exemplar na natureza do assunto, manufatura e uso de uma ou mais invenções, e não se pretende limitar o escopo, pedido, ou usos de qualquer invenção específica reivindicada neste pedido ou nesses outros pedidos como poderá ser prioridade de reivindicação depositada para este pedido, ou patentes de expedição deste pedido. As definições seguintes e diretrizes não-limitativas poderão ser consideradas na revisão da descrição da tecnologia apresentada neste relatório.

30 Os títulos (tais como "*Background*" ("antecedente") e "*Summary*" ("Sumário") e subtítulos (tal como "*Articles*") ("Artigos") usados neste relatório são pretendidos apenas para organização geral de tópicos dentro da descrição da invenção, e não pretendem limitar a descrição da invenção ou

qualquer aspecto desta. Em particular, o assunto descrito no "Campo" e "antecedente" poderá incluir aspectos de tecnologia dentro do escopo da invenção, e poderá não constituir uma recitação de estado da técnica. O assunto descrito no "Sumário" não é uma descrição exaustiva ou completa do escopo total da invenção ou quaisquer modalidades desta invenção.

A citação de referências neste relatório não constitui uma admissão que essas referências são estado da técnica ou apresentam qualquer relevância a patentabilidade da invenção descrita neste relatório. Qualquer discussão do conteúdo de referências citadas na introdução pretende meramente proporcionar um resumo geral de acertos feitos pelos autores das referências, e não constitui uma admissão como à exatidão do conteúdo de tais referências. Todas as referências citadas no parágrafo da descrição deste relatório são aqui incorporadas como referência em sua totalidade.

A descrição e exemplos específicos, embora indicando modalidades da invenção, são pretendidos para fins de ilustração apenas e não pretendem limitar o escopo da invenção. Além disso, recitação de modalidades múltiplas que apresentam características estabelecidas não é pretendida excluir outras modalidades que apresentam características adicionais, ou outras modalidades que incorporam combinações diferentes das características estabelecidas. Exemplos específicos são proporcionados para fins ilustrativos de como produzir, usar e praticar as composições e métodos desta invenção e, a não ser que explicitamente estabelecidos de outra maneira, e não pretendem ser uma representação que dadas modalidades desta invenção apresentam, ou não apresentam, ser feita ou testada.

De acordo com uma modalidade preferida da presente invenção, uma quantidade eficaz de pelo menos uma avermectina ou milbemicina, tais como, mas sem se limitar as mesmas, abamectina, ivermectina, milbemectina, é empregada como uma composição de ingrediente ativo topicamente aplicada. De acordo com uma modalidade da presente invenção altamente preferida, proporciona-se uma mistura de pelo menos uma avermectina, tal como, mas sem se limitar as mesmas, ivermectina ou abamectina, e um sinérgico, tal como, mas sem se limitar a butóxido de piperonila (preferenci-

almente grau técnico) em razões de aproximadamente uma parte de ivermectina ou abamectina, e, aproximadamente pelo menos duas partes de butóxido de piperonila, como uma composição de ingrediente ativo sinérgico. Tal combinação tem-se verificado exibir um nível de eficácia surpreendentemente alto contra infestações por pragas de animais, incluindo gados e outros animais criados em fazenda. Em particular, verificou-se eficácia contra várias pragas ecdisozoanas, por exemplo, parasitas artrópodes.

As composições de ingrediente ativo sinérgico da presente invenção demonstram um aumento surpreendente na toxicidade de contato contra espécies *Haematobia irritans* (por exemplo, moscas-dos-chifres e moscas de búfalo) e outros ectoparasitas de animais domésticos, incluindo populações resistentes a piretróides e organofosfatos, tornando mais prática utilizar avermectinas tal como ivermectina ou abamectina, ou milbemicinas tal como milbemectina, em formulações para controle de longa duração dessas pragas. Exemplos de outras pragas ecdisozoanas, por exemplo, ectoparasitas, que poderão ser controlados desse modo incluem várias espécies de piolhos, ácaros, e insetos da família hippoboscidae de piolhos (*keds*), e outras espécies.

Composições de ingrediente ativo sinérgico de acordo com a presente invenção exibem solubilidade e liberalidade de óleo de uma base de resina. A base de resina pode formar uma etiqueta para animal, tal como um brinco ou uma gancheira. Verificou-se que esses brincos inesperadamente proporcionam por meio de quantidade pequena de contato entre a etiqueta e a pele do animal, uma dose suficiente da avermectina ou milbemicina para eficazmente tratar infestações parasíticas por insetos.

AVERMECTINAS E MILBEMICINAS

Membros da classe de compostos avermectina/milbemicina agem por interferência com ácido gama-aminobutírico (GABA), um neurotransmissor que é apenas encontrado como um neurotransmissor periférico em pragas de invertebrados, por exemplo, insetos, mas que em mamíferos é encontrado apenas no cérebro. Especificamente, compostos desta classe, tais como abamectina, ivermectina e milbemectina, verificou-se ligar seleti-

vamente com forte afinidade a canais de íons *GABA*-, *glicina*-, ou cloreto de *glutamato*- que ocorrem em células nervosas e musculares de invertebrados. Isso leva a aumento da permeabilidade das membranas celulares para íons cloreto que conduzem a hiperpolarização da célula nervosa ou muscular, resultando em paralisia e morte eventual da praga.

As avermectinas e milbemicinas que ocorrem naturalmente são macrolídeos de 16 membros contendo um grupo espirocetal: o macrociclo de núcleo 16 membros é fundido a um grupo 6,6-espirocetal e é também separadamente fundido a um anel ou sistema de anel adicionalmente acrescentado que é um único anel (um anel cicloexeno ou benzeno) ou um sistema de anel bicíclico (um sistema de anel hexaidrobenzofurano); o macrociclo de núcleo desses compostos adicionalmente compreendem um dieno conjugado. A unidade tetra- ou pentacíclica resultante pode ser isolada em uma forma glicona, a partir de várias culturas *Streptomyces spp.* Essas características são ilustradas na fórmula (1).

Vários membros exemplares do grupo avermectina-milbemicina, que são úteis em várias modalidades a este respeito, são mostrados na Tabela 1, com referência a fórmula (1).

Tabela 1. Membros do Grupo Avermectina-Milbemicina Exemplos

NOME	X-Y	-OR1	R2	R3	Notas
Avermectina A1a	CH=CH	-OCH ₃	[O]2	Sec-butila	
Avermectina A1b	CH=CH	-OCH ₃	[O]2	Iso-propila	
Avermectina A2a	CH ₂ -CH(OH)	-OCH ₃	[O]2	Séc-butila	
Avermectina A2b	CH ₂ -CH(OH)	-OCH ₃	[O]2	Iso-propila	
Avermectina B1a	CH=CH	-OH	[O]2	Séc-butila	Abamectina (-80%)
Avermectina B1b	CH=CH	-OH	[O]2	Iso-propila	Abamectina (-20%)
Avermectina B2a	CH ₂ -CH(OH)	-OH	[O]2	Séc-butila	
Avermectina B2b	CH ₂ -CH(OH)	-OH	[O]2	Iso-propila	
Avermectina H2B1a	CH ₂ -CH ₂	-OH	[O]2	Séc-butila	Ivermectina (-80%)
Avermectina H2B1b	CH ₂ -CH ₂	-OH	[O]2	Iso-propila	Ivermectina (-20%)
Doramectina	CH=CH	-OH	[O]2	Cicloexila	
Selamectina	CH ₂ -CH ₂	=NOH	[O]	Cicloexila	
Emamectina B1a	CH=CH	-OH	M(O)2	Sec-butila	Emamectina (-80%)
Emamectina B1b	CH=CH	-OH	M(O)2	Iso-propila	Emamectina (-20%)
Eprinomectina B1a	CH ₂ -CH ₂	-OH	A[O]2	Séc-butila	Eprinomectina (-80%)
Eprinomectina B1b	CH ₂ -CH ₂	-OH	A[O]2	Iso-propila	Eprinomectina (-20%)
Milbemicina A3	CH ₂ -CH ₂	-OH	H	Metila	Milbemicina (-20%)
Milbemicina A4	CH ₂ -CH ₂	-OH	H	Etila	Milbemicina (-80%)

Tabela 1 - continuação

NOME	X-Y	-OR1	R2	R3	Notas
Milbemicina B	CH ₂ -CH ₂	-OCH ₃	H	H	THF aberto: Chxeno + C8(CH ₂ OH)
Milbemicina D	CH ₂ -CH ₂	-OH	H	Iso-propila	
Milbemicina E	CH ₂ -CH ₂	-OCH ₃	H	Iso-propila	THF aberto: Chxeno + C8(CH ₂ OH)
Milbemicina G	CH ₂ -CH ₂	-OCH ₃	H	Iso-propila	
Milbemicina A3 Oxima	CH ₂ -CH ₂	=NOH	H	Metila	Milbemicina Oxima (-20%)
Milbemicina A4 Oxima	CH ₂ -CH ₂	=NOH	H	Etila	Milbemicina Oxima (-80%)
Milbemicina Alfa-2	CH ₂ -CH ₂	-OCH ₃	H	Metila	
Milbemicina Beta-1	CH ₂ -CH ₂	-OCH ₃	H	Metila	THF aberto: Chxeno + C8(CH ₂ OH)
Milbemicina Beta-3	CH ₂ -CH ₂	-OH	H	Metila	THF aberto: Bzeno + C8(CH ₃)
Milbemicina K	CH ₂ -CH ₂	-OCH ₃	H	Etila	
Moxidectina	CH ₂ -C(=NOH)	-OH	H	1,3-dimetil-butenila	
Nemadectina	CH ₂ -CH(OH)	-OH	H	1,3-dimetil-butenila	
Lepimectina A3	CH ₂ -CH ₂	-OH	MIPA	Metila	Lepimectina (-20%)
Lepimectina A4	CH ₂ -CH ₂	-OH	MIPA	Etila	Lepimectina (-80%)

Notas:

- "= NOH" indica substituição com um grupo hidroximino; em C5 este substitui a hidroxila ou alcoxila.

- "[O]2" indica que C13 é substituído com um grupo di-oleandrosila.
- "M[O]2" indica que C13 é substituído com um grupo 4"-desóxi-4"metilamino-di-oleandrosila.
- 5 • "A[O]2" indica que C13 é substituído com um grupo 4"-desóxi-4"acetilamino-di-oleandrosila.
- "[O]" indica que C13 é substituído com um grupo mono-oleandrosila.
- "THF aberto: Chxeno + C8(CH₂OH)" indica que, comparado com
10 fórmula (1), composto denominado apresenta uma estrutura equivalente a um em que o anel tetraidrofurano do sistema hexaidrobenzofurano fundido representado é aberto, deixando um anel de C2-C7 cicloexeno fundido e, em C8, um substituinte hidroximetila.
- "THF aberto: Bzeno + C8(CH₃)" indica que, comparado com fór-
15 mula (1), o composto denominado apresenta uma estrutura equivalente a um em que o anel tetraidrofurano do sistema hexaidrobenzofurano fundido representado é aberto e desoxidado, e que o componente fundido é também tetradeidro, deixando desse modo um anel de C2-C7 benzeno fundido e, sob C8, um substituinte metila.
- 20 • "MIPA" indica que C13 é substituído com um grupo [(metoxiimino)fenilacetil]óxi.

Em pares a/b de composto de avermectina que ocorre naturalmente ou comumente preparado, por exemplo, pares B1a/B1b de avermectina mista, e derivados desses pares mistos, por exemplo, ivermectina, a
25 razão (a:b) > 1 é tipicamente encontrada, com o composto maior sendo o componente principal. Em pares de composto de milbemicina que ocorre naturalmente ou comumente preparado, por exemplo, pares A3/A4 de milbemectina mista, e derivados desses pares mistos, por exemplo, milbemicina oxima, a razão (A4:A3) > 1 é tipicamente encontrada, com o composto
30 maior sendo o componente principal. Aproximadamente razões de 80:20 são comuns e úteis em algumas modalidades neste relatório; em algumas modalidades, uma composição que compreende esses compostos em pelo menos

uma razão de 60:40, 70:30, 75:25 ou 80:20 pode ser usada.

As avermectinas são uma série de compostos que possuem atividade anti-helmíntica e antiparasítica que incluem ambos os compostos que ocorrem naturalmente, bem como derivados e análogos que foram desenvolvidos baseados nas estruturas dos produtos de avermectina naturais. Esses produtos naturais foram primeiro isolados como um complexo de um caldo de fermentação de uma cepa de actinomicete, *Streptomyces avermitilis*, e descritos *in* Patente dos Estados Unidos No. 4.310.519 concedida a Albers-Schonberg e outros, cuja descrição total é incorporada neste relatório como referência. O complexo de avermectina que ocorre naturalmente inclui quatro componentes principais estritamente relacionados, designados A1a, A2a, B1a e B2a, e quatro componentes menores, designados A1b, A2b, B1b e B2b, que são respectivamente homólogos menores dos componentes principais correspondentes.

Compostos do tipo avermectina que ocorrem naturalmente são tipicamente encontrados em sua forma de glicona, sendo glicosilada em C13; e a glicosilação mais comum desta é ligação C13 para um grupo dioleandrosila: $\alpha\text{-L-oleandrosil-1''-O}\rightarrow\text{4}'\text{-}\alpha\text{-L-oleandrosil-1'-O-ila}$. As avermectinas B1a/B1b são os pares mais preferidos com relação às aplicações antiparasíticas, e uma mistura aproximadamente de 80:20 destas, é conhecida como abamectina. Algumas avermectinas são produzidas como derivados de 22,23-diidro, tais como aqueles descritos *in* Patente dos Estados Unidos No. 4.199.569 concedida a Chabala e outros, cuja descrição total é incorporada neste relatório como referência. Em algumas modalidades em que uma avermectina 22,23-diidro é usada, avermectina B1a ou B1b 22,23-diidro pode ser usada; em algumas dessas modalidades, uma combinação, por exemplo, uma mistura aproximadamente de 80:20, de ambos desses compostos pode ser usada. Tal mistura é também conhecida como ivermectina. Similarmente, milbemicinas incluem produtos naturais e derivados destas, que são baseados nessas estruturas que ocorrem naturalmente; e razões de 80:20 A4:A3 de pares de compostos, por exemplo, milbemectina, milbemectina oxima e lepimectina, são também consideradas úteis em algumas moda-

lidades contendo milbemicina a este respeito.

Desse modo, tanto avermectinas quanto milbemicinas que ocorrem naturalmente, e derivados biotransformados ou semi-sintéticos desses compostos, bem como compostos sintéticos que apresentam estruturas e-
5 quivalentes para esse fim, todos os quais pertencem a classe avermectina-
milbemicina e exibem atividade antipraga, são úteis em várias modalidades
a este respeito. Por exemplo, milbemicina B-41D, milbemicina J, latidectina,
O-demetil selamectina; hidroxil-selamectina, alfa e beta-milbemicinas, e mil-
bemicina gligonas podem ser usadas.

10 Novos derivados de avermectina e milbemicina podem ser pre-
parados por modificação de um composto de avermectina ou milbemicina
existente, tal como modificação enzimática, por exemplo, biotransformação
microbiana, ou por meio de modificação química destes. Tais compostos,
que exibem atividade antipragas, são úteis em várias modalidades da pre-
15 sente invenção. Vários derivados incluem aqueles descritos *in*, por exemplo,
Patentes dos Estados Unidos No. 4.831.016 concedida a Mrozik e outros,
No. 4.916.120 concedida a Roben e outros, No. 4.927.847 concedida a Dut-
ton e outros, No. 4.945.105 concedida a Sato e outros, No. 5.008.191 con-
cedida a Okazaki e outros, No. 5.015.630 concedida a Fisher e outros, No.
20 5.023.241 concedida a Linn e outros, No. 5.030.622 concedida a Mrozik e
outros, No. 5.055.454 concedida a Blizzard e outros, No. 5.055.596 concedi-
da a Baker e outros, No. 5.077.308 concedida a Blizzard e outros, No.
5.089.480 concedida a Gibson e outros, No. 5.114.930 concedida a Blizzard
e outros, No. 5.122.618 concedida a O'Sullivan, No. 5.169.839 concedida a
25 Linn e outros, No. 5.177.063 concedida a Meinke, No. 5.208.222 concedida
a Meinke e outros, No. 5.240.915 concedida a Rosegay, No. 5.262.400 con-
cedida a Chu e outros, No. 5.350.742 concedida a Meinke e outros, No.
5.411.946 concedida a Newbold e outros, No. 5.478.929 concedida a Arison
e outros, No. 5.556.868 concedida a Banks, No. 5.614.470 concedida a Ta-
30 keshiba e outros, No. 5.830.875 concedida a Mrozik e outros, No. 5.840.704
concedida a Gibson e outros, No. 5.883.080 concedida a Dutton e outros,
No. 5.981.500 concedida a Bishop e outros e No. 6.605.595 concedida a

Omura e outros. Os derivados dos sistemas de anel macrocíclico descritos a esse respeito, podem ser usados em várias modalidades de glicona ou aglicona a este respeito, e os derivados da oleandrosila ou outras metades glicosila destas podem ser independentemente usadas em várias modalidades de glicona a este respeito.

Derivados úteis na classe avermectina-milbemicina incluem aqueles macrolídeos de 16 membros em que o anel benzofurano, benzeno ou cicloexeno fundido é substituído com um outro anel homo ou hetero-hidrocarboneto cicloalifático ou aromático fundido ou sistema de anel fundido que apresenta de 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono no anel (anel único) ou de cerca de 6 a aproximadamente 15 átomos de carbono no anel (sistemas de anel fundido); em várias modalidades, tais sistemas de anel fundido podem conter até 5, preferencialmente até 4, ou 3 ou 2 anéis fundidos. Anéis e sistemas de anel fundido podem ser cicloalifáticos ou aromáticos. Derivados de avermectina-milbemicina úteis também incluem aqueles macrolídeos de 16 membros em que o sistema de anel 6,6-espirocetal fundido pode ser substituído com um outro sistema de anel espiro, tais como um outro sistema 6,6-espiro ou um sistema 6,5-, 5,6- ou 5,5-espiro. Alguns exemplos de sistemas de anel espiro preferidos incluem sistemas de anel espiro-éter, espiro-éster ou espirolactona (por exemplo, espirolactida), com esses sistemas que contêm dois ou pelo dois átomos de anel oxa, preferencialmente pelo menos um oxa por anel, ou preferencialmente, no máximo, 2 oxas por anel, sendo considerados particularmente úteis. Sistemas de anéis espiro(bis)éter, tais como sistemas de anel espirocetal ou espiroacetal, preferencialmente 6,6-espiro(bis)éteres, podem ser usados. Em algumas modalidades, tanto o anel benzofurano/benzeno/cicloexeno fundido pode ser substituído e o sistema de anel espirocetal fundido pode ser substituído, conforme descrito. Os derivados resultantes têm sido até agora descrito em termos de formas de aglicona desses membros da classe avermectina-milbemicina. Ainda, gliconas e outras variantes substituídas dessas agliconas policíclicas são também úteis acerca destas.

Exemplos de variantes substituídas de agliconas a este respeito

são aqueles que

compreendem qualquer um ou mais dos seguintes substituintes: grupos hidróxi, alcóxi, acilóxi; grupos hidroxialquila, alcoxialquila, aciloxialquila; hidroxiiimino (isto é, oxima), grupos alcoxiimino; oxo; análogos contendo enxofre (tia ou tio) dos grupos precedentes; grupos halo; e grupos contendo nitrogênio, por exemplo grupos amina, ciano, imino, amido ou imido, grupos alquilamino, alquilimino, alquilamido ou alquilimido.

Referindo-se à fórmula (1), em algumas modalidades a este respeito, -OR1 pode compreender 6 ou menos átomos de carbono, e em algumas modalidades pode ser hidróxi, metóxi, etóxi, hidroxiiimino, metoximino ou etoxiiimino, com hidróxi, metóxi e hidroxiiimino sendo considerado particularmente útil em algumas modalidades. Também, referindo-se à fórmula (1), R3 pode ser um substituinte C1 a C8 alquila em várias modalidades, preferencialmente um grupo metila, etila, propila, propenila, butila ou butenila ou um grupo cíclico saturado ou insaturado.

Em várias modalidades, a aglicona ou metade aglicona substituída do composto pode também apresentar um substituinte sacarídeo. Um substituinte sacarídeo pode ser um monossacarídeo ou polissacarídeo; dentre os substituintes polissacarídeos, di-, tri- e tetrassacarídeos são preferidos, e di- e trissacarídeos são considerados particularmente úteis em algumas modalidades. Em várias modalidades, mono e dissacarídeos são particularmente preferidos. Um substituinte sacarídeo pode ser ligado em C13, ou em uma outra posição; C13 é um local preferido para glicosilação em compostos glicosilados a este respeito. Em várias modalidades, uma aglicona ou aglicona substituída pode conter um ou mais substituintes sacarídeos, com compostos unicamente glicosilados sendo compostos glicosilados preferidos para uso neste relatório.

Resíduos monossacarídeos de um substituinte sacarídeo podem ser qualquer um de: aldo- ou ceto-hexoses, -pentoses, -tetroses ou -heptoses, com hexoses e pentoses sendo considerados particularmente úteis, e hexoses particularmente preferidos, em algumas modalidades; ou cognatos desóxi destes. Em algumas modalidades de gliconas, resíduos

monossacarídeos do substituinte sacarídeo podem ser resíduos monossacarídeos modificados, isto é, sacarídeos apresentando como substituintes, por exemplo, grupos alquila, alcóxi, acila, acilóxi; grupos alcoxialquila, acilalquila, aciloxialquila; oxo; análogos destes contendo enxofre (tia ou tio); ou grupos contendo nitrogênio orgânico, por exemplo grupos amino, imino, amido ou imido, grupos alquilamino ou acilamino, -imino, -amido ou -imido, e similares. Em várias modalidades, resíduos monossacarídeos não contendo enxofre são preferidos. Em algumas modalidades, um composto para uso neste relatório pode conter um substituinte mono ou di-oleandrosila em C13 da metade aglicona; em algumas modalidades, o substituinte oleandrosila pode ser um grupo sacarídeo oleandrosila modificada. Outros exemplos específicos de resíduos monossacarídeos úteis incluem olivose, cladinose e desosamina. Em algumas modalidades de di e sacarídeos maiores, os resíduos monossacarídeos destes podem ser os mesmos ou diferentes.

Exemplos específicos de substituições de aglicona encontradas em algumas avermectinas ou milbemicinas incluem, por exemplo: substituição C5 com grupo(s) hidroxilimino, alcóxi, oxo ou alcoxilimino; substituição C13 com grupo(s) hidróxi, alcóxi ou acilóxi, grupo(s) hidroxialquila, alcoxialquila ou aciloxialquila; monossacarídeos e polissacarídeos, incluindo amino açúcares, alquilamino açúcares, acilamino açúcares, e similares; ou substituição C13 com outros grupos cíclicos, por exemplo, grupos aril-acila e aril-acilóxi, tais como grupos 2-[4-(2-alquilóxi acetamido)fenil]-ciclopentanoilóxi; substituição C23 com grupos hidróxi, hidroxilimino; substituição C26 com grupos alcóxi, por exemplo, 3-metil-2-butenoilóxi; substituição C27 com oxo ou halo, por exemplo, flúor; substituição C28 com hidróxi; e substituição C29 hidróxi ou dihidróxi.

Nos grupos substituintes acima para a aglicona, "alquila" refere-se a qualquer grupo (homo ou hetero) alifático e/ou cicloalifático, preferencialmente contendo 18 ou menos átomos de carbono, ou 15, 12, 10, 8 ou 6 ou menos átomos de carbono. Similarmente, "acila" com relação a esses substituintes refere-se a radicais de ácidos carboxílicos que compreendem tal grupo alquila ligado a um carbono carbonila do ácido. Ésteres de ácido, por e-

xemplo grupos acila presentes em um composto a este respeito pode ser proporcionado na forma de ésteres alquílicos destes. Compostos podem ser também proporcionados na forma de um sal em várias modalidades. Epímeros de um membro da classe avermectina-milbemicina são também úteis neste relatório, por exemplo C12-epi ou C13-epi-compostos.

Compostos a este respeito também incluem os sais fisiologicamente aceitáveis e complexos de compostos da classe avermectina-milbemicina, tais como qualquer um da adição de ácidos ou outros sais que são comumente usados na prática farmacêutica veterinária ou humana. Esses incluem, por exemplo, ácidos aromáticos e alifáticos mono-, di-, e tricarbóxicos, tais como aminoácidos, benzoatos, acetatos, etc., e aqueles descritos in P. H. Stahl e C. G. Wermuth, editores, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use* (2002) (Wiley-VCH/VHCA, (Weinheim/Zürich), e aqueles de outra maneira conhecidos no estado da técnica. Desse modo, por exemplo, benzoato de emamectina pode ser usado em várias modalidades a este respeito.

Em várias modalidades, compostos da classe avermectina-milbemicina, incluindo derivados de avermectina/milbemicina, podem apresentar um valor de coeficiente de particionamento em octanol-água (logPow) que é aproximadamente de 3,5 ou mais, ou aproximadamente 4 ou mais; em algumas modalidades pelo menos 3,5 ou pelo menos 4; e preferencialmente, mais de 4. Em algumas modalidades, o valor logPow pode ser aproximadamente 8 ou menos. Esses valores logPow podem ser avaliados por uma técnica de química analítica, ou estimado usando, por exemplo, cálculos de algoritmos QSAR. Estima-se que valor logPow calculado pode ser realizado, por exemplo, usando um programa publicamente disponível tal como o software ALOGPS disponível on-line na World Wide Website ([.vcclab.org/lab/alogps/](http://vcclab.org/lab/alogps/)) do Virtual Computational Chemistry Laboratory of the Institut für Bioinformatik of the GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, GmbH (Munich, DE). Qualquer método de química analítica conhecido para determinar valores logPow maiores que zero podem ser usados, tais como por análise sob aproximadamente pH 7,2, sob temperatura

ambiente ou aproximadamente 25°C, de acordo com um procedimento tal como, é descrito, por exemplo, *in* US 7.074.785, concedida a Seitz e outros, ou *in* ASTM E1147-92, ou por meio de um método de separação de fases de frasco (ou tubo) oscilantes usando um sistema de água-octanol equilibrado.

- 5 Em várias modalidades, os compostos da classe avermectina-milbemicina, incluindo derivados de avermectina/milbemicina, podem apresentar peso molécula de aproximadamente 400 a aproximadamente 2.500. Em várias modalidades, os compostos da classe avermectina-milbemicina, incluindo derivados de avermectina/milbemicina, compreendem uma metade
- 10 macrolídeo aglicona policíclico que apresenta um peso moléculas de aproximadamente 1.500 ou menos, 1.200 ou menos, 1.000 ou menos; de aproximadamente 400 ou mais, 500 ou mais, 600 ou mais, ou 700 ou mais; e em várias modalidades preferidas, de cerca de 450 a cerca de 900, cerca de 450 a cerca de 800,
- 15 cerca de 450 a cerca de 700, ou cerca de 450 a cerca de 600. Em várias modalidades em que a aglicona é substituída, o composto pode apresentar um peso molecular de pelo menos ou aproximadamente, 450, 500, 550, ou 660; de cerca de 2.500 ou menos, ou menor que, ou aproximadamente: 2.250, 2.000, 1.750, 1.500, 1.250 ou 1.000. Em algumas modalidades preferidas, o composto pode apresentar um peso molecular de aproximadamente
- 20 450 a cerca de 1.000.

Muitos tipos de derivados de pesticidas das avermectinas e milbemicinas que se enquadram na classe avermectina/milbemicina de pesticidas são descritos em escores de documentos de patente e muito mais em artigos de revistas; esses são também úteis em várias modalidades da presente invenção.

25

Atividade pesticida de um dado derivado pode ser avaliada por meio de uso de qualquer método conhecido no estado da técnica, tal como por conjuntos de exposição de artrópodes adultos ou larvas ao composto sob uma ou mais níveis de concentração e determinar o número de sobreviventes comparados com controle não-tratados. Métodos rápidos tais como

30 aqueles descritos *in* Patente dos Estados Unidos No. 5.583.008 concedida a

Johnson e outros, podem ser usados.

Em várias modalidades, uma avermectina pode ser usada em ou como o componente macrolídeo da composição de ingrediente ativo (sinérgico). Em algumas modalidades esta pode ser qualquer uma ou mais de:

5 avermectina A1a, avermectina A1b, avermectina A2a, avermectina A2b, avermectina B1a, avermectina B1b, avermectina B2a ou avermectina B2b; agliconas destas; derivados da classe avermectina/milbemicina de qualquer uma dessas ; e combinações dos precedentes. Em algumas modalidades preferidas, a avermectina pode compreender uma combinação de avermectina B1a e avermectina B1b ou um derivado da classe avermectina/milbemicina ou combinação de derivados da classe avermectina/milbemicina destas, preferencialmente, no qual o peso molecular de avermectina B1a ou o derivado de B1a para avermectina B1b ou o derivado de B1b é maior que 1. Entre as avermectinas, abamectina e ivermectina são

10 consideradas particularmente úteis. Em algumas modalidades preferidas, o componente macrolídeo pode compreender abamectina.

Um ou mais de macrolídeos pesticidas a este respeito podem ser usados em algumas modalidades da presente invenção. Em algumas modalidades outro(s) pesticida(s) ativo(s) pode (podem) ser também incluído(s). Combinações de macrolídeos pesticidas úteis neste relatório incluem as combinações de avermectinas a/b mistas, as milbemicinas A3/A4, avermectina/milbemicina, e outras, por exemplo, aquelas descritas *in* Patente dos Estados Unidos No. 4.560.677 concedida a Dybas.

20

SINERGISTAS

Conforme observadas acima, as composições de ingrediente ativo neste relatório compreendem tanto um componente macrolídeo quanto um "sinergista". No campo de controle de pragas, sinergistas são uma classe de compostos que podem intensificar a atividade pesticida da composição pesticida, em alguns casos exercendo um efeito tóxico em pragas independente, inibindo uma atividade enzimática degradante de pesticida da praga,

30 ou através de alguma outra via.

Uma ampla variedade de compostos sinergistas pesticidas de

diferentes classes químicas é conhecida e esta inclui, por exemplo:

1. Os sinergistas alquinilpoliareno, tais como C2-C6-alquinil-antracenos, alquinil-pirenos, alquinil-flavonas, alquinil-bifenilas, e similares, ver, por exemplo, J.G.Scott e outros, *Pesticide Biochem. & Physiol.* 67:63-71 (2000);
2. N-aromatil iminas substituídas, tal como 1-(1-((4-cloro-2-(trifluormetil)fenil)imino)-2-propoxietil)-1H-imidazol (Triflumizol);
3. Os sinergistas dicarboximida, tais como N-(2-etilexil)-8,9,10-trinorbom-5-eno-2,3-dicarboximida, n-octil bicicloepteno dicarboximida;
4. Os sinergistas éter e éster arilalquilamina, tais como 2-((4,6-dicloro-2-bifenilil)-óxi) trietilamina, pentanoato 2-(dietilamino)etil 2,2-difenila;
5. Os sinergistas aminopiridina, tais como 2-aminopiridina, 3-aminopiridina;
6. Os sinergistas organotiocianato, tal como tiocianato p-nitrobenzila;
7. Os sinergistas de éster organofosfóxi, preferencialmente membros não-inseticidas, tais como (1) tiofosfatos orgânicos, por exemplo, O-(4-bromo-2-clorofenila), fosforotioato O-etila, S-propila (Profenofos); (2) fosfonotionatos orgânicos, por exemplo fenilfosfonotionato de O-etil-O-p-nitrofenila (EPN); (3) fosforotioatos orgânicos (carbamatos), preferencialmente carbamatos não-inseticidas; e (4) fosfatos alifáticos e aromáticos trissubstituídos, por exemplo fosfato tri-o-cresila (TOCP), fosfato de trifenila (TPP), S,S,S-tributilfosforotrioato (DEF), O,O-disopropil-S-benziltiofosfato (IBP);
8. Os sinergistas de éter bis(alifático polialogenado), por exemplo, éter 2,3,3,3',2',3',3',3'-octaclorodipropílico (S-421);
9. Os sinergistas ariloxialquilamina, tais como difenilpropilacetato 3-dietilaminoetila;
10. Os sinergistas de formamidina, tais como N'-(2,4-dimetilfenil)-N-[[[(2,4-dimetilfenil)imino]metil]-N-metilmetanimidamida (Ami-traz); N-(2-(4-clorotoluenil)-imina (*Clordimeform*);
11. Os sinergistas de óleo vegetal, por exemplo: óleos de gergelim, nim, rícino, soja, coco, canola, semente de mostarda, palma, citronela e

karanji (semente de *Pongamia pinnata*);

12. Vários sinergistas de álcool arílico, ácido e éster substituídos, tais como 1,1-di(p-clorofenil)-2,2,2-trifluoretanol (F-DMC); (1,1-bis(4-clorofenil)etanol (Clorofenetol; BCPE); maleato de dietila (DEM); e ácido [(5-cloro-8-quinolinil)óxi]acético, éster 1-metilexílico; e

13. Os sinergistas éter aril alifático, isto é, ésteres alifáticos de anéis arila ou alquilarila.

Entre este amplo espectro de sinergistas, verificou-se inesperadamente que a classe de sinergista éter aril alifático substancialmente intensifica a atividade de contato de compostos macrolídeo da classe avermectina/milbemicina. Como um resultado, uma composição de ingrediente ativo a este respeito, preferencialmente contém um sinergista de éter aril alifático.

Exemplos de sinergistas classe éter aril alifático úteis neste relatório incluem os tipos metilenodioxiareno e o alquiniloxiareno. Exemplos representativos desses tipos de sinergistas são apresentados abaixo.

A) Sinergistas de metilenodioxiareno, por exemplo, sinergistas de metilenodioxinaftaleno e metilenodioxifenila (MDP), preferencialmente sinergistas MDP; exemplos de sinergistas de metilenodioxiareno, incluindo (1) sinergistas de benzodioxol, tais como 5-[2-(2-butoxi)etoximetil]-6-propil-benzodioxol (butóxido de piperonila); 5-(bis[2-(2-butoxi)etóxi]metil)-benzodioxol (Piprotal); 5-(1-[2-(2-etoxi)etóxi]etóxi)-benzodioxol (Sesamex); 5-(4-(benzodioxol-5-ilóxi)tetraidro-1H,3H-furo[3,4-c]furan-1-il)-benzodioxol (Sesamolina); 5-[2-(octilsulfínil)propil]-benzodioxol (Sulfóxido; sulfóxido de piperonila); piperonilato 2-(2-butoxi)etila (Bucarpolato); 5-(2-propenil)benzodioxol (Safrol); 5-(1-propenil)-benzodioxol (Isosafrol); 1-[5-(benzodioxol-5-il)-1-oxo-2,4-pentadienil]piperidina (Piperina); 4-metóxi-6-(2-propenil)-benzodioxol (Miristicina); 4,7-dimetóxi-5-(n-prop-2-enil)-benzodioxol (Apiol); 4,5-dimetóxi-6-(n-prop-2-enil)-benzodioxol (Dillapiol); 5-(n-propil)-6,7-dimetóxi-benzodioxol (didrodilapiol); (2) sinergistas de metilenodioxinaftaleno, tais como 5,6,7,8-tetraidro-7-metilnafto[2,3-d]-dioxol-5,6-dicarboxilato dipropila (Propil isoma); e 2,3-metilenodioxinaftaleno; e (3) sinergistas de alquinil e alquinilóxi-

metilenodioxiareno, preferencialmente alquinil e alquinilóxi-metilenodioxifenila, preferencialmente no qual o(s) grupo(s) alquinila é um grupo C2-C6 alquinila (preferencialmente pelo menos C3, preferencialmente até C4; preferencialmente aqueles em que o grupo alquinila é ou compreende um 2-ina ou 3-ina), tais como alquinilóxi benzodioxóis, por exemplo, 5-[(2-butinilóxi)-isopropil]benzodioxol (Verbutina). (Onde benzodioxol é referido neste relatório, ele é preferencialmente 1,3-benzodioxol).

B) Sinergistas de alquiniloxiareno, preferencialmente sinergistas C2-C6 alquiniloxiareno (preferencialmente pelo menos C3, ou até C4, e particularmente C3), preferencialmente aqueles em que o grupo alquinila é ou compreende um 2-ina ou 3-ina, tais como: (1) éteres fenil-óxi-2-alquínílico substituídos, por exemplo, éter 2,6-diclorobenzil-2-propinílico, 2,3,6-tricloro-3(2-propinilóxi)benzeno (TCPB), éter 2-propinil-4-cloro-2-nitrofenílico, O-n-propil-O-(2-propinil)fenilfosfonato; (2) N-alquinióxi iminas e imidad compreendendo anel (anéis) aromático(s), por exemplo, N-(propargilóxi)ftalimida; e (3) outros, ver, por exemplo, Patente dos Estados Unidos No. 6.320.085, e Publicação dos Estados Unidos No. 2005/038082A1.

Um grupo éter desses éteres pode compreender uma ligação oxo-éter ou tio-éter; em várias modalidades preferidas, esta pode ser uma ligação oxo-éter. Entre esses compostos, sinergistas de metilenodioxiareno são considerados particularmente úteis. Em várias modalidades, o sinergista pode ser qualquer um ou mais dos sinergistas de metilenodioxifenila ou metilenodioxinaftaleno. Em várias modalidades, um sinergista de metilenodioxifenila pode ser usado; em algumas modalidades preferidas, este pode ser um sinergista de benzodioxol, preferencialmente um sinergista de 1,3-benzodioxol. Exemplos úteis de sinergista de 1,3-benzodioxol incluem, por exemplo, butóxido de piperonila, piprotal, sesamex, sesamolina, sulfóxido de piperonila, bucarpolato, safrol, isosafrol, piperina, miristicina, apiol, dilapiol, diidrodilapiol, e combinações destes. Em algumas modalidades, o componente sinergista pode compreender butóxido de piperonila (PBO). PBO pode ser proporcionado na forma de PBO puro ou na forma de, por exemplo, PBO "grau técnico" que contém aproximadamente 90% em peso de PBO.

Em várias modalidades, grupo(s) alquil/alifático(s) de um sinergista pode compreender de 1 a aproximadamente 18 átomos de carbono. Em várias modalidades, grupo(s) arila de um sinergista pode compreender de 3, 4, 5, ou 6 a aproximadamente 18 átomos de carbono.

5 COMPOSIÇÕES DE INGREDIENTE ATIVO

Uma composição de ingrediente ativo a este respeito compreende tanto um componente macrolídeo quanto um "sinergista". O(s) composto(s) de cada um desses componentes pode (podem) ser misturado(s) juntamente para formar a composição, ou esses compostos podem ser independentemente adicionados a um outro componente, por exemplo, uma partícula para uso na preparação de um pó, um solvente orgânico para uso na preparação de uma solução de marcação ou outra solução; ou uma resina ou outro material de matriz. Exemplos de solventes úteis incluem isopropanol e outros álcoois alquílicos, e solventes orgânicos pelo menos tão hidrofóbicos quanto ao isopropanol, cujos exemplos incluem topicamente aceitáveis: óleos, por exemplo, óleos biológicos, óleos derivados de petróleo (por exemplo, óleo mineral), óleos sintéticos; polióis (por exemplo, glicóis); éteres polióis (por exemplo, éteres glicólicos); e similares; e misturas destes com um outro e/ou com outro(s) composto(s) de solvente orgânico. Adições podem ser feitas em qualquer ordem.

Em algumas modalidades preferidas, o(s) macrolídeo(s) e sinergista(s) pode (podem) ser misturado(s) junta e diretamente, ou com um solvente orgânico, para formar a composição de ingrediente ativo. Em várias modalidades, tal ingrediente ativo da composição pode ser adicionado a, ou combinado com uma partícula ou resina ou outro material de matriz. Independente da natureza de uma composição produzida para contato a animal, os componentes desta serão preferencialmente selecionados para ser veterinariamente aceitáveis para o uso pretendido sobre, ou no animal em questão. Soluções de marcação são também referidas como composições "spot on" que podem proporcionar proteção pesticida eficaz por meio de aplicação a um único ponto ou linha no animal em questão, por exemplo, nas costas entre a omoplata ou ao longo da espinha dorsal. Tais formulações de ponto

de contato são topicamente aplicadas a menos de 10% da área de superfície do corpo do animal em questão, preferencialmente menos de 5%, ou aproximadamente 2% ou menos, ou cerca de 1% ou menos; e tipicamente cerca de, ou pelo menos 0,1% da área superficial, ou aproximadamente ou pelo menos 0,2% ou 0,5%. Estas são distinguidas de formulações tópicas gerais que são pretendidas cobrir aproximadamente 25-50% ou mais da área superficial do corpo do animal, por exemplo: formulações de impregnação, imersão, fricção, pulverizações e derramamento "*pour-on*".

Em várias modalidades de uma composição de ingrediente ativo, a razão das concentrações em peso do componente sinergista para o componente macrolídeo pesticida pode ser maior que 1. Em algumas modalidades, a razão pode ser pelo menos cerca de 1,5:1, 2:1, ou 2,5:1. Em algumas modalidades, a razão pode ser de aproximadamente 2:1 até cerca de 10:1 ou até cerca de 5:1. Em algumas modalidades, razões ponderais de aproximadamente 1,5:1 a cerca de 2,5:1 são preferidas, com aproximadamente 2,25:1 sendo consideradas particularmente úteis; essas razões são consideradas especialmente úteis para composições que contêm macrolídeo de glicona. Em algumas modalidades de composições contendo macrolídeo de aglicona, razões ponderais de aproximadamente 2,5:1 a cerca de 4:1 são preferidas, com aproximadamente 3,5 sendo consideradas particularmente úteis.

Em algumas modalidades, uma composição de ingrediente ativo a este respeito pode incluir atrativo(s) de pragas, hormônio(s) juvenilizante(s) de praga, e/ou outras substâncias atrativas de pragas; corantes, pigmentos, colorantes; quelantes, antioxidantes; fragrância; e/ou agentes de benefício da pele tais como vitaminas, emolientes, ceras e similares. Fragrância pode ser proporcionada por inclusão de essencialmente óleos, por exemplo, óleo de laranja, óleo de limão, etc., ou por inclusão de um terpeno tal como D-limoneno ou um éster aromático. Em algumas modalidades, uma composição de ingrediente ativo a este respeito pode incluir um agente de aversão à lambida ou a mastigação do animal, por exemplo, um componente de sabor amargo tal como benzoato de quinina ou denatônio ou um componente indutor de dor tal como capsaicina.

ARTIGOS À BASE DE RESINA

Como observado acima, as tecnologias de pesticida de ponto-de-contato incluem brincos impregnados, etiquetas pendentes ("*hang-tags*") impregnadas ligadas a uma outra unidade tal como uma etiqueta (*tag*) ou
5 corda (*halter*) de identificação, e composições de marcação tais como soluções de marcação, e também incluem, por exemplo, pesticida de impregnação: medalhões ou emblemas de identificação, colares, faixas, películas, fitas, ou emplastos impregnados com pesticida, e fitas ou emplastos adesivos que transferem pesticida, e similares.

10 Em várias modalidades preferidas, uma composição de ingrediente ativo da presente invenção pode estar presente dentro de, por exemplo, impregnado em, um material polimérico, a partir do qual a composição de ingrediente ativo pode ser liberada. Tal material polimérico, referido neste relatório em várias modalidades como uma "base de resina", pode ser perfilado na forma de um artigo, por exemplo, um brinco, a partir do qual a
15 composição de ingrediente ativo pode ser liberada. Outros exemplos de tais artigos incluem etiquetas pendentes, medalhões, emblemas, colares, faixas, películas, e fitas ou emplastos adesivos. O material polimérico/base de resina pode compreender um plástico ou elástico (por exemplo, borracha) como o corpo do artigo, material este que serve como uma matriz a partir da qual a
20 liberação pode ocorrer. A impregnação pode ser realizada por qualquer número de meios apropriados, tais como, mas sem se limitar a co-extrusão ou composição; todavia em algumas modalidades, um material ou artigo polimérico pode ser contactado com uma composição de ingrediente ativo para permiti-lo absorver a composição. A base de resina é capaz de permitir que
25 a composição de ingrediente ativo, ou pelo menos macrolídeo(s) pesticida(s) desta, seja liberada. Preferencialmente, a base de resina é capaz de permitir que as composições de pesticida sejam lentamente liberadas da base de resina durante um período de tempo prolongado, tal como vários meses.
30 Preferencialmente, a base de resina impregnada é substancialmente inodora.

A base de resina impregnada é formada por meios adequados,

tais como processos de moldagem a injeção ou extrusão de perfil e estampagem, em um perfil desejado tal como, mas sem se limitar a um brinco. O perfil exato e dimensões do brinco não se consideram ser crítico para o sucesso da presente invenção. Em vez de, no caso desse brinco ou artigo similar, uma característica importante é que o brinco é capaz de tocar a pele do animal em questão (epiderme e/ou pêlo epidérmico) por meio de ponto-de-contato a fim de permitir que a composição de inseticida seja aplicada ao animal. O brinco é preferencialmente fixado a pelo menos uma das orelhas do animal em qualquer número de meios convencionais. Em uma modalidade preferida, o brinco pode ser fixado na parte dianteira ou na parte traseira da orelha por meio de fixação a um emblema (*button*) macho inerte, de poliuretano, que é usado para perfurar a orelha do animal.

A base de resina empregada pode ser termorrígida ou termoplástica, embora a última é mais prontamente empregada na manufatura de um brinco da presente invenção. Exemplos de substâncias adequadas são poliolefinas (por exemplo, polietileno, polipropileno e copolímeros de etileno e propileno); poliolefinas halogenadas (por exemplo, polietileno clorado); poliácridatos (por exemplo, polímeros e copolímeros de acrilato de metila, acrilato de etila, metacrilato de metila e metacrilato de etila); compostos de polímeros de vinila (por exemplo, poliestireno e divinilbenzeno polimerizado); haletos de polivinila (por exemplo, cloreto de polivinila); acetais de polivinila (por exemplo, butiril polivinila); compostos de polivinilideno (por exemplo, cloreto de polivinilideno); elastômeros sintéticos e naturais (por exemplo, borracha obtida de *Hevea brasiliensis*), cis-1,4-poliisopreno, copolímeros de acrilonitrila-butadieno, copolímero de polibutadieno estireno-butadieno (SBR); resinas de uréia-formaldeído e melamino-formaldeído; resinas epóxi (por exemplo, polímeros de éteres poliglicidílicos e fenóis poliídricos); plásticos de celulose (por exemplo, acetato de celulose, butirato de celulose e nitrato de celulose); e poliuretanos. Deve-se observar que a escolha da base de resina dependerá tanto da mistura de ingrediente ativo particular com que ela deve ser formulada quanto das condições sob as quais a formulação final será empregada. Para exibir o maior efeito pesticida, a base de resina é pre-

ferencialmente insolúvel em água e apresenta uma superfície hidrofóbica, desse modo resistindo à absorção de umidade em sua superfície que pôde diluir os ingredientes ativos. Em algumas modalidades preferidas, uma borracha nitrílica butadieno (NBR) pode ser usada.

- 5 Preferencialmente, a base de resina poderá incluir um polímero ou um copolímero de um composto de vinila, por exemplo, haletos de polivinila (por exemplo, cloreto de polivinila e fluoreto de polivinila); ésteres de poliacrilato e polimetacrilato (por exemplo, acrilato de polimetila e acrilato de polimetila e metacrilato de polimetila); e polímeros de vinilbenzenos (por exemplo, poliestireno e polímero de vinil tolueno polimerizado). Porque possui
- 10 propriedades físicas desejáveis com características desejáveis da taxa de liberação para o inseticida, uma das substâncias macromoleculares preferidas é um polímero de cloreto de vinila (por exemplo, PVC), que pode em algumas modalidades ser combinado com uma NBR ou outro modificador de
- 15 resina.

- É geralmente importante incluir um plastificante na base de resina a fim de permitir produção satisfatória da etiqueta por uso de métodos comuns comerciais, por exemplo, processos de manufatura automatizados, embora produtos à base de resina sem um plastificante podem ser prepara-
- 20 dos em algumas modalidades a este respeito. Exemplos de plastificantes são ftalatos (por exemplo, ftalato de di(2-etilexila), ftalato de dietilglicol, ftalato de dioctila, ftalato de difenila, ftalato de dicitcloexila, ftalato de dimetila, ftalato de dietila, ftalato de diexila, isoftalato de di(2-etilexila), e hexahidroftalato de di(2-etilexila); sebacatos (por exemplo, sebacato de di(2-etilexila), sebacato de dipentila, sebacato de n-butil benzila, sebacato de dimetila e sebacato de dibenzila); adipatos (por exemplo, adipato de isobutila, adipato de di(2-etilexila), adipato de dicaprila, adipato de dioctila e adipato de dinonila); citratos (por exemplo, citrato de acetiltributila e citrato de acetil trietila); succinatos; azelatos; estearatos; e trimelitatos. Outros plastificantes compatíveis
- 25 são, por exemplo, polifenóis hidrogenados ; hidrocarbonetos aromáticos alquilados; plastificantes de poliéster, por exemplo, poliésteres de polióis, tal como hexanodiol; ácidos policarboxílicos; tal como ácidos sebácico e adípi-
- 30

co, apresentando pesos moleculares de cerca de 2000; e plastificantes de epóxi tais como óleo de soja epoxidado, óleo de linhaça epoxidado e óleos de resina do Pinheiro epoxidados (tal como talato de octil epóxi). Sem estar ligado a uma teoria particular da operação da presente invenção, acredita-se que uma base de resina relativamente mais macia, quando oposta a uma base de resina relativamente mais dura, intensificará a transferência da composição de ingrediente ativo quando o brinco contata o corpo do animal. Acredita-se que concentrações maiores de plastificantes, as quais causam uma base de resina mais macia, permite taxas de liberação maiores de ingredientes ativos impregnados. Em algumas modalidades preferidas, um plastificante de epóxido pode ser usado.

Outros materiais tais como corantes, pigmentos, colorantes, fluorescentes, lubrificantes, cargas, antioxidantes e estabilizadores de ultravioleta poderão ser incluídos na formulação. Por exemplo, verificou-se que a estabilidade da formulação é prolongada se quantidades de 0,10% a aproximadamente 0,25% em peso, de cada um ou mais dos estabilizadores químicos apropriados são incluídas. Por exemplo, certos hidroxycinamatos (tal como IRGANOX® 1076, 3,5-di-terc-butil-4-hidroxiidrocinnamato de octadecila) e benzotriazóis (tal como TINUVIN® P, 2-(2'-hidróxi-5'-metilfenil) benzotriazol) são eficazes como estabilizadores contra calor e degradação de luz ultravioleta. Exemplos adicionais de estabilizadores úteis incluem: poli N-vinilpirrolidona (PNVP); polietileno glicol (PEG); sais de metais de ácidos graxos de cadeia longa, por exemplo, estearato de zinco, estearato de cálcio; partículas inorgânicas finamente divididas, por exemplo, carbonato de cálcio, carbonato de hidróxido de lítio-alumínio (ver US 5.356.567 concedida a Tatebe e outros.), ou sílica; e aqueles descritos, por exemplo, *in* Patente dos Estados Unidos Nos. 3.407.171 concedida a Jennings e outros, e 4.269.743 concedida a Hulyalkar e outros. Em algumas modalidades, uma combinação de qualquer um desses pode ser usada. Em várias modalidades, hidroxycinamato, PNVP, estearato de metal, e estabilizadores inorgânicos podem ser usados.

Em algumas modalidades, a formulação pode incluir atrativo(s)

de pragas, hormônio(s) juvenilizante(s) de pragas, e/ou outras substâncias afetivas de pragas. Formulações podem também incluir agentes de aversão à lambida ou mastigação tal como capsaicina ou benzoato de denatônio, para impedir lambida ou mastigação dos animais de um artigo de acordo com a presente invenção; ver, por exemplo, Patente dos Estados Unidos No. 6.468.554.

Em várias modalidades, tal composição de resina, contendo uma composição de ingrediente ativo de acordo com a presente invenção, pode ser formada para um artigo, tal como um brinco ou gancheira, por meio de qualquer método convencional conhecido no estado da técnica, tal como moldagem, extrusão-e-corte, prensagem sob aquecimento, e similares. Componentes granulados à base de resina, por exemplo, PVC granulado e outros, podem ser combinados com a composição de ingrediente ativo, ou seus componentes; e a combinação resultante pode ser formada, por exemplo, aquecida e: moldada, prensada, extrusada, ou moldada a sopro para preparar um artigo (ou peça) a este respeito, por exemplo, uma etiqueta, emblema, medalhão, colar ou faixa, película, fita ou emplastro adesivo. O aquecimento desta combinação será sob uma temperatura abaixo daquela do ponto em que degradação dos componentes desta se inicia. Exemplos de métodos de formação úteis neste relatório incluem aqueles descritos *in* Patente dos Estados Unidos Nos. 4.721.064 concedida a Denk e outros, 5.294.445 concedida a Sieveking e outros, 4.581.834 concedida a Zatkos e outros, e 6.758.000 concedida a Sandt e outros. Um artigo a este respeito pode consistir do resultado do processo de formação ou pode compreender a peça resultante do processo de formação e outro(s) elemento(s).

Uma etiqueta ou artigo similar a este respeito (emblema, medalhão, colar, etc.) pode ser preparado de acordo com qualquer formato desejado no qual ele pode ser fixado ao animal em questão. Em algumas modalidades, ele pode ser preparado como artigo de peça única ou multipeça (por exemplo, peças duplas) no qual as duas peças podem interagir, por exemplo, encaixar juntamente. Em algumas modalidades, o artigo, por exemplo, uma etiqueta, pode ser projetada para se pendurar por meio de um botão,

tacha ou suporte, um grampo, ou de um anel ou colar que deve ser colocado em volta, aderido a, ou perfurado em ou através de uma característica do corpo do animal em questão, por exemplo, pescoço ou uma orelha; ele pode similarmente ser projetado para se pendurar a partir de uma etiqueta ou ca-
5 bresto de identificação. O artigo pesticida pode ser projetado para realizar uma ou mais funções adicionais, por exemplo, como uma identificação visual ou uma etiqueta de segurança, um colar remoto-detectável, e similares.

Em algumas modalidades, a resina termoplástica pode ser cura-
da, antes ou após moldagem para o artigo final, por meio de uso de uma
10 radiação ou um agente de cura via radicais livres, de acordo com qualquer método conhecido útil por conseguinte, no estado da técnica. Em várias modalidades preferidas, nenhuma cura é empregada durante produção do arti-
go e nenhuma é aplicada após formação do artigo. Em contraste, em relação a termorrígidos, tal procedimento de cura é preferido em algumas modalida-
15 des a este respeito.

Em várias modalidades, uma etiqueta ou outro artigo ou solução, ou outra composição para aplicação direta a um animal em questão pode compreender de aproximadamente 1 a cerca de 10% em peso do compo-
nente macrolídeo pesticida; ou pelo menos aproximadamente 2 ou 5%; ou
20 de aproximadamente 5% a cerca de 8%. Essas faixas de concentrações são consideradas particularmente úteis para formulações de ponto-de-contato (etiquetas, soluções de marcação); e embora também úteis para formula-
ções tópicas gerais (impregnações, fricções, pulverizações, e similares), al-
gumas modalidades de tais composições tópicas gerais podem conter uma
25 concentração ainda menor do componente macrolídeo, por exemplo, de a-
proximadamente 0,1 a cerca de 10% em peso.

Desse modo, em várias modalidades da presente invenção, um método para tratamento de um animal em questão pode ser realizado no qual uma composição de ingrediente ativo é topicamente aplicada ao animal
30 diretamente na forma de qualquer um, tal como *pour-on*, *spot-on*, pó, pulve-
rização, e similares. A aplicação tópica direta das composições de ingredien-
te ativo da presente invenção pode ser realizada em qualquer número de

meios convencionais, tais como pulverização, derramamento, agitação vigorosa, gotejamento ou sopro da composição de ingrediente ativo sobre o corpo do animal. Uma vez aplicadas, as composições de ingrediente ativo da presente invenção são eficazes durante o curso de várias semanas ou meses, dependendo do tipo de formulação, e são particularmente eficazes contra vários ectoparasitas de animais domésticos, tais como, mas não se limita a mosca-dos-chifres e moscas de búfalo (*buffalo flies*). Em várias modalidades, a composição de ingrediente ativo que compreende o PBO e composto(s) de avermectina-milbemicina pode ser aplicada à sílica, talco, ou outras pequenas partículas de veículo a fim de preparar um pó, por exemplo, por meio de pulverização das partículas com ele.

Uso de etiquetas e artigos similares e soluções de marcação, pós, e outras composições preparadas de acordo com várias modalidades a este respeito podem ser eficazmente empregados para proporcionar um efeito pesticida contra pragas ecdisozoanas, por exemplo, ectoparasitas, de gado e outros animais de pecuária, incluindo mas não se limita a mosca de búfalo, mosca-dos-chifres, *Melophagus keds*, piolhos (especialmente piolhos *Anoplus*), e ácaros, por exemplo, ácaros da orelha e ácaros da sarna. Em várias modalidades, verificou-se surpreendentemente que os brincos oferecem aproximadamente de 12 a 16 semanas ou mais de proteção eficaz contra infestações por mosca de búfalo e mosca-dos-chifres, mesmo que o material de etiqueta possa ter apenas contato intermitente ou indireto casual com a pele (epiderme ou pêlo) do animal tratado. Por exemplo, brincos aplicados a orelhas do gado usando um botão de um material não-pesticida diferente (por exemplo, poliuretano ou metal), a partir do qual o brinco pendurado, tem sido verificado ser eficaz para proporcionar tal proteção-ectoparasita (dados não mostrados).

Em várias modalidades a este respeito, verificou-se surpreendentemente que os pesticidas macrocíclicos da classe abamectina/milbemicina são com bom êxito transferidos para animais de pecuária por meio de brinco, conforme mostrado através de controle bem-sucedido de moscas e outras espécies, por meio de aplicação de ponto-de-contato, por-

que virtualmente todos os outros usos de avermectina, ivermectina, etc., são feitos por administração oral, por meio de injeção transdérmica, ou por administração tópica global/geral de absorção por meio da pele; e porque essas técnicas dependem da ingestão pela praga para exterminá-la. Tal nível

5 alto de atividade de ponto- de-contato não foi observado antes nos pesticidas macrocíclicos da classe abamectina/milbemicina. Verificou-se também surpreendentemente que o efeito sinérgico de butóxido de piperonila com, por exemplo, as avermectinas, aceleraram a taxa de exterminação de moscas-dos-chifres comparada com a avermectina isolada.

10 Em várias modalidades a este respeito, verificou-se também que óleo de soja epoxidado (OSE) apresenta uma atividade sinérgica em combinação com os pesticidas macrocíclicos da classe abamectina/milbemicina, por exemplo, ivermectina, e pode ser usado em brinco e outros artigos e composições ademais. As concentrações úteis destes podem

15 ser na mesma faixa como aquela descrita neste relatório para PBO. Em várias modalidades a este respeito, um PBO, ESO, ou outro sinergista conforme descrito neste relatório podem ser usados para intensificar a bioatividade de um composto macrocíclico da classe abamectina/milbemicina mesmo que ele apresente uma atividade não-pesticida, por exemplo, como um antimicrobiano (por exemplo, antibacteriano, antifúngico, ou antiprotista), anticancerígeno, imunomodulador ou outro agente. Desse modo, em algumas modalidades, uma composição a este respeito pode ser administrada a fim de

20 tratar, ou pode ser co-administrada para co-tratar, uma condição ou doença diferente de infestação por parasitas.

25 EXEMPLOS

Exemplo 1 – A: Toxicidade de Ivermectina

Uma comparação de formulações de ivermectina é feita para determinar sua toxicidade para cepas de mosca-dos-chifres (*Haematobia irritans irritans*). Três formulações são testadas: ivermectina isolada, iver-

30 mectina formulada com óleo de soja epoxidado (ESO), e ivermectina formulada com butóxido de piperonila (PBO). Tanto cepas de mosca-dos-chifres resistentes a piretróides (Resistentes a PI) quanto suscetíveis a piretróides

(suscetíveis a PI) são testadas. A toxicidade de contato é determinada após quatro horas de exposição por meio de contato com os filtros de papel tratados, de acordo com o método de teste de resistência *Sheppard & Hinkle* para moscas-dos-chifres. Ver, *DC Sheppard & NC Hinkle, "A field procedure using disposable materials to evaluate horn fly insecticide resistance"* ("Um procedimento do campo usando materiais disponíveis para avaliar resistência inseticida das moscas-dos-chifres,") *J. Agric. Entomol.* 4:87-89 (1987). Resultados são resumidos na Tabela 1.

A Tabela 1 apresenta os resultados de toxicidade de contato em unidades de $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, computados usando Análise *Log-Probit*. Ver, por exemplo, V.K. Borooah, *Logit and Probit* (2002) (*Sage Publications, Thousand Oaks, CA, USA*).

Tabela 1. Toxicidade de Ivermectina Isolada ou com Sinergistas com Contato da Mosca-dos-Chifres

Mistura de Ingrediente Ativo ¹	Resistente a PI				Suscetível a PI			
	Concentração Letal ²		Razões de Sinergistas ³		Concentração Letal		Razões de Sinergistas	
	CL ₅₀	CL ₉₀	RS ₅₀	RS ₉₀	CL ₅₀	CL ₉₀	RS ₅₀	RS ₉₀
Ivermectina	93,8	478,0	---	---	165,6	418,3	---	---
Ivermectina+ESO (1:2)	58,9	228,7	4,79	6,28	39,2	245,3	12,67	5,12
Ivermectina+PBO (1:2)	31,2	76,0	9,02	18,88	27,6	78,2	18,01	16,06

1 – ESO = óleo de soja epoxidado (adicionado 2:1 p/p a ivermectina); PBO = butóxido de piperonila, técnico (adicionado 2:1 p/p a ivermectina).

2 – CL₅₀ e CL₉₀ = a concentração letal para exterminar 50% ou 90%, respectivamente, de pragas tratadas após exposição de 4 horas.

3 – RS₅₀ e RS₉₀ = as Razões Sinérgicas calculadas dividindo (A) a CL₅₀ ou CL₉₀, respectivamente, de ivermectina, por (B) o produto de (B1) a CL₅₀ correspondente ou CL₉₀ para a mistura e (B2) a concentração percentual em peso de ivermectina na mistura (33,3%); isto é, por exemplo, $RS_{50} = \frac{CL_{50} \text{ (ivermectina)}}{(0,333 \times CL_{50} \text{ (mistura de ivermectina + sinergista)})}$.

Esses dados mostram que, uma formulação de sinergista de ESO aumenta a toxicidade da composição sobre ivermectina isolada (um

aumento de aproximadamente 35-75%, dependendo da medida da CL e suscetibilidade do pesticida), contudo, substituição de POB para ESO surpreendentemente aumenta ainda adicionalmente ~30-70%.

Exemplo 1 – B: Toxicidade de Abamectina

- 5 Testes adicionais, similares àqueles dos testes de Ivermectina descritos acima, foram realizados usando composições de Abamectina. Os resultados são relatados abaixo na Tabela 2.

Tabela 2. Toxicidade de Abamectina Isolada ou com Butóxido de Piperonila* com contato da Mosca-dos-Chifres

Mistura de Ingrediente Ativo (tempo de contato)	Resistente a PI				Suscetível a PI				Suscetível a PI versus Resistente a PI	
	Concentrações Letais		Razões Sinérgicas		Concentrações Letais		Razões Sinérgicas		RR ₅₀	RR ₉₀
	CL ₅₀	CL ₉₀	RS ₅₀	RS ₉₀	CL ₅₀	CL ₉₀	RS ₅₀	RS ₉₀		
(contato de 2 horas)										
Abamectina	Nenhuma mortalidade		---	---	Nenhuma mortalidade		---	---	---	---
Abamectina + PBO (1:2)	477,1	13.614	---	---	Nenhuma mortalidade		---	---	---	---
Abamectina + PBO (1:4)	52,22	186,5	---	---	Nenhuma mortalidade		---	---	---	---
(contato de 4 horas)										
Abamectina	138,5	1.089	---	---	Nenhuma mortalidade		---	---	---	---
Abamectina + PBO (1:2)	8,00	11,75	51,99	278,24	48,96	88,32	---	---	6,12	7,52
Abamectina + PBO (1:4)	29,83	119,3	23,21	45,63	36,63	106,4	---	---	1,23	0,89

Continuação

Mistura de Ingrediente Ativo (tempo de contato)	Resistente a PI				Suscetível a PI				Suscetível a PI versus Resistente a PI	
	Concentrações Letais		Razões Sinérgicas		Concentrações Letais		Razões Sinérgicas		RR ₅₀	RR ₉₀
	CL ₅₀	CL ₉₀	RS ₅₀	RS ₉₀	CL ₅₀	CL ₉₀	RS ₅₀	RS ₉₀		
(contato de 8 horas)										
Abamectina	1,19	7,60	---	---	37,65	175,16	---	---	31,64	23,05
Abamectina + PBO (1:2)	2,68	10,05	1,33	2,27	16,05	61,59	7,04	8,54	5,99	6,13
Abamectina + PBO (1:4)	5,58	10,44	1,07	3,64	7,45	15,99	25,27	54,77	1,34	1,53

* Resultados são em micrograma/sq. cm computados usando Análise Log-Probit.

NOTAS:

1. PBO = butóxido de piperonila, técnica, adicionado a abamectina na solução sob 2 ou 4 partes de PBO por parte de abamectina.
2. Resistente a PI = cepa de mosca-dos-chifres resistente a inseticidas sintéticos de piretróide.
3. Suscetível a PI = cepa de mosca-dos-chifres susceptível a inseticidas sintéticos de piretróide.
4. CL_{50} e CL_{90} = a Concentração Letal para exterminar 50% ou 90%, respectivamente, de pragas tratadas após exposição de 4 horas através de contato a papéis de filtro tratados usando o método de teste de resistência Sheppard e Hinkle para moscas-dos-chifres.
5. RS_{50} e RS_{90} = as Razões Sinérgicas calculadas como a CL_{50} ou CL_{90} , respectivamente, de abamectina dividida pelo produto da CL_{50} correspondente ou CL_{90} para a mistura e a concentração de abamectina na mistura); isto é, em relação a mistura na razão 1:2, $RS_{50} = CL_{50}(\text{abamectina}) / (0,333 \times CL_{50}(\text{mistura}))$; em relação à mistura na razão 1:4, $RS_{50} = CL_{50}(\text{abamectina}) / (0,2 \times CL_{50}(\text{mistura}))$.

RR_{50} e RR_{90} , que são as razões de resistência calculadas para as CLs das moscas-dos-chifres suscetíveis a PI divididas pelas CLs correspondentes para as moscas-dos-chifres resistentes a PI.

Esses dados mostram que, inesperadamente, é a mosca-dos-chifres resistente a piretróides que parece ser muito mais suscetível a uma composição sinergizada de acordo com uma modalidade a este respeito (abamectina com PBO) do que as moscas-dos-chifres suscetíveis a piretróides. Este aumento de suscetibilidade de moscas-dos-chifres resistentes a piretróides para abamectina mostra-se superior no fato de que não haja mortalidade de moscas suscetíveis a PI com abamectina isolada ou em combinação com PBO em 2 horas, e elas mostram resistência em 4 horas e em 8 horas comparadas com as moscas-dos-chifres resistentes a PI. Também, as moscas-dos-chifres resistentes a PI mostram alta suscetibilidade para abamectina isolada após 8 horas de contato. Além disso, o aumento acelerado de exterminação de abamectina em combinação com PBO mostra-se supe-

rior com alto sinergismo em 4 horas com moscas-dos-chifres resistentes a PI mas não até 8 horas com moscas-dos-chifres suscetíveis a PI. Um benefício adicional da combinação da técnica de PBO com abamectina sobre o tempo (ver os resultados de contato de 8 horas) é que a quantidade de mistura inseticida necessária para exterminar cada cepa de moscas-dos-chifres no nível de CL_{50} ou CL_{90} começa a abordar quantidades iguais, desse modo inesperadamente indicando que o PBO poderá estar negando o efeito de resistência natural das moscas suscetíveis a PI para abamectina.

Exemplo 2

10 Uma comparação dos brincos pesticidas é feita para determinar sua atividade contra as moscas-dos-chifres (*Haematobia irritans irritans*) em gado vacum para engorda. Brincos impregnados com técnica de 8% de abamectina e 20% de butóxido de piperonila, de acordo com uma modalidade a este respeito, são comparados contra comercialmente disponíveis: brincos
15 WARRIOR (brincos inseticidas de organofosfato a 40%, disponíveis de Y-Tex Corp., Cody, WY, US, que são impregnados com a diazinona a 30% e clorpirifos a 10%); e brincos PYTHON (brincos inseticidas de piretróide a 10%, disponíveis de Y-Tex Corp., WY, US, que são impregnados com zeta-cipermetrina a 10% e butóxido de piperonila a 20%).

20 Testes são realizados usando dois brincos por cabeça de gado e os gados tratados são estudados por um curso de tempo de 15 semanas, com infestação por moscas-dos-chifres sendo ensaiada semanalmente. Resultados são descritos na Figura 1 como: ■ gado tratado com brinco WARRIOR; ▲ gado tratado com brinco PYTHON; e ◆ gado tratado com brinco da
25 Modalidade Presente.

Esses dados mostram que, início aproximadamente 7 semanas pós-tratamento, gados com brincos PYTHON ou WARRIOR começam a exibir uma incidência significativamente crescente de infestação por mosca-do-chifre. Pelo fim do estudo, gados tratados com brincos PYTHON exibiram a-
30 proximadamente 7% de controle, e gados tratados com brincos WARRIOR exibiram nenhum controle (0%). Em contraste, gados tratados com brincos de acordo com uma modalidade a este respeito surpreendentemente ainda

exibem mais 90% de controle. Os níveis de controle médios em 15 semanas em relação a três grupos tratados são: *PYthon* (78,3%), *WARRIOR* (70,4%), e Modalidade Presente (98,3%).

5 A descrição precedente é considerada ilustrativa apenas dos princípios da invenção. Além disso, porque numerosas modificações e alterações prontamente ocorrerão para àqueles versados no estado da técnica, não se deseja limitar a invenção para a construção e processo exatos mostrados conforme descritos acima.

10 Conseqüentemente, todas as modificações e equivalentes adequados que poderão ser recorridos àquelas que se enquadram no escopo da invenção conforme definidas pelas reivindicações que seguem.

REIVINDICAÇÕES

1. Brinco pesticida capaz de controlar pragas de animais domésticos, o qual compreende:

5 uma quantidade de uma composição de ingrediente ativo pesticidamente eficaz que compreende:

a) um componente macrolida que compreende uma avermectina; e

b) um componente sinérgico que compreende um composto sinérgico 1,3-benzodioxol;

10 c) a razão ponderal do componente sinérgico (b) para o componente macrolida (a) sendo maior que 1;

impregnada em uma base de resina polimérica da qual ela pode ser liberada.

2. Brinco pesticida, de acordo com a reivindicação 1, no qual a avermectina é selecionada do grupo que consiste em avermectina A1a, avermectina A1b, avermectina A2a, avermectina A2b, avermectina B1a, avermectina B1b, avermectina B2a, avermectina B2b, agliconas das mesmas, derivados da classe avermectina/milbemicina de qualquer uma destas, e combinações dos precedentes.

20 3. Brinco pesticida, de acordo com a reivindicação 1, no qual o componente macrolida compreende abamectina.

4. Brinco pesticida, de acordo com a reivindicação 1, no qual o componente sinérgico compreende butóxido de piperonila.

25 5. Brinco pesticida, de acordo com a reivindicação 4, no qual o butóxido de piperonila é técnica de butóxido de piperonila e a razão ponderal de técnica de butóxido de piperonila para avermectina é pelo menos cerca de 2:1.

30 6. Brinco pesticida, de acordo com a reivindicação 1, no qual a base de resina polimérica compreende um polímero selecionado do grupo que consiste em cloreto de polivinila, copolímero acrilonitrila-butadieno, poliuretano, polietileno clorado e misturas dos mesmos.

7. Brinco pesticida, de acordo com a reivindicação 1, no qual a

base de resina compreende, além de um polímero, uma substância selecionada do grupo que consiste em plastificantes, estabilizantes, colorantes, fluorescentes, e misturas dos mesmos.

5 8. Artigo capaz de controlar pragas de animais domésticos, o qual compreende:

uma quantidade de uma composição de ingrediente ativo pesticidamente eficaz que compreende

- a) um componente macrolida compreendendo um composto pesticida da classe avermectina/milbemicina; e
- 10 b) um componente sinérgico que compreende um composto sinérgico;
- c) a razão ponderal do componente sinérgico, (b) para o componente macrolida (a) sendo maior que 1;

impregnada em uma base de resina polimérica da qual pode ser liberada.

15 9. Artigo, de acordo com a reivindicação 8, o qual é qualquer um de apêndice, colar, faixa, película, ou tira ou adesivo adesivo.

10. Artigo, de acordo com a reivindicação 8, o qual é um brinco pesticida.

20 11. Artigo, de acordo com a reivindicação 8, o qual compreende de cerca de 1% a cerca de 10% em peso do(s) composto(s) pesticida(s).

12. Artigo, de acordo com a reivindicação 8, no qual a razão (c) é cerca de 2 ou mais.

13. Artigo, de acordo com a reivindicação 8, no qual o componente macrolida compreende uma avermectina.

25 14. Artigo, de acordo com a reivindicação 13, no qual a avermectina é selecionada do grupo que consiste em avermectina A1a, avermectina A1b, avermectina A2a, avermectina A2b, avermectina B1a, avermectina B1b, avermectina B2a, avermectina B2b, agliconas destas, derivados da classe avermectina/milbemicina de qualquer uma destas, e combinações
30 dos precedentes.

15. Artigo, de acordo com a reivindicação 8, no qual o componente macrolida compreende abamectina ou ivermectina.

16. Artigo, de acordo com a reivindicação 8, no qual o componente macrolida compreende abamectina.

17. Artigo, de acordo com a reivindicação 8, no qual o componente sinérgico compreende um composto sinérgico da classe éter aril alifático.

18. Artigo, de acordo com a reivindicação 17, no qual o composto sinérgico da classe éter aril alifático compreende qualquer um dos compostos sinérgicos 1,3-benzodioxol ou combinações destes.

19. Artigo, de acordo com a reivindicação 18, no qual o composto sinérgico 1,3-benzodioxol compreende qualquer um de butóxido de piperonila, piprotal, sesamex, sesamolina, sulfóxido de piperonila, bucarpolato, safrol, isosafrol, piperina, miristicina, apiol, dilapiol, diidro dilapiol, ou combinações destes.

20. Artigo, de acordo com a reivindicação 18, no qual o composto sinérgico 1,3-benzodioxol compreende butóxido de piperonila.

21. Composição de ingrediente ativo capaz de controlar pragas de animais domésticos, a qual compreende:

a) uma quantidade de um componente macrolida pesticidamente eficaz que compreende um composto pesticida da classe avermectina-milbemicina; e

b) um componente sinérgico que compreende um composto sinérgico;

c) a razão ponderal do componente sinérgico (b) para o componente macrolida (a) sendo maior que 1.

22. Composição, de acordo com a reivindicação 21, na qual o artigo compreende de cerca de 0,1% a cerca de 10%, em peso do(s) composto(s) pesticida(s).

23. Composição, de acordo com a reivindicação 21, na qual a razão (c) é cerca de 2 ou mais.

24. Composição, de acordo com a reivindicação 21, na qual o componente macrolida compreende uma avermectina.

25. Composição, de acordo com a reivindicação 24, na qual a

avermectina é selecionada do grupo que consiste em avermectina A1a, avermectina A1b, avermectina.A2a, avermectina A2b, avermectina B1a, avermectina B1b, avermectina B2a, avermectina B2b, agliconas destas, derivados da classe avermectina/milbemicina de qualquer uma destas, e combinações dos precedentes.

26. Composição, de acordo com a reivindicação 21, na qual o componente macrolida compreende abamectina ou ivermectina.

27. Composição, de acordo com a reivindicação 21, na qual o componente macrolida compreende abamectina.

28. Composição, de acordo com a reivindicação 21, na qual o componente sinérgico compreende um composto sinérgico da classe éter aril alifático.

29. Composição, de acordo com a reivindicação 28, na qual o composto sinérgico da classe éter aril alifático compreende qualquer um dos compostos sinérgicos 1,3-benzodioxol, ou combinações destes.

30. Composição, de acordo com a reivindicação 29, na qual o composto sinérgico 1,3-benzodioxol compreende qualquer um de butóxido de piperonila, piprotal, sesamex, sesamolina, sulfóxido de piperonila, bucarpolato, safrol, isosafrol, piperina, miristicina, apiol, dilapiol, dihidrodilapiol, ou combinações destes.

31. Composição, de acordo com a reivindicação 29, na qual o composto sinérgico 1,3-benzodioxol compreende butóxido de piperonila.

32. Composição, de acordo com a reivindicação 21, na qual a composição de ingrediente ativo é, ou é compreendida por qualquer um de uma solução de marcação, impregnação, fricção, pulverização, pó, ou outra formulação tópica, ou é compreendida por um material polimérico do qual a composição pode ser liberada.

33. Composição, de acordo com a reivindicação 21, a qual é uma solução de marcação.

34. Composição, de acordo com a reivindicação 33, na qual a solução de marcação compreende um solvente orgânico topicamente acei-

tável.

35. Composição, de acordo com a reivindicação 33, na qual o solvente orgânico compreende qualquer um dos álcoois, óleos, polióis, éteres polióis topicamente aceitáveis, ou combinações destes.

5 36. Método para controlar infestação de pragas de animais domésticos, método este que compreende as etapas de:

I) proporcionar

(A) uma quantidade de uma composição de ingrediente ativo pesticidamente eficaz que compreende:

10 1) um componente macrolida compreendendo um composto pesticida

da classe avermectina-milbemicina; e

2) um componente sinérgico que compreende um composto sinérgico;

15 3) a razão ponderal do componente sinérgico (b) para o componente macrolida (a) sendo maior que 1; ou

(B) um artigo que compreende uma quantidade da composição pesticidamente eficaz impregnada em uma base de resina polimérica, da qual pode ser liberada; e

20 II) aplicar a composição ou artigo a uma superfície externa corporal de um animal doméstico.

37. Método, de acordo com a reivindicação 36, no qual a composição de ingrediente ativo (A) é proporcionada e a aplicação envolve aplicação tópica à pele ou ao pêlo do animal.

25 38. Método, de acordo com a reivindicação 36, no qual o artigo (B) é proporcionado e a aplicação envolve afixar o artigo ao animal.

39. Método, de acordo com a reivindicação 38, no qual o artigo é qualquer um de um apêndice, colar, faixa, película, ou fita ou emplastro adesivo.

30 40. Método, de acordo com a reivindicação 38, no qual o artigo é um brinco pesticida.

41. Método, de acordo com a reivindicação 36, no qual a com-

posição de ingrediente ativo (A) ou o artigo (B) compreende de cerca de 0,1% a cerca de 10%, em peso do composto pesticida.

42. Método, de acordo com a reivindicação 36, no qual a razão (A) (3) é cerca de 2 ou mais.

5 43. Método, de acordo com a reivindicação 36, no qual o componente macrolida (A) (1) compreende uma avermectina.

44. Método, de acordo com a reivindicação 43, no qual a avermectina é selecionada do grupo que consiste em avermectina A1a, avermectina A1b, avermectina.A2a, avermectina A2b, avermectina B1a, avermectina
10 B1b, avermectina B2a, avermectina B2b, agliconas destas, derivados da classe avermectina/milbemicina de qualquer uma destas, e combinações dos precedentes.

45. Método, de acordo com a reivindicação 36, no qual o componente macrolida compreende abamectina ou ivermectina.

15 46. Método, de acordo com a reivindicação 36, no qual o componente macrolida compreende abamectina.

47. Método, de acordo com a reivindicação 36, no qual o componente sinérgico (A) (2) compreende um composto sinérgico da classe éter aril alifático.

20 48. Método, de acordo com a reivindicação 47, no qual o composto sinérgico da classe éter aril alifático compreende qualquer um dos compostos sinérgicos 1,3-benzodioxol, ou combinações destes.

49. Método, de acordo com a reivindicação 48, no qual o composto sinérgico 1,3-benzodioxol compreende qualquer um de butóxido de
25 piperonila, piprotal, sesamex, sesamolina, sulfóxido de piperonila, bucarpolato, safrol, isosafrol, piperina, miristicina, apiol, dilapiol, diidrodilapiol, ou combinações destes.

50. Método, de acordo com a reivindicação 48, no qual o composto sinérgico 1,3-benzodioxol compreende butóxido de piperonila.

30 51. Método, de acordo com a reivindicação 43, no qual o componente sinérgico compreende técnica de butóxido de piperonila, e a razão ponderal do componente sinérgico para o componente macrolida é cerca de

2:1 ou mais.

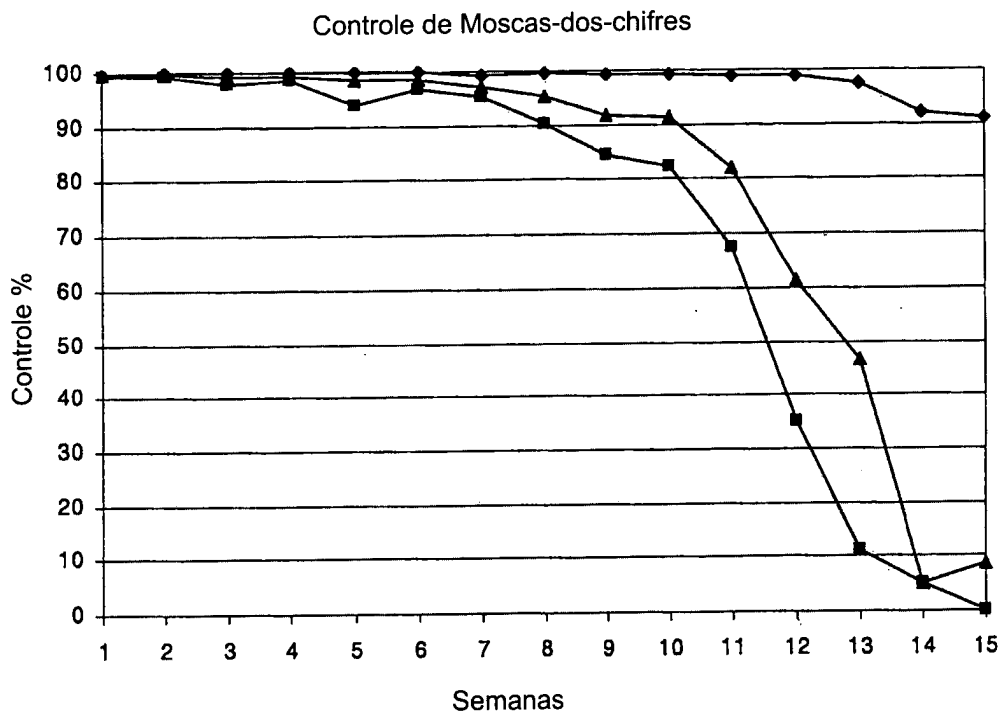
52. Método, de acordo com a reivindicação 46, no qual o componente sinérgico compreende técnica de butóxido de piperonila, e a razão ponderal do componente sinérgico para o componente macrolida é cerca de

5 2:1 ou mais.

53. Método, de acordo com a reivindicação 36, no qual a praga é um ectoparasita artrópode.

54. Método, de acordo com a reivindicação 36, no qual o ectoparasita artrópode é selecionado do grupo que consiste em mosca-dos-chifres, 10 *Haematobia irritans*, e moscas de búfalos, *Haematobia irritans exigua*.

Fig. 1



RESUMO

Patente de Invenção: "**BRINCO PESTICIDA**".

A presente invenção refere-se a composições pesticidas e a artigos que proporcionam aplicação tópica de uma mistura de (1) uma macrolida da classe avermectina/milbemicina, tais como, mas não se limitam a ivermectina, abamectina, ou milbemectina, e (2) um sinérgico da classe éter aril alifático, tal como, mas não se limita a butóxido de piperonila, presente em (3) uma razão ponderal de sinérgico:macrolida que é maior que 1:1. As composições e os artigos demonstram eficácia, mesmo em aplicações de ponto-de-contato, contra várias pragas de animais domésticos, tais como, mas sem se limitar a ectoparasitas artrópodes, incluindo moscas-dos-chifres, e moscas de búfalos. São proporcionados métodos em que as composições podem ser empregadas como solução para derramamentos (*pour-ons*), uso tópico (*spot-ons*), pós ou *sprays* para aplicação tópica direta ao animal doméstico; ou em que os artigos que compreendem uma base de resina polimérica, tal como um brinco, a partir dos quais os ingredientes ativos da composição podem ser liberados, são afixados ao animal para proporcionar transferência a longo prazo.

Novo quadro reivindicatório (total de 38 reivindicações), para processamento na fase nacional brasileira.

REIVINDICAÇÕES

1. Brinco pesticida capaz de controlar pragas de animais domésticos, o qual compreende:

5 uma quantidade de uma composição de ingrediente ativo pesticidamente eficaz que compreende:

a) um componente macrolida que compreende uma avermectina; e

b) um componente sinérgico que compreende um composto sinérgico 1,3-benzodioxol;

10 c) a razão ponderal do componente sinérgico (b) para o componente macrolida (a) sendo maior que 1;

impregnada em uma base de resina polimérica da qual pode ser liberada.

2. Brinco pesticida, de acordo com a reivindicação 1, no qual o componente macrolida compreende abamectina ou ivermectina.

15 3. Brinco pesticida, de acordo com a reivindicação 1, no qual o componente macrolida compreende abamectina.

4. Brinco pesticida, de acordo com a reivindicação 1, no qual o componente sinérgico compreende butóxido de piperonila.

20 5. Brinco pesticida, de acordo com a reivindicação 4, no qual o butóxido de piperonila é técnica de butóxido de piperonila e a razão ponderal de técnica de butóxido de piperonila para avermectina é pelo menos cerca de 2:1.

25 6. Brinco pesticida, de acordo com a reivindicação 1, no qual a base de resina polimérica compreende um polímero selecionado do grupo que consiste em cloreto de polivinila, copolímero acrilonitrila-butadieno, poliuretano, polietileno clorado e misturas destes.

30 7. Brinco pesticida, de acordo com a reivindicação 1, no qual a base de resina compreende, além de um polímero, uma substância selecionada do grupo que consiste em plastificantes, estabilizantes, colorantes, fluorescentes, e misturas destes.

8. Artigo capaz de controlar pragas de animais domésticos, o qual compreende:

uma quantidade de uma composição de ingrediente ativo pesticidamente eficaz que compreende

a) um componente macrolida compreendendo um composto pesticida da classe avermectina/milbemicina; e

5 b) um componente sinérgico que compreende um composto sinérgico da classe éter aril alifático;

c) a razão ponderal do componente sinérgico, (b) para o componente macrolida (a) sendo maior que 1;

impregnada em uma base de resina polimérica da qual pode ser liberada.

10 9. Artigo, de acordo com a reivindicação 8, o qual é qualquer um de um apêndice (*tag*), colar, faixa (*band*), película, ou tira (*strip*) ou emplastro (*patch*) adesivo.

10.. Artigo, de acordo com a reivindicação 8, o qual é um brinco pesticida.

15 11. Artigo, de acordo com a reivindicação 8, o qual compreende de cerca de 1% a cerca de 10% em peso do(s) composto(s) pesticida(s).

12. Artigo, de acordo com a reivindicação 8, no qual a razão (c) é cerca de 2 ou mais.

20 13. Artigo, de acordo com a reivindicação 8, no qual o componente macrolida compreende abamectina ou ivermectina.

14. Artigo, de acordo com a reivindicação 8, no qual o componente macrolida compreende abamectina.

25 15. Artigo, de acordo com a reivindicação 8, no qual o composto sinérgico da classe éter aril alifático compreende qualquer um dos compostos sinérgicos 1,3-benzodioxol ou combinações dos mesmos.

16. Artigo, de acordo com a reivindicação 15, no qual o composto sinérgico 1,3-benzodioxol compreende butóxido de piperonila.

17. Composição de ingrediente ativo capaz de controlar pragas de animais domésticos, a qual compreende:

30 a) uma quantidade de um componente macrolida pesticidamente eficaz que compreende um composto pesticida da classe avermectina-milbemicina; e

b) um componente sinérgico que compreende um composto sinérgico da classe éter aril alifático;

c) a razão ponderal do componente sinérgico (b) para o componente macrolida (a) sendo maior que 1.

5 18. Composição, de acordo com a reivindicação 17, na qual o artigo compreende de cerca de 0,1% a cerca de 10%, em peso do(s) composto(s) pesticida(s).

19. Composição, de acordo com a reivindicação 17, na qual a razão (c) é cerca de 2 ou mais.

10 20. Composição, de acordo com a reivindicação 17, na qual o componente macrolida compreende abamectina ou ivermectina.

21. Composição, de acordo com a reivindicação 17, na qual o componente macrolida compreende abamectina.

15 22. Composição, de acordo com a reivindicação 17, na qual o composto sinérgico da classe éter aril alifático compreende qualquer um dos compostos sinérgicos 1,3-benzodioxol ou combinações dos mesmos.

23. Composição, de acordo com a reivindicação 22, na qual o composto sinérgico 1,3-benzodioxol compreende butóxido de piperonila.

20 24. Composição, de acordo com a reivindicação 17, na qual a composição é uma solução de marcação (*spotting*).

25 25. Composição, de acordo com a reivindicação 24, na qual a solução de marcação (*spotting*) compreende um solvente orgânico topicamente aceitável.

26. Método para controlar infestação de pragas de animais domésticos, método este que compreende as etapas de:

l) proporcionar

(A) uma quantidade de uma composição de ingrediente ativo pesticidamente eficaz que compreende:

30 1) um componente macrolida que compreende um composto pesticida da classe avermectina-milbemicina; e

2) um componente sinérgico que compreende um compos-

to sinérgico da classe éter aril alifático;

3) a razão ponderal do componente sinérgico (b) para o componente macrolida (a) sendo maior que 1; ou

(B) um artigo que compreende uma quantidade da composição pesticidamente eficaz impregnada em uma base de resina polimérica, da qual
5 pode ser liberada; e

II) aplicar a composição ou artigo a uma superfície externa corporal de um animal doméstico.

27. Método, de acordo com a reivindicação 26, no qual a composição de ingrediente ativo (A) é proporcionada, e a aplicação envolve aplicação tópica à pele ou ao pêlo do animal.
10

28. Método, de acordo com a reivindicação 26, no qual o artigo (B) é proporcionado, e a aplicação envolve afixar o artigo ao animal.

29. Método, de acordo com a reivindicação 28, no qual o artigo é um brinco pesticida.
15

30. Método, de acordo com a reivindicação 26, no qual a composição de ingrediente ativo (A) ou o artigo (B) compreende de cerca de 0,1% a cerca de 10%, em peso do composto pesticida.

31. Método, de acordo com a reivindicação 26, no qual a razão (A) (3) é cerca de 2 ou mais.
20

32. Método, de acordo com a reivindicação 26, no qual o componente macrolida compreende abamectina ou ivermectina.

33. Método, de acordo com a reivindicação 26, no qual o componente macrolida compreende abamectina.

34. Método, de acordo com a reivindicação 26, no qual o composto sinérgico da classe éter aril alifático compreende qualquer um dos compostos sinérgicos 1,3-benzodioxol ou combinações dos mesmos.
25

35. Método, de acordo com a reivindicação 34, no qual o composto sinérgico 1,3-benzodioxol compreende butóxido de piperonila.

36. Método, de acordo com a reivindicação 34, no qual o componente sinérgico compreende técnica de butóxido de piperonila, e a razão ponderal do componente sinérgico para o componente macrolida é cerca de
30

2:1 ou mais.

37. Método, de acordo com a reivindicação 26, no qual a praga é um ectoparasita artrópode.

5 38. Método, de acordo com a reivindicação 26, no qual o ectoparasita artrópode é selecionado do grupo que consiste em mosca-dos-chifres, *Haematobia irritans*, e moscas de búfalos, *Haematobia irritans exigua*.