



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0922043-7 B1



(22) Data do Depósito: 13/11/2009

(45) Data de Concessão: 24/04/2019

(54) Título: COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO UM ARIL PIRAZOL E/OU FORMAMIDINA, MÉTODOS E USOS DAS MESMAS

(51) Int.Cl.: A61K 31/155; A61K 31/415; A61K 31/4155; A61P 33/00; A61P 33/14.

(30) Prioridade Unionista: 05/01/2009 US 61/142,561; 07/04/2009 US 61/167,381; 19/11/2008 US 61/116,038.

(73) Titular(es): MERIAL, INC..

(72) Inventor(es): MARK DAVID SOLL; LUIZ GUSTAVO CRAMER; PATRICE WURTZ; JAMES PATE; NATALYA SHUB; LOIC PATRICK LE HIR DE FALLOIS; PHILIP REID TIMMONS.

(86) Pedido PCT: PCT US2009064443 de 13/11/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/059529 de 27/05/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 19/05/2011

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO UM ARIL PIRAZOL E/OU FORMADINA MÉTODOS E USOS DAS MESMAS . A presente invenção se refere a composições para combater parasitas em animais, compreendendo compostos de 1-aril pirazol individualmente ou em combinação com compostos de formamidina. A presente invenção também provê um método aperfeiçoado para erradicar, controlar e evitar infestação parasitária em um animal compreendendo administrar as composições da invenção ao animal necessitando das mesmas.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para:
"COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO UM ARIL PIRAZOL E/OU FORMAMIDINA, MÉTODOS E USOS DAS MESMAS".

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

5 O presente pedido reivindica o benefício de prioridade aos Pedidos Provisórios US Nos. 61/116,038, depositado em 19 de novembro de 2008; 61/142,561, depositado em 5 de janeiro de 2009; e 61/167,381 depositado em 7 de abril de 2009, cujas revelações são todas 10 incorporadas aqui a título de referência na íntegra.

INCORPORAÇÃO POR REFERÊNCIA

Quaisquer pedidos acima, e todos os documentos citados nos mesmos ou durante sua execução ("documentos citados no pedido") e todos os documentos citados ou 15 referenciados nos documentos citados no pedido, e todos os documentos citados ou referenciados aqui ("documentos aqui citados"), e todos os documentos citados ou referenciados em documentos aqui citados, juntamente com quaisquer instruções, descrições, especificações de produto, e folhas 20 de produto do fabricante para quaisquer produtos mencionados aqui ou em qualquer documento incorporado aqui a título de referência são, pelo presente, incorporados aqui a título de referência, e podem ser empregados na prática da invenção. Faz-se referência às publicações de

Patente norte-americanas números US 2005/0234119 de Soll e col.; US 2008/0003282 de Soll e col; US 2008/0031902 de Lee e col.; e patente US número 7,531,186, que foi emitida em 12 de maio de 2009, todos os quais são aqui incorporados a 5 título de referência na íntegra.

A citação ou identificação de qualquer documento nesse pedido não é uma admissão de que tal documento esteja disponível como estado da técnica à presente invenção.

CAMPO DA INVENÇÃO

10 A presente invenção fornece composições veterinárias que compreendem 1-arylpirazóis, individualmente ou em combinação com outros agentes ativos, para erradicar ectoparasitas e/ou endoparasitas; o uso dessas composições contra ectoparasitas e/ou endoparasitas, e métodos para 15 prevenir ou tratar infestações parasitárias de animais, que compreendem administrar a composição inventiva da invenção ao animal. São também fornecidas composições que compreendem uma formamidina que apresenta estabilidade melhorada e um kit para tratar ou prevenir infestações 20 parasitárias em animais, que compreende pelo menos um 1-arylpirazol e pelo menos uma formamidina em um recipiente de cavidade dupla.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Animais como mamíferos e aves são freqüentemente suscetíveis a infestações/infecções por parasitas. Esses parasitas podem ser ectoparasitas, como insetos, e endoparasitas como filária e outros vermes. Animais

5 domésticos, como gatos e cães, são freqüentemente infestados com um ou mais dos seguintes ectoparasitas:

- pulgas (*Ctenocephalides* spp., como *Ctenocephalides felis* e similares),
- carapatos (*Rhipicephalus* spp., *Ixodes* spp.,

10 *Dermacentor* spp., *Amblyoma* spp., e similares),

- ácaros (*Demodex* spp., *Sarcoptes* spp., *Otodectes* spp., e similares),
- piolhos (*Trichodectes* spp., *Cheyletiella* spp., *Lignonathus* spp. e similares),

15 - mosquitos (*Aedes* spp., *Culux* spp., *Anopheles* spp. e similares) e

- moscas (*Hematobia* spp., *Musca* spp., *Stomoxyx* spp., *Dematobia* spp., *Coclyomia* spp. e similares).

Pulgas são um problema específico porque não somente

20 afetam adversamente a saúde do animal ou ser humano, como também causam muita tensão psicológica. Além disso, pulgas são também vetores de agentes patogênicos em animais, como cestódeo de cão (*Dipylidium caninum*) e seres humanos.

Similarmente, os carapatos são também prejudiciais à saúde física e psicológica do animal ou ser humano. Entretanto, o problema mais grave associado a carapatos é que são os vetores de agentes patogênicos tanto em seres 5 humanos como animais. As principais doenças que são causadas por carapatos incluem borreliose (doença de Lyme, causada por *Borrelia burgdorferi*), babesiose (ou piroplasmose causada por *Babesia* spp.) e rickettsiose (também conhecida como febre maculosa). Carapatos também 10 liberam toxinas que causam inflamação ou paralisia no hospedeiro. Ocasionalmente, essas toxinas são fatais para o hospedeiro.

Além disso, ácaros e piolhos são particularmente difíceis de combater, uma vez que há muito poucas 15 substâncias ativas que atuam sobre esses parasitas e exigem tratamento frequente.

De modo semelhante, animais de fazenda são também suscetíveis a infestações por parasitas. Por exemplo, o gado é afetado por um grande número de parasitas. Um 20 parasita que é muito prevalente entre animais de fazenda é o carapato do gênero *Boophilus*, especialmente aqueles das espécies *microplus* (carapato de gado), *decoloratus* e *annulatus*. Carapatos, como *Boophilus microplus*, são particularmente difíceis de controlar porque vivem no pasto

onde os animais da fazenda pastam. Outros impostantes parasitas de gado e ovelhas são listados a seguir:

- moscas que causam miases, como *Dermatobia hominis* (conhecida como berne no Brasil) e *Cochlyomia hominivorax* (mosca verde); moscas que causam miases em ovelhas, como *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (conhecida como varejeira, ataca na Austrália, Nova Zelândia e África do Sul). Essas são moscas cuja larva constitui o parasita de animal;

- as próprias moscas, a saber, aquelas cujo adulto constitui o parasita, como *Haematobia irritans* (mosca do chifre);

- piolhos como *Linognathus vitulorum*, etc.; e
- ácaros como *Sarcoptes scabiei* e *Psoroptes ovis*.

Verificou-se que os 1-arylpirazóis, como uma classe de produtos químicos que são bem conhecidos na técnica, e certos compostos nessa classe são potencialmente ativos contra uma ampla gama de pragas e parasitas que são prejudiciais a animais e plantas. Por exemplo, derivados de 1-arylpirazol são conhecidos na técnica para evitar, tratar ou controlar infestações ectoparasitárias em mamíferos, como gatos, cães e gado. Certos 1-arylpirazóis e seu uso contra pragas são descritos nas Publicações de Patente norte-americanas números US 2005/0182048; US 2006/0135778;

US 2008/0132487; US 2008/0031902; patentes US Nos. 4,963,575; 5,122,530; 5,232,940; 5,236,938; 5,246,255; 5,547,974; 5,567,429; 5,576,429; 5,608,077; 5,714,191; 5,814,652; 5,885,607; 5,885,607; 5 5,916,618; 5,922,885; 5,994,386; 6,001,384; 6,010,710; 6,057,355; 6,069,157; 6,083,519; 6,090,751; 6,096,329; 6,124,339; 6,180,798; 6,335,357; 6,350,771; 6,372,774; 6,395,906; 6,413,542; 6,685,954; e 7,468,381. Ver também: EP 0 234 119, EP 0 295 117, EP 0 352 944, EP 0 500 209, EP 10 0 780 378, EP 0 846 686, e EP 0 948 485, todos os quais são incorporados aqui a título de referência na íntegra.

Os compostos das famílias definidas nessas patentes são extremamente ativos e um desses compostos, 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluormetil 15 sulfinilpirazol, ou fipronil, é particularmente eficaz contra pragas, incluindo pulgas e carrapatos.

US 2008/031902 descreve certos compostos 1-aryl pirazol que são substituídos na posição 5 do anel pirazol com grupos de alquila ou haloalquila C₁-C₄. Verificou-se 20 que esses compostos são também particularmente eficazes contra pulgas e carrapatos.

Esses compostos são indicados como tendo atividade contra um número muito grande de parasitas, incluindo insetos e ácaros em campos tão variados quanto agricultura,

saúde pública e medicina veterinária. O ensinamento geral desses documentos indica que esses compostos ativos podem ser administrados através de diferentes vias: vias oral, parenteral, percutânea e tópica. A administração tópica

5 comprehende, em particular, soluções de pele (*pour-on* ou *spot-on*), pulverizações, poções, banhos, banhos de chuveiro, jatos, pós, graxas, xampus, cremes, etc. As soluções de pele do tipo *pour-on* podem ser projetadas para administração percutânea.

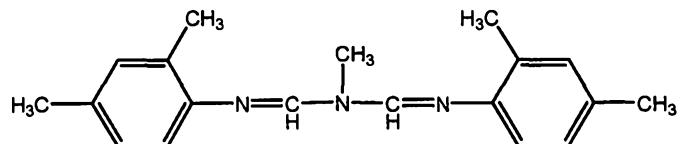
10 Não obstante a eficácia de certos compostos de aril pirazol em certos parasitas, permanece a necessidade de novas formulações comprendendo 1-arylpirazóis em veículos farmaceuticamente aceitáveis que apresentam eficácia aperfeiçoada contra parasitas.

15 Outros compostos que são conhecidos na técnica para prevenir, tratar ou controlar infestações de endo- e ectoparasitárias incluem derivados de milbemicina ou avermectina, que são compostos naturais ou semissintéticos que contêm um anel macrocíclico de 16 membros. As séries de

20 compostos de avermectina e milbemicina são potentes agentes anti-helmínticos e antiparasitários contra uma ampla gama de parasitas internos e externos. As avermectinas de origem natural são reveladas na patente U.S. 4,310,519 de Albers-Schonberg e col., e os compostos 22,23-diidro-avermectina

são revelados em Chabala e col., patente US 4,199,569. Para uma discussão geral de avermectinas, que inclui uma discussão de seus usos em seres humanos e animais, ver "Ivermectin and Abamectin," W.C. Campbell, ed., Springer-5 Verlag, Nova Iorque (1989). Milbemicinas de ocorrência natural são descritas em Aoki e col., patente U.S. No. 3,950,360.

Outra família de parasiticidas são as formamidinas, que incluem, porém não são limitadas a amitraz (MITABAN®, 10 Pfizer; POINT-GUARD®, Intervet; PREVENTIC®, Virbac; TAKTIC®, Intervet), clordimeform, cloromebuform, formetanato e formparanato. Amitraz é um inseticida/acaricida bem conhecido da família de formamidina, conhecido como sendo útil como agente miticida e para o controle de carapatos. 15 Ver *Plumb's Veterinary Drug Handbook* (quinta Edição), ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, pág. 34, (2005). A família de compostos de formamidina é distinguida por uma porção -N=CR-NR'- característica. O Amitraz difere de outros membros da família de formamidina em que há duas 20 dessas frações no composto. Amitraz tem a seguinte estrutura:



Um problema associado a composições que compreendem compostos de formamidina, incluindo amitraz, é a falta de estabilidade a prazo longo sob certas condições. Por exemplo, foi mostrado que o amitraz degrada em soluções aquosas em certas faixas de pH, como descrito, por exemplo, em E. Corta, A. Bakkali, L.A. Berrueta, B. Gallo, F. Vicente, "Kinetics and Mechanism of Amitraz Hydrolysis in Aqueous Media by HPLC and GC-MS", *Talanta* 48 (1999) 189-199. Alguns produtos de degradação do amitraz mostraram adicionalmente eficácia pesticida, como descrito, por exemplo, em Osborne, M. P., "Actions of Formamidines, Local Anesthetics, Octopamine and Related Compounds Upon the Electrical Activity of Neurohaemal Organs of the Stick Insect (*Carausius morosus*) and Sense Organs of Fly Larvae (*Musca demstica*, *Calliphora erythrocephala*)", *Pesticide Biochemistry e Physiology* 23, 190-204 (1985).

Portanto, embora parasiticidas de formamidina, incluindo amitraz, tenham utilidade considerável para tratar e evitar infestações parasitárias, existem vários problemas associados ao uso de amitraz como um parasiticida em um produto farmacêutico veterinário comercial. Esses problemas incluem: (1) estabilidade insuficiente em certos valores de pH: embora o amitraz seja estável em valores de pH mais elevados, amitraz tende a hidrolisar com o passar

do tempo em faixas de pH comumente associadas ao uso fisiológico (por exemplo, pH de cerca de 5,0 a cerca de 6,0); (2) amitraz não é eficaz para o controle de pulgas; e (3) composições compreendendo amitraz podem não fornecer um 5 prazo de validade suficientemente longo em misturas com alguns agentes antiparasitários e certos veículos. Por exemplo, composições contendo amitraz podem não ter estabilidade de prazo longo suficiente (prazo de validade) em certos sistemas de solventes que são ótimos para outros 10 agentes antiparasitários com os quais pode ser combinado.

Soluções potenciais para os problemas de estabilidade resultaram freqüentemente em soluções com odores duradouros ou reações adversas que tornaram essas soluções inadequadas para uso farmacêutico ou veterinário uma vez por mês.

15 Uma composição compreendendo um 1-aryl-pirazol com um composto de formamidina, por exemplo, fipronil com amitraz, que apresenta eficácia sinérgistica contra ectoparasitas é descrita na patente US número 7,531,186 de Boeckh e col.; entretanto certas modalidades da composição, onde um 1-aryl 20 pirazol e um formamidina estão presentes juntos em certos veículos, podem não ter uma vida útil de armazenagem suficientemente longa. Um motivo possível para a vida útil insuficiente a longo prazo é que fipronil é estável em um pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,0, enquanto

que o amitraz se degrada nessa faixa de pH. Desse modo, permanece a necessidade na técnica por formulações, métodos de armazenagem e métodos de administração que forneçam 1-arylpirazóis e formamidinas em uma formulação 5 sinergisticamente ativa para tratar parasitas. Existe também a necessidade na técnica de fornecer composições compreendendo amitraz que forneçam estabilidade aumentada com outros agentes ativos, incluindo 1-arylpirazóis, e dissipação melhorada de odor.

10 A citação ou identificação de qualquer documento nesse pedido não é uma admissão de que tal documento esteja disponível como estado da técnica da presente invenção.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

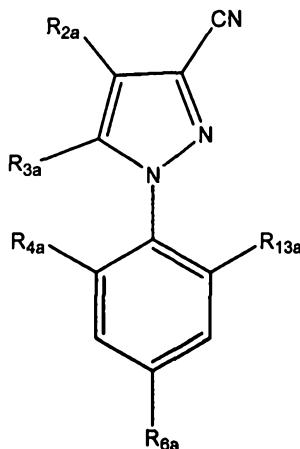
A presente invenção provê composições e formulações 15 compreendendo um composto de 1-arylpirazol ou um composto de 1-arylpirazol em combinação com um composto de formamidina, formulações e usos ou usos veterinários das mesmas para o tratamento ou profilaxia de infestações parasitárias de animais (selvagens ou domesticados), 20 incluindo animais de criação e animais de companhia, como gatos, cães, cavalos, galinhas, ovelhas, cabras, porcos, perus e gado, com o objetivo de livrar esses hospedeiros de parasitas comumente encontrados por tais animais.

A invenção também provê métodos para o tratamento ou

prevenção de infestações parasitárias em animais, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo pelo menos um 1-arylpirazol ou um 1-arylpirazol em combinação com pelo menos um composto 5 de formamidina ao animal. Surpreendentemente, verificou-se que as composições inventivas e formulações descritas aqui apresentam estabilidade e eficácia sinergística superiores contra parasitas prejudiciais em longa duração, em comparação com composições conhecidas natécnica. Em 10 particular, a presente invenção superou surpreendentemente os problemas associados à instabilidade de uma formamidina em solução e os problemas associados à instabilidade de uma solução compreendendo um 1-arylpirazol e uma formamidina.

As composições ou formulações da invenção incluem 15 formulações *spot-on*, *pour-on* ou *spray* e podem incluir um ectoparasiticida adicional, como um regulador de crescimento de insetos (IGR), um derivado de avermectina ou milbemicina, um acaricida, um inseticida piretróide, ou um anti-helmíntico, como benzimidazóis ou imidazotiazóis.

20 Um aspecto da invenção provê composições compreendendo pelo menos um composto 1-aryl-5-alquil ou 1-aryl-5-haloalquilpirazol de fórmula (IA)

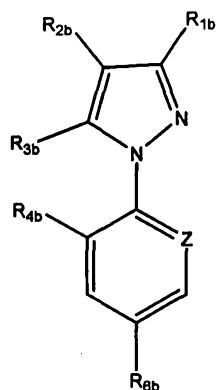


(IA)

em que as variáveis R_{2a} , R_{3a} , R_{4a} , R_{6a} e R_{13a} são como definido abaixo, em combinação com um veículo veterinariamente aceitável, e opcionalmente com pelo menos 5 um inibidor de cristalização.

Outro objeto da invenção é fornecer uma composição para o tratamento e prevenção de uma infestação parasitária em um animal compreendendo pelo menos um composto 1-aryl 10 pirazol em um primeiro veículo veterinariamente aceitável, pelo menos um composto de formamidina em um segundo veículo veterinariamente aceitável, e opcionalmente pelo menos um inibidor de cristalização, em que o(s) composto(s) 1-aryl pirazol e o primeiro veículo veterinariamente aceitável são 15 isolados e sem comunicação fluida com o(s) composto(s) de formamidina e o segundo veículo veterinariamente aceitável.

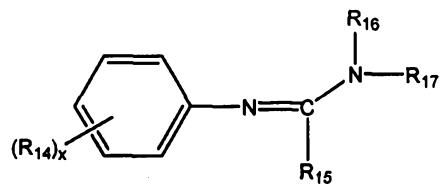
Em algumas modalidades, os compostos de 1-arylpirazol têm a fórmula (IB) mostrada abaixo, onde as variáveis R_{2b} , R_{3b} , R_{4b} , R_{6b} e Z são descritas abaixo.



5

(IB)

Em outras modalidades, os compostos de formamidina nas composições da invenção têm a fórmula (II) mostrada abaixo, onde variáveis R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} e x são descritas abaixo.



(II)

10 Em algumas modalidades, a invenção provê composições e métodos que compreendem pelo menos um composto 1-aryl pirazol em um primeiro veículo veterinariamente aceitável e pelo menos um composto de formamidina em um segundo veículo veterinariamente aceitável, onde os compostos e veículos
 15 veterinariamente aceitáveis são armazenados e administrados a partir de recipientes de cavidade dupla. Os métodos e

composições permitem composições sinergísticas estáveis compreendendo compostos 1-arylpirazol e compostos de formamidina que têm atividade superior contra parasitas. Em modalidades preferidas, o composto 1-arylpirazol é fipronil 5 e o composto de formamidina é amitraz. Em algumas modalidades, o(s) composto(s) de 1-arylpirazol e o veículo correspondente são administrados simultaneamente com o(s) composto(s) de formamidina em um segundo veículo.

Também são fornecidas composições de formamidina 10 estáveis em certos veículos. Em algumas modalidades, os veículos incluem solventes com constantes dielétricas de cerca de 2 a cerca de 30, que são aceitáveis para uso farmacêutico e/ou veterinário. Em outras modalidades, os veículos incluem solventes apróticos ou solvente polares 15 apróticos. Ainda em outras modalidades, o veículo inclui solventes apróticos ou solventes polares apróticos com constantes dielétricas de cerca de 2 a cerca de 30. Em algumas modalidades, as composições de formamidina compreendendo uma mistura de pelo menos dois solventes com 20 constantes dielétricas de cerca de 2 a cerca de 30 apresentam dissipação de odor surpreendentemente melhorada em comparação com composições do estado da técnica.

A invenção também provê um kit para o tratamento ou prevenção de uma infestação parasitária em um animal, que

compreende pelo menos um composto 1-arylpirazol em um primeiro veículo veterinariamente aceitável, pelo menos um composto de formamidina em um segundo veículo veterinariamente aceitável e um recipiente de múltiplas cavidades; em que um ou mais composto(s) de 1-arylpirazol no primeiro veículo veterinariamente aceitável está em uma primeira cavidade do recipiente de múltipla cavidade e um ou mais composto(s) de formamidina e o segundo veículo veterinariamente aceitável estão em uma segunda cavidade do recipiente de múltiplas cavidades.

Por conseguinte, é um objetivo da invenção não abranger na mesma qualquer produto, processo de fabricação do produto ou método de utilizar o produto anteriormente conhecidos, de tal modo que os Requerentes reservam o direito e pelo presente revelam uma renúncia de qualquer produto, processo ou método anteriormente conhecido. É adicionalmente observado que a invenção não pretende abranger no escopo da mesma qualquer produto, processo ou fabricação do produto ou método de uso do produto, que não atenda a descrição escrita e exigências de habilitação do USPTO (35 U.S.C. §112, primeiro parágrafo) ou o EPO (Artigo 83 do EPC), de tal modo que os Requerentes reservam o direito e pelo presente revelam uma renúncia de qualquer

produto, processo de fabricação do produto, ou método de utilizar o produto anteriormente descritos.

Essas e outras modalidades são reveladas ou são óbvias a partir de e englobadas pela seguinte Descrição Detalhada.

5 BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 é uma vista lateral de uma modalidade de um recipiente.

A Figura 2 é uma vista lateral de uma modalidade de um recipiente.

10 A Figura 3 é uma vista lateral de uma modalidade de um recipiente.

A Figura 4 é uma vista lateral de uma modalidade de um recipiente.

15 A Figura 5 é uma vista superior de uma modalidade de um recipiente.

A Figura 6 é uma vista superior de uma modalidade de um recipiente.

A Figura 7 é uma vista superior de uma modalidade de uma tira de 3 recipientes.

20 A Figura 8 é uma vista superior de vista 3CAD de uma modalidade de um recipiente pequeno individual.

As Figuras 9a e 9b são vistas 3CAD de uma modalidade de um recipiente grande individual.

A Figura 10 mostra o efeito de fipronil

individualmente, de amitraz individualmente e uma combinação de fipronil/amitraz na média geométrica de motilidade de carrapato com o passar do tempo.

A Figura 11 mostra a % de eficácia de várias 5 composições da invenção contra pulgas em cães.

A Figura 12 mostra a % de eficácia de várias composições da invenção contra pulgas em gatos.

DESCRIÇÃO DETALHADA

A presente invenção fornece composições e formulações 10 novas e inventivas compreendendo pelo menos um composto de 1-arylpirazol sozinho ou em combinação com um ou mais composto(s) de formamidina e um veículo ou diluente veterinariamente aceitável. São também fornecidos métodos e usos para o tratamento ou profilaxia de infecções 15 parasitárias e infestações de animais, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de uma composição da invenção ao animal. Surpreendentemente, verificou-se que as composições e formulações inventivas aqui descritas, compreendendo o composto de 1-arylpirazol sozinho ou em 20 combinação com um composto de formamidina apresentam estabilidade e eficácia superiores, incluindo eficácia sinergística em algumas modalidades, contra parasitas prejudiciais. Em particular, a presente invenção superou, surpreendentemente, os problemas associados à falta de

estabilidade de longo prazo de uma formamidina em solução e os problemas associados à vida útil insuficiente de uma composição compreendendo um 1-arylpirazol e uma formamidina em certos veículos.

5 A invenção inclui, pelo menos, as seguintes características:

a) Em uma modalidade, a invenção fornece composições novas, compreendendo pelo menos um 1-arylpirazol de fórmula (I), ou sais veterinariamente aceitáveis do mesmo, 10 juntamente com um veículo ou diluente veterinariamente aceitável, que apresentam atividade superior contra parasitas de animais e estabilidade aperfeiçoada;

b) Composições veterinárias compreendendo pelo menos uma formamidina de fórmula (II), ou sais veterinariamente 15 aceitáveis da mesma, juntamente com um veículo ou diluente veterinariamente aceitável, que apresentam estabilidade aperfeiçoada;

c) Composição veterinária compreendendo pelo menos um 1-arylpirazol de fórmula (I) e uma formamidina de 20 fórmula (II), ou sais veterinariamente aceitáveis dos mesmos, juntamente com um ou mais veículo(s) ou diluente(s) veterinariamente aceitáveis, que apresenta eficácia sinergística contra parasitas de animais e estabilidade aperfeiçoada;

d) Métodos para o tratamento ou prevenção de infestações parasitárias em um animal, compreendendo administração de uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo pelo menos um 1-arylpirazol de fórmula (I),
5 ou sais veterinariamente aceitáveis do mesmo, ao animal em um veículo ou diluente veterinariamente aceitável;

e) Métodos para o tratamento ou prevenção de infestações parasitárias em animais compreendendo administração de uma quantidade eficaz de uma composição 10 compreendendo pelo menos uma formamidina de fórmula (II), ou sais veterinariamente aceitáveis da mesma, em um veículo ou diluente veterinariamente aceitável, em que a formamidina apresenta estabilidade superior em solução;

f) Métodos para o tratamento ou prevenção de infestações parasitárias em animais compreendendo administração de uma quantidade eficaz de pelo menos um 1-arylpirazol de fórmula (I) e pelo menos uma formamidina de fórmula (II), ou sais veterinariamente aceitáveis dos mesmos, juntamente com veículos ou diluentes 20 veterinariamente aceitáveis, em que o 1-arylpirazol(is) e o(s) composto(s) de formamidina são administrados em veículos separados;

g) Métodos para o tratamento ou prevenção de infestações parasitárias em animais, compreendendo

administração de uma quantidade eficaz de pelo menos um 1-
arilpirazol de fórmula (I) e pelo menos uma formamidina de
fórmula (II), ou sais veterinariamente aceitáveis dos
mesmos, juntamente com veículos ou diluentes
5 veterinariamente aceitáveis, em que o(s) 1-arilpirazol(is)
e o(s) composto(s) de formamidina são administrados
simultaneamente;

h) Métodos para o tratamento ou prevenção de
infestações parasitárias em animais, compreendendo
10 administração de uma quantidade eficaz de pelo menos um 1-
arilpirazol de fórmula (I) e pelo menos uma formamidina de
fórmula (II), ou sais veterinariamente aceitáveis dos
mesmos, juntamente com veículos ou diluentes
veterinariamente aceitáveis, em que o(s) 1-arilpirazol(is)
15 e a(s) formamidina(s) são administrados simultaneamente e
o(s) 1-arilpirazol(is) e a(s) formamidina(s) estão em
veículos separados;

i) Métodos para o tratamento ou prevenção de
infestações parasitárias em animais, compreendendo
20 administração de uma quantidade eficaz de pelo menos um 1-
arilpirazol de fórmula (I) e pelo menos uma formamidina de
fórmula (II), ou sais veterinariamente aceitáveis dos
mesmos, juntamente com veículos ou diluentes
veterinariamente aceitáveis, em que 1-arilpirazol(is) e

a(s) formamidina(s) são administrados simultaneamente utilizando um recipiente de cavidade dupla que retém o 1-
arilpirazol e a formamidina em veículos separados; e

5 j) Um recipiente de cavidade dupla para
armazenamento e administração das composições da invenção,
em que o recipiente compreende uma primeira cavidade
definida por uma parede frontal e uma parede divisória, e
uma segunda cavidade definida por uma parede traseira e uma
parede divisória.

10 Nesta divulgação e nas reivindicações, termos como
"compreende", "compreendendo", "contendo" e "tendo" e
similares podem ter o significado atribuído a eles na lei
de patentes norte-americana e podem significar "inclui",
"incluindo" e similares; "consistindo essencialmente de" ou
15 "consiste essencialmente", de modo similar, tem o
significado atribuído na lei de patentes norte-americana e
o termo é ilimitado, permitindo a presença de mais do que a
quantidade mencionada desde que características básicas ou
novas das quais seja mencionado não sejam alteradas pela
20 presença de mais do que é mencionado, porém exclui
modalidades do estado da técnica.

Observa-se também que nesta divulgação e nas
reivindicações e/ou parágrafos, os compostos da invenção
pretendem incluir todos os estereoisômeros e formas

cristalinas (que incluem formas hidratadas, formas polimórficas e formas amorfas com até 15% em peso de estrutura cristalina) dos mesmos.

Definições

5 Os termos aqui utilizados terão seus significados costumeiros na técnica, a menos que especificado de outro modo. As porções orgânicas mencionadas nas definições das variáveis de fórmula (I) ou (II) são - como o termo halogênio - termos coletivos para listagens individuais dos 10 membros de grupo individuais. O prefixo C_n-C_m indica em cada caso o possível número de átomos de carbono no grupo.

O termo "animal" é utilizado aqui para incluir todos os mamíferos, aves e peixes e também inclui todos os animais vertebrados, incluindo seres humanos. Os animais 15 incluem, porém não estão limitados a seres humanos, gatos, cães, gado, galinhas, vacas, veados, cabras, cavalos, lhamas, porcos, ovelhas e iaque. Também inclui um animal individual em todos os estágios de desenvolvimento, incluindo estágios embrionário e fetal.

20 O termo "alquila" se refere a hidrocarbonetos primários, secundários ou terciários, saturados, lineares, ramificados, cílicos, incluindo aqueles tendo 1 a 20 átomos. Em algumas modalidades, grupos alquila incluirão C_1-C_{12} , C_1-C_{10} , C_1-C_8 , C_1-C_6 ou C_1-C_4 grupos alquila. Exemplos

de alquila C_1-C_{10} incluem, porém não são limitados a, metil, etil, propil, 1-metiletil, butil, 1-metilpropil, 2-metilpropil, 1,1-dimetiletil, pentil, 1-metilbutil, 2-metilbutil, 3-metilbutil, 2,2-dimetilpropil, 1-etilpropil, 5 hexil, 1,1-dimetilpropil, 1,2-dimetilpropil, 1-metilpentil, 2-metilpentil, 3-metilpentil, 4-metilpentil, 1,1-dimetilbutil, 1,2-dimetilbutil, 1,3-dimetilbutil, 2,2-dimetilbutil, 2,3-dimetilbutil, 3,3-dimetilbutil, 1-etilbutil, 2-etilbutil, 1,1,2-trimetilpropil, 1,2,2-trimetilpropil, 1-etil-1-metilpropil, 1-etil-2-metilpropil, 10 heptil, octil, 2-etilhexil, nonil e decil e seus isômeros. Alquila C_1-C_4 significa, por exemplo, metil, etil, propil, 1-metiletil, butil, 1-metilpropil, 2-metilpropil ou 1,1-dimetiletil.

15 Grupos alquila cílicos, que são abrangidos por alquila, podem ser mencionados como "cicloalquila" e incluem aqueles com 3 a 10 átomos de carbono, tendo anéis condensados simples ou múltiplos. Em algumas modalidades, grupos cicloalquila incluem grupos alquila cílicos C_4-C_7 , 20 ou C_3-C_4 . Exemplos não limitadores de grupos cicloalquila incluem adamantila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloheptila, ciclooctila e similares.

Os grupos alquila e cicloalquila aqui descritos podem ser não substituídos ou substituídos com uma ou mais porções selecionadas do grupo que consiste de alquil, halo, haloalquil, hidroxil, carboxil, acil, acilóxi, amino, 5 alquil- ou dialquilamino, amido, arilamino, alcóxi, arilóxi, nitro, ciano, azido, tiol, imino, ácido sulfônico, sulfato, sulfonil, sulfanil, sulfinil, sulfamônio, éster, fosfonil, fosfonil, fosforil, fosfina, tioéster, tioéter, haleto de ácido, anidrido, oxima, hidrozina, carbamato, 10 ácido fosfônico, fosfato, fosfonato ou qualquer outro grupo funcional viável que não iniba a atividade biológica dos compostos da invenção, quer não protegido ou protegido como necessário, conforme conhecido por aqueles versados na técnica, por exemplo, com ensinado em Greene, e col., 15 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, terceira edição, 1999, aqui incorporado a título de referência.

O termo "alquenila" se refere tanto a cadeias de carbono lineares como ramificadas, que têm pelo menos uma 20 ligação dupla carbono-carbono. Em algumas modalidades, grupos alquenila podem incluir grupos alquenila C₂-C₂₀. Em outras modalidades, alquenila inclui grupos alquenila C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ ou C₂-C₄. Em uma modalidade de alquenila, o número de ligações duplas é 1-3, em outra

modalidade de alquenila, o número de ligações duplas é um ou dois. Outras faixas de ligações duplas carbono-carbono e números de carbono são também considerados, dependendo da localização da porção alquenila na molécula. Grupos 5 "alquenila C₂-C₁₀" podem incluir mais de uma ligação dupla na cadeia. Os exemplos incluem, porém não são limitados a etenil, 1-propenil, 2-propenil, 1-metil-etenil, 1-butenil, 2-butenil, 3-butenil, 1-metil-1-propenil, 2-metil-1-propenil, 1-metil-2-propenil, 1-metil-2-etenil, 2-pentenil, 3-pentenil, 4-pentenil, 1-metil-1-butenil, 2-metil-1-butenil, 3-metil-1-butenil, 1-metil-2-butenil, 2-metil-2-butenil, 3-metil-2-butenil, 1-metil-3-butenil, 2-metil-3-butenil, 3-metil-3-butenil, 1,1-dimetil-2-propenil, 1,2-dimetil-1-propenil, 1,2-dimetil-2-propenil, 15 1-etil-1-propenil, 1-etil-2-propenil, 1-hexenil, 2-hexenil, 3-hexenil, 4-hexenil, 5-hexenil, 1-metil-1-pentenil, 2-metil-1-pentenil, 3-metil-1-pentenil, 4-metil-1-pentenil, 1-metil-2-pentenil, 2-metil-2-pentenil, 3-metil-2-pentenil, 4-metil-2-pentenil, 1-metil-3-pentenil, 2-metil-3-pentenil, 20 3-metil-3-pentenil, 4-metil-3-pentenil, 1-metil-4-pentenil, 2-metil-4-pentenil, 3-metil-4-pentenil, 4-metil-4-pentenil, 1,1-dimetil-2-butenil, 1,1-dimetil-3-butenil, 1,2-dimetil-1-butenil, 1,2-dimetil-2-butenil, 1,2-dimetil-3-butenil, 1,3-dimetil-1-butenil, 1,3-dimetil-2-butenil, 1,3-dimetil-

3-butenil, 2,2-dimetil-3-butenil, 2,3-dimetil-1-butenil, 2,3-dimetil-2-butenil, 2,3-dimetil-3-butenil, 3,3-dimetil-1-butenil, 3,3-dimetil-2-butenil, 1-etil-1-butenil, 1-etil-2-butenil, 1-etil-3-butenil, 2-etil-1-butenil, 2-etil-2-butenil, 2-etil-3-butenil, 1,1,2-trimetil-2-propenil, 1-etil-1-metil-2-propenil, 1-etil-2-metil-1-propenil e 1-etil-2-metil-2-propenil.

"Cicloalquenila" se refere a grupos alquenila cíclicos monovalentes de 4 a 10 átomos de carbono, preferivelmente 5 a 8 átomos de carbono, tendo anéis condensados simples ou múltiplos, cujos anéis condensados podem ser ou não cicloalquenila, desde que o ponto de fixação seja a um átomo do anel de cicloalquenila. Exemplos de grupos cicloalquenila incluem, como exemplo, ciclopenten-4-il, cicloocteno-5-il e similares. Grupos alquenila e cicloalquenila podem ser não substituídos ou substituídos com um ou mais substituintes, como descrito acima para alquila.

"Alquinila" se refere a cadeias de carbono tanto lineares como ramificadas que possuem pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Em uma modalidade de alquinila, o número de ligações triplas é 1-3; em outra modalidade de alquinila, o número de ligações triplas é um ou dois. Em algumas modalidades, grupos alquinila incluem

grupos alquinila C_2-C_{20} . Em outras modalidades, grupos alquinila podem incluir grupos alquinila C_2-C_{12} , C_2-C_{10} , C_2-C_8 , C_2-C_6 ou C_2-C_4 . Outras faixas de ligações triplas carbono-carbono e números de carbono são também consideradas dependendo da localização da porção alquenila na molécula. Por exemplo, o termo "alquinila C_2-C_{10} " como utilizado aqui, se refere a um grupo hidrocarboneto insaturado de cadeia ramificada linear, tendo 2 a 10 átomos de carbono e contendo pelo menos uma ligação tripla, como etinil, prop-1-in-1-il, prop-2-in-1-il, n-but-1-in-1-il, n-but-1-in-3-il, n-but-1-in-4-il, n-but-2-in-1-il, n-pent-1-in-1-il, n-pent-1-in-3-il, n-pent-1-in-4-il, n-pent-1-in-5-il, n-pent-2-in-1-il, n-pent-2-in-4-il, n-pent-2-in-5-il, 3-metilbut-1-in-3-il, 3-metilbut-1-in-4-il, n-hex-1-in-1-il, n-hex-1-in-3-il, n-hex-1-in-4-il, n-hex-1-in-5-il, n-hex-1-in-6-il, n-hex-2-in-1-il, n-hex-2-in-4-il, n-hex-2-in-5-il, n-hex-2-in-6-il, n-hex-3-in-1-il, n-hex-3-in-2-il, 3-metilpent-1-in-1-il, 3-metilpent-1-in-3-il, 3-metilpent-1-in-4-il, 3-metilpent-1-in-5-il, 4-metilpent-1-in-1-il, 4-metilpent-2-in-4-il ou 4-metilpent-2-in-5-il e similares.

O termo "haloalquila" se refere a um grupo alquila, como definido aqui, que é substituído por um ou mais átomos de halogênio. Por exemplo, haloalquila C_1-C_4 inclui, porém não é limitado a, clorometil, bromometil, diclorometil,

triclorometil, fluormetil, difluormetil, trifluormetil, clorofluormetil, diclorofluormetil, clorodifluormetil, 1-cloroetil, 1-bromoetil, 1-fluoretil, 2-fluoretil, 2,2-difluoretil, 2,2,2-trifluoroetil, 2-cloro-2-fluoretil, 2-5 cloro-2,2-difluoretil, 2,2-dicloro-2-fluoretil, 2,2,2-tricloroetil, pentafluoretil e similares.

O termo "fluoralquila" como utilizado aqui se refere a uma alquila na qual um ou mais dos átomos de hidrogênio estão substituídos com átomos de flúor, por exemplo, 10 difluormetil, trifluormetil, 1-fluoretil, 2-fluoretil, 2,2-difluoretil, 2,2,2-trifluoretil, 1,1,2,2-tetrafluoretil ou pentafluoretil.

O termo "haloalquenila" se refere a um grupo alquenila, como definido aqui, que é substituído por um ou 15 mais átomos de halogênio.

O termo "haloalquinila" se refere a um grupo alquinila, como definido aqui, que é substituído por um ou mais átomos de halogênio.

"Alcóxi" se refere a alquila-O-, em que alquila é como 20 definido acima. Similarmente, os termos "alquenilóxi," "alquinilóxi," "haloalcóxi," "haloalquenilóxi," "haloalquinilóxi," "cicloalcóxi," "cicloalquenilóxi," "halocicloalcóxi," e "halocicloalquenilóxi" se referem aos grupos alquenil-O-, alquinil-O-, haloalquil-O-,

haloalquenil-O-, haloalquinil-O-, cicloalquil-O-,
 cicloalquenil-O-, halocicloalquil-O- e halocicloalquenil-O-, respectivamente, em que alquenil, alquinil, haloalquil, haloalquenil, haloalquinil, cicloalquil, cicloalquenil, 5 haloalquenil, e halocicloalquenil são como definido acima. Exemplos de C₁-C₆ alcóxi incluem, porém não são limitados a, metóxi, etóxi, C₂H₅-CH₂O-, (CH₃)₂CHO-, n-butóxi, C₂H₅-CH(CH₃)O-, (CH₃)₂CH-CH₂O-, (CH₃)₃CO-, n-pentóxi, 10 1-metilbutóxi, 2-metilbutóxi, 3-metilbutóxi, 1,1-dimetilpropóxi, 1,2-dimetilpropóxi, 2,2-dimetilpropóxi, 1- etilpropóxi, n-hexóxi, 1-metilpentóxi, 2-metilpentóxi, 3-metilpentóxi, 4-metilpentóxi, 1,1-dimetilbutóxi, 1,2-dimetilbutóxi, 1,3-dimetilbutóxi, 2,2-dimetilbutóxi, 2,3-dimetilbutóxi, 15 3,3-dimetilbutóxi, 1-etylbutóxi, 2-etylbutóxi, 1,1,2-trimetilpropóxi, 1,2,2-trimetilpropóxi, 1-etyl-1-metilpropóxi, 1-etyl-2-metilpropóxi e similares.

"Arila" se refere a um grupo carbocíclico aromático monovalente de 6 a 14 átomos de carbono, tendo um anel único ou múltiplos anéis condensados. Em algumas 20 modalidades, grupos arila incluem grupos arila C₆-C₁₀. Grupos arila incluem, porém não são limitados a fenil, bifenil, naftil, tetraidronaftil, fenilciclopropil e indanil. Grupos arila podem ser não substituídos ou substituídos por uma ou mais porções selecionadas de

halogênio, ciano, nitro, hidróxi, mercapto, amino, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, haloalquil, haloalquenil, haloalquinil, halocicloalquil, halocicloalquenil, alcóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, 5 haloalcóxi, haloalquenilóxi, haloalquinilóxi, cicloalcóxi, cicloalquenilóxi, halocicloalcóxi, halocicloalquenilóxi, alquiltio, haloalquiltio, cicloalquiltio, halocicloalquiltio, alquilsulfinil, alquenilsulfinil, alquinilsulfinil, haloalquilsulfinil, haloalquenilsulfinil, 10 haloalquinilsulfinil, alquilsulfonil, alquenilsulfonil, alquinilsulfonil, haloalquil-sulfonil, haloalquenilsulfonil, haloalquinilsulfonil, alquilamino, alquenilamino, alquinilamino, di(alquil)amino, di(alquenil)-amino, di(alquinil)amino, ou trialquilsilil.

15 O termo "aralquila" se refere a um grupo arila que está ligado ao composto de origem através de uma ponte de alquíleno di-radical $(-\text{CH}_2-)_n$, onde n é 1-12 e onde "arila" é como definido acima.

"Heteroarila" se refere a um grupo aromático monovalente de 1 a 15 átomos de carbono, preferivelmente de 20 1 a 10 átomos de carbono, tendo um ou mais heteroátomos de oxigênio, nitrogênio e enxofre no anel, preferivelmente 1 a 4 heteroátomos ou 1 a 3 heteroátomos. Os heteroátomos nitrogênio e enxofre podem estar opcionalmente oxidados.

Tais grupos heteroarila podem ter um anel único (por exemplo, piridila ou furila) ou múltiplos anéis condensados, desde que o ponto de fixação seja através de um átomo do anel heteroarila. Heteroarilas preferidas 5 incluem piridil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, triazinil, pirrolil, indolil, quinolinil, isoquinolinil, quinazolinil, quinoxalinil, furanil, tiofenil, furil, pirrolil, imidazolil, oxazolil, isoxazolil, isotiazolil, pirazolil benzofuranil, e benzotiofenil. Anéis heteroarila 10 podem ser não substituídos ou substituídos por uma ou mais porções, como descrito para arila acima.

"Heterociclica", "heterocíclico" ou "heterociclo" se referem a grupos cíclicos totalmente saturados ou insaturados, por exemplo, sistemas de anéis de 3 a 7 15 membros monocíclicos ou 4 a 7 membros monocíclicos; 7 a 11 membros bicíclicos ou 10 a 15 membros tricíclicos, que têm um ou mais heteroátomos de oxigênio, enxofre ou nitrogênio no anel, preferivelmente 1 a 4 ou 1 a 3 heteroátomos. Os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem estar 20 opcionalmente oxidados e os heteroátomos de nitrogênio podem estar opcionalmente quaternizados. O grupo heterocíclico pode estar ligado a qualquer heteroátomo ou átomo de carbono do anel ou sistema de anel e pode ser não

substituído ou substituído por uma ou mais porções, como descrito acima para grupos arila.

Grupos heterocíclicos monocíclicos exemplares incluem, porém não estão limitados a, pirrolidinil, pirrolil, 5 pirazolil, oxetanil, pirazolinil, imidazolil, imidazolinil, imidazolidinil, oxazolil, oxazolidinil, isoxazolinil, isoxazolil, tiazolil, tiadiazolil, tiazolidinil, isotiazolil, isotiazolidinil, furil, tetrahidrofuril, tienil, oxadiazolil, piperidinil, piperazinil, 2-10 oxopiperazinil, 2-oxopiperidinil, 2-oxopirrolodinil, 2-oxoazepinil, azepinil, 4-piperidonil, piridinil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, tetrahidropiranil, morfolinil, tiamorfolinil, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano e tetraidro-1,1-dioxotienil, 15 triazolil, triazinil e similares.

Grupos heterocíclicos bicíclicos exemplares incluem, porém não estão limitados a, indolil, benzotiazolil, benzoxazolil, benzodioxolil, benzotienil, quinuclidinil, quinolinil, tetra-hidroisoquinolinil, isoquinolinil, 20 benzimidazolil, benzopiranil, indolizinil, benzofuril, cromonil, coumarinil, benzopiranil, cinolinil, quinoxalinil, indazolil, pirrolopiridil, furopiridinil (tal como furo[2,3-c]piridinil, furo[3,2-b]piridinil] ou furo[2,3-b]piridinil), diidroisoindolil, diidroquinazolinil

(como 3,4-diidro-4-oxo-quinazolinil), tetraidroquinolinil e similares.

Grupos heterocíclicos tricíclicos exemplares incluem carbazolil, benzidolil, fenantrolinil, acridinil, 5 fenantridinil, xantenil e similares.

Alcóxicarbonila se refere a $-C(=O)-O-$ -alquila, em que alcóxi é como definido acima.

Halogênio significa os átomos de flúor, cloro, bromo e iodo. A designação de "halo" (por exemplo, como ilustrado 10 no termo haloalquila) se refere a todos os graus de substituições de uma única substituição a uma substituição perhalo (por exemplo, como ilustrado com metila como clorometila ($-CH_2Cl$), diclorometila ($-CHCl_2$), tricloro metila ($-CCl_3$)).

15 Estereoisômeros e formas polimórficas

Será reconhecido por aqueles versados na técnica que os compostos nas composições da invenção podem existir e ser isolados como formas racêmicas e oticamente ativas. Compostos com um ou mais centros quirais, incluindo em um 20 átomo de enxofre, podem estar presentes como enantiômeros únicos ou diastereômeros ou como misturas de enantiômeros e/ou diastereômeros. Por exemplo, é bem conhecido na técnica que compostos sulfóxido podem ser oticamente ativos e podem existir como enantiômeros únicos ou misturas

racêmicas. Além disso, compostos compreendidos nas composições da invenção podem incluir um ou mais centros quirais, que resultam em um número teórico de isômeros oticamente ativos. Onde os compostos compreendidos nas 5 composições da invenção incluem n centros quirais, os compostos podem compreender até 2ⁿ isômeros ópticos. A presente invenção abrange os enantiômeros ou diastereômeros específicos de cada composto, bem como misturas de enantiômeros e/ou diastereômeros diferentes dos compostos 10 da invenção que possuem as propriedades úteis descritas aqui. As formas oticamente ativas podem ser preparadas, por exemplo, por resolução das formas racêmicas através de técnicas de cristalização seletiva, por síntese a partir dos precursores oticamente ativos, por síntese quiral, por 15 separação cromatográfica utilizando uma fase estacionária quiral ou por resolução enzimática.

Os compostos compreendidos nas composições da presente invenção podem estar também presentes em formas sólidas diferentes, como formas cristalinas diferentes ou na forma 20 de um sólido amorfo. A presente invenção abrange formas cristalinas diferentes, bem como formas amorfas dos compostos inventivos.

Além disso, os compostos compreendidos nas composições da invenção podem existir como hidratos ou solvatos, nos

quais uma certa quantidade estequiométrica de água ou um solvente é associado à molécula na forma cristalina. Os hidratos e solvatos dos compostos da fórmula (I) ou (II) são também o tema da invenção.

5 Sais

São também considerados dentro do escopo da invenção os sais de base ou ácido, onde aplicável, dos compostos da invenção fornecidos aqui.

O termo "ácido" contempla todos os ácidos inorgânicos 10 ou orgânicos farmaceuticamente aceitáveis. Ácidos inorgânicos incluem ácidos minerais, como ácidos halogenídricos, tal como ácido bromídrico e ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácidos fosfóricos e ácido nítrico. Ácidos orgânicos incluem todos os ácidos 15 carboxílicos, ácidos dicarboxílicos, ácidos tricarboxílicos e ácidos graxos alifáticos, alicílicos e aromáticos farmaceuticamente aceitáveis. Em uma modalidade dos ácidos, os ácidos são ácidos carboxílicos alifáticos C₁-C₂₀ saturados ou insaturados, de cadeia linear ou ramificada, 20 que são opcionalmente substituídos por halogênio ou por grupos hidroxila, ou ácidos carboxílicos aromáticos C₆-C₁₂. Exemplos de tais ácidos são acido carbônico, ácido fórmico, acido acético, ácido propiônico, ácido isopropiônico, ácido valérico, ácidos α -hidróxi, como ácido glicólico e ácido

lático, ácido cloroacético, ácido benzóico, ácido metano sulfônico, e ácido salicílico. Exemplos de ácidos dicarboxílicos incluem ácido oxálico, ácido mágico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico e ácido maléico.

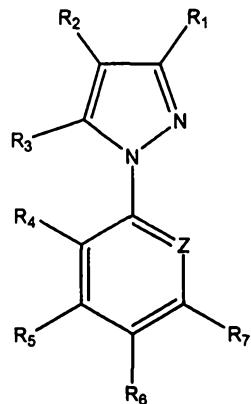
5 Um exemplo de um ácido tricarboxílico é ácido cítrico. Ácidos graxos incluem todos os ácidos carboxílicos alifáticos ou aromáticos saturados ou insaturados farmacêutica ou veterinariamente aceitáveis tendo 4 a 24 átomos de carbono. Os exemplos incluem ácido butírico, 10 ácido isobutírico, ácido sec-butírico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oléico, ácido linoléico, ácido linolênico e ácido fenilestérico. Outros ácidos incluem ácido glucônico, ácido glicoheptônico e ácido lactobiônico.

15 O termo "base" contempla todas as bases inorgânicas ou orgânicas farmacêutica ou veterinariamente aceitáveis, incluindo hidróxidos, carbonatos ou bicarbonatos de metais alcalinos ou metais alcalino terrosos. Sais formados com tais bases incluem, por exemplo, os sais de metal alcalino e metal alcalino terroso, incluindo, porém não limitado a, como os sais de lítio, sódio, potássio, magnésio ou cálcio. Sais formados com bases orgânicas incluem os sais de amina heterocíclica e hidrocarboneto comuns, que incluem, por exemplo, sais de amônio (NH_4^+), sais de alquil e

dialquilamônio, e sais de aminas cíclicas, como os sais de morfolina e piperidina.

Um primeiro aspecto da invenção provê uma formulação com estabilidade e/ou eficácia aumentada para tratamento ou 5 prevenção de uma infestação de um animal com ectoparasitas e/ou endoparasitas, compreendendo:

(a) um composto 1-arylpirazol de fórmula (I), ou um sal veterinariamente aceitável do mesmo:



10

(I)

Em que:

R₁ é hidrogênio, ciano, nitro, halogênio, R₃, R₈, formila, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₉R₁₀, -C(=NOH)NH₂, -C(=NNH₂), ou -C(S)NH₂;

15 R₂ é R₈, halogênio, ciano, nitro, -SCN, 4-5- dicianoimidazol-2-il, ou -S(O)_mR₁₁;

R₃ é alquil, haloalquil, OH, ou NR₉R₁₀;

R₄, R₅ e R₇ são independentemente hidrogênio, halogênio, alquil, haloalquil, ciano ou nitro;

R_6 é halogênio, alquil, haloalquil, alcóxi, haloalquilóxi, ciano, nitro, $-C(O)R_{12}$, $-S(O)_nR_{12}$ ou SF_5 ;

Z é um átomo de nitrogênio ou $C-R_{13}$;

R_8 é alquil, haloalquil, cicloalquil ou 5 halocicloalquil;

R_9 é hidrogênio, alquil, haloalquil ou alcóxi;

R_{10} é hidrogênio, alquil, haloalquil, alcóxi, ou $-C(O)R_8$;

em que os grupos alquil, haloalquil, alcóxi, ou $-C(O)R_8$ são opcionalmente substituídos com alquil, haloalquil, cicloalquil, alcóxi, aril ou heteroaril; em que os grupos aril ou heteroaril são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos selecionados do grupo que consiste em alquil, cicloalquil, haloalquil, aril, halogênio, $C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_9R_9$, $-C(S)NH_2$, ou $-S(O)_mR_{11}$

R_{11} é alquil, haloalquil, alquenil, haloalquenil, alquinil, haloalquinil ou cicloalquil;

R_{12} é alquil ou haloalquil;

R_{13} é hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, alquil, haloalquil, alcóxi ou haloalcóxi;

m é 0, 1 ou 2; e

n é 0, 1 ou 2; ou

um sal do mesmo;

(b) um veículo transportador farmacêutica ou

veterinariamente aceitável; e

(c) opcionalmente, um inibidor de cristalização.

Os compostos de fórmula (I) e métodos para preparação dos compostos são descritos, por exemplo, nas patentes US 5 números 6,096,329; 6,395,765; 6,685,954; 6,867,229; EP 0 205 117 e WO 87/03781, todas as quais são incorporadas aqui a título de referência na íntegra.

É um segundo aspecto da invenção fornecer formulações que compreendem compostos de 1-arylpirazol que apresentam 10 eficácia e/ou estabilidade aperfeiçoada. Foi descoberto surpreendentemente que formulações spot-on, pour-on ou spray-on de compostos 1-arylpirazol em certos veículos apresentam estabilidade e/ou eficácia aumentada contra ectoparasitas e/ou endoparasitas, em comparação com 15 formulações de 1-arylpirazóis do estado da técnica.

Em uma modalidade, o veículo farmacêutica ou veterinariamente aceitável compreende acetona, acetonitrila, álcool benzílico, etanol, isopropanol, adipato de diisobutila, adipato de diisopropila (também 20 conhecido como CERAPHYL 230), butil diglicol, dipropileno glicol n-butil éter, etileno glicol monoetil éter, etileno glicol monometil éter, dipropileno glicol monometil éter, polioxietileno glicóis líquidos, propileno glicol monometil éter, propileno glicol monoetil éter, 2-pirrolidona,

incluindo N-metilpirrolidona, dietileno glicol monoetil éter, triacetina, acetato de butila, acetato de octila, carbonato de propileno, carbonato de butileno, dimetilsulfóxido, amidas, incluindo dimetilformamida e 5 dimetilacetamida ou qualquer combinação dos mesmos.

Em uma modalidade preferida da invenção, o veículo farmacêutica ou veterinariamente aceitável da formulação inclui alcoóis C₁-C₁₀ ou ésteres dos mesmos (incluindo acetatos, como acetato de etila, acetato de butila e 10 similares), ácidos graxos saturados C₁₀-C₁₈ ou ésteres dos mesmos, ácidos graxos monoinsaturados C₁₀-C₁₈ ou ésteres dos mesmos, monoésteres ou diésteres de diácidos alifáticos, monoésteres de glicerol (por exemplo, monoglicerídeos), diésteres de glicerol (por exemplo, diglicerídeos), 15 triésteres de glicerol (por exemplo, triglicerídeos, como triacetina), glicóis, éteres de glicol, ésteres de glicol ou carbonatos de glicol, polietileno glicóis de vários graus (PEGs) ou monoéteres, diéteres, monoésteres ou diésteres dos mesmos (por exemplo, dietileno glicol 20 monoetil éter), ou misturas dos mesmos.

Em outra modalidade da invenção, o veículo pode incluir adipato de diisopropila, dipropileno glicol monometil éter, propileno glicol monometil éter, 2-pirrolidona, incluindo N-metilpirrolidona, dietileno glicol

monoetil éter, triacetina, acetato de butila, acetato de octila, carbonato de propileno, ácido oléico ou uma mistura de pelo menos dois desses solventes.

Em ainda outra modalidade da invenção, o veículo pode 5 incluir triacetina ou dietileno glicol monoetil éter.

É um aspecto adicional da invenção fornecer formulações com eficácia aumentada contra ectoparasitas, tais como pulgas, carrapatos, ácaros, mosquitos, moscas e piolhos. A invenção também pode ser eficaz contra 10 endoparasitas, cestódeos, nematódeos, como filária, e ascarídeos do trato digestivo de animais e seres humanos.

Em outra modalidade da invenção, o veículo farmacêutica ou veterinariamente aceitável é um solvente orgânico comumente utilizado na técnica de formulação. 15 Esses solventes orgânicos podem ser encontrados, por exemplo, em Remington Pharmaceutical Sciences, 16^a edição (1986). Esses solventes incluem, por exemplo, acetona, acetato de etila, metanol, etanol, isopropanol, dimetilformamida, diclorometano ou dietileno glicol 20 monoetil éter (TRANSCUTOL), adipato de diisobutila, adipato de diisopropila (CERAPHYL 230), butil diglicol, dipropileno glicol n-butil éter, etileno glicol monoetil éter, etileno glicol monometil éter, dipropileno glicol monometil éter, polioxietileno glicóis líquidos, propileno glicol monometil

éter, propileno glicol monoetil éter, 2-pirrolidona, incluindo N-metilpirrolidona, dietileno glicol monoetil éter, triacetina, acetatos de alcoóis C₁-C₁₀, ácidos graxos monoinsaturados C₁₀-C₁₈ ou ésteres dos mesmos, carbonato de 5 propileno, carbonato de butileno, ou qualquer combinação dos mesmos. Esses solventes podem ser suplementados por vários excipientes, de acordo com a natureza das fases desejadas, como triglicerídeo caprílico/cáprico C₈-C₁₀ (ESTASAN ou MIGLYOL 812), ácido oléico ou propileno glicol.

10 Em uma modalidade, a invenção provê uma formulação que compreende um 1-arylpirazol de fórmula (I) em que R₁ é ciano, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₉R₁₀, -C(=NOH)NH₂, -C(=NNH₂), ou -C(S)NH₂, e todas as outras variáveis são como definido acima.

15 Em outra modalidade, a invenção provê uma formulação que compreende um 1-arylpirazol de fórmula (I), em que R₃ é alquila ou haloalquila.

Em uma modalidade, a invenção provê uma formulação que compreende um 1-arylpirazol de fórmula (I) em que:

20 R₁ é ciano, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₉R₁₀, -C(=NOH)NH₂, -C(=NNH₂), ou -C(S)NH₂; e R₂ é -SCN, 4-5-dicianoimidazol-2-il, ou -S(O)_mR₁₁.

Em outra modalidade, a invenção provê uma formulação que compreende um 1-arylpirazol de fórmula (I) em que:

R₁ é ciano, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₉R₁₀, -C(=NOH)NH₂, -C(=NNH₂), ou -C(S)NH₂;

R₂ é -SCN, 4-5-dicianoimidazol-2-il, ou -S(O)_mR₁₁; e

R₃ é alquil ou haloalquil.

5 Ainda em outra modalidade, a invenção provê uma formulação que compreende um 1-arylpirazol de fórmula (I) em que:

R₁ é ciano;

R₂ é -SCN, 4-5-dicianoimidazol-2-il, ou -S(O)_mR₁₁;

10 R₃ é alquil ou haloalquil;

R₄, R₅ e R₇ são independentemente hidrogênio ou halogênio; e

Z é C-R₁₃.

Em outra modalidade, a invenção provê uma formulação que compreende um 1-arylpirazol de fórmula (I) em que:

R₁ é ciano;

R₂ é -SCN, 4-5-dicianoimidazol-2-il, ou -S(O)_mR₁₁;

R₃ é C₁-C₄ alquil ou C₁-C₄ haloalquil;

R₆ é halogênio, haloalquil ou SF₅; e

20 Z é C-R₁₃.

Em uma modalidade, a invenção provê uma formulação que compreende um 1-arylpirazol de fórmula (I) em que:

R₁ é ciano;

R₂ é -S(O)_mR₁₁;

R₃ é C₁-C₄ alquil, C₁-C₄ haloalquil, ou NR₉R₁₀;
 R₄, R₅ e R₇ são independentemente hidrogênio, ou halogênio;

R₆ é halogênio, C₁-C₄ alquil, C₁-C₄ haloalquil, ou 5 SF₅;

Z é C-R₁₃; e

R₁₃ é halogênio ou C₁-C₄ haloalquil.

Em outra modalidade da formulação, um 1-arylpirazol de fórmula (I) é fornecido em que:

10 R₁ é ciano;

R₂ é -S(O)_mR₁₁;

R₃ é metil, etil, propil, ou C₁-C₄ haloalquil;

R₄ é halogênio;

R₅ e R₇ são hidrogênio;

15 R₆ é C₁-C₄ haloalquil;

Z é C-R₁₃;

R₁₁ é -CF₃, -CClF₂, ou CFCl₂; e

R₁₃ é halogênio.

Ainda em outra modalidade, a invenção provê uma 20 formulação que compreende um 1-arylpirazol de fórmula (I) em que:

R₁ é ciano;

R₂ é -S(O)_mR₁₁;

R₃ é metil ou etil;

R₄ é cloro ou flúor;

R₅ e R₇ são hidrogênio;

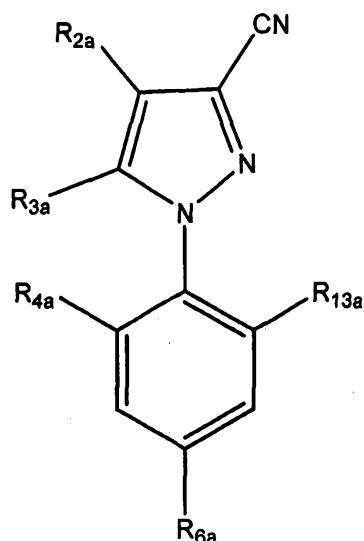
R₆ é -CF₃;

Z é C-R₁₃;

5 R₁₁ é -CFCl₂; e

R₁₃ é cloro ou flúor.

Em outra modalidade, a invenção provê uma formulação que compreende um 1-aryl-alquila ou 5-haloalquilpirazol de fórmula (I) que tem a estrutura de fórmula (IA) abaixo em 10 combinação com um veículo veterinariamente aceitável e, opcionalmente, um inibidor de cristalização:



(IA)

ou um sal do mesmo, em que:

15 R_{2a} é -S(O)_mR_{11a};

R_{3a} é metil, etil ou haloalquil C₁-C₄;

R_{4a} é halogênio;

R_{6a} é alquila C₁-C₄ ou haloalquila;

R_{13a} é halogênio;

R_{11a} é haloalquila C₁-C₄; e

m é 0, 1 ou 2.

5 Os compostos de fórmula (IA), bem como o processo para a preparação desses compostos são descritos em US 2008/0031902 A1, de Lee e col., que é incorporada aqui a título de referência na íntegra.

Em outra modalidade, a invenção provê uma formulação

10 que compreende um composto 1-aryl-5-alquil pirazol de fórmula (IA) em que:

R_{2a} é -S(O)_mR_{11a};

R_{3a} é metil ou etil;

R_{4a} é halogênio;

15 R_{6a} é haloalquila C₁-C₄;

R_{13a} é halogênio;

R_{11a} é -CF₃, -CClF₂, ou -CFCl₂; em é 0, 1 ou 2.

Em outra modalidade, a invenção provê uma formulação

que compreende um composto 1-aryl-5-alquil pirazol de

20 fórmula (IA) em que:

R_{2a} é -S(O)_mR_{11a};

R_{3a} é metil ou etil;

R_{4a} é halogênio;

R_{6a} é haloalquila C₁-C₄;

R_{13a} é halogênio;

R_{11a} é -CF₃, -CClF₂, ou -CFCl₂; e

m é 0, 1 ou 2.

Ainda em outra modalidade da invenção, é fornecida uma
5 formulação que compreende um composto 1-aryl-5-alquil
pirazol de fórmula (IA) em que:

R_{2a} é -S(O)_mR_{11a};

R_{3a} é metil;

R_{4a} é -Cl;

10 R_{6a} é -CF₃;

R_{13a} é -F;

R_{11a} é -CFCl₂; e

m é 0, 1 ou 2.

Em outra modalidade, a invenção provê uma formulação
15 que compreende 3-ciano-1-(2-cloro-6-flúor-4-trifluormetil
fenil)-4-diclorofluormetilsulfinil-5-metil-1H-pirazol
(Composto 1) em combinação com um veículo farmacêutica ou
veterinariamente aceitável e, opcionalmente, um inibidor de
cristalização.

20 Foi surpreendentemente descoberto que compostos 1-
aryl-5-alquil ou 5-haloalquil pirazol são altamente
eficazes contra ectoparasitas e fornecem proteção de longa
duração contra ectoparasitas por pelo menos 30, pelo menos
40 ou pelo menos 60 dias. Desse modo, 1-aryl-5-alquil ou 5-

haloalquil pirazois de fórmula (IA) são extremamente úteis e oferecem vantagens substanciais a outros compostos parasiticidas. Além disso, descobriu-se que compostos 1-aryl-5-alquil ou 5-haloalquil pirazol de fórmula (IA) são 5 capazes de erradicar parasitas, particularmente pulgas e carapatos, de animais mais rapidamente do que outros parasiticidas.

Um terceiro aspecto da invenção provê uma composição que compreende um ou mais compostos de formamidina, 10 incluindo, porém não limitado a amitraz, que apresenta estabilidade aumentada. As composições de formamidina da invenção compreendem tipicamente amitraz em combinação com um solvente aprótico. Em modalidades preferidas, as composições compreendem uma quantidade veterinariamente 15 eficaz de uma formamidina em combinação com um solvente polar aprótico. Solventes apróticos e solventes polares apróticos são bem conhecidos na técnica, e a invenção provê composições compreendendo qualquer solvente aprótico ou polar aprótico veterinariamente aceitável que forneça 20 solubilidade suficiente para que o composto de formamidina possa ser utilizado. Solventes polares apróticos particularmente preferidos incluem ésteres de ácido carboxílico, cetonas e éteres de arila.

Em outras modalidades, as composições estáveis de formamidina da invenção compreendem uma quantidade veterinariamente eficaz de um ou mais compostos de formamidina e solvente com uma constante dielétrica de 5 aproximadamente 2 a aproximadamente 30. Em algumas modalidades preferidas, as composições estáveis de formamidina da invenção compreendem solventes apróticos que têm uma constante dielétrica de aproximadamente 2 a aproximadamente 30. Ainda em modalidades mais preferidas, 10 as composições estáveis de formamidina compreendem solventes polares apróticos que têm uma constante dielétrica de aproximadamente 2 a aproximadamente 30.

Em outras modalidades da invenção, o veículo 15 compreende um solvente com uma constante dielétrica de aproximadamente 2 a aproximadamente 40, 2 a aproximadamente 20, 5 a aproximadamente 30, ou 10 a aproximadamente 30. Preferivelmente, o solvente com constantes dielétricas de aproximadamente 2 a aproximadamente 40 é um solvente aprótico ou um solvente polar aprótico.

20 Em outras modalidades, o veículo compreende um ou mais solventes com uma constante dielétrica de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 ou aproximadamente 3 a aproximadamente 10. Ainda em outra modalidade, a constante dielétrica de um ou mais solventes é

aproximadamente 3,5 a aproximadamente 10. Em outra modalidade, a constante dielétrica de um ou mais solventes é aproximadamente 4 a aproximadamente 6,5.

Em outras modalidades da invenção, o veículo 5 comprehende um ou mais solventes apróticos com constantes dielétricas de aproximadamente 2 a aproximadamente 40, 2 a aproximadamente 20, 5 a aproximadamente 30, ou 10 a aproximadamente 30.

Em outras modalidades, o veículo comprehende um ou 10 mais solventes apróticos com constantes dielétricas de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 ou aproximadamente 3 a aproximadamente 10. Ainda em outra modalidade, a constante dielétrica de um ou mais solventes apróticos é aproximadamente 3,5 a aproximadamente 10. Em outra 15 modalidade, a constante dielétrica de um ou mais solventes apróticos é aproximadamente 4 a aproximadamente 6,5.

Em outras modalidades da invenção, o veículo comprehende um ou mais solventes polares apróticos com constantes dielétricas de aproximadamente 2 a 20 aproximadamente 40, 2 a aproximadamente 20, 5 a aproximadamente 30, ou 10 a aproximadamente 30.

Em outras modalidades, o veículo comprehende um ou mais solventes polares apróticos com constantes dielétricas de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 ou

aproximadamente 3 a aproximadamente 10. Ainda em outra modalidade, a constante dielétrica de um ou mais solventes polares apróticos é aproximadamente 3,5 a aproximadamente 10. Em outra modalidade, a constante dielétrica de um ou 5 mais solventes polares apróticos é aproximadamente 4 a aproximadamente 6,5.

Em uma modalidade, o veículo comprehende um único solvente com uma constante dielétrica de aproximadamente 2 a aproximadamente 30. Ainda em outra modalidade, o veículo 10 comprehende uma mistura de dois ou mais solventes com uma constante dielétrica de aproximadamente 2 a aproximadamente 30, que pode ser preferivelmente aprótico ou polar aprótico.

Ainda em outra modalidade, o veículo comprehende um 15 solvente com uma constante dielétrica de aproximadamente 2 a aproximadamente 30 em combinação com um ou mais solventes que não possuem uma constante dielétrica de aproximadamente 2 a aproximadamente 30.

Em outras modalidades, o solvente nas composições 20 estáveis de formamidina conterá menos do que cerca de 0,5% ou menos do que cerca de 0,3% (p/p) de água. Em outras modalidades, o solvente conterá tipicamente menos do que 0,2% (p/p) de água. Preferivelmente, o solvente conterá menos do que cerca de 0,1%, ou menos do que cerca de 0,05%

ou menos do que cerca de 0,025% (p/p) de água. Em outras modalidades, o solvente conterá de aproximadamente 0,0001% (p/p) a aproximadamente 0,5% (p/p) de água. Mais tipicamente, o solvente conterá cerca de 0,0001% a cerca de 5 0,3%, cerca de 0,001% a cerca de 0,3%, cerca de 0,001% a cerca de 0,1% ou cerca de 0,001% a cerca de 0,05% (p/p) de água. Preferivelmente, o solvente conterá cerca de 0,001% a cerca de 0,025% (p/p) de água. Como discutido acima, foi demonstrado que amitraz é instável em soluções aquosas em 10 certas faixas de pH ou soluções contendo quantidades significativas de água em certas faixas de pH.

Além disso, verificou-se que compostos de formamidina, e amitraz em particular, podem não ter estabilidade de longo prazo suficiente em certos sistemas 15 de solvente. Por exemplo, em certos sistemas de solvente, o amitraz pode não fornecer uma vida útil suficiente para uso como um produto farmacêutico veterinário comercial. Portanto, as composições de formamidinas em certos veículos que apresentam estabilidade aumentada são altamente 20 desejáveis.

Em uma modalidade, a invenção provê uma composição que compreende uma formamidina, incluindo amitraz, em combinação com um veículo apropriado que é estável por até cerca de 2 meses a cerca de 50°C. Será apreciado por

aqueles versados na técnica que uma composição estável compreendendo uma formamidina, como descrito aqui, mostrará menos do que cerca de 5% de degradação do composto de formamidina nas condições indicadas (temperatura e umidade relativa) em relação à medição inicial de pureza ou concentração, conforme testado por um método de indicação de estabilidade apropriado para um dado período de tempo. Preferivelmente, a estabilidade de uma formulação é avaliada por HPLC através da medição de alteração em concentração do ativo na formulação com o passar do tempo contra um padrão de referência.

Em outra modalidade, a invenção provê uma composição que compreende uma formamidina, incluindo amitraz, que é estável por pelo menos cerca de 3 meses a cerca de 50°C.

Ainda em outras modalidades, a invenção provê uma composição que compreende uma formamidina, incluindo amitraz, que é estável por pelo menos cerca de 4 meses, pelo menos cerca de 5 meses ou pelo menos cerca de 6 meses a cerca de 50°C.

Em outra modalidade, a invenção provê uma composição que compreende um composto de formamidina, incluindo amitraz, que é estável por pelo menos 3 meses a cerca de 40°C e cerca de 75% de umidade relativa (UR). Ainda em outra modalidade, a composição compreendendo um composto de

formamidina será estável por pelo menos 6 meses a cerca de 40°C e 75% UR. Ainda em outra modalidade, a composição compreendendo uma formamidina será estável por pelo menos 9 meses a cerca de 40°C e 75% UR.

5 Em outra modalidade, a invenção provê uma composição que compreende uma formamidina, incluindo amitraz, que é estável por pelo menos cerca de 12 meses a cerca de 25°C e cerca de 60% de UR. Em outras modalidades, a invenção provê uma composição que compreende uma formamidina, incluindo 10 amitraz, que é estável por pelo menos cerca de 18 meses, cerca de 24 meses ou cerca de 36 meses a cerca de 25°C e cerca de 60% UR.

Em algumas modalidades, a invenção provê composições estáveis que compreendem uma formamidina em combinação com 15 uma ou mais de amidas, incluindo dimetilformamida, dimetil acetamida, N-metilpirrolidona e similares; um ou mais sulfóxidos, incluindo dimetilsulfóxido e similares; e combinações dos mesmos.

Em uma modalidade, o solvente inclui éteres de arila, 20 incluindo compostos de alcóxibenzeno; ésteres de ácido carboxílico, incluindo ácidos carboxílicos alifáticos e aromáticos, tal como ésteres de ácido benzóico, e compostos com múltiplos grupos carboxilato; cetonas alifáticas,

cetonas alifáticas saturadas, cetonas cíclicas ou misturas dos mesmos.

Em outra modalidade, o solvente inclui ésteres de ácido carboxílico C₁-C₁₀, ésteres de ácido fenil carboxílico, ésteres benzílicos de ácido carboxílico, ésteres alquílicos C₁-C₄ de ácido benzóico, cetonas alifáticas saturadas C₁-C₆ e misturas dos mesmos.

Exemplos de ésteres de ácido carboxílico incluem, mas não estão limitados, a ésteres alquílicos C₁-C₂₀ de ácidos alcanoicos. Em uma modalidade, o solvente inclui ésteres alquílicos C₁-C₂₀ de ácidos alcanoicos C₁-C₁₂. Em outras modalidades, o solvente inclui ésteres alquílicos C₁-C₁₂ de ácidos alcanoicos C₁-C₁₂, ésteres alquílicos C₁-C₁₂ de ácidos alcanoicos C₁-C₁₀, ésteres alquílicos C₁-C₁₂ de ácidos alcanoicos C₁-C₈, ésteres alquílicos C₁-C₁₂ de ácidos alcanoicos C₁-C₆ ou ésteres alquílicos C₁-C₁₂ de ácidos alcanoicos C₁-C₄. Em várias modalidades, o solvente inclui ésteres alquílicos C₁-C₁₂ de ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido butanóico, ácido pentanóico, ácido isobutanóico, ácido hexanóico, ácido heptanóico, ácido octanóico, ácido nonanóico, ácido decanóico e similares.

São também englobados pela invenção ésteres fenílicos e benzílicos de ácidos carboxílicos de alquila. Outros ésteres de ácido carboxílico incluem ésteres alquílicos C₁-

C_{20} de ácidos di-carboxílico e tri-carboxílico incluindo, mas não limitado a, ácido malônico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido cítrico e similares.

Ésteres de ácido carboxílico aromático são também contemplados, incluindo ésteres alquílicos C_1-C_{20} de ácidos carboxílicos aromáticos, bem como ésteres benzílicos de ácidos carboxílicos aromáticos. Exemplos não limitadores de ácidos carboxílicos aromáticos incluem, mas não estão limitados, a ácido benzóico, ácido fenil acético, ácido salicílico, ácido mandélico, ácido ftálico, ácido cinâmico e similares.

Cetonas alifáticas que podem ser utilizadas como solventes para formulações veterinárias são bem conhecidas na técnica e incluem, porém não são limitadas a, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, metil isopropil cetona, 2-butanona, 2-pantanona, 3-pantanona, 2-hexanona, 3-hexanona, e similares.

Éteres de arila que podem ser utilizados incluem, porém não são limitados a, éteres de aril-alquila C_1-C_{12} , como anisol e derivados de anisol, etil fenil éter (fenetol), propil fenil éter, butil fenil éter e similares.

Ainda em outra modalidade do terceiro aspecto da invenção, o solvente das composições estáveis de formamidina inclui alcóxibenzeno C_1-C_4 , ésteres de ácido

carboxílico C_1-C_{10} , ésteres de ácido fenil carboxílico, ésteres benzílicos de ácido carboxílico, cetonas alifáticas saturadas C_1-C_6 , ésteres C_1-C_4 de ácido benzólico ou misturas dos mesmos.

5 Em outras modalidades, o solvente inclui metóxi benzeno (4,33), acetato de butila (5,0), acetato de benzila (5,0), metil isobutil cetona (13,1), benzoato de etila (6,02), benzoato de benzila (4,8), acetato de octila ou misturas dos mesmos. (constantes dielétricas em parênteses)

10 Em uma modalidade, o solvente é uma mistura de acetato de butila e anisol ou uma mistura de acetato de butila e metil isobutil cetona.

 Em outra modalidade da invenção, o solvente é acetato de octila. Em outra modalidade, o veículo compreende uma mistura de acetato de octila com outro solvente aprótico ou com um solvente tendo uma constante dielétrica de cerca de 2 a cerca de 30. Em uma modalidade preferida, o solvente será um solvente polar aprótico com uma constante dielétrica de cerca de 2 a cerca de 30. Ainda em outra modalidade, o veículo compreende uma mistura de acetato de octila com um ou mais de acetato de butila, metil isobutil cetona ou anisol.

 Em uma modalidade da invenção, a % [peso/volume] de solubilidade de amitraz em temperatura ambiente no solvente

é de cerca de 20% a cerca de 50%. Em outra modalidade, a % [peso/volume] de solubilidade de amitraz em temperatura ambiente é de cerca de 24% a cerca de 46%. Ainda em outras modalidades, a % [peso/volume] de solubilidade de amitraz em 5 temperatura ambiente no solvente é de cerca de 10% a cerca de 60%, cerca de 20% a cerca de 60% ou cerca de 10% a cerca de 50%.

Um quarto aspecto da invenção provê uma composição de formamidina (por exemplo, amitraz) com dissipação melhorada 10 de odor após aplicação ou administração, que compreende uma quantidade veterinariamente eficaz de formamidina e um ou pelo menos dois solventes apróticos, preferivelmente pelo menos dois solventes polares apróticos, ou pelo menos dois solventes, cada com uma constante dielétrica de cerca de 2 15 a cerca de 30, incluindo os solventes descritos acima. Como utilizado aqui, dissipação melhorada de odor se refere à dissipação mais rápida do odor inicial apresentado pela formulação em um período de tempo em comparação com o tempo exigido para dissipação de odor por formulações do estado 20 da técnica. Por exemplo, em uma modalidade do quinto aspecto da invenção, a dissipação de odor ocorre em cerca de 5 a cerca de 25 minutos. Em outra modalidade, a dissipação de odor ocorre em cerca de 10 a cerca de 15 minutos. Ainda em outra modalidade, a dissipação de odor

ocorre em cerca de 5 minutos a cerca de 15 minutos, em cerca de 10 minutos a cerca de 25 minutos ou em 15 minutos a cerca de 25 minutos. Em comparação, formulações de formamidina do estado da técnica apresentam um odor que não 5 dissipia dentro de 25 minutos.

Em outras modalidades, a composição de formamidina com propriedades melhoradas de dissipação de odor compreende um ou mais solventes com constantes dielétricas de cerca de 2 a cerca de 20, cerca de 5 a cerca de 30, ou 10 cerca de 10 a cerca de 30. Mais tipicamente, a constante dielétrica de um ou mais solventes será entre cerca de 2 a cerca de 15 ou cerca de 2 a cerca de 10.

Em outras modalidades, a composição de formamidina com propriedades de dissipação de odor compreende um ou 15 mais solventes apróticos, preferivelmente um ou mais solventes polares apróticos, com constantes dielétricas de cerca de 2 a cerca de 20, cerca de 5 a cerca de 30, ou cerca de 10 a cerca de 30. Mais tipicamente, a constante dielétrica de um ou mais solventes polares apróticos será 20 entre cerca de 2 a cerca de 15 ou cerca de 2 a cerca de 10.

Em uma modalidade, um ou pelo menos dois solventes que melhoram a dissipação de odor das composições de formamidina incluem, mas não se limitam a, um alcóxibenzeno, ésteres de ácido carboxílico, cetonas

alifáticas, cetonas alifáticas saturadas, ésteres de ácido benzóico ou misturas dos mesmos.

Em outra modalidade, um ou mais solventes que melhoram a dissipação de odor das composições de 5 formamidina incluem, porém não são limitados a, éteres de arila, incluindo compostos de alcóxibenzeno, ésteres de ácido carboxílico, incluindo ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos e aromáticos, como ésteres de ácido benzóico, e compostos com múltiplos grupos carboxilato; cetonas 10 alifáticas, cetonas cíclicas ou misturas dos mesmos.

Em uma modalidade, um ou pelo menos dois solventes que melhoram a dissipação de odor das composições de formamidina incluem alcóxi benzeno C₁-C₄, ésteres de ácido carboxílico C₁-C₁₀, ésteres de ácido fenil carboxílico, 15 ésteres benzílicos de ácido carboxílico, ésteres fenílicos de ácido carboxílico, ésteres de ácido carboxílico de benzila, cetonas alifáticas saturadas C₁-C₆, ésteres de ácido benzóico C₁-C₄ e misturas dos mesmos.

Em uma modalidade adicional da invenção, as 20 composições de formamidina com dissipação melhorada de odor compreendem um ou pelo menos dois solventes apróticos, cada um com uma constante dielétrica de cerca de 2 a cerca de 15, incluindo, mas não limitado a, metóxibenzeno (4,33), acetato de butila (5,0), acetato de benzila (5,0), metil

isobutil cetona (13,1), benzoato de etila (6,02), benzoato de benzila (4,8), acetato de octila e misturas dos mesmos. (constantes dielétricas em parênteses).

Ainda em outras modalidades, a constante dielétrica 5 de um ou mais solventes é cerca de 3 a cerca de 10, cerca de 3,5 a cerca de 10, ou cerca de 4 a cerca de 6,5.

Em uma modalidade preferida, o solvente é acetato de octila.

Em outra modalidade preferida, pelo menos dois 10 solventes nas composições de formamidina com dissipação melhorada de odor são uma mistura de acetato de butila e anisol ou uma mistura de acetato de butila e metil isobutil cetona.

Um quinto aspecto da invenção provê uma composição 15 para o tratamento e/ou prevenção de uma infestação parasitária em um animal, compreendendo pelo menos um (isto é, um ou mais) composto(s) 1-arylpirazol e pelo menos um composto(s) de formamidina em combinação com um ou mais veículos farmacêutica ou veterinariamente aceitáveis e, 20 opcionalmente, um inibidor de cristalização, em que o(s) composto(s) 1-arylpirazol e o(s) composto(s) de formamidina podem estar juntos no mesmo veículo ou cada composto ativo pode estar em um veículo separado.

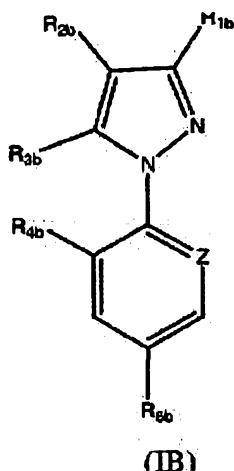
Em uma modalidade, um ou mais compostos 1-arylpirazol estão em um primeiro veículo e o(s) composto(s) formamidina estão em um segundo veículo, em que os compostos e o primeiro e segundo veículos estão 5 compartmentalizados separadamente entre si e sem comunicação fluida antes da administração.

Em outra modalidade do quinto aspecto da invenção, um ou mais compostos 1-arylpirazol e o(s) composto(s) formamidina estão num veículo comum.

10 Será reconhecido por aqueles versados na técnica que o primeiro veículo e o segundo veículo podem ser iguais ou diferentes. Por exemplo, o primeiro e segundo veículos podem compreender o mesmo solvente ou podem incluir solventes ou combinações de solventes diferentes.

15 Em uma modalidade do quinto aspecto da invenção, a composição compreende

(a) pelo menos um composto 1-arylpirazol de fórmula (IB) :



em que:

R_{1b} é alquila, CN ou halogênio;

5 R_{2b} é $S(O)_nR_{14b}$ ou 4,5-dicianoimidazol-2-ila ou haloalquila;

R_{14a} é alquila ou haloalquila;

R_{3b} é um hidrogênio, halogênio, $-NR_{7b}R_{8b}$, $-S(O)_mR_{9b}$, $-C(O)R_{9b}$, $-C(O)OR_{9b}$, alquila, haloalquila, $-OR_{10b}$ ou um $-N=C$ 10 $(R_{11b})(R_{12b})$;

R_{6b} é um halogênio, haloalquila, haloalcóxi, grupo $S(O)_qCF_3$ ou SF_5 ;

R_{7b} e R_{8b} representam independentemente um hidrogênio, alquila, haloalquila, $-C(O)alquila$, $-S(O)_rCF_3$, acila ou 15 alcóxicarbonila, ou

R_{7b} e R_{8b} podem formar juntos um radical alquíleno divalente que é opcionalmente interrompido por um ou dois heteroátomos divalentes;

R_{9b} é uma alquila ou haloalquila;

20 R_{10b} é hidrogênio, alquila ou haloalquila;

R_{11b} é hidrogênio ou radical alquila;

R_{12b} é um grupo arila opcionalmente substituído ou grupo heteroarila opcionalmente substituído;

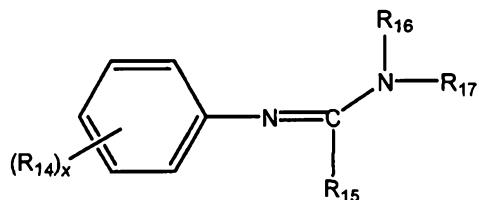
R_{4b} e R_{13b} representam, independentemente um do outro,

hidrogênio, halogênio CN ou NO₂;

m, n, q e r representam, independentemente um do outro, um número inteiro igual a 0, 1 ou 2;

5 Z representa um átomo de nitrogênio trivalente ou um radical C-R_{13b}, as três outras valências do átomo de carbono formando parte do anel aromático; e

(b) pelo menos um composto de formamidina compreende pelo menos um composto da fórmula (II):



(II)

10 em que:

X é um número inteiro de 0-5;

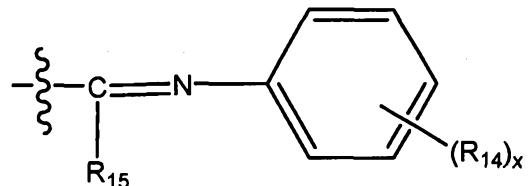
R₁₄ é alquila, halogênio ou -OC(=O)NR_aR_b;

em que R_a e R_b são independentemente hidrogênio ou alquila;

15 R₁₅ é hidrogênio ou alquila;

R₁₆ é hidrogênio ou alquila;

R₁₇ é hidrogênio, alquila ou



(c) um ou mais veículos veterinariamente aceitáveis;

e

(d) opcionalmente, pelo menos um inibidor de cristalização.

5 Em outra modalidade do quinto aspecto da invenção, o 1-arylpirazol é um composto de fórmula (IB), em que

R_{1b} é metil, CN ou halogênio;

R_{14b} é alquila C_1-C_6 ou haloalquila C_1-C_6 ;

R_{3b} é um hidrogênio, halogênio, $-NR_{7b}R_{8b}$, $-S(O)_mR_{9b}$, $-10C(O)R_{9b}$, $-C(O)OR_{9b}$, alquila C_1-C_6 , haloalquila C_1-C_6 , $-OR_{10b}$ ou $-N=C(R_{11b})(R_{12b})$;

R_{7b} e R_{8b} representam independentemente um hidrogênio, alquila C_1-C_6 , haloalquila C_1-C_6 , $-C(O)C_1-C_6$ -alquila, $-S(O)_rCF_3$, acila C_1-C_6 ou radical alcóxicarbonila C_1-C_6 ; ou 15 R_{7b} e R_{8b} podem formar juntos um radical alquíleno divalente que pode ser interrompido por um ou dois heteroátomos divalentes selecionados do grupo que consiste em oxigênio ou enxofre;

R_{9b} é um radical alquila C_1-C_6 ou haloalquila C_1-C_6 ;

R_{10b} é um radical alquila C_1-C_6 ou haloalquila C_1-C_6 ou 20 um átomo de hidrogênio;

R_{11b} é um radical alquila C_1-C_6 ou um átomo de hidrogênio;

R_{12b} é um grupo fenila opcionalmente substituído ou

heteroarila opcionalmente substituído, em que os substituintes são selecionados do grupo que consiste em halogênio, -OH, -O-C₁-C₆-alquila, -S-C₁-C₆-alquila, ciano e C₁-C₆-alquila;

5 R_{6b} é um grupo halogênio, haloalquila C₁-C₆, haloalcóxi C₁-C₆, S(O)_qCF₃ ou SF₅; e Z é um radical C-R_{13b}.

Em outra modalidade do quinto aspecto da invenção, o 1-arylpirazol é um composto de fórmula (IB), em que

10 R_{1b} é metil, CN ou halogênio;

R_{2b} é S(O)_nR_{14b};

R_{14b} é alquila C₁-C₆ ou haloalquila C₁-C₆;

R_{3b} é -NR_{7b}R_{8b},

15 R_{7b} e R_{8b} representam independentemente um hidrogênio, alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, -C(O)C₁-C₆-alquil, -S(O)_rCF₃, acila C₁-C₆ ou radical alcóxicarbonil C₁-C₆;

R_{6b} é um halogênio, haloalquila C₁-C₆, ou haloalcóxi C₁-C₆;

20 m, n, q e r representam, independentemente um do outro, um número inteiro igual a 0 ou 1; e

Z é um radical C-R_{13b}.

Ainda em outra modalidade do quinto aspecto da invenção, o 1-arylpirazol é um composto de formula (IB) em que

R_{1b} é CN;

R_{2b} é S(O)_nR_{14b};

R_{14b} é CF₃;

R_{3b} é NR_{7b}R_{8b};

5 R_{7b} e R_{8b} são hidrogênio;

R_{4b} e R_{13b} são individualmente Cl;

R_{6b} é CF₃.

(esse composto também é conhecido como fipronil ou 1-

[2,6-dicloro-4-trifluormetilfenil]-3-ciano-4-trifluorometil

10 sulfinil-5-amino pirazol).

Em outra modalidade do quinto aspecto da invenção, a formulação compreende pelo menos um composto de formamidina e pelo menos um 1-arylpirazol de fórmula (I) como descrito acima, um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis e, 15 opcionalmente, um ou mais inibidores de cristalização.

Em outra modalidade do quinto aspecto da invenção, a formulação compreende pelo menos um composto de formamidina de fórmula (II) descrita acima e pelo menos um composto de 1-arylpirazol de fórmula (I) descrita acima, um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis e, opcionalmente, um 20 ou mais inibidores de cristalização.

Em outra modalidade do quinto aspecto da invenção, a formulação compreende pelo menos um 1-arylpirazol de fórmula (I) em que R₁ é ciano, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -

$C(O)NR_9R_{10}$, $-C(=NOH)NH_2$, $-C(=NNH_2)$, ou $-C(S)NH_2$.

Em outra modalidade da formulação, o 1-aryl pirazol de fórmula (I) é fornecido em que R_3 é alquila ou haloalquila.

Em uma modalidade do quinto aspecto da invenção, a 5 formulação compreende um 1-arylpirazol de fórmula (I) em que:

R_1 é ciano, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-C(=NOH)NH_2$, $-C(=NNH_2)$, ou $-C(S)NH_2$; e

R_2 é $-SCN$, 4-5-dicianoimidazol-2-il, ou $-S(O)_mR_{11}$.

10 Em outra modalidade da formulação, o 1-arylpirazol de fórmula (I) é fornecido em que:

R_1 é ciano, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-C(=NOH)NH_2$, $-C(=NNH_2)$, ou $-C(S)NH_2$;

R_2 é $-SCN$, 4-5-dicianoimidazol-2-il, ou $-S(O)_mR_{11}$; e

15 R_3 é alquil ou haloalquil.

Ainda em outra modalidade do quinto aspecto da invenção, o 1-arylpirazol de fórmula (I) é fornecido em que:

R_1 é ciano;

20 R_2 é $-SCN$, 4-5-dicianoimidazol-2-il, ou $-S(O)_mR_{11}$;

R_3 é alquil ou haloalquil;

R_4 , R_5 e R_7 são independentemente hidrogênio, ou halogênio; e

Z é $C-R_{13}$.

Em outra modalidade do quinto aspecto da invenção, a formulação compreende pelo menos um 1-arylpirazol de fórmula (I), em que:

R₁ é ciano;

5 R₂ é -SCN, 4-5-dicianoimidazol-2-il, ou -S(O)_mR₁₁;

R₃ é alquila C₁-C₄ ou haloalquila C₁-C₄;

R₆ é halogênio, haloalquil ou SF₅; e

Z é C-R₁₃.

Em uma modalidade do quinto aspecto da invenção, a
10 formulação compreende pelo menos um 1-arylpirazol de fórmula (I) em que:

R₁ é ciano;

R₂ é -S(O)_mR₁₁;

R₃ é alquila C₁-C₄, haloalquila C₁-C₄, ou NR₉R₁₀;

15 R₄, R₅ e R₇ são independentemente hidrogênio, ou halogênio;

R₆ é halogênio, alquila C₁-C₄, haloalquila C₁-C₄, ou SF₅;

Z é C-R₁₃; e

20 R₁₃ é halogênio ou haloalquila C₁-C₄.

Em outra modalidade do quinto aspecto da invenção, a formulação compreende pelo menos um 1-arylpirazol de fórmula (I) em que:

R₁ é ciano;

R₂ é $-S(O)_mR_{11}$;
 R₃ é metil, etil, propil, ou haloalquil C₁-C₄;
 R₄ é halogênio;
 R₅ e R₇ são hidrogênio;
 5 R₆ é haloalquil C₁-C₄;
 Z é C-R₁₃;
 R₁₁ é $-CF_3$, $-CClF_2$, ou CFC₁₂; e
 R₁₃ é halogênio.
 Ainda em outra modalidade do quinto aspecto da
 10 invenção, a formulação compreende pelo menos um 1-aryl
 pirazol de formula (I) em que:
 R₁ é ciano;
 R₂ é $-S(O)_mR_{11}$;
 R₃ é metil ou etil;
 15 R₄ é cloro ou flúor;
 R₅ e R₇ são hidrogênio;
 R₆ é $-CF_3$;
 Z é C-R₁₃;
 R₁₁ é CFC₁₂; e
 20 R₁₃ é cloro ou flúor.

Em outra modalidade do quinto aspecto da invenção, a
 formulação compreendendo pelo menos um 1-arylpirazol e pelo
 menos um composto de formamidina compreende pelo menos 1-
 arilpirazol de fórmula (IA) como descrito acima, ou um sal

do mesmo, um veículo farmaceutica ou veterinariamente aceitável e, opcionalmente, pelo menos um inibidor de cristalização.

Em outra modalidade do quinto aspecto da invenção, a 5 formulação comprehende pelo menos uma formamidina de fórmula (II) descrita acima e pelo menos um composto 1-arylpirazol de fórmula (IA) descrita acima, ou sais dos mesmos, um veículo farmaceutica ou veterinariamente aceitável e, opcionalmente, pelo menos um inibidor de cristalização.

10 Em outra modalidade do quinto aspecto da invenção, a formulação comprehende pelo menos um composto 1-aryl-5-alquil pirazol de fórmula (IA), em que:

R_{2a} é -S(O)_mR_{11a};

R_{3a} é metil ou etil;

15 R_{4a} é halogênio;

R_{6a} é haloalquila C₁-C₄;

R_{13a} é halogênio;

R_{11a} é -CF₃, -CClF₂, ou -CFCl₂; e

m é 0, 1 ou 2.

20 Em outra modalidade do quinto aspecto da invenção, a formulação comprehende pelo menos um composto 1-aryl-5-alquil pirazol de formula (IA), em que:

R_{2a} é -S(O)_mR_{11a};

R_{3a} é metil ou etil;

R_{4a} é halogênio;
 R_{6a} é haloalquila C₁-C₄;
 R_{13a} é halogênio;
 R_{11a} é -CF₃, -CClF₂, ou -CFCl₂; e
 5 m é 0, 1 ou 2.

Ainda em outra modalidade do quinto aspecto da invenção, o(s) composto(s) de fórmula (IA) é(são) um composto em que:

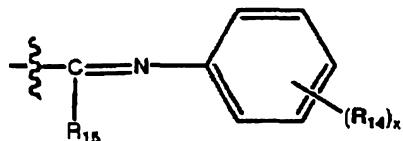
R_{2a} é -S(O)_mR_{11a};
 10 R_{3a} é metil;
 R_{4a} é -Cl;
 R_{6a} é -CF₃;
 R_{13a} é -F;
 R_{11a} é -CFCl₂; e
 15 m é 0, 1 ou 2.

Ainda em outra modalidade do quinto aspecto da invenção, o(s) composto(s) de formamidina na formulação é(são) um composto de formula (II), em que:

x é um número inteiro de 1 to 3;
 20 R₁₄ é alquila C₁-C₄, flúor, cloro ou bromo ou -
 OC(=O)NR_aR_b,
 em que R_a e R_b são independentemente hidrogênio ou alquila C₁-C₄;
 R₁₅ é hidrogênio ou alquila C₁-C₄;

R₁₆ é hidrogênio ou alquila C₁-C₄;

R₁₇ é hidrogênio, alquila C₁-C₄ ou



Em outra modalidade, o composto de formamidina é um

5 composto de formula (II), em que

x é um número inteiro de 1 a 2;

R₁₄ é metil, cloro ou -OC(=O)NR_aR_b,

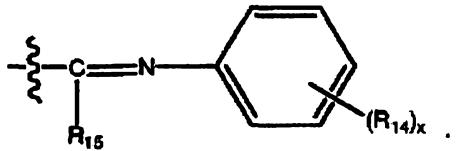
em que R_a é hidrogênio e R_b é metil;

R₁₅ é hidrogênio ou metil;

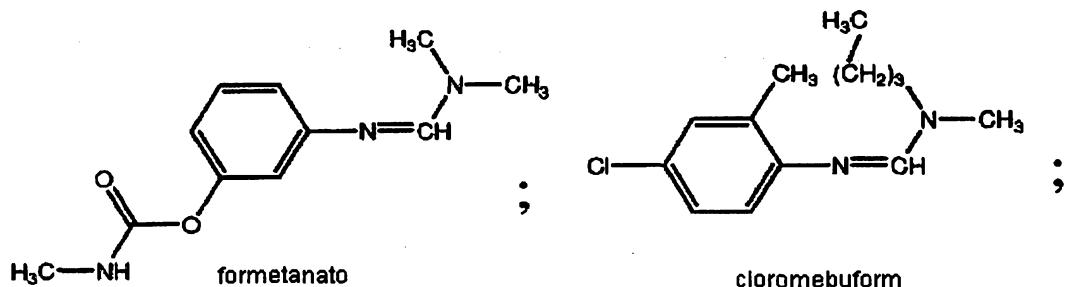
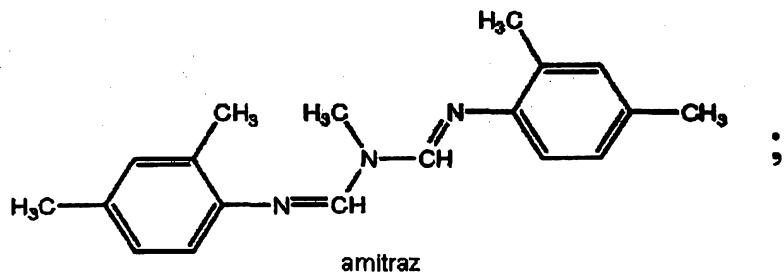
10 R₁₆ é hidrogênio ou metil;

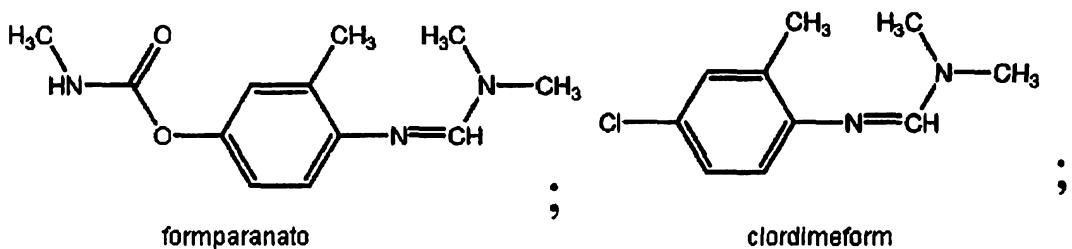
R₁₇ é hidrogênio, metil; ou

Em uma modalidade adicional



do quinto aspecto da invenção, o(s) composto(s) de formamidina é(são) selecionado(s) do grupo que consiste de:

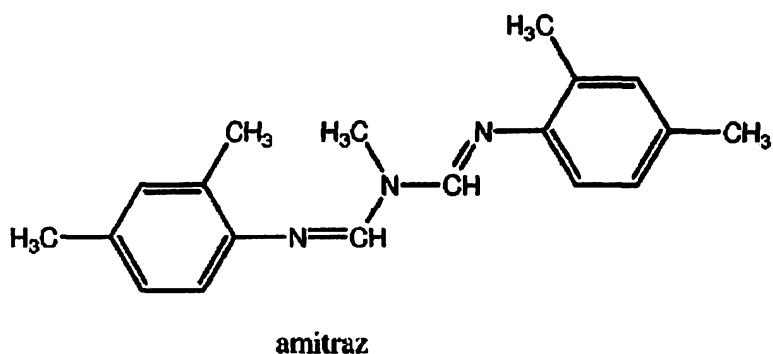




e misturas dos mesmos.

Em outra modalidade do quinto aspecto da invenção, o composto de formamidina é:

5



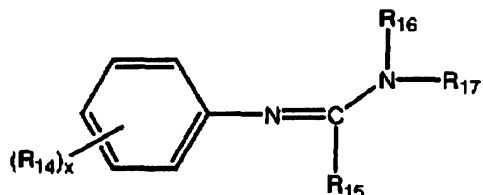
10 Em uma modalidade preferida do quinto aspecto da invenção, o 1-arylpirazol é fipronil e o composto de formamidina é amitraz.

Em outra modalidade preferida do quinto aspecto da invenção, o composto de 1-arylpirazol está em um sistema de veículo e o composto de formamidina está em um segundo sistema de veículo separado.

Um sexto aspecto da invenção fornece composição para o tratamento e prevenção de parasitas em um animal necessitando do mesmo que compreende:

20 (a) pelo menos um composto de formamidina de fórmula

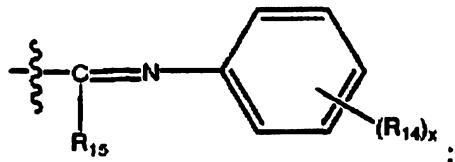
(III):



(III)

em que:

x é um número inteiro de 0-5;

5 R_{14} é alquil, halogênio ou $-OC(=O)NR_aR_b$,em que R_a e R_b são independentemente hidrogênio ou alquila;10 R_{15} é hidrogênio ou alquil; R_{16} é hidrogênio ou alquil;15 R_{17} é hidrogênio, alquil ou

e

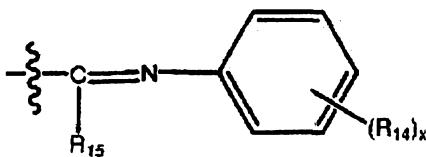
(b) um veículo veterinariamente aceitável.

Em uma modalidade do sexto aspecto da invenção, a(s) 15 formamidina(s) de fórmula (II) é(são) fornecida(s) em que:

 R_{14} é alquil C_1-C_4 ou halogênio; R_{15} é hidrogênio ou alquil C_1-C_4 ; e R_{16} é hidrogênio ou alquil C_1-C_4 .

Em outra modalidade do sexto aspecto da invenção, 20 formamidina(s) de fórmula (II) é/são fornecida(s) em que

R₁₇ é



Ainda em outra modalidade, a formulação compreende
5 composto(s) de formamidina em que:

x é um número inteiro de 1, 2 ou 3;

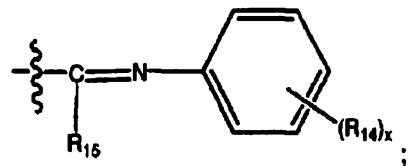
R₁₄ é alquil C₁-C₄, halogênio ou -OC(=O)NR_aR_b,

em que R_a e R_b são independentemente hidrogênio
ou alquil C₁-C₄;

10 R₁₅ é hidrogênio ou alquil C₁-C₄;

R₁₆ é hidrogênio ou alquil C₁-C₄;

R₁₇ é hidrogênio, alquil C₁-C₄ ou



15 Em outra modalidade do sexto aspecto da invenção, a
composição tem dissipação de odor melhorada após aplicação
ou administração.

Ainda em outra modalidade do sexto aspecto da
invenção, a composição tem estabilidade aumentada em
20 comparação com composições compreendendo formamidinas do
estado da técnica.

Em outra modalidade do sexto aspecto da invenção, a
composição compreende um ou pelo menos dois solventes

apróticos, cada um com uma constante dielétrica de cerca de 2 a cerca de 30.

Em uma modalidade preferida, a composição compreende acetato de octila.

5 Em outra modalidade preferida do sexto aspecto da invenção, a composição compreende pelo menos dois solventes em uma mistura de acetato de butila e anisol ou uma mistura de acetato de butila e metal isobutil cetona.

10 Em outra modalidade preferida do sexto aspecto da invenção, o composto de formamidina é amitraz.

Métodos de Tratamento

Em um sétimo aspecto da invenção, um método para prevenir ou tratar uma infecção/infestação de parasita em um animal é fornecido, compreendendo administração de uma 15 composição que compreende uma quantidade eficaz de pelo menos um composto 1-arylpirazol de fórmula (I), (IA) ou (IB) juntamente com um veículo farmacêutica ou veterinariamente aceitável e, opcionalmente, um inibidor de cristalização. As composições ou formulações da invenção 20 têm eficácia de longa duração contra pulgas e carapatos e são também capazes de erradicar rapidamente infestações de pulga e carapato.

Por "tratando" ou "tratar" ou "tratamento" se entende a aplicação ou administração de uma composição da invenção

a um animal que tenha uma infestação parasitária para a erradicação do parasita ou a redução do número dos parasitas que infestam o animal sendo submetido ao tratamento. Observa-se que as composições da invenção podem 5 ser utilizadas para evitar tal infestação parasitária.

Em uma modalidade, uma formulação que compreende um composto 1-arylpirazol de fórmula (IA) tem uma eficácia de aproximadamente 90% ou mais contra pulgas 30 dias após a aplicação. Em outra modalidade, uma formulação 10 compreendendo um composto 1-arylpirazol de fórmula (IA) tem uma eficácia de aproximadamente 99% ou mais contra pulgas 51 dias ou 58 dias após aplicação.

Ainda em outra modalidade, uma formulação 15 compreendendo um composto 1-arylpirazol de fórmula (IA) tem uma eficácia de aproximadamente 85% ou mais contra carrapatos 23 dias após aplicação. Ainda em outra modalidade, uma formulação compreendendo um composto 1-aryl pirazol de fórmula (IA) tem uma eficácia de aproximadamente 90% ou mais contra carrapatos 44 dias ou 58 dias após 20 aplicação. Ainda em outra modalidade, uma formulação compreendendo um composto 1-arylpirazol de fórmula (IA) tem uma eficácia de aproximadamente 99% ou mais contra carrapatos 58 dias após aplicação.

Em outra modalidade, uma formulação compreendendo um

1-arylpirazol de fórmula (IA) é capaz de erradicar uma infestação de pulgas (como testado nos exemplos do presente documento) mais rapidamente do que os compostos 1-arylpirazol do estado da técnica. Em uma modalidade, o composto 5 1-arylpirazol é capaz de erradicar uma infestação de pulgas em menos de 10 horas ou menos de 9 horas após aplicação. Em outra modalidade, uma formulação compreendendo um 1-arylpirazol de fórmula (IA) é capaz de erradicar uma infestação de carrapatos (como testado nos exemplos do presente 10 documento) em menos de 20 horas após aplicação.

Em uma modalidade, a invenção fornece um método para prevenir ou tratar uma infecção/infestação ectoparasitária em um animal. Em outra modalidade, a invenção fornece um método para prevenir ou tratar uma infecção/infestação 15 endoparasitária em um animal. Em certas modalidades para tratamento de uma infestação endoparasitária, as composições da invenção podem incluir um agente anti-helmíntico adicional.

Em uma modalidade do método, a composição 20 compreendendo o(s) composto(s) 1-arylpirazol e o veículo apresenta estabilidade aumentada e/ou eficácia aumentada.

Um oitavo aspecto da invenção fornece um método para tratamento ou prevenção de uma infestação por parasitas em um animal necessitando do mesmo, compreendendo

administração de uma quantidade eficaz de uma composição da invenção que compreende pelo menos um composto 1-arylpirazol, pelo menos um composto formamidina ou pelo menos um composto formamida, ou combinações dos mesmos e, 5 opcionalmente, pelo menos um inibidor de cristalização, em que o 1-arylpirazol é administrado em um primeiro veículo e o composto formamidina é administrado em um segundo veículo, e em que o primeiro veículo está isolado do segundo veículo e não se encontra em comunicação fluida com 10 o segundo veículo no dispositivo de administração.

Em uma modalidade do oitavo aspecto da invenção, o(s) composto(s) 1-arylpirazol é(são) um composto de fórmula (I), (IA) ou (IB). Em outra modalidade do oitavo aspecto da invenção, o composto formamidina é um composto formamidina 15 de fórmula (II).

Será reconhecido por aqueles versados na técnica que o método da invenção abrange a administração do(s) composto(s) 1-arylpirazol separadamente do composto formamidina, bem como administração do(s) composto(s) 1- 20 arylpirazol juntamente com o composto formamidina, embora os dois compostos possam estar em veículos separados. Por exemplo, o(s) composto(s) 1-arylpirazol pode(m) ser administrado(s) no mesmo local no animal que o(s) composto(s) formamidina ou o(s) composto(s) 1 -arylpirazol

pode(m) ser administrado(s) em um local diferente no animal. Além disso, o(s) composto(s) 1-arylpirazol pode(m) ser administrado(s) por um modo de administração (por exemplo, tópico, oral, parenteral, etc.) enquanto o(s) 5 composto(s) formamidina pode(m) ser administrado(s) por um modo de administração diferente. O método da invenção também abrange a administração do(s) composto(s) 1-arylpirazol simultaneamente com o(s) composto(s) formamidina ou sequencialmente com o(s) composto(s) formamidina (isto é, 10 em tempos diferentes).

Em uma modalidade, o primeiro veículo compreende um primeiro sistema solvente e o segundo veículo compreende um segundo sistema solvente que é diferente do primeiro sistema solvente.

15 Em uma modalidade do oitavo aspecto da invenção, o método compreende administração do(s) 1-arylpirazol(ois) separadamente do(s) composto(s) formamidina.

Em outra modalidade, o(s) 1-arylpirazol(ois) é(são) administrado(s) simultaneamente com o(s) composto(s) 20 formamidina.

Ainda em outra modalidade do oitavo aspecto da invenção, o(s) 1-arylpirazol(ois) é(são) administrado(s) separadamente e simultaneamente com o(s) composto(s) formamidina.

Em um nono aspecto da invenção, um método para prevenir ou tratar uma infestação por parasita em um animal é fornecido, compreendendo administração de uma quantidade eficaz de pelo menos um composto 1-arylpirazol e uma 5 quantidade eficaz de pelo menos um composto formamidina ou formamida ao animal necessitando do mesmo, em que os compostos são administrados através de um recipiente de múltiplas cavidades, em que uma primeira cavidade é utilizada para armazenar a quantidade veterinariamente 10 eficaz de um ou mais compostos formamidina, compostos formamida, ou misturas dos mesmos, em um primeiro veículo veterinariamente aceitável e administrar a composição ao animal a partir do mesmo; e em que uma segunda cavidade é utilizada para armazenar a quantidade veterinariamente 15 eficaz de um composto 1-arylpirazol em um segundo veículo veterinariamente aceitável e administrar a composição ao animal a partir do mesmo. O recipiente de múltiplas cavidades pode ter duas ou mais cavidades, que podem conter agentes ativos diferentes e veículos diferentes.

20 Alternativamente, os recipientes de múltiplas cavidades podem ser utilizados para incluir múltiplas doses do mesmo agente ativo para fácil administração. Em uma modalidade, o recipiente de múltiplas cavidades é um recipiente de cavidade dupla. Outras modalidades incluem recipientes de

múltiplas cavidades com três, quatro ou mais cavidades. Como discutido abaixo, os recipientes de múltiplas cavidades compreenderão orifícios de distribuição para administração das composições.

5 Em uma modalidade, o recipiente de múltiplas cavidades é um recipiente de cavidade dupla que compreende:

uma primeira cavidade definida por uma parede frontal e uma parede divisória; e

10 uma segunda cavidade definida por uma parede traseira e a parede divisória;

em que a primeira cavidade é utilizada para armazenar e administrar uma quantidade veterinariamente eficaz de pelo menos um composto formamidina, pelo menos um composto formamida, ou misturas dos mesmos; e em que a segunda 15 cavidade é utilizada para armazenar e administrar uma quantidade veterinariamente eficaz de pelo menos um composto 1-arylpirazol.

Em uma modalidade do nono aspecto da invenção, uma 20 quantidade eficaz dos compostos ativos da invenção é administrada através de um recipiente de cavidade dupla, compreendendo:

uma primeira cavidade definida por uma parede frontal e uma parede divisória;

uma segunda cavidade definida por uma parede traseira

e uma parede divisória;

em que uma quantidade veterinariamente eficaz de pelo menos um composto 1-arylpirazol é administrada através da primeira cavidade; e em que uma quantidade 5 veterinariamente eficaz de pelo menos um composto formamidina é administrada através da segunda cavidade.

Em outra modalidade do nono aspecto da invenção, um método é fornecido em que uma quantidade eficaz de fipronil é administrada através de uma primeira cavidade de um 10 recipiente de múltiplas cavidades e uma quantidade eficaz de um composto formamidina é administrada através de uma segunda cavidade de um recipiente de múltiplas cavidades.

Ainda em outra modalidade do nono aspecto da invenção, é fornecido um método em que uma quantidade eficaz de um 15 composto 1-arylpirazol de fórmula (I), (IA) ou (IB) é administrada através de uma primeira cavidade de um recipiente de cavidade dupla, e uma quantidade eficaz de uma formamidina de fórmula (II) é administrada através de uma segunda cavidade de um recipiente de cavidade dupla.

20 Ainda em outra modalidade do nono aspecto da invenção, um método é fornecido em que uma quantidade eficaz de fipronil é administrada ao animal através de uma primeira cavidade de um recipiente de cavidade dupla, e uma

quantidade eficaz de amitraz é administrada através de uma segunda cavidade de um recipiente de cavidade dupla.

Ainda em outra modalidade do nono aspecto da invenção, é fornecido um método em que uma quantidade eficaz de um 5 composto 1-arylpirazol de fórmula (IA) é administrado ao animal através de uma primeira cavidade de um recipiente de cavidade dupla, e uma quantidade eficaz de amitraz é administrada através de uma segunda cavidade de um recipiente de cavidade dupla.

10 Outros dispensadores de câmara dupla que podem ser incorporados na invenção incluem, mas não estão limitados, aos dispensadores mencionados nas patentes US 5,318,203; 5,353,961; 6,161,729; 6,230,935, 6,883,295 e Patente de Desenho US 404,972, cujas divulgações são pelo presente 15 incorporadas a título de referência na íntegra.

Em algumas modalidades, uma composição da invenção pode ser distribuída a partir de um recipiente com duas ou mais cavidades. Cada cavidade pode incluir um componente da composição. Por exemplo, um recipiente pode incluir duas 20 cavidades distintas, três cavidades distintas, ou mais. Cada cavidade pode incluir um ou mais componentes da composição, que podem estar nos mesmos veículos ou em veículos diferentes. Esse aspecto da invenção permite a administração de combinação de compostos ativos que podem

não ser compatíveis juntos no mesmo veículo, ou a administração de compostos que exigem veículos e/ou excipientes diferentes para fornecer estabilidade e/ou eficácia suficiente.

5 Como discutido acima, verificou-se que formulações compreendendo tanto um composto 1-arylpirazol como um composto formamidina presentes juntos em certos veículos podem não ter vidas úteis de armazenagem suficientes. Tal situação é problemática para produtos comerciais que podem 10 ser armazenados em condições ambientais por períodos prolongados de tempo (meses a anos). Portanto, as composições e métodos da invenção que proporcionam a administração de um composto 1-arylpirazol e um composto formamidina através de um recipiente de cavidade dupla são 15 particularmente úteis porque permitem a administração de composições altamente eficazes para o tratamento de infestações parasitárias e também fornecem uma vida útil de armazenagem prolongada.

 Como mostrado na Figura 1, algumas modalidades do recipiente de cavidade dupla podem incluir o recipiente 10 contendo cavidades duplas termoformadas, a cavidade superior 12 e a cavidade inferior 14. O recipiente 10 pode incluir a parede frontal 16, parede traseira 18, e parede divisória 20, que podem definir as cavidades do recipiente.

Por exemplo, como mostrado na Figura 1, a parede frontal, parede traseira e parede divisória definem um recipiente de cavidade dupla.

Em algumas modalidades, a parede divisória 20 pode ser 5 mais fina do que a parede frontal 16 ou parede traseira 18.

Por exemplo, a parede divisória 20 pode ter uma espessura em uma faixa de cerca de 5% a cerca de 80% da parede traseira ou parede frontal. Algumas modalidades podem incluir uma parede divisória com uma espessura em uma faixa 10 de cerca de 20% a cerca de 70% da parede traseira ou parede frontal. Tipicamente, a parede divisória terá uma espessura de cerca de 30% a cerca de 70% ou de cerca de 40% a cerca de 60% da parede frontal ou traseira. Em outra modalidade, a parede divisória tem uma espessura de cerca de 10% a 15 cerca de 40% da parede traseira ou parede frontal.

Alternativamente, algumas modalidades podem incluir uma parede divisória contendo uma espessura maior do que uma parede frontal, uma parede traseira e/ou ambas as paredes frontal e traseira.

20 A parede frontal e a parede traseira podem ser construídas de materiais que incluem, mas não estão limitados, a filmes, monocamadas rígidas, filmes rígidos laminados e/ou quaisquer materiais conhecidos na técnica. Por exemplo, materiais apropriados incluem, mas não estão

limitados, a tereftalato de polietileno (PET), tereftalato de polietileno amorfo (APET), tereftalato de polietileno glicol (PETG) ou tereftalato de polietileno cristalino (CPET), cloreto de polivinila (PVC), polipropileno (PP) 5 polietileno (PE), poliamida (PA), copolímeros de cicloolefina, tais como aqueles conhecidos pelo nome comercial COC®, poli acrilonitrila (PAN), como conhecido pelo nome comercial BAREX®, e fluoropolímero ou poli clorotrfuoretileno (PCTFE, tal como aquele conhecido sob 10 o nome comercial ACLAR®).

A parede divisória pode ser construída a partir de materiais incluindo, porém não limitados, a filmes de barreira, monocamadas flexíveis, filmes flexíveis laminados e/ou quaisquer materiais conhecidos na técnica. Por 15 exemplo, ela inclui poliéster (PET), polipropileno (PP), polietileno (PE), etil vinil álcool (EVOH), acetato de vinil etila (EVA), poliamida (PA), poli acrilonitrila (PAN), como conhecido sob o nome comercial BAREX®, fluoropolímero ou poli clorotrfuoretileno (PCTFE, tal como 20 aquele conhecido sob o nome comercial ACLAR®) e folha de alumínio. Preferivelmente, a folha de alumínio tem uma espessura menor do que 60 µm.

A patente US número 6,260,735 de Fuquen, e o Pedido Internacional Publicado WO 2001/087736, ambos incorporados

aqui a título de referência na sua totalidade, descrevem combinações de material de construção apropriado para o *sachet* de câmara dupla. Esses materiais são também apropriados para os recipientes de cavidade múltipla do 5 presente pedido. Em particular, essa publicação descreve aquelas combinações apropriadas de materiais de construção para a parede frontal e parede traseira, incluindo PET/folha de alumínio/poliacrilonitrila (BAREX®), PET/folha de alumínio/polietileno de baixa densidade (LDPE), 10 polipropileno bi-orientado (BOPP)/folha de alumínio/BAREX®, BOPP/folha de alumínio/LDPE e LDPE/polímero de álcool etíleno-vinílico (EVOH)/LDPE, PET/EVOH/LDPE, BOPP/EVOH/LPDE, monocamada baseada em LPDE ou mistura de poliolefinas, monocamada baseada em PET vedável, PET/PE/ 15 PET vedável, PET/folha/PET vedável, náilon/folha/PE, e náilon/PE/PET vedável.

Além das combinações de material descritas acima, outras combinações apropriadas de materiais de construção para os múltiplos recipientes da invenção incluem, porém 20 não estão limitados, a PP/PE e PP/PE-EVOH-PE e PP/PP e PP/BAREX® e COC®/PE e COC®/PE-EVOH-PE e COC®/PP e COC/BAREX® e ACLAR®/APET/PE e ACLAR®/APET/PE-EVOH-PE e ACLAR®/APET/PP e ACLAR®/APET/BAREX® e ACLAR®/PETG/PE e ACLAR®/PETG/PE-EVOH-PE e ACLAR®/PETG/PP e ACLAR®/PETG/

BAREX® e ACLAR®/PVC/PE e ACLAR®/PVC/PE-EVOH-PE e
ACLAR®/PVC/PP e ACLAR®/PVC/BAREX®.

Para a parede divisória, o documento US 6,260,735 descreve as seguintes combinações de material: monocamada 5 de mistura de poliolefinas ou baseada em LPDE, monocamada BAREX®, LDPE/folha de alumínio/LDPE, BAREX®/folha de alumínio/BAREX®, LDPE/EVOH/LDPE, PET vedável/PE/PET vedável, PET vedável/folha/PET vedável e PE/náilon/PE. Combinações adicionais de materiais apropriados para a 10 parede divisória do recipiente da presente invenção incluem, porém não estão limitadas, a PE-EVOH-PE:folha de Alu/PE-EVOH-PE e PE-EVOH-EVA-PE/folha de Alu/PE-EVA-EVOH-PE e PP/folha de Alu/PP e PP/PE/folha de Alu/PE/PP e PE/ 15 ACLAR®/PE e PP/ACLAR®/PP e BAREX®/ACLAR®/BAREX® e PE-EVOH-PE/PA/PE-EVOH-PE.

As paredes podem ser acopladas ao longo de uma parte de seu perímetro para definir as cavidades. Por exemplo, as paredes podem ser ligadas juntas ao longo do perímetro.

A Figura 1 representa a cavidade superior 12 e a 20 cavidade inferior 14 tendo substancialmente as mesmas extremidades proximais 22 e extremidades distais 24. Alternativamente, algumas modalidades podem incluir extremidades que variam. Por exemplo, a Figura 2 mostra a

cavidade superior 12 sendo mais curta na extremidade distal 24 do que a extremidade distal 24' da cavidade inferior 14.

Como mostrado nas Figuras 1-4, as cavidades 12, 14 podem ter volumes diferentes. Por exemplo, a Figura 2 5 representa a cavidade superior 12 tendo um volume menor do que a cavidade inferior 14.

Em algumas modalidades um recipiente de cavidades múltiplas pode ser utilizado para distribuir um líquido, uma pasta, um creme, pó e/ou grânulos. Recipientes de 10 cavidades múltiplas podem ser para distribuir fármacos, cosméticos, alimento, utensílios domésticos, xampus, condicionadores, detergente e/ou adesivos. Em uma modalidade alternativa, dois ou mais componentes podem ser distribuídos através do aperto ou pressão da parede externa 15 do recipiente de cavidades múltiplas. Os componentes nas cavidades podem diferir. Por exemplo, nas Figuras 1-4, a cavidade superior 12 pode incluir um componente que difere da cavidade inferior 14. Em modalidades alternativas, a cavidade superior 12 e a cavidade inferior 14 podem incluir 20 componentes substancialmente similares.

Como mostrado na Figura 2, o recipiente 10 pode incluir o recorte 26. O recorte 26 pode ser posicionado para permitir a distribuição uniforme dos componentes. Por exemplo, o recorte 26 pode ser posicionado na parede

frontal 16, definindo a cavidade superior 12. Em algumas modalidades, pode haver uma reentrância posicionada em ambas as paredes frontal e traseira. Os recortes podem ser moldados para se conformarem a um dedo. Os recortes também 5 podem ser moldados para se conformarem a um polegar. Em algumas modalidades, os recortes podem permitir uma adesão melhorada.

O recipiente 10 pode incluir paredes externas transparentes. Em algumas modalidades, as paredes frontal e 10 traseira podem ser configuradas para permitir um aperto preciso e total. Em algumas modalidades, um recipiente de cavidades múltiplas pode ser configurado para dispensar sem qualquer inclinação, flexão e/ou movimento após abertura.

A Figura 5 representa o mecanismo de abertura 28. O 15 mecanismo de abertura 28 pode incluir, mas não é limitado, a uma linha de fratura 32, um corte de matriz, uma perfuração ou qualquer outro desenho conhecido na técnica. Em algumas modalidades, como mostrado na Figura 5, o mecanismo de abertura pode ser um corte de matriz. O 20 mecanismo de abertura 28 pode incluir um formato de meia lua 31. Por exemplo, um corte de matriz no formato de meia lua pode ser feito. Em algumas modalidades, dois cortes de matriz no formato de meia lua 31 e 31' podem ser feitos perpendiculares a uma linha de fratura 32.

Alternativamente, um mecanismo de abertura pode ter qualquer geometria incluindo, porém não limitado, a uma linha, uma curva, ou qualquer geometria conhecida na técnica. O mecanismo de abertura pode rasgar uma parede 5 divisória sem alongamento. Além disso, o mecanismo de abertura pode ser configurado de modo que não haja bordas afiadas na conexão perpendicular padrão entre a linha de fratura e o perímetro de paredes frontal/traseira rígidas. Por exemplo, a Figura 6 representa o mecanismo de abertura 10 28 como uma linha. Como mostrado nas Figuras 6-8, algumas modalidades podem incluir a ponta 30, que pode ser torcida ao longo do mecanismo de abertura 28.

Em algumas modalidades, um recipiente de cavidades múltiplas pode ser configurado para dispensar sem qualquer 15 inclinação, flexão e/ou movimento após abertura.

Algumas modalidades podem incluir marcas para posicionar as paredes frontal e traseira antes do acoplamento. Por exemplo, os materiais para a construção das paredes podem ser pré-impresos com uma marca de 20 impressão para customizar cada lado com posicionamento perfeito.

Como mostrado na Figura 7, uma tira de recipientes pode ser conectada antes do uso.

Um recipiente pode ser construído a partir de uma fita central para a parede divisória e uma fita externa para as paredes frontal e traseira. Uma estação de termoformação pode formar as paredes frontal e traseira antes de uma 5 estação de alimentação distribuir a fita central. Então, os perímetros das paredes podem ser acoplados juntos, por exemplo, por ligação ou soldagem. O processo de termoformação é um processo muito bem conhecido, e foi descrito nas patentes US Nos. 5,223,073, 6,883,295, e nas 10 Publicações de Pedido Internacional Nos. WO 2004/069658 A2, WO 2005/094330 e WO 2008/065512, todos incorporados aqui a título de referência em sua totalidade. Além disso, algumas modalidades podem incluir um período de resfriamento na estação de termoformação antes do acoplamento dos 15 perímetros das paredes.

Algumas modalidades podem incluir o posicionamento da fita central para estender além da fita externa. O posicionamento das fitas, desse modo, pode assegurar uma vedação completa entre as cavidades.

20 Um décimo aspecto da invenção é um kit para o tratamento ou prevenção de uma infestação parasitária em um animal, compreendendo um ou mais compostos 1-arylpirazol em um primeiro veículo veterinariamente aceitável, um ou mais compostos formamidina em um segundo veículo

veterinariamente aceitável, e um recipiente de cavidades múltiplas, em que um ou mais compostos 1-arylpirazol em um primeiro veículo veterinariamente aceitável está em uma primeira cavidade do recipiente de cavidades múltiplas e um 5 ou mais compostos formamidina em um segundo veículo veterinariamente aceitável está em uma segunda cavidade do recipiente de cavidades múltiplas; e em que a primeira cavidade é definida por uma parede frontal e uma parede divisória; e a segunda cavidade é definida por uma parede 10 traseira e a parede divisória.

Como discutido acima, verificou-se surpreendentemente que composições compreendendo compostos formamidina em combinação com alguns compostos 1-arylpirazol em certos veículos de solvente não possuem vidas úteis de armazenagem 15 suficientes para uso comercial. O kit inventivo descrito aqui permite armazenagem em longo prazo e subsequente administração das composições compreendendo 1-arylpirazóis e formamidinas. Além disso, certas composições sinergísticas de 1-arylpirazóis e amitraz podem ser 20 armazenadas e administradas utilizando o kit sem degradação por longos períodos de tempo, permitindo o controle superior de parasitas em animais.

O kit pode incluir quaisquer das composições de 1-aryl pirazol descritas acima em uma ou mais das cavidades,

incluso quaisquer dos veículos veterinariamente aceitáveis anteriormente descritos.

Em uma modalidade, o primeiro veículo veterinariamente aceitável que é combinado com o(s) composto(s) 1-aryl 5 pirazol inclui, mas não está limitado, a alcoóis C₁-C₁₀ ou ésteres dos mesmos (incluso acetatos, como acetato de etila, acetato de butila e similares), ácidos graxos saturados C₁₀-C₁₈ ou ésteres dos mesmos, ácidos graxos monoinsaturados C₁₀-C₁₈ ou ésteres dos mesmos, monoésteres 10 ou diésteres de diácidos alifáticos, monoésteres de glicerol (por exemplo, monoglicerídeos), diésteres de glicerol (por exemplo, diglicerídeos), triésteres de glicerol (por exemplo, triglicerídeos, tais como triacetina), glicóis, éteres de glicol, ésteres de glicol 15 ou carbonatos de glicol, polietileno glicóis de vários graus (PEGs) ou monoéteres, diéteres, monoésteres ou diésteres dos mesmos (por exemplo, dietileno glicol monoetil éter), ou misturas dos mesmos.

Em outra modalidade, o primeiro veículo 20 veterinariamente aceitável inclui, mas não está limitado, a acetona, acetonitrila, álcool benzílico, etanol, isopropanol, adipato de diisobutila, adipato de diisopropila (também conhecido como CERAPHYL 230), butil diglicol, dipropileno glicol n-butil éter, etileno glicol

monoetil éter, etileno glicol monometil éter, dipropileno glicol monometil éter, polioxietileno glicóis líquidos, propileno glicol monometil éter, propileno glicol monoetil éter, 2-pirrolidona, incluindo N-metilpirrolidona, 5 dietileno glicol monoetil éter, triacetina, acetato de butila, acetato de octila, carbonato de propileno, carbonato de butileno, dimetilsulfóxido, amidas, incluindo dimetilformamida e dimetilacetamida, ou qualquer combinação dos mesmos.

10 Em outra modalidade, o segundo veículo veterinariamente aceitável inclui, mas não está limitado, a éteres de arila, incluindo compostos de alcóxibenzeno, ésteres de ácido carboxílico, incluindo ácidos carboxílicos alifáticos e aromáticos, como ésteres de ácido benzóico, e 15 compostos com múltiplos grupos carboxilato; cetonas alifáticas, cetonas alifáticas saturadas, cetonas cíclicas, ou misturas dos mesmos.

Ainda em outra modalidade, o segundo veículo veterinariamente aceitável inclui, mas não está limitado, a 20 ésteres de ácido carboxílico C₁-C₁₀, ésteres de ácido carboxílico fenila, ésteres benzílicos de ácido carboxílico, ésteres de alquilicos C₁-C₄ de ácido benzóico, cetonas alifáticas saturadas C₁-C₆ e misturas dos mesmos.

Ainda em outra modalidade, o segundo veículo

veterinariamente aceitável inclui, mas não está limitado, a metóxibenzenos, acetato de butila, acetato de benzila, metil isobutil cetona, benzoato de etila, benzoato de benzila, acetato de octila ou misturas dos mesmos.

5 Em outra modalidade, o segundo veículo veterinariamente aceitável inclui um ou mais solventes com uma constante dielétrica de cerca de 2 a cerca de 30. Em outras modalidades da invenção, o segundo veículo veterinariamente aceitável compreende um solvente com uma 10 constante dielétrica de cerca de 2 a cerca de 40, 2 a cerca de 20, 5 a cerca de 30 ou 10 a cerca de 30.

Ainda em outras modalidades, o segundo veículo veterinariamente aceitável compreende um ou mais solventes com uma constante dielétrica de cerca de 2 a cerca de 15 15 ou cerca de 3 a cerca de 10. Ainda em outra modalidade, a constante dielétrica de um ou mais solventes é cerca de 3,5 a cerca de 10. Em outra modalidade, a constante dielétrica de um ou mais solventes é cerca de 4 a cerca de 6,5.

Em outra modalidade, o segundo veículo 20 veterinariamente aceitável inclui um ou mais solventes apróticos, preferivelmente solventes polares apróticos com constantes dielétricas de cerca de 2 a cerca de 30. Em outras modalidades da invenção, o segundo veículo veterinariamente aceitável compreende um ou mais solventes

apróticos com uma constante dielétrica de cerca de 2 a cerca de 40, 2 a cerca de 20, 5 a cerca de 30, ou 10 a cerca de 30.

Ainda em outras modalidades, o segundo veículo 5 veterinariamente aceitável compreende um ou mais solventes apróticos com constantes dielétricas de cerca de 2 a cerca de 15 ou cerca de 3 a cerca de 10. Ainda em outra modalidade, a constante dielétrica de um ou mais solventes apróticos é de cerca de 3,5 a cerca de 10. Em outra 10 modalidade, a constante dielétrica de um ou mais solventes apróticos é de cerca de 4 a cerca de 6,5. Em algumas modalidades preferidas, os solventes serão solventes polares apróticos com constantes dielétricas nas faixas descritas acima.

15 Em outra modalidade, o(s) solvente(s) com constantes dielétricas de cerca de 2 a cerca de 30, compreendidos pelo segundo veículo veterinariamente aceitável, conterá menos do que cerca de 0,5% ou menos do que cerca de 0,3% (p/p) de água. Em outras modalidades, o solvente com uma constante 20 dielétrica de cerca de 2 a cerca de 30 conterá tipicamente menos do que 0,2% (p/p) de água. Preferivelmente, o solvente conterá menos do que cerca de 0,1%, ou menos do que cerca de 0,05% ou menos do que cerca de 0,025% (p/p) de água. Em outras modalidades, o solvente conterá de

aproximadamente 0,0001% (p/p) a aproximadamente 0,5% (p/p) de água. Mais tipicamente, o solvente com uma constante dielétrica de aproximadamente 2 a aproximadamente 30 conterá de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 0,3%,
5 aproximadamente 0,001% a aproximadamente 0,3%, aproximadamente 0,001% a aproximadamente 0,1% ou aproximadamente 0,001% a aproximadamente 0,05% (p/p) de água. Preferivelmente, o solvente conterá aproximadamente 0,001% a aproximadamente 0,025% (p/p) de água.

10 As composições da invenção podem estar em uma variedade de formas apropriadas para formas de administração diferentes incluindo, porém não são limitadas a, formulações orais, formulações injetáveis e formulações tópicas, dérmicas ou subdérmicas.

15 As composições da invenção podem estar em uma forma apropriada para uso oral, por exemplo, como iscas (vide, por exemplo, a patente US número 4,564,631, incorporada aqui a título de referência), suplementos dietéticos, drágeas, pastilhas, mastigáveis, comprimidos, cápsulas duras ou
20 macias, emulsões, suspensões aquosas ou oleosas, soluções aquosas ou oleosas, formulações de enxaguatóriooral, grânulos ou pós dispersáveis, xaropes ou elixires, formulações entéricas ou pastas. Composições destinadas a uso oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método

conhecido na técnica para a fabricação de composições farmacêuticas e tais composições podem conter um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em agentes edulcorantes, agentes de amargor, agentes aromatizantes, 5 agentes corantes e agentes conservantes para fornecer preparados farmaceuticamente elegantes e de sabor agradável.

Os comprimidos podem conter o ingrediente ativo em mistura com excipientes farmaceuticamente aceitáveis 10 atóxicos, que são apropriados para a fabricação de comprimidos. Esses excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes, como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes de granulação e desintegração, por exemplo, amido 15 de milho, ou ácido algínico; agentes de ligação, por exemplo, amido, gelatina ou acácia, e agentes lubrificantes, por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco, os comprimidos podem ser não revestidos ou podem ser revestidos por técnicas conhecidas para 20 retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal e, desse modo, fornecem uma ação sustentada durante um período mais longo. Por exemplo, um material de retardo de tempo como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila pode ser empregado.

Eles também podem ser revestidos pela técnica descrita nas patentes US números 4,256,108; 4,166,452; e 4,265,874, que são incorporados aqui a título de referência na íntegra, para formar comprimidostерапêuticos osmóticos para 5 liberação controlada.

Formulações para uso oral podem ser cápsulas gelatinosas duras, em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulim. As cápsulas também 10 podem ser cápsulas gelatinosas moles, em que o ingrediente ativo é misturado com água ou solventes miscíveis, como propileno glicol, PEGs e etanol, ou um meio de óleo, por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida ou óleo de oliva.

15 As composições da invenção também podem estar na forma de emulsões óleo em água ou água em óleo. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, por exemplo, óleo de oliva ou óleo de amendoim, ou um óleo mineral, por exemplo, parafina líquida ou misturas desses. Agentes de emulsificação 20 apropriados podem ser fosfatídeos de ocorrência natural, por exemplo, soja, lecitina, e ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo, monoleato de sorbitano, e produtos de condensação dos ditos ésteres parciais com óxido de etileno, por

exemplo, monooleato de sorbitano polioxietileno. As emulsões também podem conter agentes edulcorantes, agentes de amargor, agentes aromatizantes e/ou conservantes.

Em uma modalidade da formulação, a composição da 5 invenção tem a forma de uma microemulsão. Microemulsões são bem apropriadas como o veículo líquido. Microemulsões são sistemas quaternários compreendendo uma fase aquosa, uma fase oleosa, um tensoativo e um co-tensoativo. São líquidos isotrópicos e translúcidos. Microemulsões são compostas de 10 dispersões estáveis de microgotículas da fase aquosa na fase oleosa ou, inversamente, de microgotículas da fase oleosa na fase aquosa. O tamanho dessas microgotículas é menor do que 200 nm (1000 a 100000 nm para emulsões). O filme interfacial é composto de uma alternância de 15 moléculas ativas superficiais (SA) e co-ativas superficiais (Co-SA) que, por diminuir a tensão interfacial, permitem que a microemulsão seja formada espontaneamente.

Em uma modalidade da fase oleosa, a fase oleosa pode ser formada de óleos minerais ou vegetais, de glicerídeos 20 poliglicosilados insaturados ou de triglicerídeos, ou alternativamente de misturas de tais compostos. Em uma modalidade da fase oleosa, a fase oleosa compreende triglicerídeos. Em outra modalidade da fase oleosa, os triglicerídeos são triglicerídeos de cadeia média, por

exemplo, triglicerídeo cáprico/caprílico C₈-C₁₀. Outra modalidade da fase oleosa representará uma faixa de % v/v selecionada do grupo que consiste em aproximadamente 2 a aproximadamente 15%, aproximadamente 7 a aproximadamente 5 10%, e aproximadamente 8 a aproximadamente 9% v/v da microemulsão.

A fase aquosa inclui, por exemplo, água ou derivados de glicol, como propileno glicol, glicol éteres, polietileno glicóis ou glicerol. Em uma modalidade dos 10 derivados de glicol, o glicol é selecionado do grupo que consiste em propileno glicol, dietileno glicol monoetil éter, dipropileno glicol monoetil éter e misturas dos mesmos. Genericamente, a fase aquosa representará uma proporção de aproximadamente 1 a aproximadamente 4% v/v na 15 microemulsão.

Tensoativos para a microemulsão incluem dietileno glicol monoetil éter, dipropileno glicol monometil éter, glicerídeos C₈-C₁₀ poliglicolisados ou poligliceril-6-dioleato. Além desses tensoativos, os co-tensoativos 20 incluem alcoóis de cadeia curta, como etanol e propanol.

Alguns compostos são comuns para os três componentes discutidos acima, isto é, fase aquosa, tensoativo e co-tensoativo. Entretanto, está bem compreendido no nível de conhecimento do técnico utilizar compostos diferentes para

cada componente da mesma formulação. Em uma modalidade para a quantidade de tensoativo/co-tensoativo, a razão de co-tensoativo para tensoativo será de aproximadamente 1/7 a 5 aproximadamente 1/2. Em outra modalidade para a quantidade de co-tensoativo, a razão será de aproximadamente 25 a aproximadamente 75% v/v do tensoativo e de aproximadamente 10 a aproximadamente 55% v/v de co-tensoativo na microemulsão.

Suspensões oleosas podem ser formuladas pela suspensão do ingrediente ativo em um óleo vegetal, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de oliva, óleo de sésamo ou óleo de coco, ou em óleo mineral, como parafina líquida. As suspensões oleosas podem conter um agente espessante, por exemplo, cera de abelha, parafina dura ou álcool cetílico. 15 Agentes edulcorantes, como sacarose, sacarina ou aspartame, agentes de amargor, e agentes aromatizantes podem ser adicionados para fornecer um preparado oral de sabor agradável. Essas composições podem ser preservadas pela adição de um antioxidante, como ácido ascórbico ou outros 20 preservantes conhecidos.

Suspensões aquosas podem conter o material ativo em mistura com excipientes apropriados para a fabricação de suspensões aquosas. Tais excipientes são agentes de suspensão, por exemplo, carboximetilcelulose sódica, metil

celulose, hidroxipropilmetylcelulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto e goma acácia; agentes de dispersão ou umectantes podem ser um fosfatídeo de ocorrência natural, por exemplo, lecitina, ou produtos de condensação de um óxido de alquíleno com ácidos graxos, por exemplo, estearato de polioxietíleno, ou produtos de condensação de óxido de etíleno com alcoóis alifáticos de cadeia longa, por exemplo, heptadecaetilenooxicetanol, ou produtos de condensação de óxido de etíleno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e um hexitol, como polioxietíleno sorbitol monooleato, ou produtos de condensação de óxido de etíleno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo, polietíleno sorbitano monooleato. As suspensões aquosas podem conter também um ou mais conservantes, por exemplo, etil ou n-propil, p-hidroxibenzoato, um ou mais agentes corantes, um ou mais agentes aromatizantes, e um ou mais agentes edulcorantes e/ou agentes de amargor, como aqueles expostos cima.

20 Pós e grânulos dispersíveis apropriados para preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água fornecem o ingrediente ativo em mistura com um agente dispersante ou umectante, agente de suspensão e um ou mais conservantes. Agentes dispersantes ou umectantes

apropriados e agentes de suspensão são exemplificados por aqueles já mencionados acima. Excipientes adicionais, por exemplo, agentes edulcorantes, agentes de amargor, aromatizantes e corantes também podem estar presentes.

5 Xaropes e elixires podem ser formulados com agentes edulcorantes, por exemplo, glicerol, propileno glicol, sorbitol ou sacarose. Tais formulações podem conter também um emoliente, um conservante, agente(s) aromatizante(s) e/ou agente(s) corante(s).

10 Em outra modalidade da invenção, a composição pode estar em forma de pasta. Os exemplos de modalidades em uma forma de pasta incluem, porém não são limitados, àqueles descritos nas patentes US números 6,787,342 e 7,001,889, ambas incorporadas aqui a título de referência. Além do 15 agente ativo da invenção, a pasta pode conter também sílicacoloidal; um modificador de viscosidade; um veículo; opcionalmente um absorvente; e opcionalmente, um corante, estabilizante, tensoativo ou conservante.

O processo para preparar uma formulação de pasta 20 comprehende as etapas de:

(a) dissolver ou dispersar o agente ativo no veículo por mistura;

(b) adicionar a sílica coloidal ao veículo contendo o composto de agente ativo dissolvido e misturar até que a sílica seja dispersa no veículo;

5 (c) permitir que o intermediário formado em (b) assente por um tempo suficiente para permitir que o ar retido durante a etapa (b) escape; e

(d) adicionar o modificador de viscosidade ao intermediário com mistura para produzir uma pasta uniforme.

10 As etapas acima são ilustrativas, porém não limitadoras. Por exemplo, a etapa (a) pode ser a última etapa.

Em uma modalidade da formulação, a formulação é uma pasta contendo o composto de agente ativo, sílica coloidal, um modificador de viscosidade, um absorvente, uma substância corante; e um veículo hidrofílico que é uma triacetina, um monoglicerídeo, um diglicerídeo ou um triglicerídeo. A pasta também pode incluir um modificador de viscosidade incluindo, porém não se limitando, a PEG 15 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, monoetanolamina, trietanolamina, glicerol, propileno glicol, polioxietileno 20, sorbitano mono-oleato (polisorbato 80 ou Tween 80) ou polioxâmeros (por exemplo, Pluronic L 81); um absorvente incluindo, porém não limitado a, carbonato de magnésio, carbonato de cálcio, amido, ou celulose e seus derivados.

Substâncias corantes podem ser adicionadas às formulações inventivas. Substâncias corantes consideradas pela presente invenção são aquelas comumente conhecidas na técnica. Corantes específicos incluem, por exemplo, 5 corantes, FD&C Blue #1 Aluminum Lake, caramelo, substância corante baseada em óxido de ferro ou uma mistura de quaisquer dos acima. São especialmente preferidos os corantes orgânicos e dióxido de titânio. Faixas preferidas incluem de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 25%.

10 As composições podem estar na forma de soluções injetáveis estéreis ou suspensões aquosas ou oleaginosas. Essas suspensões podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida, utilizando aqueles agentes de dispersão ou umectantes apropriados e agentes de suspensão que foram 15 mencionados acima. A preparação injetável estéril também pode ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um solvente ou diluente parenteralmente aceitável atóxico, por exemplo, como uma solução em 1,3-butano diol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados 20 estão água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotônico. Co-solventes como etanol, propileno glicol ou polietileno glicóis também podem ser utilizados. Conservantes, como fenol ou álcoolbenzílico, podem ser utilizados.

Além disso, óleos fixos estéreis são convencionalmente empregados como um solvente ou meio de suspensão. Para essa finalidade qualquer óleo fixo suave pode ser empregado, incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, 5 ácidos graxos, como ácido oleico, encontram uso na preparação de injetáveis.

Formulações tópica, dérmica e subdérmica podem incluir emulsões, cremes, ungamentos, géis, pastas, pós, xampus, formulações *pour-on*, formulações prontas para uso, soluções 10 de suspensões *spot-on*. A aplicação tópica de um composto inventivo ou de uma composição incluindo, pelo menos, um composto inventivo entre agente(s) ativo(s) na mesma, uma composição *spot-on*, pode permitir que o composto inventivo seja distribuído através das glândulas (por exemplo, 15 glândulas sebáceas) do animal e/ou permitir que agente(s) ativo(s) obtenham um efeito sistêmico (concentração plasmática) ou através da camada de pêlo. Quando o composto é distribuído por todas as glândulas, as glândulas podem atuar como um reservatório, pelo que podem ser um efeito de 20 longa duração, por exemplo, 1-2 meses ou mais. Cotchet e colaboradores relataram a distribuição de fipronil, um composto 1-arylpirazol, no estrato córneo, na epiderme viável e nas glândulas sebáceas e camadas epiteliais de cães da raça beagle após administração *spot-on* (vide,

Cochet e col., Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., 1997, 22(3), 211-216). Utilizandofármaco radiomarcado com ^{14}C , a publicação demonstrou que fipronil é deslocado do ponto de aplicação e distribuído para a pele inteira, onde foi 5 persistentemente detectado por até 56 dias após tratamento. As formulações *spot-on* são tipicamente aplicadas em uma região localizada que se refere a uma área diferente do animal inteiro. Em uma modalidade de uma região localizada, o local está entre os ombros. Em outra modalidade, a região 10 localizada é uma listra, por exemplo, uma listra da cabeça até a cauda do animal.

Formulações *pour-on* são descritas, por exemplo, na patente US 6,010,710, que é incorporada aqui a título de referência. As formulações *pour-on* são vantajosamente 15 oleosas, e compreendem genericamente um diluente ou veículo e também um solvente (por exemplo, um solvente orgânico) para o ingrediente ativo se o último não for solúvel no diluente. A formulação *pour-on* pode ser administrada a animais de criação, como gado e ovelhas. Em uma modalidade, 20 o processo compreende aplicar a solução a animais de criação antes deles chegarem aoconfinamento, sendo possível para essa aplicação seja a últimaantes dos animais serem abatidos.

As composições da invenção também podem ser formadas em uma coleira, como aquelas descritas na patente US 5,885,607, que é incorporada aqui a título de referência. Dentro do escopo da invenção, matrizes normalmente 5 utilizadas para fazer coleiras podem ser utilizadas. Em uma modalidade das coleiras que pode ser mencionada, estão matrizes baseadas em PVC (cloreto de polivinila), como descrito nas patentes US números 3,318,769; 3,852,416; 4,150,109 e 5,437,869, (todas incorporadas a título de 10 referência) e outros polímeros de vinila.

Os plastificantes podem ser escolhidos em particular a partir de adipatos, ftalatos, fosfatos e citratos. Em outra modalidade da coleira, um ou mais plastificantes são também adicionados ao PVC, esses plastificantes sendo escolhidos 15 em particular a partir dos seguintes compostos: ftalato de dietila, sebacato de dioctila, adipato de dioctila, ftalato de diisodecila, citrato de acetil tributila, ftalato de dietil hexila, ftalato de di-n-butila, ftalato de benzil butila, citrato de acetil tributila, fosfato de tricresila 20 e fosfato de 2-etilhexil difenila.

Em outra modalidade da coleira, uma matriz de PVC será utilizada na presença de um plastificante remanescente primário e um plastificante secundário, em particular de acordo com EP 0 539 295 e EP 0 537 998.

Entre os plastificantes secundários, podem-se mencionar os seguintes produtos: citrato de acetil trietila, citrato de trietila, triacetina, dietileno glicol monoetil éter, fosfato de trifenila. Um estabilizador comum 5 também pode ser adicionado ao mesmo.

Para fins da presente invenção, o termo dispositivo externo deve ser entendido como se referindo a qualquer dispositivo que possa ser fixado externamente ao animal para fornecer a mesma função como uma coleira.

10 Em uma modalidade da invenção, o agente ativo está presente na formulação em uma concentração de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 40% (p/v). Em outra modalidade da invenção, o agente ativo está presente na formulação como uma concentração de aproximadamente 1 a 15 aproximadamente 30%, ou aproximadamente 1 a aproximadamente 20% (p/v). Ainda em outra modalidade da invenção, o agente ativo está presente na formulação como uma concentração de aproximadamente 5 a aproximadamente 15% (p/v). Ainda em outra modalidade da invenção, o agente 20 ativo está presente na formulação como uma concentração de aproximadamente 10% (p/v), aproximadamente 20% (p/v) ou aproximadamente 30% (p/v).

Em uma modalidade da invenção, a combinação de 1-aryl pirazol e formamidina está presente na formulação em uma

concentração de aproximadamente 2% a aproximadamente 55% (p/v); aproximadamente 10% a aproximadamente 35% p/v ou aproximadamente 18% a aproximadamente 27% p/v. Em outra modalidade da invenção, a quantidade de 1-arylpirazol está

5 presente na formulação como uma concentração de aproximadamente 1% a aproximadamente 25% (p/v); aproximadamente 5% a aproximadamente 15% (p/v); ou aproximadamente 8% a aproximadamente 12% (p/v).

Em outra modalidade da invenção, a quantidade de

10 formamidina nas formulações é aproximadamente 1% a aproximadamente 30 (p/v); aproximadamente 5% a aproximadamente 20% (p/v); ou aproximadamente 10% a aproximadamente 15% (p/v).

O veículo veterinariamente aceitável compreenderá

15 genericamente um diluente ou veículo e também um solvente (por exemplo, um solvente orgânico) para o ingrediente ativo se o último não for solúvel, nem estável ou for degradado no diluente.

Solventes orgânicos que podem ser utilizados na

20 invenção incluem aqueles descritos acima, e incluem, porém não são limitados a: citrato de acetil tributila, ácido oléico, ésteres de ácido graxo, como o dimetil éster, adipato de diisobutila, adipato de diisopropila (também conhecido como CERAPHYL 230), cetonas, incluindo acetona,

metilisobutil cetona (MIK) e metil etil cetona, e similares, acetonitrila, álcool benzílico, metanol, álcooletílico, isopropanol, butanol, éteres aromáticos como anisol, butil diglicol, amidas, incluindo dimetilacetamida 5 e dimetilformamida, dimetilsulfóxido propileno glicol monometil éter, propileno glicol monoetil éter, dipropileno glicol n-butil éter, etileno glicol monoetil éter, etileno glicol monometil éter, monometilacetamida, dipropileno glicol monometil éter, polioxietileno glicóis líquidos, 10 propileno glicol, 2-pirrolidona, incluindo N-metilpirrolidona, dietileno glicol monoetil éter, etileno glicol, triacetina, C₁-C₁₀ ésteres de ácidos carboxílicos, como acetato de butila ou octila, acetato de benzila, ésteres de arila, incluindo benzoato de benzila, benzoato 15 de etila e similares, propileno carbonato, butileno carbonato, e ftalato de dietila, ou uma mistura de pelo menos dois desses solventes.

Em uma modalidade preferida da invenção, o veículo farmacêutica ou veterinariamente aceitável da formulação 20 comprehende alcoóis C₁-C₁₀ ou ésteres dos mesmos (incluindo acetatos, como acetato de etila e similares), ácidos graxos saturados C₁₀-C₁₈ ou ésteres dos mesmos, ácidos graxos monoinsaturados C₁₀-C₁₈ ou ésteres dos mesmos, monoésteres ou diésteres de diácidos alifáticos, monoésteres de

glicerol (por exemplo, monoglicerídeos), diésteres de glicerol (por exemplo, diglicerídeos), triésteres de glicerol (por exemplo, triglicerídeos, como triacetina), glicóis, glicol éteres, glicol ésteres ou carbonatos de 5 glicol, polietileno glicóis de vários graus (PEGs), ou monoéteres, diéteres, monoésteres ou diésteres dos mesmos (por exemplo, dietileno glicol monoetil éter) ou misturas dos mesmos.

Em outra modalidade da invenção, os solventes 10 orgânicos podem compreender adipato de diisopropila, dipropileno glicol monometil éter, propileno glicol monometil éter, 2-pirrolidona, incluindo N-metil pirrolidona, dietileno glicol monoetil éter, triacetina, acetato de butila, acetato de octila, carbonato de 15 propileno, ácido oléico, ou uma mistura de pelo menos dois desses solventes.

Em uma modalidade, solventes preferidos incluem ésteres C₁-C₁₀ de ácidos carboxílicos, como acetato de octila ou butila.

20 Solventes particularmente preferidos incluem dietileno glicol monoetil éter, triacetina, acetato de butila e acetato de octila, e misturas dos mesmos.

Em algumas modalidades, o solvente orgânico terá uma constante dielétrica entre aproximadamente 2 e

aproximadamente 35, entre aproximadamente 10 e
aproximadamente 35, ou entre aproximadamente 20 e
aproximadamente 30. Em outras modalidades, o solvente terá
uma constante dielétrica entre aproximadamente 2 e
5 aproximadamente 20, ou entre aproximadamente 2 e
aproximadamente 10. O teor desse solvente orgânico na
composição geral representará o complemento para 100% da
composição. Como discutido acima, os solventes orgânicos
com constantes dielétricas compreendidas nessas faixas
10 serão tipicamente solventes apróticos, preferivelmente
solventes polares apróticos.

O veículo pode compreender uma mistura de solventes.
Em uma modalidade, as formulações compreendem um solvente
orgânico e um co-solvente orgânico. Em algumas modalidades,
15 as formulações compreendem um co-solvente tendo um ponto de
ebulição abaixo de aproximadamente 300°C ou abaixo de
aproximadamente 250°C. Em outras modalidades, o co-
solvente tem um ponto de ebulição abaixo de aproximadamente
200°C ou abaixo de aproximadamente 130°C. Em outras
20 modalidades, o co-solvente tem uma constante dielétrica
entre aproximadamente 2 e aproximadamente 40 ou entre
aproximadamente 10 e aproximadamente 40. Em outras
modalidades, o co-solvente tem uma constante dielétrica
entre aproximadamente 20 e aproximadamente 30. Ainda em

outra modalidade da invenção, o co-solvente tem uma constante dielétrica entre aproximadamente 2 e aproximadamente 10.

Quando as formulações compreendem um solvente orgânico 5 e um co-solvente, em algumas modalidades o co-solvente pode estar presente na composição em uma razão peso/peso (p/p) de co-solvente orgânico/solvente orgânico entre aproximadamente 1/15 e aproximadamente 1/2. Em algumas modalidades, o co-solvente é volátil de modo a atuar como 10 um promotor de secagem, e é miscível com o solvente orgânico e pode ou não ser miscível com água.

O solvente será utilizado em proporção à concentração do composto de agente ativo e sua solubilidade nesse solvente. Será buscado alcançar o volume mais baixo 15 possível. O veículo compõe a diferença até 100%.

Um veículo ou diluente pode ser dimetilsulfóxido(DMSO), derivados de glicol como, por exemplo, propileno glicol, glicol éteres, polietileno glicóis ou glicerol. Como veículo ou diluente, pode-se 20 fazer menção a óleos vegetais como, porém não limitado a, óleo de soja, óleo de amendoim, óleo de mamona, óleo de milho, óleo de algodão, óleo de oliva, óleo de semente de uva, óleo de girassol, etc.; óleos minerais como, porém não limitados a, petrolato, parafina, silicone, etc.;

hidrocarbonetos alifáticos ou cílicos ou alternativamente, por exemplo, triglicerídeos de cadeia média (como C₈ a C₁₂).

Em outra modalidade da invenção, um emoliente e/ou agente de espalhamento e/ou de formação de filme serão 5 adicionados. Uma modalidade do emoliente e/ou agentes de espalhamento e/ou formação de filme são aqueles agentes selecionados do grupo que consiste em:

(a) polivinilpirrolidona, alcoóis de polivinila, copolímeros de acetato de vinila e vinilpirrolidona, 10 polietileno glicóis, álcool benzílico, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitano polioxietilenados; lecitina, carboximetilcelulose de sódio, óleos de silicone, óleos de polidiorganosiloxano (óleos, como polidimetil siloxano (PDMS)), por exemplo, aqueles contendo funcionalidades de 15 silanol, ou um óleo 45V2,

(b) tensoativos aniónicos, como estearatos alcalinos, estearatos de sódio, potássio ou amônio; estearato de cálcio, estearato de trietanolamina; abietato de sódio; sulfatos de alquila (por exemplo, lauril sulfato de sódio e 20 cetil sulfato de sódio); dodecil benzeno sulfonato de sódio, dioctil sulfossuccinato de sódio; ácidos graxos (por exemplo, aqueles derivados de óleo de coco),

(c) tensoativos catiônicos, como sais de amônio quaternário solúveis em água de fórmula N⁺R' R" R'" R"" Y⁻, na

qual os radicais R são radicais de hidrocarboneto opcionalmente hidroxilados e Y- é um ânion de um ácido forte como o haleto, ânions de sulfato e sulfonato; brometo de cetiltrimetilamônio está entre os tensoativos 5 catiônicos que podem ser utilizados;

(d) sais de amina de fórmula $N^+R'R''R''$ na qual os radicais R são opcionalmente radicais de hidrocarboneto hidroxilados; cloridreto de octadecilamina está entre os tensoativos catiônicos que podem ser utilizados;

10 (e) tensoativos aniónicos, como ésteres de sorbitano, que são opcionalmente polioxietilenados (por exemplo, polisorbato 80), éteres alquílicos polioxietilenados; alcoóis graxos polioxipropilados, como éter de polioxipropileno-estirol; estearato de polietileno glicol, 15 derivados polioxietilenados de óleo de mamona, ésteres de poliglicerol, alcoóis graxos polioxietilenados, ácidos graxos polioxietilenados, copolímeros de óxido de etileno e óxido de propileno,

20 (f) tensoativos anfotéricos, como os compostos de lauril substituídos de betaina, e

(g) uma mistura de pelo menos dois desses agentes.

Em uma modalidade da quantidade emoliente, o emoliente é utilizado em uma proporção selecionada do grupo que consiste de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% e

aproximadamente 0,25 a aproximadamente 5% em volume.

Em outra modalidade da invenção, a composição pode estar em forma de solução pronta para uso como descrito, por exemplo, na patente US número 6,395,765, que é 5 incorporada aqui a título de referência. Além do composto de agente ativo, a solução pronta para uso pode conter um inibidor de cristalização, um solvente orgânico e um co-solvente orgânico.

Em algumas modalidades, o inibidor de cristalização 10 pode estar presente em uma proporção de aproximadamente 1 a aproximadamente 30% (p/v). Tipicamente, o inibidor de cristalização pode estar presente em uma proporção de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% (p/v) ou aproximadamente 5% a aproximadamente 15% (p/v). Inibidores 15 aceitáveis são aqueles cuja adição à formulação inibe a formação de cristais quando a formulação é aplicada. Em algumas modalidades, as formulações podem incluir compostos que funcionam como inibidores de cristalização diferentes daqueles listados aqui. Nessas modalidades, a adequação de 20 um inibidor de cristalização pode ser determinada por teste se inibirá suficientemente a formação de cristais de modo que uma amostra contendo 10% (p/v) do 1-arylpirazol em um solvente como descrito acima com 10% (p/v) do inibidor de cristalização resultará em menos de 20, preferivelmente

menos de 10 cristais quando colocado em uma lâmina de vidro a 20°C por 24 horas.

Inibidores de cristalização que são úteis para a invenção incluem, porém não são limitados a:

5 (a) Polivinilpirrolidona, alcoóis de polivinila, copolímeros de acetato de vinila e de vinilpirrolidona, 2-pirrolidona, incluindo N-metilpirrolidona, dimetil sulfóxido, polietíleno glicóis, álcoolbenzílico, manitol, glicerol, sorbitol ou ésteres polioxietilenados de 10 sorbitano; lecitina ou carboximetilcelulose de sódio; ou derivados acrílicos, como metacrilatos e polímeros derivados de monômeros acrílicos, um solvente como descrito aqui que inibe a cristalização do agente ativo, e outros;

(b) Tensoativos aniónicos, como estearatos alcalinos 15 (por exemplo, estearato de sódio, potássio ou amônio), estearato de cálcio ou estearato de trietanolamina; abietato de sódio; sulfatos de alquila, que incluem, porém não são limitadas, a lauril sulfato de sódio e cetil sulfato de sódio; dodecil benzenosulfonato de sódio ou 20 dioctil sulfosuccinato de sódio; ou ácidos graxos (por exemplo, óleo de coco);

(c) Tensoativos catiônicos, como sais de amônio quaternários solúveis em água de fórmula $N^+R'R''R''R'''Y^-$, em que os radicais R são radicais de hidrocarboneto

opcionalmente hidroxilados idênticos ou diferentes e Y^- é um ânion de um ácido forte, como haleto, ânions de sulfato e sulfonato; brometo de cetiltrimetilamônio é um dos tensoativos catiônicos que pode ser utilizado;

5 (d) Sais de amina da fórmula $N^+R'R''R'''$, em que os radicais R são radicais de hidrocarboneto opcionalmente hidroxilados idênticos ou diferentes; cloridreto de octadecilamina é um dos tensoativos catiônicos que podem ser utilizados;

10 (e) Tensoativos não iônicos, como ésteres opcionalmente polioxietilenados de sorbitano, por exemplo, Polisorbato 80, ou éteres de alquila polioxietilenados; estearato de polietilenoglicol, derivados polioxietilenados de óleo de mamona, ésteres de poliglicerol, alcoóis graxos 15 polioxietilenados, ácidos graxos polioxietilenados ou copolímeros de óxido de etileno e de óxido de propileno;

(f) Tensoativos anfotéricos, como compostos de lauril substituídos de betaina; ou

20 (g) Uma mistura de pelo menos dois dos compostos listados em (a)-(f) acima.

Em uma modalidade do inibidor de cristalização, um par de inibidores de cristalização será utilizado. Tais pares incluem, por exemplo, a combinação de um agente de formação de filme do tipo polimérico e de um agente ativo

superficial. Esses agentes podem ser selecionados dos compostos mencionados acima como inibidor de cristalização.

Em uma modalidade do agente de formação de filme, os agentes são do tipo polimérico que incluem, porém não são limitados aos vários tipos de polivinilpirrolidona, alcoóis de polivinila e copolímeros de acetato de vinila e de vinil pirrolidona.

Em uma modalidade dos agentes ativos de superfície, os agentes incluem, porém não são limitados, àqueles feitos de tensoativos não iônicos. Em outra modalidade dos agentes ativos de superfície, o agente é um éster polioxietilenado de sorbitano. Ainda em outra modalidade do agente ativo de superfície, os agentes incluem os vários graus de polisorbato, por exemplo, Polisorbato 80.

Em outra modalidade da invenção, o agente de formação de filme e o agente ativo de superfície podem ser incorporados em quantidades similares ou idênticas no limite das quantidades totais de inibidor de cristalização mencionado acima.

O par assim constituído assegura, em um modo digno de nota, os objetivos de ausência de cristalização na camada e de manutenção da aparência cosmética da pele ou pêlo, isto quer dizer sem tendência para aderir ou para uma aparência aderente, apesar da concentração elevada de material ativo.

A formulação pode compreender também um agente antioxidante destinado a inibir oxidação no ar, esse agente estando presente em uma proporção selecionada da faixa que consiste em aproximadamente 0,005 a aproximadamente 1% 5 (p/v), e aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05% (p/v).

Em uma modalidade dos agentes antioxidantes, os agentes são aqueles convencionais na técnica e incluem, porém não são limitados, a hidroxianisol butilado, hidroxi 10 tolueno butilado, ácido ascórbico, metabissulfito de sódio, galato de propila, tiossulfato de sódio ou uma mistura de não mais do que dois dos mesmos.

Os adjuvantes de formulação são bem conhecidos para o técnico nesse assunto e podem ser obtidos comercialmente ou 15 através de técnicas conhecidas. Essas composições concentradas são geralmente preparadas por mistura simples dos constituintes como definido acima. Vantajosamente, o ponto de partida é misturar o material ativo no solvente principal e, então, os outros ingredientes ou adjuvantes 20 são adicionados.

O volume aplicado não é limitado desde que a quantidade de substância administrada seja mostrada como sendo segura e eficaz. Tipicamente, o volume aplicado depende do tamanho e peso do animal, bem como da

concentração de ativo, extensão de infestação por parasitas e tipo de administração. O volume aplicado é tipicamente da ordem de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1 ml, ou aproximadamente 0,3 ml a aproximadamente 5 ml, ou 5 aproximadamente 0,3 ml a aproximadamente 10 ml. Em outras modalidades, o volume pode ser aproximadamente 4 ml a aproximadamente 7 ml. Para animais maiores, o volume pode ser maior incluindo, porém não limitado a, até 10 ml, até 20 ml ou até 30 ml, ou maior. Em uma modalidade do volume, 10 o volume é da ordem de aproximadamente 0,5 ml a aproximadamente 1 ml para gatos, e da ordem de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 3 ml ou 4 ml para cães, dependendo do peso do animal.

Em outra modalidade da invenção, a aplicação de uma 15 formulação *spot-on* de acordo com a presente invenção também pode fornecer eficácia de espectro amplo e longa duração quando a solução é aplicada ao mamífero ou ave. As formulações *spot-on* fornecem administração tópica de uma solução, suspensão, microemulsão ou emulsão concentrada 20 para aplicação intermitente a um ponto no animal, geralmente entre os dois ombros (solução do tipo *spot-on*).

Formulações *spot-on* são técnicas bem conhecidas para distribuir topicamente um agente antiparasitário a uma área limitada do hospedeiro. Por exemplo, as patentes US números

5,045,536 6,426,333; 6,482,425; 6,962,713 e 6,998,131, todas incorporadas aqui a título de referência, descrevem formulações *spot-on*. WO 01/957715, também incorporado aqui a título de referência, descreve um método para controlar 5 ectoparasitas em pequenos roedores, bem como interrupção ou prevenção de doenças causadas por artrópodes ou pequenos roedores, que compreendem aplicar formulações tópicas como composições *spot-on*, à pele ou pelo dos roedores.

Para formulações *spot-on*, o veículo pode ser um 10 veículo líquido, como descrito, por exemplo, na patente US número 6,426,333. Veículos líquidos para formulações *spot-on* incluem os solventes e co-solventes orgânicos descritos acima, entre outros solventes conhecidos na técnica.

O veículo líquido pode conter opcionalmente um 15 inibidor de cristalização, como os inibidores de cristalização descritos acima, ou misturas dos mesmos.

Formulações *spot-on* descritas, por exemplo, na patente US número 7,262,214 (incorporada aqui a título de referência), podem ser preparadas por dissolução dos 20 ingredientes ativos no veículo farmacêutica ou veterinariamente aceitável. Alternativamente, a formulação *spot-on* pode ser preparada por encapsulação do ingrediente ativo para deixar um resíduo do agente terapêutico na superfície do animal. Essas formulações variarão com

relação ao peso do agente terapêutico na combinação, dependendo da espécie de animal hospedeiro a ser tratado, a gravidade e tipo de infecção e o peso corporal do hospedeiro.

5 Formas de dosagem podem conter de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 g de um agente ativo. Em uma modalidade da forma de dosagem, a dosagem é de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de um agente ativo, tipicamente aproximadamente 25 mg, aproximadamente 10 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 800 mg, ou aproximadamente 1000 mg.

Ingredientes ativos farmacêuticos/veterinários adicionais podem ser utilizados com as composições da invenção. Em algumas modalidades, os agentes ativos adicionais podem incluir, porém não são limitados a, acaricidas, anti-helmínticos, antiparasitários e inseticidas. Agentes antiparasitários podem incluir agentes 20 tanto ectoparasiticidas como endoparasiticidas.

Agentes farmacêuticos veterinários que podem ser incluídos nas composições da invenção são bem conhecidos na técnica (vide, por exemplo, *Plumb' Veterinary Drug Handbook*, 5^a Edição, ed. Donald C. Plumb, Blackwell

Publishing, (2005) ou *The Merck Veterinary Manual*, 9^a Edição, (Janeiro de 2005) e incluem, porém não são limitados a, acarbose, maleato de acepromazina, acetaminofeno, acetazolamida, acetazolamida sódica, ácido 5 acético, ácido acetoidroxâmico, acetilcisteína, acitretina, aciclovir, albendazol, sulfato de albuterol, alfentanil, allopurinol, alprazolam, altrenogest, amantadina, sulfato de amicacina, ácido aminocapróico, hidrogenosulfato de aminopentamida, aminofilina/teofilina, amiodarona, 10 amitriptilina, besilato de anlodipina, cloreto de amônio, molibdenato de amônio, amoxicilina, clavulanato de potássio anfotericina B desoxicolato, amfotericina B baseado em lipídeo, ampicilina, amprolio, antiácidos (oral), antivenina, apomorfiona, sulfato de apramicina, ácido 15 ascórbico, asparaginase, aspiring, atenolol, atipamezol, besilato de atracurio, sulfato de atropina, aurnofina, aurotioglicose, azaperona, azatioprina, azitromicina, baclofen, barbituratos, benazepril, betametasona, cloreto de betanecol, bisacodil, subsalicilato de bismuto, sulfato 20 de bleomicina, undecilenato de boldenona, brometos, mesilato de bromocriptina, budenosida, buprenorfina, buspirona, busulfan, tartrato de butorfanol, cabergolina, calcitonina salmão, calcitrol, sais de cálcio, captopril, carbenicilina indanil sódica, carbimazol, carboplatina,

carnitina, carprofen, carvedilol, cefadroxil, cefazolina
sódio, cefixime, clorsulon, cefoperazona sódica, cefotaxima
sódica, cefotetan dissódico, cefoxitin sódico, cefpodoxima
proxetil, ceftazidima, ceftiofur sódico, ceftiofur,
5 ceftiaxona sódica, cefalexina, cefalosporinas, cefapirina,
carvão (ativado), clorambucil, cloranfenicol,
clordiazepóxido, clordiazepóxido +/- brometo de clidínio,
clorotiazida, maleato de clorfeniramina, clorpromazina,
clorpropamida, clortetraciclina, gonadotropina crônica
10 (HCG), cromo, cimetidina, ciprofloxacin, cisaprida,
cisplatina, sais de citrato, claritromicina, fumarato de
clemastina, clenbuterol, clindamicina, clofazimina,
clomipramina, clonazepam, clonidina, cloprosteno sódico,
clorazepato dipotássico, clorsulon, cloxacilina, fosfato de
15 codeína, colchicina, corticotropina (ACTH), cosintropina,
ciclofosfamida, ciclosporina, ciproheptadina, citarabina,
dacarbazina, dactinomicina/actinomicina D, dalteparina
sódica, danazol, dantroleno sódico, dapsona, decoquinate,
mesilato de deferoxamina, deracoxibe, acetato de
20 desloreolina, acetato de desmopressina, pivalato de
desoxicorticosterona, detomidina, dexametasona,
dexpantenol, dexrazoxano, dextrano, diazepam, diazoxido
(oral), diclorfenamida, diclofenaco sódico, dicloxacilina,
citrato de dietilcarbamazina, dietilstilbestrol (DES),

difloxacina, digoxina, diidrotaquisterol (DHT), diltiazem, dimenidrinato, dimercaprol/BAL, dimetilsulfóxido, dinoprost trometamina, difenil hidramina, fosfato de disopiramida, dobutamina, docusato/DSS, mesilato de dolasetron, 5 domperidona, dopamina, doramectina, doxapram, doxepina, doxorubicina, doxiciclina, edetato cálcio dissódio.cálcio EDTA, cloreto de edrofônio, enalapril/enalaprilat, enoxaparina sódica, enrofloxacin, sulfato de efedrina, epinefrina, epoetin/eritropoietina, eprinomectina, 10 epsiprantel, eritromicina, esmolol, cipionato de estradiol, ácido etacrínico/etacrinato sódico, etanol (álcool), etidronato sódico, etodolaco, etomidato, agentes de eutanásia com pentobarbital, famotidina, ácidos graxos (essencial/ômega), felbamato, fentanil, sulfato ferroso, 15 filgrastima, finasterida, fipronil, florfenicol, fluconazol, flucitosina, acetato de fludrocortisona, flumazenil, flumetasona, flunixin meglumina, fluorouracil (5-FU), fluoxetina, fluticasona propionato, maleato de fluvoxamina, fomepizol (4-MP), furazolidona, furosemida, 20 gabapentina, gemcitabina, sulfato de gentamicina, glimepirida, glipizida, glucagon, agentes glicocorticóides, glucosamina/sulfato de condroitina, glutamina, gliburida, glicerina (oral), glicopirrolato, gonadorelina, griseofulvina, guaifenesina, halotano, hemoglobina

glutâmero-200 (oxiglobin®), heparina, hetastarch,
hialuronato sódico, hidrazalina, hidroclorotiazida,
hidrocodona bitartarato, hidrocortisona, hidromorfona,
hidroxiuréia, hidroxizine, ifosfamida, imidaclopride,
5 imidocarb dipropinato, impenem-cilastatina sódica,
imipramina, inamrinona lactato, insulina, interferon alfa-
2a (recombinante humano), iodeto (sódio/potássio), ipeca
(xarope), ipodato sódico, dextrano de ferro, isoflurano,
isoproterenol, isotretinoina, isoxsuprina, itraconazol,
10 ivermectina, caulim/pectina, cetamina, cetoconazol,
cetoprofeno, cetorolaco de trometamina, lactulose,
leuprolida, levamisol, levetiracetam, levotiroxina sódica,
lidocaína, lincomicina, liotironina sódica, lisinopril,
lomustina (CCNU), lufenuron, lisina, magnésio, manitol,
15 marbofloxacina, mecloretamina, meclizina, ácido
meclofenâmico, medetomidina, triglicerídeos de cadeia
média, acetato de medroxiprogesterona, acetato de
megestrol, melarsomina, melatonina, meloxicam, melfalano,
meperidina, mercaptopurina, meropenem, metformina,
20 metadona, metazolamida, metenamina mandelato/hipurato,
metimazol, metionina, metocarbamol, metohexital sódico,
metotrexato, metoxiflurano, azul de metileno, metil
fenidato, metilprednisolona, metoclopramida, metoprolol,
metronidazol, mexiletina, mibolerlona, midazolam

milbemicina oxima, óleo mineral, minociclina, misoprostol, mitotano, mitoxantrona, sulfato de morfina, moxidectina, naloxona, decanoato de nandrolona, naproxeno, analgésicos agonistas narcóticos (opioides), sulfato de neomicina, 5 neostigmina, niacinamida, nitazoxanida, nitenpiram, nitrofurantoína, nitroglicerina, nitroprussida sódica, nizatidina, novobiocina sódica, nistatina, acetato de octreotida, olsalazina sódica, omeprozol, ondansetrona, opiáceo antidiarréia, orbifloxacina, oxacilicina sódica, 10 oxazepam, cloreto de oxibutinina, oximorfona, oxitetraciclina, oxitocina, pamidronato dissódico, pancrelipase, brometo de pancurônio, sulfato de paromomicina, parozetina, pencilamina, penicilinas de informação geral, penicilina G, penicilina V potássica, 15 pentazocina, pentobarbital sódico, polissulfato de pentosan sódico, pentoxifilina, mesilato de pergolida, fenobarbital, fénoxibenzamina, fenilbutazona, fenilefrina, fenipropanolamina, fenitoína sódica, feromonas, fosfato parenteral, fitonadiona/vitamina K-1, pimobendan, 20 piperazina, pirlimicina, piroxicam, glicosaminoglicano polissulfatado, ponazuril, cloreto de potássio, cloreto de pralidoxima, prazosin, prednisolona/prednisona, primidona, procainamida, procarbazina, proclorperazina, brometo de propantelina, injeção de propionibacterium acnes, propofol,

propranolol, sulfato de protamina, pseudoefedrina, mucilóide hidrofílico de psyllium, brometo de piridostigmina, maleato de pirilamina, pirimetamina, quinacrina, quinidina, ranitidina, rifampin, s-adenosil-5 metionina (SAMe), laxativo salino/hiperosmótico, selamectina, selegilina/l-deprenil, sertralina, sevelamer, sevoflurano, silimarin/milk thistle, bicarbonato de sódio, sulfonato de poliestireno sódico, estibogluconato de sódio, sulfato de sódio, tiossulfato de sódio, somatotropina, 10 sotalol, espectinomicina, espironolactona, estanozolol, estreptoquinase, estreptozocina, succimer, cloreto de succinilcolina, sucralfato, citrato de sufentanil, sulfaclorpiridazina sódica, sulfadiazina(trimetoprim, sulfametoxazol(trimetoprim, sulfadimentoxina, 15 sulfadimetoxina/ormetoprim, sulfasalazina, taurina, tepoxalina, terbinaflina, sulfato de terbutalina, testosterona, tetraciclina, tiacetarsamida sódica, tiamina, tioguanina, tiopental sódico, tiotepa, tirotropina, tiamulin, ticarcilin dissódio, tiletamina/zolazepam, 20 tilmocsin, tiopronin, sulfato de tobramicina, tocainida, tolazolina, ácido telfenâmico, topiramato, tramadol, trimcinolona acetonida, trientina, trilostano, tartarato de trimepraxina com prednisolona, tripelenamina, tilosin, urdosiol, ácido valproico, vanádio, vancomicina,

vasopressina, brometo de vecurônio, verapamil, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vitamina E/selênio, warfarina sódica, xilazina, yohimbina, zafirlucast, zidovudina (AZT), acetato de zinco/sulfato de zinco, 5 zonisamida e misturas dos mesmos.

Em uma modalidade da invenção, ouros compostos aril pirazol, como fenilpirazóis descritos acima nos Antecedentes, são conhecidos na técnica e são apropriados para combinação com os compostos de 1-aryl-5-alquilpirazol 10 da invenção. Exemplos de tais compostos de arilpirazol incluem, porém não são limitados, àqueles descritos nas patentes US números 6,001,384; 6,010,710; 6,083,519; 6,096,329; 6,174,540; 6,685,954 e 6,998,131 (todas as quais são incorporadas aqui a título de referência, cada uma 15 cedida à Merial, Ltd., Duluth, GA).

Em outra modalidade da invenção, uma ou mais lactonas ou lactamas macrocíclicas, que atuam como acaricida, agente anti-helmíntico e/ou inseticida, podem ser adicionadas às composições da invenção.

20 As lactonas macrocíclicas incluem, porém não são limitadas a, avermectinas, como abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina, ML-1,694,554 e milbemicinas, como milbemectina, milbemicina D, moxidectina

e nemalectina. São também incluídos os derivados 5-oxo e 5-oxima das avermectinas e milbemicinas. Os exemplos de combinações de compostos arilpirazol com lactonas macrocíclicas incluem, porém não são limitados, àqueles 5 descritos nas patentes US números 6,426,333; 6,482,425; 6,962,713 e 6,998,131 (todas incorporadas aqui a título de referência - cada uma cedida a Merial, Ltd., Duluth, GA).

Os compostos de lactona macrocíclica são conhecidos na técnica e podem ser facilmente obtidos comercialmente ou 10 através de técnicas de síntese conhecidas na técnica. Faz-se referência à literatura comercial e técnica amplamente disponível. Para avermectinas, ivermectina e abamectina, pode-se fazer referência, por exemplo, à obra "Ivermectin and Abamectin", 1989, de M.H. Fischer e H. Mrozik, William 15 C. Campbell, publicada por Springer Verlag., ou Albers-Schönberg e col. (1981), "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. Para doramectina, "Veterinary Parasitology", vol. 49, No. 1, julho de 1993, 5-15 pode ser consultado. Para milbemicinas, 20 pode-se fazer referência, entre outros, a Davies H.G. e col., 1986, "Avermectins and Milbemycins", Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. e col., 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, Patente US número 4,134,973 e EP 0 677 054.

Lactonas macrocíclicas são tanto produtos naturais ou derivados semi-sintéticos dos mesmos. A estrutura das avermectinas e milbemicinas é estreitamente relacionada, por exemplo, por compartilharem um complexo anel de lactona 5 macrocíclica com 16 membros. As avermectinas de produto natural são reveladas na patente US número 4,310,519 e os compostos de 22,23-diidro avermectina são revelados na patente US número 4,199,569. Faz-se menção também às patentes US números 4,468,390, 5,825,653, EP 0 007 812 A1, 10 relatório descritivo da Patente UK 1 390 336, EP 0 002 916, e patente da Nova Zelândia No. 237 086, entre outras. Milbemicinas de ocorrência natural são descritas na Patente US número 3,950,360, bem como nas várias referências citadas no "The Merck Index" 12^a ed., S. Budavari, Ed., 15 Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996). Latidectina é descrita no "International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)", WHO Drug Information, vol. 17, no. 4, pág. 263-286, (2003). Derivados semissintéticos dessas classes de compostos são 20 bem conhecidos na técnicae são descritos, por exemplo, nas patentes US Nos. 5,077,308, 4,859,657, 4,963,582, 4,855,317, 4,871,719, 4,874,749, 4,427,663, 4,310,519, 4,199,569, 5,055,596, 4,973,711, 4,978,677, 4,920,148 e EP 0 667 054.

Em outra modalidade da invenção, a classe de acaricidas ou inseticidas conhecidos como reguladores de crescimento de insetos (IGRs) também pode ser adicionada às composições da invenção. Os compostos que pertencem a esse 5 grupo são bem conhecidos pelos técnicos e representam uma ampla gama de classes químicas diferentes. Todos esses compostos atuam por interferir no desenvolvimento ou crescimento das pragas de insetos. Reguladores de crescimento de insetos são descritos, por exemplo, nas 10 patentes US Nos. 3,748,356, 3,818,047, 4,225,598, 4,798,837, 4,751,225, EP 0 179 022 ou U.K. 2 140 010, bem como patentes US Nos. 6,096,329 e 6,685,954 (todas incorporadas aqui a título de referência). Exemplos de IGRs 15 apropriados para uso incluem, porém não são limitados, a metopreno, piriproxifeno, hidropreno, ciromazina, fluazuron, lufenuron, novaluron, piretróides, formamidinas como amitraz, 1-(2,6-difluorbenzoil)-3-(2-flúor-4-(trifluormetil)fenilureia, e novaluron.

Ainda em outra modalidade da invenção, inseticidas 20 adulticidas e acaricidas também podem ser adicionados à composição da invenção. Esses incluem piretrinas (que incluem cinerina I, cinerina II, jasmolina I, jasmolina II, piretrina I, piretrina II e misturas dos mesmos) e piretróides, e carbamatos (que incluem, porém não são

limitados a, benomila, carbanolato, carbaril, carbofuran, metiocarb, metolcarb, promacil, propoxur, aldicarb, butocarboxim, oxamila, tiocarboxima e tiofanox).

Em algumas modalidades, as composições da invenção 5 podem incluir um ou mais agentes antinematódeos incluindo, porém não limitados a, agentes ativos na classe de compostos de benzimidazois, imidazotiazois, tetraidropirimidinas, organofosfatos. Em algumas modalidades, benzimidazois incluindo, porém não limitados 10 a, tiabendazol, cambendazol, parbendazol, oxibendazol, mebendazol, flubendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, ciclobendazol, febantel, tiofanato e seu análogo o,o-dimetil, podem ser incluídos nas composições.

Em outras modalidades, as composições podem incluir 15 um composto imidazotiazol incluindo, porém não limitado a, tetramisol, levamisol e butamisol. Ainda em outras modalidades, as composições da invenção podem incluir agentes ativos tetraidropirimidina incluindo, porém não limitados a, pirantel, oxantel e morantel. Agentes ativos 20 organofosfato apropriados incluem, porém não são limitados a, coumafos, triclorfon, haloxon, naftalofos e diclorvos, heptenofos, mevinfos, monocrotofos, TEPP e tetraclorvinfos.

Em outras modalidades, as composições podem incluir os compostos antinematódeos fenotiazina, piperazina, como

composto neutro e em várias formas salinas, dietil carbamazina, fenóis, como disofenol, arsênicos, como arsenamida, etanolaminas, como befênio, closilato de tênio, e metiridina; corantes de cianina, incluindo cloreto de 5 pirvínio, pamoato de pirvínio e iodeto de ditiazanina; isotiocinatos, incluindo bitoscanato, suramim sódico, ftalofina, e vários produtos naturais incluindo, porém não limitados, a higromicina B, α -santonina e ácido cainico.

Em outras modalidades, as composições da invenção 10 podem incluir agentes antitrematódeos. Agentes antitrematódeos apropriados incluem, porém não são limitados, a miracilas, como miracil D e mirasan; praziquantel, clonazepam e seu derivado 3-metil, oltipraz, lucantona, hicantona, oxamniquina, amoscanato, niridazol, 15 nitroxinil, vários compostos de bisfenol conhecidos na técnica, incluindo hexaclorofeno, bitionol, bitionol sulfóxido e meniclofolan; vários compostos de salicilanilida, incluindo tribromsalan, oxiclozanida, clioxanida, rafoxanida, brotianida, bromoxanida e 20 closantel; triclabendazol, diamfenetida, clorsulon, hetolin e emetina.

Compostos anticestodais também podem ser vantajosamente utilizados nas composições da invenção incluindo, porém não limitados, a arecolina em várias

formas salinas, bunamidina, niclosamida, nitroscanato, paromomicina e paromomicina II.

Ainda em outras modalidades, as composições da invenção podem incluir outros agentes ativos que são eficazes contra parasitas artrópodes. Agentes ativos apropriados incluem, porém não são limitados a, bromociclen, clordano, DDT, endosulfan, lindano, metoxiclor, toxafeno, bromofos, bromofos-etil, carbofenotion, clorfenvinfos, clorpirifos, crotosifos, 10 citioato, diazinon, diclorention, dientoato, dioxation, etion, famfur, fenitrotion, fention, fospirato, iodofenfos, malation, naled, fosalona, fosmet, foxim, propetamfos, ronel, estirofos, aletrin, cialotrin, cipermetrina, 15 deltametrina, fenvalerato, flucitrinato, permetrina, fenotrina, piretrins, resmetrin, benzoato de benzila, dissulfeto de carbono, crotamiton, diflubenzuron, difenilamina, disulfiram, isobornil tiocianato acetato, metopreno, monosulfiram, pirenônilbutóxido, rotenona, acetato de trifenil estanho, hidróxido de trifenil estanho, 20 deet, ftalato de dimetila e os compostos 1,5a,6,9,9a,9b-hexaidro-4a(4H)-dibenzofurancarboxaldeído (MGK-11), 2-(2-etylhexil)-3a,4,7,7a-tetraidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3 (2H)diona (MGK-264), dipropil-2,5-piridinodicarboxilato (MGK-326) e 2-(octiltio)etanol (MGK-874).

Um agente antiparasitário que pode ser combinado com o composto da invenção para formar uma composição pode ser um peptídeo ou proteína biologicamente ativo incluindo, porém não limitado, a depsipeptídeos, que atuam na junção 5 neuromuscular por estimular receptores pré-sinápticos que pertencem à família de receptor de secretina, resultando na paralisia e morte do parasita. Em uma modalidade do depsipeptídeo, o depsipeptídeo é emodepsideo (vide Willson e col., *Parasitology*, janeiro de 2003, 126 (Pt 1): 79-86).

10 Um agente inseticida que pode ser combinado com o composto da invenção para formar uma composição pode ser um composto derivado de piridilmetil substituído, como imidacloprid. Agentes dessa classe são descritos acima e, por exemplo, na patente US número 4,742,060 ou no EP 0 892 15 060. Estaria dentro do nível de conhecimento do técnico decidir qual composto individual pode ser utilizado na formulação inventiva para tratar uma infecção específica de um inseto.

Em certas modalidades, um agente inseticida que pode 20 ser combinado com as composições da invenção é uma semicarbazona, como metaflumizona.

Em outra modalidade, as composições da invenção podem incluir vantajosamente um ou mais compostos da classe de compostos de isoxazolina. Esses agentes ativos são

descritos em WO 2007/079162, WO 2007/075459 e US 2009/0133319, WO 2007/070606 e US 2009/0143410, WO 2009/003075, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2005/085216 e US 2007/0066617 e WO 2008/122375, todos os quais são 5 incorporados aqui a título de referência na sua totalidade.

Em outra modalidade da invenção, ácido nodulispórico e seus derivados (uma classe de conhecidos agentes acaricidas, anti-helmínticos, antiparasitários e inseticidas) podem ser adicionados às composições da 10 invenção. Esses compostos são utilizados para tratar ou prevenir infecções em seres humanos e animais e são descritos, por exemplo, nas patentes US números 5,399,582, 5,962,499, 6,221,894, e 6,399,786, todas as quais são pelo presente incorporadas a título de referência na íntegra. As 15 composições podem incluir um ou mais dos derivados de ácido nodulispórico conhecidos na técnica, incluindo todos os estereoisômeros, como aqueles descritos na literatura citada acima.

Em outra modalidade, compostos anti-helmínticos da 20 classe de compostos amino acetonitrila (AAD), como monepantel (ZOLVIX) e similares podem ser adicionados às composições da invenção. Esses compostos são descritos, por exemplo, no WO 2004/024704; Sager e col., *Veterinary Parasitology*, 2009, 159, 49-54; Kaminsky e col., *Nature*

vol. 452, 13 de maço de 2008, 176-181. As composições da invenção também podem incluir compostos ariloazol-2-il cianoetilamino, como aqueles descritos em US 2008/0312272 de Soll e col., que é incorporada aqui na sua totalidade, e 5 derivados tioamida desses compostos, como descrito no Pedido de Patente US número 12/582,486, depositado em 20 de outubro de 2009, que é incorporado aqui a título de referência.

As composições da invenção também podem ser combinadas 10 com compostos de paraherquamida e derivados desses compostos, incluindo derquantel (vide Ostlind e col., Research in Veterinary Science, 1990, 48, 260-61; e Ostlind e col., Medical and Veterinary Entomology, 1997, 11, 407-408). A família de compostos paraherquamida é uma 15 conhecida classe de compostos, que inclui um núcleo espirodioxepino indol com atividade contra certos parasitas (vide Tet. Lett. 1981, 22, 135; J. Antibiotics 1990, 43, 1380, e J. Antibiotics 1991, 44, 492). Além disso, a família de compostos marcfortina estruturalmente 20 relacionada, como marcfortinas A-C, também é conhecida e pode ser combinada com as formulações da invenção (vide J. Chem. Soc. - Chem. Comm. 1980, 601 e Tet. Lett. 1981, 22, 1977). Referências adicionais aos derivados de paraherquamida podem ser encontradas, por exemplo, em WO

91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432, Patente US 5,703,078 e Patente US 5,750,695, todas as quais são pelo presente incorporadas a título de referência na íntegra.

5 Em geral, o agente ativo adicional é incluído em uma dose entre aproximadamente 0,1 μ g e aproximadamente 1000 mg. Mais tipicamente, o agente ativo adicional pode ser incluído em uma dose de aproximadamente 10 μ g a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 1 mg a 10 mg a 10 aproximadamente 300 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg ou aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg. Em uma modalidade da invenção, o agente ativo adicional é incluído em uma dose entre aproximadamente 1 μ g e aproximadamente 10 mg. Em outras 15 modalidades da invenção, o agente ativo adicional pode ser incluído em uma dose de aproximadamente 5 μ g/kg a aproximadamente 50 mg/kg por peso do animal. Em outras modalidades, o agente ativo adicional pode estar presente em uma dose de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20 20 mg/kg, aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, ou aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso do animal. Em outras modalidades, o agente ativo adicional pode estar presente em uma dose de

aproximadamente 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a aproximadamente 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ou aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg de peso do animal. Ainda em outra modalidade da invenção, o agente ativo adicional é incluído em uma dose entre 5 aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg.

As proporções, por peso, das combinações de composto N-arylpirazol/composto formamidina e o agente ativo adicional são, por exemplo, entre aproximadamente 1/10000 e aproximadamente 10000/1. Mais tipicamente, as proporções 10 estão em uma proporção por peso de aproximadamente 1/100 a aproximadamente 10000/1, aproximadamente 1/1 a aproximadamente 10/1, ou aproximadamente 5/1 a aproximadamente 10000/1, ou cerca de preferivelmente 5/1 a cerca de 1000/1. Entretanto, uma pessoa versada na técnica 15 seria capaz de selecionar a razão apropriada de composto N-arylpirazol/composto formamidina e o agente ativo adicional para o hospedeiro pretendido e usar o mesmo.

Opcionalmente, uma fragrância pode ser adicionada a quaisquer das composições da invenção. Fragrâncias que são 20 úteis para a invenção incluem, porém não são limitadas a:

(i) Ésteres de ácido carboxílico, como acetato de octila, acetato de isoamila, acetato de isopropila e acetato de isobutila;

(ii) Óleos perfumados, como óleo de lavanda.

As composições da invenção são feitas através de mistura da quantidade apropriada de composto N-arylpirazol e composto formamidina, solvente veterinariamente aceitável e, opcionalmente, um inibidor de cristalização, formador de 5 filme, intensificador de dissipação de odor, etc., para formar uma composição da invenção. Várias formas (por exemplo, comprimidos, pastas, *pour-on*, *spot-on*, coleiras, etc.) da composição podem ser obtidas seguindo o método de fabricação dessas formas descritas acima pela descrição de 10 fabricação dessas formas, encontradas no texto de formulação geral conhecido por aqueles versados na técnica, por exemplo, Remington - The Science and Practice of Pharmacy (21^a Edição) (2005), Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (11^a Edição) (2005) e 15 Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (8^a Edição), editado por Allen e col., Lippincott Williams & Wilkins, (2005).

As formulações inventivas podem conter outros 20 ingredientes inertes, como antioxidantes, conservantes ou estabilizadores de pH. Esses compostos são bem conhecidos na técnica de formulação. Antioxidantes, como alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbila, ácido fumárico, ácido málico, ascorbato de sódio, metabissulfato de sódio, galato de n-propila, BHA (hidróxi anisol

butilado) BHT (hidróxi tolueno butilado), monotioglicerol e similares, podem ser adicionados à presente formulação. Os antioxidantes são geralmente adicionados à formulação em quantidades de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2,0%, 5 com base no peso total da formulação, com aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,0% sendo especialmente preferido. Conservantes, como os parabenos (metilparabeno e/ou propilparabeno) são adequadamente utilizados na formulação em quantidades que variam de aproximadamente 10 0,01 a aproximadamente 2,0%, com aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,0% sendo especialmente preferido. Outros conservantes incluem cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, ácido benzóico, álcoolbenzílico, bronopol, butilparabeno, cetrimida, clorexidina, clorobutanol, 15 clorocresol, cresol, etilparabeno, imiduréia, metilparabeno, fenol, fenóxietanol, álcool feniletílico, acetato de fenil mercúrico, borato fenil mercúrico, nitrato fenil mercúrico, sorbato de potássio, benzoato de sódio, propionato de sódio, ácido sórbico, timerosal e similares. 20 Faixas preferidas para esses compostos incluem de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5%.

Os compostos que estabilizam o pH da formulação são também considerados. Novamente, tais compostos são bem conhecidos por um técnico no assunto, bem como a forma de

utilizar esses compostos. Sistemas de tamponamento incluem, por exemplo, sistemas selecionados do grupo que consiste em ácido acético/acetato, ácido málico/malato, ácido cítrico/citrato, ácido tartárico/tartarato, ácido 5 lático/lactato, ácido fosfórico/fosfato, glicina/glicimato, tris, ácido glutâmico/glutamato e carbonato de sódio.

As composições da invenção são administradas em quantidades eficazes de forma antiparasitária, que são determinadas pela via de administração, por exemplo, oral, 10 parenteral, tópica, etc. Em uma modalidade da invenção, as composições da invenção são aplicadas como uma formulação *pour-on* ou *spot-on*.

Em cada aspecto da invenção, os compostos e composições da invenção podem ser aplicados contra uma 15 praga única ou combinações das mesmas.

As composições da invenção que contêm compostos 1-arylpirazol, opcionalmente em combinação com um composto formamidina, podem ser administradas continuamente, para tratamento ou prevenção, por métodos conhecidos. Desse modo, uma quantidade eficaz dos compostos é administrada ao animal necessitando dos mesmos. Por "quantidade eficaz" 20 entende-se uma quantidade suficiente de uma composição da invenção para erradicar ou reduzir o número de parasitas que infestam o animal. Geralmente, uma dose de

aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal dado como uma dose única ou em doses divididas por um período de 1 a 5 dias será satisfatória, porém, evidentemente, podem haver casos onde faixas de 5 dosagem mais elevadas ou mais baixas são indicadas, e tais estão compreendidas no escopo da presente invenção. É bem compreendido no conhecimento de rotina do técnico determinar um regime de dosagem particular para um hospedeiro e parasita específicos.

10 Em uma modalidade de tratamento, o tratamento é realizado de modo a administrar ao animal, em uma ocasião única, uma dose contendo entre aproximadamente 0,001 e aproximadamente 100 mg/kg de um composto 1-arylpirazol. Em outra modalidade de tratamento, o tratamento é através de 15 uma administração tópica direta, como uma formulação do tipo *pour-on*, pronta para uso, *spot-on*, *spray*, etc. Quantidades mais elevadas podem ser fornecidas para liberação muito prolongada em ou no corpo do animal. Em outra modalidade de tratamento, a quantidade de composto 1- 20 arilpirazol para aves e outros animais que são de tamanho pequeno é maior do que aproximadamente 0,01 mg/kg, e em outra modalidade para o tratamento de aves de tamanho pequeno e outros animais, a quantidade de composto 1-aryl-

5-alquilpirazol está entre aproximadamente 1 e aproximadamente 100 mg/kg de peso do animal.

As soluções de acordo com a invenção podem ser aplicadas utilizando qualquer meio conhecido por si, por 5 exemplo, utilizando uma pistola aplicadora ou um frasco de medição.

Para a forma *pour-on* da composição, o volume aplicado pode ser da ordem de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 100 ml. Em outras modalidades, o volume aplicado das 10 formulações *pour-on* pode ser aproximadamente 1 ml a aproximadamente 100 ml ou aproximadamente 1 ml a aproximadamente 50 ml. Ainda em outras modalidades, o volume pode ser aproximadamente 5 ml a aproximadamente 50 ml ou aproximadamente 10 ml a aproximadamente 100 ml.

15 Em outra modalidade da invenção, a aplicação de uma formulação *spot-on* de acordo com a presente invenção também pode fornecer eficácia de amplo espectro e longa duração quando a solução é aplicada ao mamífero ou ave. As formulações *spot-on* fornecem administração tópica de uma 20 solução concentrada, suspensão, microemulsão ou emulsão para aplicação intermitente em um ponto no animal, geralmente entre os dois ombros (solução do tipo *spot-on*).

Em outra modalidade, a aplicação dos dois agentes ativos, um composto N-aril-pirazol e um composto

formamidina, podem ser administrados juntos a partir de compartimentos separados de um recipiente de cavidade dupla. Ainda em outra modalidade, um composto N-arylpirazol e um composto formamidina podem ser combinados no 5 mesmo sistema de solvente.

A aplicação de um composto N-aryl-pirazol e um composto formamidina seria esperada de ter eficácia contra uma ampla gama de parasitas incluindo pulgas, carrapatos e ácaros. Foi surpreendente que a aplicação de um composto 1-10 arilpirazol e um composto formamidina, se aplicados a partir do mesmo sistema solvente ou a partir de sistemas solventes diferentes, resultasse em efeitos sinergistas com relação à eficácia contra pulgas e carrapatos. Foi também surpreendente que um composto 1-arylpirazol e um composto 15 formamidina pudessem ser combinados, uma vez que foi observado que compostos formamidina podiam degradar na presença de compostos 1-arylpirazol.

Em uma modalidade do método de uso, uma composição compreendendo um composto 1-arylpirazol e um composto 20 formamidina tem uma eficácia contra carrapatos de aproximadamente 80,0% ou mais por pelo menos aproximadamente 37 dias. Em outra modalidade desse método de uso, uma composição compreendendo um composto 1-arylpirazol e um composto formamidina tem uma eficácia contra

carrapatos de aproximadamente 90,0% ou mais por pelo menos aproximadamente 37 dias. Ainda em outra modalidade da invenção, uma composição compreendendo um composto 1-arylpirazol e um composto formamidina tem uma eficácia de 5 aproximadamente 95% ou mais por aproximadamente 37 dias ou mais tempo, aproximadamente 44 dias ou mais, aproximadamente 51 dias ou mais ou por aproximadamente 58 dias ou mais. Ainda em outra modalidade da invenção, uma composição compreendendo um composto 1-arylpirazol e um 10 composto formamidina tem uma eficácia de aproximadamente 99% ou mais por aproximadamente 51 dias ou mais ou por aproximadamente 58 dias ou mais. Em cada uma dessas modalidades de uso contra carrapato, uma modalidade adicional da invenção é onde o composto 1-arylpirazol é 15 fipronil; o composto formamidina é amitraz. Em outra modalidade, o composto 1-arylpirazol é um composto 1-aryl pirazol 5-alquil substituído e o composto formamidina é amitraz.

Em outra modalidade do método de uso, uma composição 20 compreendendo um composto 1-arylpirazol e um composto formamidina tem uma eficácia contra pulgas de aproximadamente 98,5% ou mais por aproximadamente 37 dias ou mais. Em outra modalidade desse método de uso, uma composição compreendendo um composto 1-aryl pirazol e um

composto formamidina tem uma eficácia contra carrapatos de aproximadamente 98,5% ou mais por aproximadamente 37 dias ou mais ou aproximadamente 44 dias ou mais. Ainda em outra modalidade desse método de uso, uma composição 5 compreendendo um composto 1-aryl pirazol e um composto formamidina tem uma eficácia contra carrapatos de aproximadamente 95,0% ou mais por aproximadamente 51 dias ou mais. Ainda em outra modalidade, uma composição compreendendo um composto 1-aryl pirazol e um composto 10 formamidina tem uma eficácia de aproximadamente 99% ou mais por aproximadamente 58 dias ou mais. Em cada dessas modalidades de uso contra carrapatos, uma modalidade adicional da invenção é onde o composto 1-arylpirazol é fipronil; o composto formamidina é amitraz. Em outra 15 modalidade, o composto 1-arylpirazol é um composto 1-arylpirazol 5-alquil substituído e o composto formamidina é amitraz.

Os efeitos de longa duração e sinergistas das composições das modalidades tanto aplicadas a partir do 20 mesmo sistema solvente quanto aplicadas a partir de sistemas solventes diferentes para cada 1-arylpirazol e para uma formamidina tornam os mesmos apropriados para aplicação uma vez por mês (30 dias ou um mês de calendário)

ou uma vez a cada dois meses (60 dias ou dois meses de calendário) da composição em sua forma de distribuição.

Os animais que podem ser tratados com as composições da invenção incluem, porém não são limitados, a aves e 5 mamíferos (selvagens ou domesticados), por exemplo, animais de criação e animais de companhia como gatos, cães, cavalos, galinhas, ovelhas, cabras, porcos, perus e gado. Em uma modalidade da invenção, o mamífero é um gato ou um cão.

10 Em uma modalidade do local de administração, uma única formulação contendo o agente ativo em um veículo substancialmente líquido e numa forma que torna possível uma aplicação única, ou uma aplicação repetida um pequeno número de vezes, será administrada ao animal sobre uma 15 região localizada do animal, por exemplo, entre os dois ombros. Em uma modalidade da invenção, a região localizada tem uma área superficial de aproximadamente 10 cm² ou maior. Em outra modalidade da invenção, a região localizada tem uma área superficial entre aproximadamente 5 e 20 aproximadamente 10 cm² de área.

EXEMPLOS

A invenção é adicionalmente descrita pelos seguintes exemplos não limitantes que ilustram ainda a invenção, e

não pretendem nem devem ser interpretados como limitando o escopo da invenção.

Exemplo 1: Estabilidade de formulações de 1-arylpirazol

O composto 1 (3-ciano-1-(2-cloro-6-flúor-4-trifluor 5 metilfenil)-4-diclorofluormetilsulfinil-5-metil-1H-pirazol) foi dissolvido em um solvente ou uma combinação de dois ou mais solventes a 10% peso/peso. As formulações desse modo preparadas foram analisadas, utilizando HPLC, em relação ao teor do composto 1 como a leitura de intervalo inicial. A 10 seguir, todas as formulações foram colocadas a 50°C, e o teor do composto 1 em cada uma delas foi analisado nos intervalos de duas, quatro, seis e em alguns casos, 10 semanas. O composto 1 mostrou boa estabilidade nos solventes ou combinações de solventes na Tabela 1 abaixo. 15 Desse modo, as formulações do composto 1 nos solventes/veículos identificados abaixo são mostradas como sendo suficientemente estáveis.

Tabela 1: Estabilidade de formulações que compreendem o Composto 1

Avaliação de estabilidade de formulações (Acelerado @ 50°C)						
Form #	Descrição do veículo	Composto 1 (% p/p)				
		Inicial	2 sem.	4 sem.	6 sem.	10 sem.
A	N-metilpirrolidona	8,80	8,78	8,72	9,19	8,80
B	Acetato de butila /acetato de octila	10,41	10,51	10,42	10,32	10,41

C	N-metil pirrolidona/ácido oléico	8,70	8,95	8,83	9,26	9,25
D	Dietileno glicol monoetil éter/N-metil pirrolidona	9,10	9,10	8,93	8,99	9,20
E	Dipropileno glicol metil éter/acetato de butila	9,65	9,60	9,62	9,58	9,62
F	Adipato de diisopropila	9,36	9,55	9,44	9,63	9,71
G	Acetato de butila/acetato de octila/ácido oléico	10,54	10,58	10,41	10,32	10,32
H	Carbonato de propileno	8,20	8,30	8,50	8,36	
I	Dietileno glicol monoetil éter	9,88	9,95	10,06	9,95	
J	Dipropileno glicol metil éter	10,45	10,57	10,54	10,81	
K	triacetina	8,49	8,68	8,93	8,90	

Exemplo 2: Eficácia de formulações de 1-arylpirazol contra
pulgas e carrapatos em cães: Estudo A

Um estudo clínico inicial foi realizado para testar a
5 eficácia do Composto 1 (3-ciano-1-(2-cloro-6-flúor-4-
trifluormetilfenil)-4-diclorofluormetilsulfinil-5-metil-1H-
pirazol) contra carrapatos e pulgas em várias formulações
de teste. Cinco grupos de teste e um controle não tratado
foram avaliados. Cada grupo de teste incluiu seis cães. O
10 composto foi dissolvido em um solvente ou uma combinação de
dois ou mais solventes a 10% peso/peso. Artigos de teste
foram formulados como soluções spot-on tópicas contendo o
composto 1, 10% p/v em um solvente ou uma combinação de
solventes como descrito acima. Os cães foram infestados com

aproximadamente 50 carrapatos (*Rhipicephalus sanguineus*) nos dias -1, 7, 14, 21, 28, 35 e 42. Os cães também foram infestados com aproximadamente 100 pulgas (*Ctenocephalides felis*) nos dias -1, 8, 15, 22, 29, 36 e 43. O tratamento 5 foi aplicado pela separação do pelo e aplicação da formulação diretamente sobre a pele em um ponto na linha média do pescoço, entre a base do crânio e as omoplatas. A taxa de dose de cada uma das soluções tópicas foi de 0,1 ml/kg (10 mg/kg) de peso corpóreo. A eficácia do composto 1 10 em várias formulações é mostrada na Tabela 2 abaixo. A duração da eficácia contra pulga e carrapato é mostrada nas Tabelas 3 e 4 abaixo. Como pode ser visto a partir das tabelas abaixo, as formulações compreendendo o Composto 1 15 em formulações de triacetina fornecem eficácia melhorada contra pulgas e carrapatos nesse estudo.

Tabela 2. Eficácia do composto 1 contra pulgas e carrapatos em várias formulações

Grupo Trt.	Fármaco	Dose Vol/mg /kg	Solvente(s)	Eficácia contra pulgas no dia 30 (%)	Eficácia contra pulgas no dia 44 (%)	Eficácia contra carrapatos no dia 44 (%)
1	Não tratado	NA	Veículo FRONTLINE comercial			
2	Composto 1	0,1 ml/kg (10 mg/kg)	Acetato de butila/aceta to de octila	94,5	46,9	-8,6

3	Composto 1	0,1 ml/kg (10 mg/kg)	Dietileno glicol monoetil éter (transcutol) /N-metil-2-pirrolidona	91,4	38,9	-10,8
4	Composto 1	0,1 ml/kg (10 mg/kg)	Dipropileno glicol monometil éter/acetato de butila	83,2	31,1	-29,9
5	Composto 1	0,1 ml/kg (10 mg/kg)	Adipato de diisopropila	92,9	40,3	0,3
6	Composto 1	0,1 ml/kg (10 mg/kg)	Triacetina	99,7	93,0	47,8

Tabela 3. Duração de eficácia do composto 1 contra pulgas em várias formulações. (% de eficácia contra pulgas medido 24 horas após cada infestação semanal)

Grupo TRT.	% Eficácia em dias após tratamento						
	Dia 2	Dia 9	Dia 16	Dia 23	Dia 30	Dia 37	Dia 44
1 (controle)	0	0	0	0	0	0	0
2	99,6	100	100	99,4	94,5	80,4	46,9
3	96,0	100	99,8	98,8	91,4	85,3	38,9
4	100	100	100	99,5	83,2	76,5	31,1
5	100	100	100	100	92,9	69,1	40,3
6	98,0	100	100	100	99,7	98,9	93,0

5

Os grupos de tratamento na Tabela 3 foram tratados com as formulações defármaco, dosagem e solvente, como indicado na Tabela 2.

Tabela 4. Duração de eficácia do Composto 1 contra carapatos em várias formulações. (% de eficácia contra carapatos medido 24 horas após cada infestação semanal)

Grupo de tratamento	% de eficácia em dias após tratamento						
	Dia 1	Dia 2	Dia 9	Dia 16	Dia 23	Dia 30	Dia 44
1 (controle)	0	0	0	0	0	0	0
2	48,6	67,6	88,1	88,7	41,1	64,0	-8,6
3	59,0	60,8	78,1	81,4	52,2	45,9	-10,8
4	71,5	72,0	71,2	90,5	38,4	71,7	-29,9
5	71,5	86,0	90,4	83,2	20,4	78,2	0,3
6	80,7	79,2	83,1	91,7	89,1	72,3	47,8

5 Grupos de tratamento na Tabela 4 foram tratados com
as formulações defármaco, dosagem e solvente, como indicado
na Tabela 2. Valores negativos indicam % de aumento em
contagens de carapato em relação ao controle.

Exemplo 3: Eficácia de formulações de 1-arylpirazol contra pulga e carrapatos em cães: Estudo B.

Um estudo de eficácia clínica separado em cães foi projetado com um grupo controle não tratado e 5 grupos teste tratados com o composto 1. Cada grupo tinha seis cães. Artigos de teste foram formulados como soluções spot-on tópicas contendo o composto 1, 10-20% p/v em um solvente ou uma combinação de solventes como descrito acima. Os cães foram infestados com aproximadamente 50 carapatos (*Rhipicephalus sanguineus*) nos dias -1, 7, 14, 21, 28, 35 e

42. Os cães também foram infestados com aproximadamente 100 pulgas (*Ctenocephalides felis*) nos dias -1, 8, 15, 22, 29, 36 e 43. O tratamento foi aplicado pela separação do pêlo e aplicação da formulação diretamente sobre a pele em um 5 ponto na linha média do pescoço, entre a base do crânio e as omoplatas. A taxa de dose de cada das soluções tópicas foi 0,1 ml/kg (10 mg/kg) de peso corpóreo, exceto para o grupo de tratamento 4, que recebeu 0,2 ml/kg (20 mg/kg). A eficácia do composto 1 é mostrada na Tabela 5 abaixo. A 10 duração de eficácia contra pulgas e carrapatos é mostrada nas Tabelas 6 e 7 abaixo. Como pode ser visto a partir da tabela, transcutol fornece eficácia superior ao composto 1. Deve ser observado que o Estudo A e o Estudo B foram realizados em tempos e locais diferentes, e os resultados 15 de cada estudo clínico podem diferir de outros com base em vários fatores ambientais. Desse modo, os resultados de um estudo clínico não devem ser comparados com aqueles de outro devido a esses fatores.

Tabela 5. Eficácia do Composto 1 contra pulgas e carrapatos 20 em várias formulações

Grupo TRT.	Fármaco	Dose	Solvente(s)	Eficácia contra pulgas no dia 58 (%)	Eficácia contra carrapatos no dia 58 (%)

1	Não tratada	NA	veículo FRONTLINE comercial		
2	Composto 1	0,1 ml/kg (10 mg/kg)	Triacetina	99,6	74,6
3	Composto 1	0,2 ml/kg (20 mg/kg)	Triacetina	99,0	97,6
4	Composto 1	0,1 ml/kg (10 mg/kg)	Adipato de diisopropila	96,7	89,5
5	Composto 1	0,1 ml/kg (10 mg/kg)	Dietileno glicol monoetil éter (transcutol)	100	94,1
6	Composto 1	0,1 ml/kg (10 mg/kg)	Triacetina/adipato de diisopropila	98,8	88,1

Tabela 6. Duração de eficácia do Composto 1 contra pulgas em várias formulações. (% de eficácia contra pulgas medido 24 horas após cada infestação semanal)

Grupo de TRT.	% Eficácia em dias após tratamento									
	Dia 2	Dia 9	Dia 16	Dia 23	Dia 30	Dia 37	Dia 44	Dia 51	Dia 58	
1 (contr.)										
2	100	100	100	99,8	99,7	99,8	100	99,8	99,6	
3	100	100	100	99,8	100	100	100	99,7	99,0	
4	100	100	100	100	100	98,9	99,6	98,5	96,7	
5	100	100	100	99,8	100	100	100	100	100	
6	100	100	100	99,8	100	100	100	100	98,8	

5

Os grupos de tratamento na Tabela 6 foram tratados com as formulações de fármaco, dosagem e solvente, como indicado na Tabela 5.

Tabela 7. Duração de eficácia do composto 1 contra carrapatos em várias formulações. (% de eficácia contra carrapatos medido 24 horas após cada infestação semanal)

Grupo de TRT.	% Eficácia em dias após tratamento								
	Dia 1	Dia 2	Dia 9	Dia 16	Dia 23	Dia 30	Dia 44	Dia 51	Dia 58
1 (contr.)									
2	94,8	99,6	100	100	100	98,8	94,5	90,8	74,6
3	93,9	98,9	100	100	100	100	99,4	99,3	97,6
4	95,6	98,9	100	100	99,1	99,1	93,4	87,9	89,5
5	87,4	98,5	100	100	100	98,8	98,5	98,9	94,1
6	94,8	99,6	100	100	100	98,8	96,6	91,6	88,1

5 Os grupos de tratamento na Tabela 7 foram tratados com as formulações de fármaco, dosagem e solvente, como indicado na Tabela 5.

Exemplo 4: Eficácia de formulações de 1-arylpirazol contra pulgas e carrapatos em cães: Estudo C

10 As eficárias do Composto 1 individualmente, fipronil individualmente, Composto 1 em combinação com amitraz ou fipronil em combinação com amitraz, quando administrados uma vez como solução tópica a cães contra infestações induzidas de *Rhipicephalus sanguineus* e *Ctenocephalides felis* foram determinadss em um terceiro estudo clínico. Trinta e seis cães beagle (18 machos e 18 fêmeas) foram selecionados para o estudo. Seis réplicas de 6 animais cada foram formadas. Os cães do Grupo de tratamento 1 foram

tratados com um placebo. Os grupos de tratamento 2, 3, 4, 5 e 6 receberam seus tratamentos respectivos como uma aplicação *spot-on* tópica uma vez no dia 0. Cada formulação incluiu dietileno glicol monoetil éter (transcutol) como veículo. Os grupos de tratamento foram: Grupo de Tratamento 2: fipronil a 0,1 mL/kg de peso corpóreo (10 mg/kg); Grupo de Tratamento 3: Composto 1 a 0,1 mL/kg (10 mg/kg) de peso corpóreo; Grupo de Tratamento 4: Composto 1 a 0,2 mL/kg (20 mg/kg) de peso corpóreo; Grupo de Tratamento 5: Composto 1 a 0,1 mL/kg (10 mg/kg) de peso corpóreo mais amitraz a 0,04 mL/kg (8 mg/kg) de peso corpóreo; Grupo de Tratamento 6: fipronil a 0,1 mL/kg (10 mg/kg) de peso corpóreo mais amitraz a 0,04 mL/kg (8 mg/kg) de peso corpóreo. O tratamento foi aplicado pela separação do pelo e aplicação da(s) formulação(ões) diretamente sobre a pele em um ponto na linha média do pescoço, exceto para os Grupos 4, 5 e 6, que foram aplicados em volumes aproximadamente iguais em dois pontos, um ponto entre a base do crânio e as omoplatas e o outro na frente das omoplatas.

Todos os cães foram infestados com aproximadamente 50 carapatos *Rhipicephalus sanguineus* nos dias -1, 7, 14, 21, 28, 35, 42 e 56. Os cães foram também infestados com aproximadamente 100 pulgas *Ctenocephalides felis* nos dias -1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 e 57. Os ectoparasitas foram

removidos e contados no dia 2, aproximadamente 48 horas após tratamento e nos dias 9, 16, 23, 30, 37, 44, 51 e 58 aproximadamente 24 horas após infestação com pulas e 48 horas após infestação com carrapatos. As Tabelas 8 e 9

5 abaixo mostram a % de eficácia de formulações compreendendo fipronil em 0,1 ml/kg de peso corpóreo, Composto 1 a 10 ml/kg e 20 ml/kg, e fipronil e Composto 1 ambos em 10 ml/kg em combinação com amitraz a 0,04 ml/kg de peso corpóreo em comparação com o grupo de controle sem compostos ativos. A

10 porcentagem de redução em contagens de pulga dos grupos tratados com relação ao grupo de controle durante o estudo é mostrada na Figura 14.

Tabela 8. Duração de eficácia do Composto 1 e fipronil individualmente e com amitraz contra pulgas (% de eficácia contra pulgas medido 24 horas após cada infestação semanal)

Tabela 9. Duração de eficácia de Composto 1 e fipronil individualmente com amitraz contra carapatos (% de eficácia contra pulgas medido 48 horas após cada infestação semanal)

Grupo TRT.	% eficácia em dias após tratamento												
	Dia 1	Dia 2	Dia 8	Dia 9	Dia 15	Dia 16	Dia 23	Dia 30	Dia 37	Dia 44	Dia 51	Dia 58	
1 (cont.)													
2	88,6	90,9	99, 4	100	100	100	98,8	100	99	98,2	92,8	82,7	
3	88,1	96,8	93, 5	97, 7	98, 5	100	98,4	99	94,3	92,4	84,7	83,1	
4	98,6	98,9	98, 6	100	99, 3	100	100	99,5	98,6	92,3	86,5	87,4	
5	90	100	100	100	100	100	99,4	100	100	99,6	97	72,9	
6	87,9	98,9	100	100	100	100	100	100	100	100	100	99,5	

5 Grupo de tratamento 2: fipronil 10 mg/kg; Grupo 3:

Comp. 1 10 mg/kg; Grupo 4: Comp. 1 20 mg/kg; Grupo 5: Comp. 1 (10 mg/kg) + amitraz (8 mg/kg); Grupo 6: fipronil (10 mg/kg) + amitraz (8 mg/kg)

10 Exemplo 5: Eficácia de formulações de 1-arylpirazol contra pulga em gatos: Estudo D

Um quarto estudo clínico foi realizado para determinar a eficácia do Composto 1 topicalmente administrado e fipronil contra infecções induzidas de *Ctenophalides felis* em gatos. Vinte e quatro gatos (17 machos, 7 fêmeas) foram incluídos no estudo. Seis réplicas de quatro gatos cada foram formadas com base em contagens decrescentes de pulgas no dia -5. Nas réplicas, gatos foram aleatoriamente

alocados aos Grupos de Tratamento 1, 2, 3 ou 4, respectivamente, utilizando uma matriz: Grupo 1 - não tratado (controle veículo); Grupo 2 - Composto 1 (10 mg/kg); Grupo 3 - Composto 1 (20 mg/kg); Grupo 4 - fipronil (10 mg/kg). O tratamento foi realizado por administração tópica das formulações na linha média do pescoço, entre a base do crânio e as omoplatas em um ponto único após separação do pelo. Os animais foram observados de hora em hora por aproximadamente quatro horas após o tratamento.

Os gatos foram infestados com aproximadamente 100 pulgas *Ct. Felis* cada durante aclimatação no dia -6 para fins de alocação, e nos dias -1, 14, 21, 28, 35 e 42 para fins de avaliação de eficácia de tratamento. As pulgas foram removidas por escovação de cada gato aproximadamente 24 horas após cada infestação, exceto pela infestação no dia -1, que foi seguida por remoção e contagem de pulgas no dia 1 (~48 horas após infestação). A Tabela 10 mostra a % de eficácia de cada grupo de tratamento em comparação com o grupo de controle.

Tabela 10. Duração de eficácia do composto 1 e fipronil contra pulgas (% de eficácia contra pulgas medido 24 horas após cada infestação semanal)

Grupo de tratamento	% Eficácia nos dias após tratamento					
	Dia 1	Dia 15	Dia 22	Dia 29	Dia 36	Dia 43
1 (controle)						
2	99,84	99,81	100	100	99,43	97,28
3	100	100	100	100	100	100
4	97,96	100	100	95,59	99,24	97,81

Grupo de tratamento 2: Comp. 1 10 mg/kg; Grupo 3:

Comp. 1 20mg/kg; Grupo 5: fipronil (10 mg/kg)

As contagens de pulgas nos dias 1, 15, 22, 29, 36 e 43 indicaram >97% de eficácia contra *C. felis* nos animais dos 5 Grupos 2 e 4. As contagens de pulgas dos animais no Grupo 3 indicaram 100% de eficácia contra *C. felis* em todos os intervalos. O estudo demonstra a eficácia excelente do composto 1 tanto em 10 mg/kg como 20 mg/kg contra pulgas em gatos.

10 Exemplo 6: Formulações estáveis compreendendo amitraz

Várias formulações compreendendo amitraz em solventes/veículos diferentes foram preparadas de acordo com procedimentos abaixo para avaliar a estabilidade de amitraz nas formulações e determinar se amitraz era 15 suficientemente solúvel nas formulações.

Formulação L

Anisol foi adicionado na quantidade de aproximadamente 50% do volume a ser preparado em um frasco com uma rolha. Amitraz foi adicionado à solução de anisol com agitação e a

agitação continuou até que o amitraz fosse totalmente dissolvido. O volume foi ajustado para 100% com anisol.

Ingredientes	Função	%
Amitraz	Ativo	28,0 p/v
Anisol	Solvente	q.s. 100

Formulação M

5 Acetato de butila foi adicionado na quantidade de aproximadamente 50% do volume a ser preparado em um frasco com uma rolha. Amitraz foi adicionado à solução de acetato de butila com agitação e a agitação continuou até que o amitraz fosse totalmente dissolvido. O volume foi ajustado
10 para 100% com acetato de butila.

Ingredientes	Função	%
Amitraz	Ativo	25,0 p/v
Acetato de butila	Solvente	q.s. 100

Formulação N

Benzoato de etila foi adicionado na quantidade de aproximadamente 50% do volume a ser preparado em um frasco com uma rolha. Amitraz foi adicionado à solução de benzoato de etila com agitação e a agitação continuou até que o amitraz fosse totalmente dissolvido. O volume foi ajustado a 100% com benzoato de etila.

Ingredientes	Função	%
Amitraz	Ativo	28,0 p/v
Benzoato de etila	Solvente	q.s. 100

Formulação O

Benzoato de benzila foi adicionado na quantidade de aproximadamente 50% do volume a ser preparado em um frasco 5 com uma rolha. Amitraz foi adicionado à solução de benzoato de benzila com agitação e a agitação continuou até que o amitraz fosse totalmente dissolvido. O volume foi ajustado a 100% com benzoato de benzila.

Ingredientes	Função	%
Amitraz	Ativo	25,0 p/v
Benzoato de benzila	Solvente	q.s. 100

10 Formulação P

Acetato de butila foi adicionado na quantidade de aproximadamente 50% do volume a ser preparado em um frasco com uma rolha. Anisol foi adicionado à solução de acetato de butila e misturado. Amitraz foi então adicionado à solução de acetato de butila/anisol com agitação e a agitação continuou até que o amitraz fosse totalmente dissolvido. O volume foi ajustado a 100% com acetato de butila.

Ingredientes	Função	%
Amitraz	Ativo	25,0 p/v
Anisol	Solvente	10,0 v/v
Acetato de butila	Solvente	q.s. 100

Formulação Q

Acetato de butila foi adicionado na quantidade de aproximadamente 50% do volume a ser preparado em um frasco 5 com uma rolha. Metil isobutil cetona foi adicionado à solução de acetato de butila e misturado. Amitraz foi então adicionado à solução de acetato de butila/metil isobutil cetona com agitação e a agitação continuou até que o amitraz fosse totalmente dissolvido. O volume foi ajustado 10 a 100% com acetato de butila.

Ingredientes	Função	%
Amitraz	Ativo	25,0 p/v
Metil isobutil cetona	Solvente	10,0 v/v
Acetato de butila	Solvente	q.s. 100

Formulação R

Acetato de butila foi adicionado na quantidade de aproximadamente 50% do volume a ser preparado em um frasco 15 com uma rolha. Benzoato de benzila foi adicionado à solução

de acetato de butila e misturado. Amitraz foi então adicionado à solução de acetato de butila/benzoato de benzila com agitação e a agitação continuou até que o amitraz fosse totalmente dissolvido. O volume foi ajustado 5 a 100% com acetato de butila.

Ingredientes	Função	%
Amitraz	Ativo	25,0 p/v
Benzoato de benzila	Solvente	5,0 v/v
Acetato de butila	Solvente	q.s. 100

Formulação S

Acetato de butila foi adicionado na quantidade de aproximadamente 50% do volume a ser preparado em um frasco 10 com uma rolha. Benzoato de etila foi adicionado à solução de acetato de butila e misturado. Amitraz foi então adicionado à solução de acetato de butila/benzoato de etila com agitação e a agitação continuou até que o amitraz fosse totalmente dissolvido. O volume foi ajustado a 100% com 15 acetato de butila.

Ingredientes	Função	%
Amitraz	Ativo	25,0 p/v
Benzoato de etila	Solvente	5,0 v/v
Acetato de butila	Solvente	q.s. 100

Formulação T

Acetato de butila foi adicionado na quantidade de aproximadamente 50% do volume a ser preparado em um frasco com uma rolha. Acetato de benzila foi adicionado à solução 5 de acetato de butila e misturado. Amitraz foi então adicionado à solução de acetato de butila/acetato de benzila com agitação e a agitação continuou até que o amitraz fosse totalmente dissolvido. O volume foi ajustado a 100% com acetato de butila.

Ingredientes	Função	%
Amitraz	Ativo	20,0 p/v
Acetato de benzila	Solvente	10,0 v/v
Acetato de butila	Solvente	q.s. 100

10

Exemplo 7 - Estabilidade de amitraz em solução

A formulação compreendendo amitraz em anisol (formulação L), acetato de butila (formulação M), metil isobutil cetona e benzoato de etila foi avaliada em relação 15 à estabilidade por HPLC, similarmente ao estudo de estabilidade para formulações compreendendo o composto 1. Desse modo, as formulações foram testadas em relação à concentração inicial de % de amitraz (p/v) e envelhecidas a 50°C por três meses. A concentração de amitraz em cada 20 formulação foi determinada em 1 mês, 2 meses e 3 meses para

determinar a estabilidade de amitraz em cada formulação.

Como mostrado na Tabela 11 abaixo, as formulações de amitraz em anisol, acetato de butila e metil isobutil cetona não mostram degradação nessas condições.

5 Tabela 1. Estabilidade de formulações de Amitraz

Solvente de formulação:	% Amitraz (p/v)	% teórica		
		1 mês	2 meses	3 meses
Anisol (formulação L)	28	101	101	97
Acetato de butila (formulação M)	25	104	102	105
Metil isobutil cetona (MIK)	28	93	98	100
Benzoato de etila (formulação N)	28	98	96	94

Exemplo 8 - Solubilidade de amitraz em solução

A solubilidade de amitraz em vários solventes é mostrada na Tabela 12 abaixo. Soluções de amitraz em certos

10 solventes em concentração elevada resultam no aparecimento de cristais com o passar do tempo. Por exemplo, a

formulação P acima resultou em uma pequena quantidade de formação de cristal após 1 semana de armazenagem (em temperatura ambiente). Entretanto, quando a concentração de

15 amitraz nessa formulação foi diminuída para 20% p/v, nenhuma formação de cristal foi observada após 1 semana de armazenagem. A formulação Q não mostrou cristalização após

1 semana de armazenagem. A solubilidade de amitraz em acetato de butila é mais baixa do que em anisol, MIK e

benzoato de etila. Foi observado durante estudos clínicos que a formulação de amitraz (25%) em acetato de butila produziu cristais brancos no pelo dos animais, portanto pequenas quantidades de outro solvente, com solubilidade 5 maiores de amitraz, foram adicionadas. Adicionalmente, quando amitraz (25%) em formulações de acetato de butila foram armazenadas a 50°C em uma câmara, elas evaporaram levemente. Após resfriamento até a temperatura ambiente, essas soluções precipitaram cristais. Novamente, a 10 diminuição da concentração para 20% e adição de co-solventes com solubilidade maior de amitraz, evitou a cristalização de amitraz. Inesperadamente, essa adição de co-solventes causou os efeitos descritos abaixo no exemplo 9.

15 Tabela 12. Solubilidade de amitraz

Solvente	Solubilidade de amitraz (em temperatura ambiente, %)	Constante dielétrica do solvente
Acetona	37,87	20,7
Anisol (metóxibenzeno)	45,54	4,33
Benzoato de benzila	33,30	4,8
Acetato de benzila	21,85	5,0
Acetato de butila	27,10	5,0
Benzoato de etila	39,43	6,02
Metil isobutil cetona	36,72	13,1

Exemplo 9 - Efeito do solvente sobre odor e dissipação de odor

Soluções de amitraz em um solvente único apresentaram um cheiro desagradável que durou de aproximadamente 30 5 minutos até aproximadamente 90 minutos quando aplicado ao papel de filtro. Entretanto, quando as soluções das formulações P e Q foram aplicadas ao papel de filtro, o cheiro desapareceu somente após aproximadamente 10 a aproximadamente 15 minutos.

10 Exemplo 10 - Eficácia de combinação de fipronil com amitraz contra carapatos em cães

Uma formulação de fipronil (produto comercial) foi preparada e armazenada separadamente de amitraz. Amitraz foi formulado com o mesmo veículo. As duas partes, fipronil 15 e amitraz em solvente(s) foram armazenadas separadamente e aplicadas simultaneamente. As quantidades aplicadas foram calculadas para manter a dose em 10% (p/v) cada em formulação final e 10 mg/kg BW de ativos em quantidade aplicada.

20 A Tabela 13 abaixo mostra a percentagem de eficácia após aplicação tópica das formulações compreendendo amitraz individualmente, fipronil individualmente ou amitraz e fipronil em cães. Em resumo, o tratamento foi aplicado pela separação do pelo na linha média do pescoço, entre a base

do crânio e as omoplatas, e aplicação da formulação diretamente sobre a pele.

Tabela 13. Eficácia de composições compreendendo amitraz e fipronil contra carrapatos

	Dias após tratamento					
	2	16	23	30	37	44
Fipronil + Amitraz	98,8	98,4	100	97,7	94,2	79,5
Fipronil comparativo	90,9	100	99,3	53,9	43,9	37,9
Amitraz comparativo	95,1	96,9	95,0	64,9	56,2	28,3

5

Como pode ser visto a partir dos dados acima, a combinação de fipronil e amitraz mostra eficácia acentuadamente melhor contra carrapatos do que o uso de fipronil ou amitraz individualmente. Verificou-se que 10 fipronil e amitraz eram compatíveis entre si quando administrados simultaneamente aos animais.

Exemplo 11 - Eficácia de combinação de fipronil e amitraz contra pulgas em cães

A composição de amitraz e fipronil descrita no Exemplo 15 10 foi utilizada nesse estudo. A Tabela 14 abaixo mostra a porcentagem de eficácia após aplicação tópica da formulação em cães. O tratamento foi aplicado pela separação do pelo na linha média do pescoço, entre a base do crânio e as omoplatas, e aplicação da formulação diretamente sobre a 20 pele.

Tabela 14. Eficácia de composições compreendendo fipronil e amitraz contra pulgas

	Dias após tratamento						
	2	16	23	30	37	44	51
Fipronil + Amitraz	99,6	100	100	100	100	98,2	95,7
Fipronil comparativo	100	100	100	94,4	63,4	55,9	74,7
Amitraz comparativo	14,3	12,4	16,3	20,2	32,5	25,9	---

Como pode ser visto a partir dos dados na Tabela 14
 5 acima, a combinação de fipronil e amitraz mostra eficácia acentuadamente melhor contra pulgas do que o uso de fipronil ou amitraz individualmente e também é surpreendente do ponto de vista de que se verificou que fipronil e amitraz são compatíveis entre si.

10 Exemplo 12 - Efeito sinergista de fipronil com amitraz em ensaio de contato de carrapato

Fipronil foi dissolvido em acetona contendo 0,019% de uma mistura de Triton152 e Triton 172 (1:3, v/v) e 0,4% DMSO para obter a concentração desejada. Dosagens foram 15 diluídas em série utilizando essa mesma formulação. Para tratamentos contendo amitraz, amitraz foi adicionado à solução acima para obter a concentração desejada. 0,5 ml da solução foi utilizado para tratar frascos de cintilação de 20 ml contendo um furo de 0,125" na tampa. Isso foi obtido 20 por rolamento dos frascos não tampados até que a acetona

tivesse evaporado, deixando, desse modo, as paredes do frasco revestidas com o(s) composto(s) experimental(is). Papéis de filtro tratados com essa mesma solução foram colocados na tampa e parte inferior do frasco tratado. Os 5 frascos foram tampados e mantidos de um dia para outro a 24°C e 95% UR, após o que 10 carapatos *Rhipicephalus sanguineus* adultos foram colocados em cada frasco. Os frascos foram mantidos sob as mesmas condições mencionadas acima para duração do teste. O número de carapatos vivos e 10 mortos em cada frasco foi determinado em 6, 24 e 48 h.

As Tabelas 15 e 16 abaixo mostram a eficácia de fipronil sozinho e fipronil em combinação com amitraz em várias concentrações. A Tabela 17 apresenta razões sinergistas de amitraz e fipronil e mostra os valores EC50 e EC90 calculados em 6 horas, 24 horas e 48 horas para fipronil sozinho e a combinação de fipronil e amitraz.

Tabela 15. Eficácia de fipronil contra carapato em teste de contato de DMSO

	0.0016	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Controle de solvente		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Controle não tratado		0	0	0	0	0	0	0	0	0

A taxa é o ppm da solução utilizada para tratar os frascos.

Tabela 16. Eficácia sinergística de fipronil com amitraz contra carrapato em teste de contato de DMSO

Composto	Taxa ppm	% Mortalidade em 6 horas			% Mortalidade em 24 horas			% Mortalidade em 48 horas		
		Rep 1	Rep 2	Média & Mortalidade	Rep 1	Rep 2	Média & Mortalidade	Rep 1	Rep 2	Média & Mortalidade
fipronil + Amitraz (12.5 ppm)	25	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	6.25	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	1.6	30	60	45	100	100	100	100	100	100
	0.4	0	10	5	100	100	100	100	100	100
	0.1	0	0	0	90	80	85	90	80	85
	0.025	0	0	0	60	40	50	60	40	50
	0.006	0	0	0	20	30	25	20	30	25
	0.0016	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Amitraz	25	0	0	0	0	0	0	10	10	10
	12.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	6.25	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Controle de solvente		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Controle não tratado		0	0	0	0	0	0	0	0	0

5

A taxa é o ppm da solução utilizada para tratar os frascos.

Tabela 17. Razões EC50, EC90 e sinergística da eficácia de fipronil com amitraz contra carrapatos em teste de contato

10 de DMSO

Composto	Aval. 6 horas		Aval. 24 horas		Aval. 48 horas	
	EC50	EC90	EC50	EC90	EC50	EC90
fipronil	25	>25	3.45	>25	1.24	5.17

Fipronil + Amitraz (12.5 ppm)	1.7	3.7	0.022	0.16	0.022	0.16
Razão sinergista para fipronil	14.7	>6.76	156.8	>156	56.4	32.3

Razão sinergista é EC50 ou EC90 individualmente

dividido por EC50 ou EC90 com amitraz

Exemplo 13 - Efeito sinergista de fipronil com amitraz em dosagens diferentes em ensaio de contato de carrapato

5 Outro estudo mostrado nas Tabelas 18 e 19 abaixo demonstra ainda a eficácia sinergista de fipronil e amitraz. O protocolo de ensaio foi similar ao protocolo do Exemplo 12, com as seguintes exceções: 1) os frascos foram avaliados visualmente em 4, 24 e 48 horas após infestação
10 em relação a carapatos vivos / mortos e a porcentagem de mortalidade foi determinada, e 2) o amitraz foi adicionado em dosagens de 12,5 ppm, 6,25 ppm e 3,13 ppm.

Tabela 18. Eficácia de fipronil contra carapato em teste de contato de DMSO

A taxa é o ppm da solução utilizada para tratar os frascos.

Tabela 19. Eficácia sinergista de fipronil contra carapatos com dosagens diferentes de amitraz em teste de contato de DMSO

	3.13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Controle de solvente		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Controle não tratado		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

A Tabela 20 mostra os valores EC50 e EC909 calculados

para esse estudo para fipronil individualmente e três combinações diferentes de fipronil com amitraz. Como a tabela mostra, combinações de fipronil com amitraz são 5 significativamente mais potentes do que fipronil individualmente, mesmo após 4 horas após administração.

Tabela 20. Razões EC50, EC90 e sinergista de fipronil com dosagens diferentes de amitraz em teste de contato de carrapato

Composto	4 horas aval.		24 horas aval.		48 horas aval.	
	EC50	EC90	EC50	EC90	EC50	EC90
fipronil	12.5	>25	1.61	3.7	1.19	1.73
fipronil + Amitraz (12.5 ppm)	1.7	1.91	0.025	0.098	0.025	0.098
fipronil + Amitraz (6.25 ppm)	4.31	9.03	0.025	0.098	<0.025	0.066
fipronil + Amitraz (3.13 ppm)	6.48	7.31	<0.025	0.031	<0.025	0.031
Razões sinergistas						
fipronil com Amitraz a 12.5ppm	7.35	>13	64.4	37.8	47.6	17.7
fipronil com Amitraz a 6.25ppm	2.9	>2.8	64.4	37.8	>47.6	26.2
fipronil com Amitraz a 3.13ppm	1.9	>3.4	>64.4	119.4	>47.6	55.8

10 Razão sinergista é EC50 ou EC90 individualmente

dividido por EC50 ou EC90 com Amitraz.

Exemplo 14: Motilidade de carrapato de formulações sinergistas compreendendo Amitraz e Fipronil

A eficácia sinergista de combinações de fipronil e amitraz foi demonstrada pela medição da motilidade de carrapatos expostos a um ambiente contendo quantidades diferentes de fipronil individualmente, amitraz individualmente ou combinações de fipronil e amitraz. Um sistema de imagem foi utilizado para a análise automatizada de motilidade de carrapato em resposta a tratamentos de amitraz e fipronil para remover a interpretação subjetiva de avaliação de teste manual. O estudo foi projetado para avaliar o efeito de amitraz e fipronil individualmente e em combinação, em comparação com um controle, na motilidade de carrapatos com o passar do tempo.

A motilidade de *Rhipicephalus sanguineus* adulto foi comparada em relação para amitraz sozinho, fipronil sozinho e a combinação de fipronil e amitraz em um ensaio de placa de petri, utilizando o sistema de imagem. O ensaio foi feito utilizando uma diluição fixa de amitraz (0,32 ug/cm²), com diluições seriais de fipronil (1,3, 0,33, 0,08, 0,02 ou 0,005 ug/cm²) individualmente e em combinação com a diluição fixa de amitraz. Seis réplicas independentes foram realizadas.

Uma placa contendo quatro pratos de petri foi customizada para o sistema de imagem. Em cada intervalo, a placa portando quatro pratos de petri foi colocada no sistema de imagem e avaliada em relação à motilidade. A 5 montagem da placa para cada avaliação é ilustrada abaixo na Tabela 21.

Tabela 21. Montagem de motilidade de carrapato

Designação do prato de petri	Placa 1	Placa 2	Placa 3	Placa 4	Placa 5
A1	Etanol Controle	Etanol Controle	Etanol Controle	Etanol Controle	Etanol Controle
A2	Amitraz 0.32 µg/cm ²	Amitraz 0.32 µg/cm ²	Amitraz 0.32 µg/cm ²	Amitraz 0.32 µg/cm ²	Amitraz 0.32 µg/cm ²
B1	Fipronil 1.3 µg/cm ²	Fipronil 0.33 µg/cm ²	Fipronil 0.08 µg/cm ²	Fipronil 0.02 µg/cm ²	Fipronil 0.005 µg/cm ²
	+	+	+	+	+
	Amitraz 0.32 µg/cm ²	Amitraz 0.32 µg/cm ²	Amitraz 0.32 µg/cm ²	Amitraz 0.32 µg/cm ²	Amitraz 0.32 µg/cm ²
B2	Fipronil 1.3 µg/cm ²	Fipronil 0.33 µg/cm ²	Fipronil 0.08 µg/cm ²	Fipronil 0.02 µg/cm ²	Fipronil 0.005 µg/cm ²

Para a Placa A1, um volume de 625 µL de etanol foi 10 utilizado para tratar a parte superior e 625 µL para tratar a parte inferior do prato de petri. Todas as soluções foram formuladas em 100% de etanol. Para a placa A2, um volume de 125 µL da solução de amitraz a 25 ppm foi utilizado para tratar a parte superior e 125 µL para tratar a parte

inferior do prato de petri. Para a Placa B1, as porções superior e inferior dos pratos de petri foram individualmente tratadas com 500 μ L da solução de fipronil a 25 ppm (diluída em série para cada placa 1-5) e 125 μ L da solução de amitraz a 25 ppm. E para a Placa B2, cada uma das porções superior e inferior dos pratos de petri foram tratadas com 500 μ L da solução de fipronil a 25 ppm (diluída em série para cada placa 1-5). Após aplicação da solução correspondente aos pratos de petri, estes foram deixados abertos sob um ventilador e deixados secar por 1 hora. Após secagem, os pratos foram infestados com 10 *Rhipicephalus sanguineus* adultos (fornecido por Ecto Services, inc. Henderson, NC). Os carrapatos foram deixados intocados por 1 hora antes da avaliação no sistema de imagem. Entre as avaliações, os carrapatos foram mantidos a aproximadamente 21°C e 60% UR.

Após a hora inicial, cada placa 1-5 foi sequencialmente colocada no sistema de imagem para avaliação. O processamento de imagem calcula a alteração em movimento dos carrapatos entre cada imagem. O valor gerado é igual ao movimento em cada prato de petri durante o tempo de imagem. Os carrapatos em cada prato de petri individual foram, então, estimulados a se moverem por

expiração/exalação na placa. Após estimulação, as placas foram colocadas de volta no sistema de imagem para outra avaliação, de forma a determinar se o tratamento afetou a capacidade do carrapato de se mover. A captura de imagem 5 foi repetida como na avaliação pré-estimulada.

As avaliações foram feitas em 1, 4, 18 e 24 horas após infestação (hpi) para 3 experimentos. Para 3 experimentos, a avaliação de 4 horas não foi feita e para 3 experimentos, a terceira avaliação foi feita em 21 a 22 10 horas. Valores de dados brutos foram exportados do sistema de imagem e a análise comparativa dos tratamentos ao longo do tempo foi realizada. As médias geométricas dos valores de movimento para carrapatos estimulados de todos os intervalos são mostradas na Tabela 22.

15 Tabela 22. Média geométrica de valores de movimento para carrapatos estimulados em todos os intervalos.

Horas após Infestação	Grupo de tratamento	Média geométrica
1	Controle	43,300
1	Amitraz	56,900
1	Fipronil+Amitraz	59,400
1	Fipronil	51,000
4	Controle	30,600
4	Amitraz	44,300
4	Fipronil+Amitraz	38,500
4	Fipronil	29,000

18	Controle	30,400
18	Amitraz	33,200
18	Fipronil+Amitraz	3,700
18	Fipronil	17,400
21-22	Controle	25,000
21-22	Amitraz	30,300
21-22	Fipronil+Amitraz	1,990
21-22	Fipronil	21,200
24	Controle	27,600
24	Amitraz	34,300
24	Fipronil+Amitraz	598
24	Fipronil	19,700

Tipicamente, *R. sanguineus* adulto descansará a menos que haja uma fonte de estimulação, como movimento ou CO₂. Os carapatos tratados apenas com amitraz tiveram um aumento na motilidade, em comparação com os carapatos tratados com controle de solvente com o passar do tempo (Figura 11). Os carapatos tratados somente com fipronil mostraram uma redução na motilidade diretamente correlacionada à resposta de dose com o passar do tempo. Em 10 18 e 21 hpi, as doses tão baixas quanto 0,08 µg/cm² de fipronil na combinação de fipronil mais amitraz mostram a maior redução na motilidade. Os carapatos no grupo de tratamento com fipronil não foram afetados dessa maneira. Para as avaliações em 18, 21-22 e 24 hpi, somente a dose 15 mais elevada de fipronil (1,3 µg/cm²) teve valores de motilidade consistentemente baixos após estimulação. A

diferença na reposta de dose para fipronil e fipronil mais amitraz ilustra que uma quantidade mais baixa de fipronil foi adequada em combinação com amitraz para fazer com que os carapatos se tornem imóveis. Essa maior redução na 5 motilidade para fipronil mais amitraz também foi medida no intervalo de 24 hpi até a dose de 0,02 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de fipronil testado. Com base nesses resultados, a combinação de fipronil e amitraz levou a uma redução maior na motilidade 10 nos intervalos posteriores (Figura 11). Isso resulta em um efeito sinergístico entre o fipronil e amitraz.

Exemplo 15: Eficácia de formulações sinergistas
compreendendo amitraz e Composto 1 contra carapato -
ensaio de contato de DMSO de carapato

Frascos de cintilação foram tratados com compostos 15 comerciais e experimentais utilizando o mesmo procedimento descrito no Exemplo 12 acima. Os frascos tratados foram utilizados para determinar a toxicidade de contato dos compostos contra carapatos marrons adultos de cães (*Rhipicephalus sanguineus*). Os carapatos foram fornecidos 20 por Ecto Services Inc. Henderson, NC.

Carapatos adultos não alimentados foram liberados em um recipiente de metal e 10 carapatos vivos foram aspirados em cada frasco. Os frascos foram visualmente avaliados em 6, 24 e 48 horas após infecção em relação a

carrapatos vivos/mortos e a porcentagem de mortalidade foi determinada. Duas réplicas foram testadas para cada tratamento e os resultados foram mediados. Os carrapatos foram estimulados por expiração suave nos frascos. A eficácia do Composto 1 individualmente é mostrada na Tabela 23 abaixo. A eficácia sinergista do composto 1 com amitraz é mostrada na Tabela 24. No mesmo intervalo, a adição de amitraz a uma dosagem igual do composto 1 aumentou a mortalidade média. Os valores EC50 e EC90, e taxas sinergistas do composto 1 e composto 1 com amitraz são mostrados na Tabela 25.

Tabela 23. Eficácia do composto 1 contra carrapato em teste de contato de DMSO

A taxa é o ppm da solução utilizada para tratar os 15 frascos

	0.025	0	0	0	0	0	0	0	0
	0.006	0	0	0	0	0	0	0	0
	0.0016	0	0	0	0	0	0	0	0
Controle de solvente		0	0	0	0	0	0	0	0
Controle não reagido		0	0	0	0	0	0	0	0

Tabela 24. Eficácia sinergista do composto 1 com amitraz contra carrapato em teste de contato de DMSO

Composto	Taxa ppm	6 horas aval.			24 horas aval.			48 horas aval.		
		Rep 1	Rep 2	Média % Mortalidade	Rep 1	Rep 2	Média % Mortalidade	Rep 1	Rep 2	Média % Mortalidade
1 + Amitraz (12.5 ppm)	25	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	6.25	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	1.6	50	50	50	100	100	100	100	100	100
	0.4	20	0	10	100	100	100	100	100	100
	0.1	0	0	0	90	80	85	90	80	85
	0.025	0	0	0	40	70	55	40	70	55
	0.006	0	0	0	20	40	30	20	40	30
	0.0016	0	0	0	0	0	0	10	20	15
Amitraz	25	0	0	0	0	0	0	10	10	10
	12.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	6.25	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Controle de solvente		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Controle não tratado		0	0	0	0	0	0	0	0	0

A taxa é o ppm da solução utilizada para tratar os 5 frascos.

Tabela 25. Razões sinergistas, EC50 e EC90 de formulações de composto 1 com amitraz de eficácia contra carrapato em teste de contato DMSO

Composto	6 horas aval.		24 horas aval.		48 horas aval.	
	EC50	EC90	EC50	EC90	EC50	EC90
1	17	>25	2.49	16.6	2.17	9.71
1 + Amitraz (12.5 ppm)	1.54	4.37	0.0184	0.149	0.0163	0.193
Razão sinergista para o composto 1	11	>5.72	135.3	111.4	133.1	50.3

A razão sinergista é EC50 ou EC90 individualmente dividida por EC50 ou EC90 com amitraz.

As formulações do composto 1 com concentrações mais 5 baixas de amitraz também apresentaram atividade sinergista.

O Exemplo 16 provê dados que mostram eficácia aperfeiçoada e inesperada do composto 1 com baixas concentrações de Amitraz. Os valores de EC90 são substancialmente aperfeiçoados utilizando o composto 1.

10 Exemplo 16: Eficácia de formulações sinergistas contra carrapatos com dosagens reduzidas de acaricida - ensaio de contato de DMSO de carrapato

O protocolo de ensaio era similar ao protocolo do Exemplo 15, com as seguintes exceções: 1) os frascos foram 15 visualmente avaliados em 4, 24 e 48 horas após infestação em relação a carrapatos vivos/mortos e a porcentagem de mortalidade foi determinada, e 2) o acaricida (amitraz) foi adicionado em dosagens de 12,5 ppm, 6,25 ppm e 3,13 ppm.

A eficácia do composto 1 sozinho é mostrada na Tabela

26 abaixo. A eficácia sinergista do composto 1 com dosagens diferentes de amitraz é mostrada na Tabela 27. No mesmo intervalo, a adição de amitraz a uma dosagem igual do composto 1 aumentou a mortalidade média. Os valores de 5 EC50 e EC90 do composto 1 e composto 1 com dosagens diferentes de amitraz são mostrados na Tabela 28, que indica claramente a eficácia superior.

Tabela 26. Eficácia do composto 1 contra carrapato em teste de contato de DMSO

Comp.	Taxa ppm	% Mortalidade 4 horas			% Mortalidade 24 horas			% Mortalidade 48 horas		
		Rep 1	Rep 2	Média % Mortalidade	Rep 1	Rep 2	Média % Mortalidade	Rep 1	Rep 2	Média % Mortalidade
1	25	90	70	80	100	100	100	100	100	100
	6.25	40	70	55	100	100	100	100	100	100
	1.6	30	20	25	100	30	65	100	100	100
	0.4	0	0	0	0	0	0	20	0	10
	0.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0.025	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<hr/>										
Controle de solvente		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Controle não tratado		0	0	0	0	0	0	0	0	0

10 A taxa é o ppm da solução utilizada para tratar os frascos.

Tabela 27. Eficácia sinergista do Composto 1 contra carrapato com dosagens diferentes de amitraz em teste de contato de DMSO

		% Mortalidade 4 horas			% Mortalidade 24 horas			% Mortalidade 48 horas		
Comp.	Taxa ppm	Rep 1	Rep 2	Média % Mortalidade	Rep 1	Rep 2	Média % Mortalidade	Rep 1	Rep 2	Média % Mortalidade
1 + Amitraz (12.5 ppm)	25	100	90	95	100	100	100	100	100	100
	6.25	90	90	90	100	100	100	100	100	100
	1.6	60	50	55	100	100	100	100	100	100
	0.4	0	0	0	100	100	100	100	100	100
	0.1	0	0	0	90	100	95	90	100	95
	0.025	0	0	0	80	60	70	80	60	70
1 + Amitraz (6.25 ppm)	25	90	100	95	100	100	100	100	100	100
	6.25	80	90	85	100	100	100	100	100	100
	1.6	30	70	50	100	100	100	100	100	100
	0.4	10	30	20	100	100	100	100	100	100
	0.1	0	10	5	100	100	100	100	100	100
	0.025	0	0	0	80	80	80	80	80	80
1 + Amitraz (3.13 ppm)	25	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	6.25	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	1.6	40	70	55	100	100	100	100	100	100
	0.4	0	10	5	100	100	100	100	100	100
	0.1	0	0	0	100	100	100	100	100	100
	0.025	0	0	0	80	50	65	80	80	80
Amitraz	12.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	6.25	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3.13	0	0	0	0	0	0	0	0	0

A taxa é o ppm da solução utilizada para tratar os frascos.

Tabela 28. Razões EC50, EC90 e sinergistas de eficácia de 5 formulações de composto 1 contra carrapatos com dosagens diferentes de amitraz em teste de contato de DMSO

Composto	4 horas aval.		24 horas aval.		48 horas aval.	
	EC50	EC90	EC50	EC90	EC50	EC90
1	5.42	>25	1.54	1.75	0.45	0.51
1 + Amitraz (12.5 ppm)	1.51	4.13	<0.025	0.06	<0.025	0.06
1 + Amitraz (6.25 ppm)	1.50	10.78	<0.025	0.026	<0.025	0.026
1 + Amitraz (3.13 ppm)	1.47	3.45	<0.025	0.03	<0.025	0.026
Razões sinergistas						
1 + Amitraz (12.5 ppm)	3.59	>6.05	>61.6	29.2	>18	8.5
1 + Amitraz (6.25 ppm)	3.61	>2.3	>61.6	67.3	>18	19.6
1 + Amitraz (3.13 ppm)	3.69	>7.25	>61.6	58.3	>18	19.6

Razão sinergista é EC50 ou EC90 individualmente

dividido por EC50 ou EC90 com Amitraz

Exemplo 17 - Formulações para recipiente de cavidade dupla

Um meio para distribuir topicamente a combinação inventiva de ingredientes ativos como aqueles descritos nos Exemplos acima é utilizar um recipiente de cavidade dupla.

Em uma modalidade do uso de um recipiente de cavidade dupla, a primeira cavidade do recipiente de cavidade dupla contém uma composição amarela clara/incolor límpida compreendendo amitraz e benzoato de octila como um solvente.

Ingredientes	Função	%
Amitraz	Ativo	20,0 p/v
Benzoato de octila	Solvente	q.s. 100

Essa composição também pode compreender 2,4-dimetil anilina, formamidina-2', 4'-xilidido, N-metil-N'-(2,4-xilil)

formamidina e/ou N,N'-(2,4-xilil)formamidina; por exemplo, em quantidades que variam de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 8% dos 20% p/v. Em uma modalidade dessa composição, água pode estar presente; por exemplo, em uma 5 quantidade de até aproximadamente 0,06% p/p. Em outra modalidade dessas composição, água pode estar presente, por exemplo, em uma quantidade de até aproximadamente 0,4% p/p. A composição também pode ter um valor ácido máximo de aproximadamente 0,14.

10 Na segunda cavidade do recipiente de cavidade dupla está uma composição âmbar límpida que compreende fipronil e s-metopreno

Ingredientes	Função	%
Fipronil	Ativo	10,0 p/v
s-Metopreno	Ativo	9,0 p/v
Solvente	Solvente	q.s. 100

15 Essa composição também pode incluir os antioxidantes BHA e BHT. A quantidade de BHA, se presente, varia de 0,016 - 0,022% p/v e a quantidade de BHT, se presente, varia de 0,008 - 0,011% p/v. Em uma modalidade da presente invenção, água pode estar presente em uma quantidade de até 1,5% p/p. Em outra modalidade dessa composição, água pode estar 20 presente em uma quantidade de até 10% p/p.

Em outra modalidade do uso de um recipiente de cavidade dupla, a primeira cavidade do recipiente de

cavidade dupla contém uma composição amarela clara/incolor limpida que compreende amitraz e benzoato de octila como um solvente.

Ingredientes	Função	%
Amitraz	Ativo	20,0 p/v
Benzoato de octila	Solvente	q.s. 100

5 Essa composição também pode compreender 2,4-dimetil anilina, formamidina-2', 4'-xilidido, N-metil-N'-(2,4-xilil)formamidina e/ou N,N'-(2,4-xilil)formamidina, por exemplo, em quantidades que variam de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 8% dos 20% p/v. Em uma modalidade dessa
10 composição, água pode estar presente, por exemplo, em uma quantidade de até aproximadamente 0,06% p/p. Em outra modalidade dessa composição, água pode estar presente, por exemplo, em uma quantidade de até aproximadamente 0,4% p/p. A composição também pode ter um valor ácido máximo de
15 aproximadamente 0,14.

Na segunda cavidade do recipiente de cavidade dupla está uma composição âmbar limpida que compreende fipronil e s-metopreno

Ingredientes	Função	%
Fipronil	Ativo	9,8 p/p
s-Metopreno	Ativo	8,82 p/p
Solvente	Solvente	q.s. 100

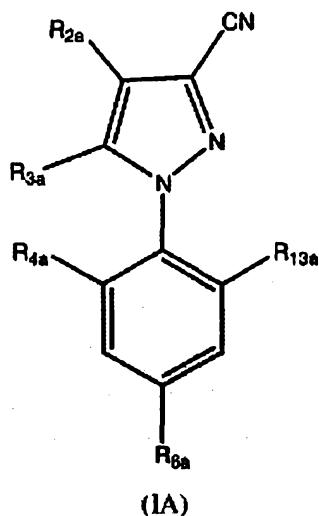
Essa composição também pode incluir os antioxidantes
20 BHA e BHT. A quantidade de BHA, se presente, varia de 0,001

- 0,03% p/v e a quantidade para BHT, se presente, varia de 0,002 - 0,018% p/v. Em uma modalidade da presente invenção, água pode estar presente em uma quantidade de até 1,5% p/p. Em outra modalidade dessa composição, água pode estar 5 presente em uma quantidade de até 10% p/p.

A invenção é adicionalmente descrita pelos seguintes parágrafos numerados:

1. Formulação veterinária para tratar ou prevenir uma infestação parasitária em um animal, compreendendo:

10 (a) um 1-aryl-5-alquil ou 5-haloalquilpirazol de formula (IA) ou um sal veterinariamente aceitável do mesmo,



em que:

R_{2a} é -S(O)_mR_{11a};

15 R_{3a} é metila, etila ou haloalquila C₁-C₄;

R_{4a} é halogênio;

R_{6a} é alquila C₁-C₄ ou haloalquila;

R_{13a} é halogênio;

R_{11a} é haloalquila C_1-C_4 ; e

m é 0, 1 ou 2;

(b) um veículo veterinariamente aceitável; e

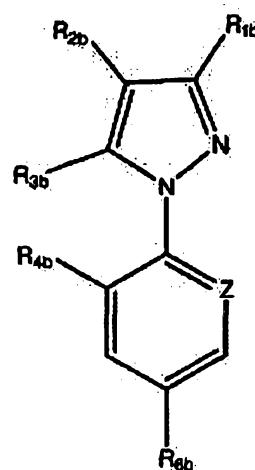
5 (c) opcionalmente um inibidor de cristalização.

2. Composição para o tratamento ou prevenção de uma infestação parasitária em um animal, compreendendo pelo menos um composto 1-arylpirazol em um primeiro veículo veterinariamente aceitável, pelo menos um composto 10 formamidina em um segundo veículo veterinariamente aceitável, e opcionalmente pelo menos um inibidor de cristalização, em que o(s) composto(s) 1-arylpirazol e o primeiro veículo veterinariamente aceitável está(estão) isolados e sem comunicação fluida com o(s) composto(s) 15 formamidina e o segundo veículo veterinariamente aceitável.

3. Composição do parágrafo 2, em que um ou mais compostos 1-arylpirazol e o primeiro veículo veterinariamente aceitável está(estão) em uma cavidade de um recipiente de cavidade dupla e um ou mais compostos 20 formamidina e o segundo veículo veterinariamente aceitável está(estão) em uma segunda cavidade de um recipiente de cavidade dupla, em que a primeira cavidade é definida por uma parede frontal e uma parede divisória; e a segunda

cavidade é definida por uma parede traseira e a parede divisória.

4. Composição do parágrafo 2 ou 3, em que pelo menos um composto 1-arylpirazol tem a fórmula (IB):



(IB)

5

em que:

R_{1b} é alquila, CN ou halogênio;

R_{2b} é S(O)_nR_{14b} ou 4,5-dicianoimidazol-2-ila ou haloalquila;

10 R_{14a} é alquila ou haloalquila;

R_{3b} é um hidrogênio, halogênio, -NR_{7b}R_{8b}, -S(O)_mR_{9b}, -C(O)R_{9b}, -C(O)OR_{9b}, alquila, haloalquila, -OR_{10b} ou um -N=C(R_{11b})(R_{12b});

15 R_{6b} é um grupo halogênio, haloalquila, haloalcóxi, S(O)_qCF₃ ou SF₅;

R_{7B} e R_{8B} representam independentemente um hidrogênio, alquila, haloalquila, $-C(O)alquila$, $-S(O)_rCF_3$, acila ou alcóxicarbonila, ou

R_{7b} e R_{8b} podem formar juntos um radical alquíleno 5 divalente que é opcionalmente interrompido por um ou dois heteroátomos divalentes;

R_{9b} é uma alquila ou haloalquila;

R_{10b} é hidrogênio, alquila ou haloalquila;

R_{11b} é hidrogênio ou radical alquila;

10 R_{12b} é um grupo de arila opcionalmente substituído ou heteroarila opcionalmente substituído;

R_{4b} e R_{13b} representam, independentemente entre si, hidrogênio, halogênio, CN ou NO_2 ;

m , n , q e r representam, independentemente entre si,

15 um número inteiro igual a 0, 1 ou 2; e

Z representa um átomo de nitrogênio trivalente ou um radical $C-R_{13b}$, as três outras valências do átomo de carbono formando parte do anel aromático.

5. Composição do parágrafo 4, em que:

20 R_{1b} é metila, CN ou halogênio;

R_{2b} é $S(O)_nR_{14b}$;

R_{14b} é alquila C_1-C_6 ou haloalquila C_1-C_6 ;

R_{3b} é $-NR_{7b}R_{8b}$,

R_{7b} e R_{8b} representam independentemente um hidrogênio, alquila C_1-C_6 , haloalquila C_1-C_6 , $-C(O)-$ alquila C_1-C_6 , $-S(O)_rCF_3$, acila C_1-C_6 ou radical alcóxicarbonila C_1-C_6 ;

R_{6b} é um halogênio, haloalquila C_1-C_6 ou haloalcóxi
5 C_1-C_6 ;

m , n , q e r representam, independentemente entre si, um número inteiro igual a 0 ou 1; e

Z é um radical $C-R_{13b}$.

6. Composição do parágrafo 4, em que:

10 R_{1b} é metila, CN ou halogênio;

R_{2b} é $S(O)_nR_{14b}$;

R_{14b} é alquila C_1-C_6 ou haloalquila C_1-C_6 ;

R_{3b} é alquila ou haloalquila,

R_{6b} é um halogênio, haloalquila C_1-C_6 ou haloalcóxi

15 C_1-C_6 ;

m , n , q e r representam, independentemente entre si, um número inteiro igual a 0 ou 1; e

Z é um radical $C-R_{13b}$.

7. Composição do parágrafo 2, em que o primeiro

20 veículo veterinariamente aceitável compreende acetona, acetonitrila, álcool benzílico, etanol, isopropanol, adipato de diisobutila, adipato de diisopropila, butil diglicol, dipropileno glicol n-butil éter, etileno glicol monoetil éter, etileno glicol monometil éter, dipropileno

glicol monometil éter, polioxietilenoglicóis líquidos propileno glicol monometil éter, propileno glicol monoetil éter, 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, dietileno glicol monoetil éter, triacetina, acetato de butila, acetato de 5 octila, carbonato de propileno, carbonato de butileno, dimetilsulfóxido, uma amida, dimetilformamida, dimetil acetamida ou qualquer combinação dos mesmos.

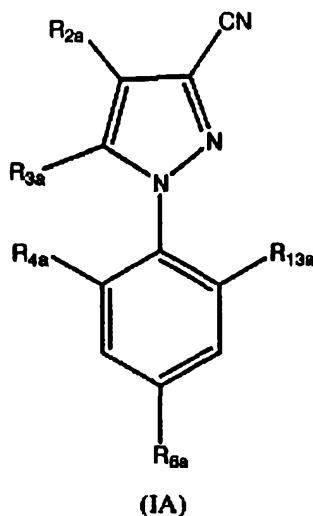
8. Composição do parágrafo 2, em que o segundo veículo veterinariamente aceitável compreende éteres de 10 arila, compostos de alcóxibenzeno, ésteres de ácido carboxílico alifático, ésteres de ácido carboxílico aromático, cetonas alifáticas, cetonas cíclicas ou misturas dos mesmos.

9. Composição do parágrafo 2, em que o segundo veículo veterinariamente aceitável compreende metóxi benzeno, acetato de butila, acetato de benzila, metil isobutil cetona, benzoato de etila, benzoato de benzila, acetato de octila ou misturas dos mesmos.

10. Composição do parágrafo 2, em que o segundo veículo veterinariamente aceitável compreende um solvente aprótico com uma constante dielétrica de aproximadamente 2 a aproximadamente 30.

11. Composição para o tratamento e prevenção de uma infestação parasitária em um animal, compreendendo pelo

menos um composto formamidina, pelo menos um composto 1-arylpirazol de fórmula (IA), ou sais veterinariamente aceitáveis do mesmo,



5 em que:

R_{2a} é $-S(O)_mR_{11a}$;

R_{3a} é metila, etila ou haloalquila C₁-C₄;

R_{4a} é halogênio;

R_{6a} é alquila C₁-C₄ ou haloalquila;

10 R_{13a} é halogênio;

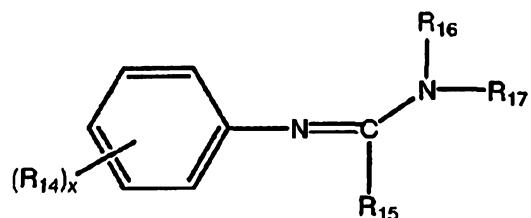
R_{11a} é haloalquila C₁-C₄; e

m é 0, 1 ou 2;

pelo menos um veículo veterinariamente aceitável; e

opcionalmente um inibidor de cristalização.

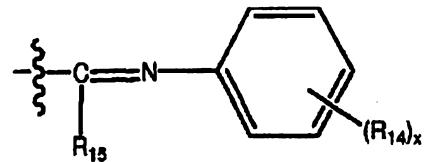
15 12. Composição do parágrafo 2 ou 11, em que pelo menos um composto formamidina tem a fórmula (II):



(II)

5 em que:

X é um número inteiro de 0-5;

 R_{14} é alquila, halogênio ou $-OC(=O)NR_aR_b$;em que R_a e R_b são independentemente hidrogênio ou alquila;10 R_{15} é hidrogênio ou alquila; R_{16} é hidrogênio ou alquila; e R_{17} é hidrogênio, alquila ou

15 13. Composição do parágrafo 2 ou 11, em que pelo menos um composto formamidina compreende amitraz, formetanato, cloromebuform, formparanato ou clodimeform.

14. Composição do parágrafo 2 ou 11, em que pelo menos um composto 1-arylpirazol é combinado com um primeiro veículo veterinariamente aceitável e pelo menos um composto formamidina é combinado com um segundo veículo veterinariamente aceitável; e em que o(s) composto(s) 1-arylpirazol e o primeiro veículo veterinariamente aceitável está(estão) compartmentalizados juntos e sem comunicação

fluida com pelo menos um composto formamidina e o segundo veículo veterinariamente aceitável.

15. Composição para o tratamento e prevenção de uma infestação parasitária em um animal, compreendendo pelo menos um composto formamidina e pelo menos um solvente aprótico com uma constante dielétrica de aproximadamente 2 a aproximadamente 30, em que a composição é estável por pelo menos 24 meses a 25°C.

16. Composição do parágrafo 15, em que pelo menos um composto formamidina é amitraz.

17. Composição do parágrafo 15, em que o(s) solvente(s) aprótico(s) com uma constante dielétrica de aproximadamente 2 a aproximadamente 30 tem um teor de água menor do que aproximadamente 0,05% (p/p).

15 18. Composição do parágrafo 15, em que pelo menos um solvente aprótico com uma constante dielétrica de aproximadamente 2 a aproximadamente 30 é um éster de ácido carboxílico C₁-C₁₀, um éster de ácido carboxílico fenila, um éster benzílico de ácido carboxílico, um éster alquílico 20 C₁-C₄ de ácido benzólico, uma cetona alifática saturada C₁-C₆, ou uma mistura dos mesmos.

19. Composição do parágrafo 15, compreendendo dois ou mais solventes apróticos com uma constante dielétrica de aproximadamente 2 a aproximadamente 30, em que uma

dissipação de um odor desagradável da composição ocorre em aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 25 minutos após aplicação.

20. Método para o tratamento ou prevenção de uma infestação parasitária em um animal compreendendo administrar uma quantidade eficaz da composição do parágrafo 2 ou 11 ao animal em necessidade da mesma.

21. Método do parágrafo 20, em que pelo menos um composto 1-arylpirazol é fipronil.

10 22. Método do parágrafo 20, em que pelo menos um composto formamidina é amitraz.

23. Método do parágrafo 20, em que a composição é administrada utilizando um recipiente de cavidade dupla, em que o(s) composto(s) 1-arylpirazol e o primeiro veículo veterinariamente aceitável são administrados a partir de uma primeira cavidade do recipiente de cavidade dupla e o(s) composto(s) formamidina e o segundo veículo veterinariamente aceitável são administrados a partir de uma segunda cavidade do recipiente de cavidade dupla.

20 24. Método do parágrafo 22, em que o(s) composto 1-arylpirazol e o(s) composto(s) formamidina (são) administrados simultaneamente.

25. Método para o tratamento ou prevenção de uma infestação parasitária em um animal, compreendendo

administrar uma quantidade eficaz da composição do parágrafo 11 ao animal em necessidade da mesma.

26. Método do parágrafo 25, em que pelo menos um composto 1-arylpirazol está em um primeiro veículo 5 veterinariamente aceitável, e pelo menos um composto formamidina está em um segundo veículo veterinariamente aceitável; em que o(s) composto(s) 1-arylpirazol e o primeiro veículo veterinariamente aceitável são compartimentalizados juntos e sem comunicação fluida com 10 o(s) composto(s) formamidina e o segundo veículo veterinariamente aceitável.

27. Método do parágrafo 26, em que o(s) composto(s) 1-arylpirazol e o(s) composto(s) formamidina são administrados simultaneamente.

15 28. Método do parágrafo 25, em que pelo menos um composto formamidina é amitraz.

29. Método para o tratamento ou prevenção de uma infestação parasitária em um animal compreendendo administrar ao animal uma quantidade eficaz de uma 20 composição compreendendo pelo menos um composto 1-arylpirazol em um primeiro veículo veterinariamente aceitável e pelo menos um composto formamidina em um segundo veículo veterinariamente aceitável a partir de um recipiente de cavidade dupla; em que pelo menos um composto 1-aryl

pirazol e o primeiro veículo veterinariamente aceitável estão em uma cavidade do recipiente de cavidade dupla e pelo menos um composto formamidina e o segundo veículo veterinariamente aceitável estão em uma segunda cavidade do 5 recipiente de cavidade dupla; e em que a primeira cavidade é definida por uma parede frontal e uma parede divisória, e a segunda cavidade é definida por uma parede traseira e a parede divisória.

30. Método do parágrafo 29, em que pelo menos um 10 composto 1-arylpirazol é fipronil.

31. Método do parágrafo 29, em que pelo menos um composto formamidina é amitraz.

32. Método do parágrafo 29, em que o(s) composto(s) d 1-arylpirazol e o(s) composto(s) formamidina são 15 administrados simultaneamente.

33. Kit para o tratamento ou prevenção de uma infestação parasitária em um animal, compreendendo: pelo menos um composto 1-arylpirazol em um primeiro veículo veterinariamente aceitável, pelo menos um composto 20 formamidina em um segundo veículo veterinariamente aceitável e um recipiente de cavidades múltiplas; em que pelo menos um composto 1-arylpirazol em um primeiro veículo veterinariamente aceitável está em uma primeira cavidade do recipiente de cavidades múltiplas e pelo menos um composto

formamidina em um segundo veículo veterinariamente aceitável está em uma segunda cavidade do recipiente de cavidades múltiplas, e em que a primeira cavidade é definida por uma parede frontal e uma parede divisória, e a 5 segunda cavidade é definida por uma parede traseira e a parede divisória.

Tendo, assim, descrito em detalhes várias modalidades da presente invenção, deve ser entendido que a invenção definida pelos parágrafos acima não deve ser limitada a 10 detalhes particulares apresentados na descrição acima, visto que muitas variações aparentes da mesma são possíveis sem se afastar do espírito ou escopo da presente invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição para o tratamento ou prevenção de uma infestação parasitária em um animal **caracterizada pelo** fato de que compreende fipronil em um primeiro veículo veterinariamente aceitável, e amitraz em um segundo veículo veterinariamente aceitável e, opcionalmente, um inibidor de cristalização, em que fipronil e o primeiro veículo veterinariamente aceitável são compartmentalizados juntos, sem comunicação de fluido com amitraz e o segundo veículo veterinariamente aceitável,

em que o inibidor de cristalização pode ser selecionado dentre:

(a) Polivinilpirrolidona, alcoóis de polivinila, copolímeros de acetato de vinila e de vinilpirrolidona, 2-pirrolidona, incluindo N-metilpirrolidona, dimetil sulfóxido, polietileno glicóis, álcool benzílico, manitol, glicerol, sorbitol ou ésteres polioxietilenados de sorbitano; lecitina ou carboximetilcelulose de sódio; ou derivados acrílicos, tais como metacrilatos e polímeros derivados de monômeros acrílicos, um solvente como descrito aqui que inibe a cristalização do agente ativo, e outros;

(b) Tensoativos aniónicos, tal como, estearatos alcalinos, tal como, estearato de sódio, potássio ou amônio; estearato de cálcio ou estearato de trietanolamina;

abietato de sódio; sulfatos de alquila, que incluem lauril sulfato de sódio e cetil sulfato de sódio; dodecil benzenosulfonato de sódio ou dioctil sulfosuccinato de sódio; ou ácidos graxos, tal como, óleo de coco;

(c) Tensoativos catiônicos, tal como, sais de amônio quaternários solúveis em água de fórmula $N^+R'R''R''R'''Y^-$, em que os radicais R são radicais de hidrocarboneto opcionalmente hidroxilados idênticos ou diferentes e Y^- é um ânion de um ácido forte, como haleto, ânions de sulfato e sulfonato; e brometo de cetiltrimetilamônio;

(d) Sais de amina da fórmula $N^+R'R''R''$, em que os radicais R são radicais de hidrocarboneto opcionalmente hidroxilados idênticos ou diferentes; e cloridreto de octadecilamina;

(e) Tensoativos não iônicos, tal como, ésteres opcionalmente polioxietilenados de sorbitano, tal como, Polisorbato 80, ou éteres de alquila polioxietilenados; estearato de polietilenoglicol, derivados polioxietilenados de óleo de mamona, ésteres de poliglicerol, alcoóis graxos polioxietilenados, ácidos graxos polioxietilenados ou copolímeros de óxido de etileno e de óxido de propileno;

(f) Tensoativos anfotéricos, tal como, compostos de lauril substituídos de betaina; ou

(g) Uma mistura de pelo menos dois dos compostos listados nos itens (a) a (f) acima.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo** fato de que fipronil e o primeiro veículo veterinariamente aceitável estão em uma cavidade de um recipiente de cavidade dupla e amitraz e o segundo veículo veterinariamente aceitável estão em uma segunda cavidade de um recipiente de cavidade dupla, em que a primeira cavidade é definida por uma parede frontal e uma parede divisória, e a segunda cavidade é definida por uma parede traseira e a parede divisória.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o primeiro veículo veterinariamente aceitável compreende acetona, acetonitrila, álcool benzílico, etanol, isopropanol, adipato de diisobutila, adipato de diisopropila, butil diglicol, éter n-butílico de dipropileno glicol, éter monoetílico de etíleno glicol, éter monometílico de etíleno glicol, éter monometílico de dipropileno glicol, polioxietíleno glicóis líquidos, éter monometílico de propileno glicol, éter monoetílico de propileno glicol, 2-pirrolidona, N-metil pirrolidona, éter monoetílico de dietíleno glicol, triacetina, acetato de butila, acetato de octila, carbonato de propileno, carbonato de butileno,

dimetilsulfóxido, uma amida, dimetil formamida, dimetil acetamida ou qualquer combinação dos mesmos.

4. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizada pelo** fato de que o segundo veículo veterinariamente aceitável compreende éteres de arila, compostos de alcóxi benzeno, ésteres de ácido carboxílico alifático, ésteres de ácido carboxílico aromático, cetonas alifáticas, cetonas cíclicas ou misturas dos mesmos.

5. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizada pelo** fato de que o segundo veículo veterinariamente aceitável compreende metóxi benzeno, acetato de butila, acetato de benzila, metil isobutil cetona, benzoato de etila, benzoato de benzila, acetato de octila ou misturas dos mesmos.

6. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizada pelo** fato de que o segundo veículo veterinariamente aceitável compreende um solvente aprótico com uma constante dielétrica de 2 a 30.

7. Uso de uma composição conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 6 **caracterizado pelo** fato de ser na preparação de um medicamento para tratar ou prevenir uma infestação parasitária em um animal.

8. Uso, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado pelo** fato de que a composição é condicionada em um recipiente de cavidade dupla, em que o fipronil e o primeiro veículo veterinariamente aceitável são condicionados em uma primeira cavidade do recipiente de cavidade dupla e amitraz e o segundo veículo veterinariamente aceitável são condicionados em uma segunda cavidade do recipiente de cavidade dupla.

9. Uso de uma composição compreendendo fipronil em um primeiro veículo veterinariamente aceitável e amitraz em um segundo veículo veterinariamente aceitável em um recipiente de cavidade dupla; em que fipronil e o primeiro veículo veterinariamente aceitável estão em uma cavidade do recipiente de cavidade dupla e amitraz e o segundo veículo veterinariamente aceitável estão em uma segunda cavidade do recipiente de cavidade dupla, e em que a primeira cavidade é definida por uma parede frontal e uma parede divisória, e a segunda cavidade é definida por uma parede traseira e a parede divisória **caracterizado pelo** fato de ser na preparação de um medicamento para tratar ou prevenir uma infestação parasitária em um animal.

10. Kit para o tratamento ou prevenção de uma infestação parasitária em um animal **caracterizado pelo** fato de compreender fipronil em um primeiro veículo

veterinariamente aceitável, amitraz em um segundo veículo veterinariamente aceitável, e um recipiente de múltiplas cavidades; em que fipronil no primeiro veículo veterinariamente aceitável está em uma primeira cavidade do recipiente de múltiplas cavidades e amitraz no segundo veículo veterinariamente aceitável está em uma segunda cavidade do recipiente de múltiplas cavidades, e em que a primeira cavidade é definida por uma parede frontal e uma parede divisória, e a segunda cavidade é definida por uma parede traseira e a parede divisória.

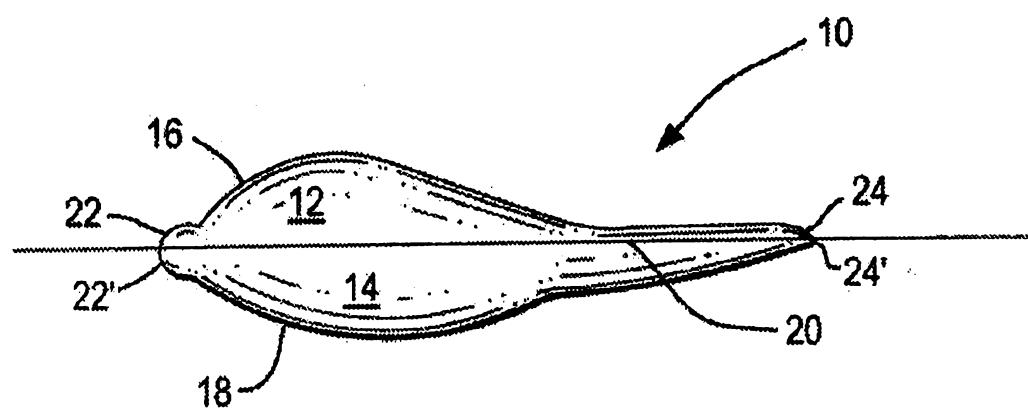


FIGURA 1

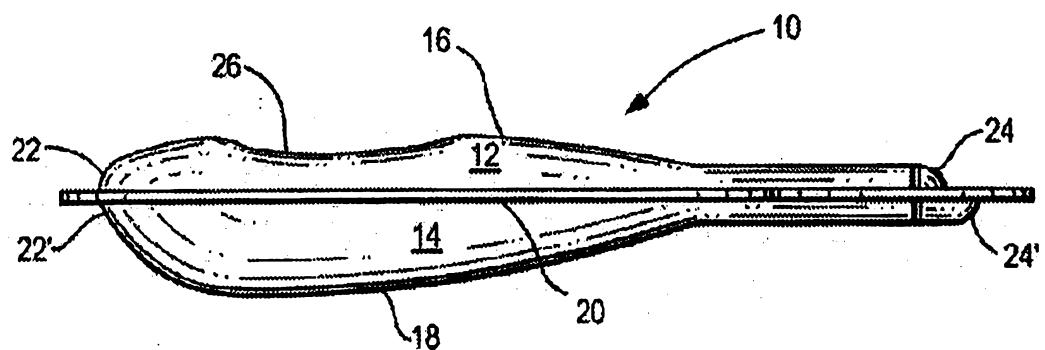


FIGURA 2

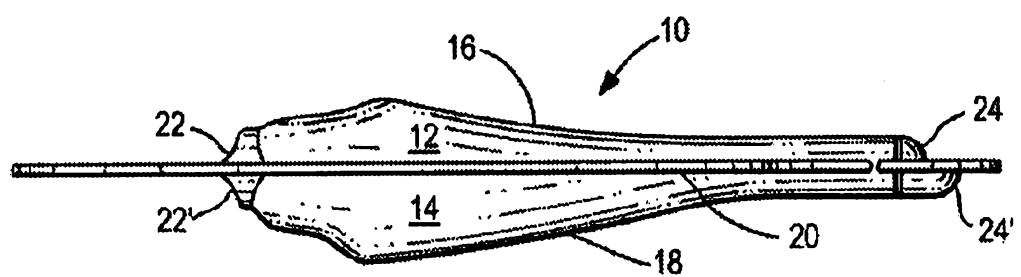


FIGURA 3

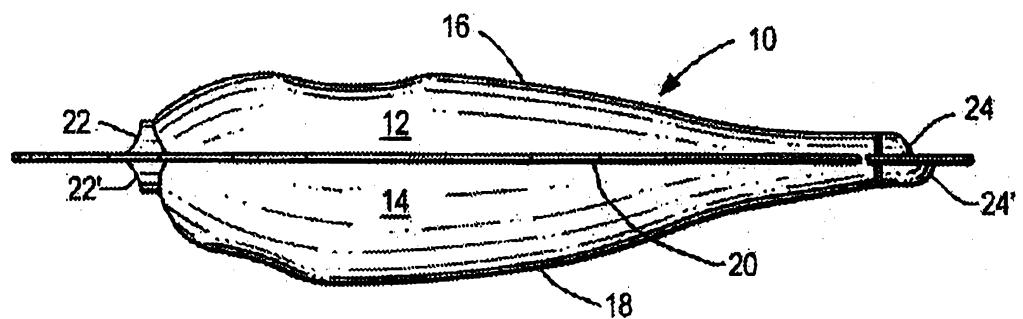


FIGURA 4

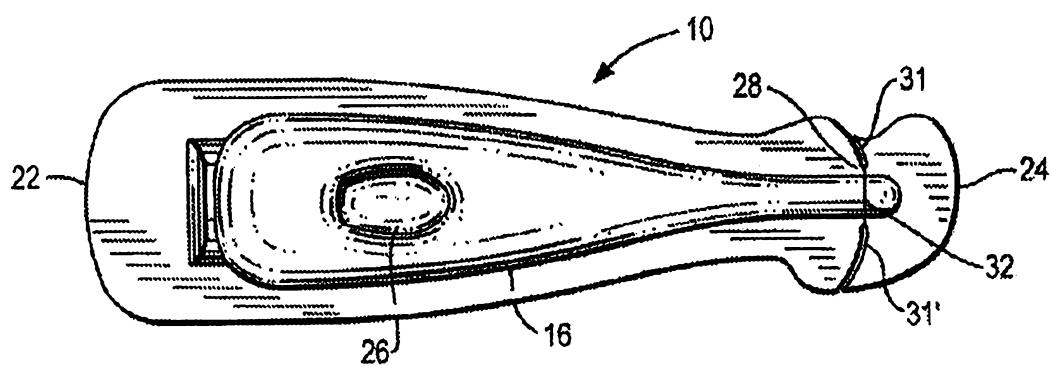


FIGURA 5

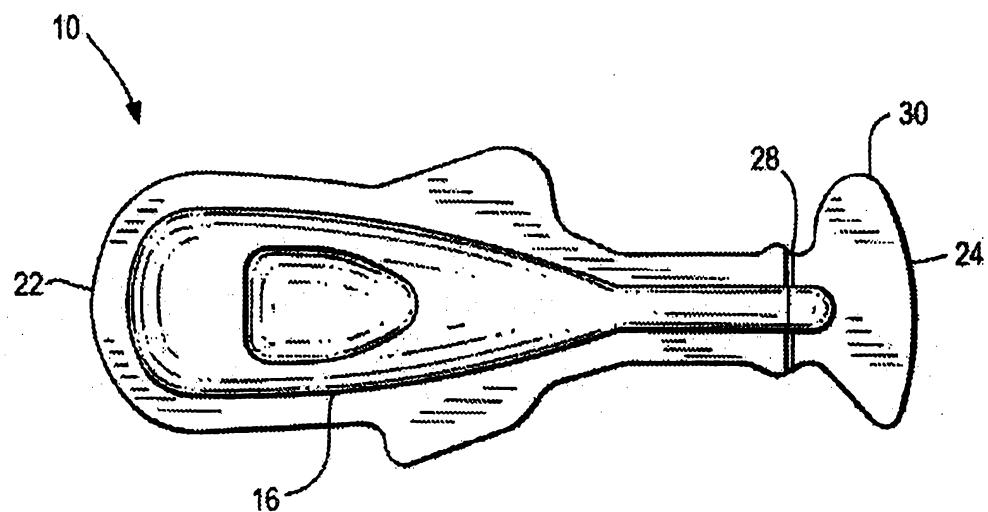


FIGURA 6

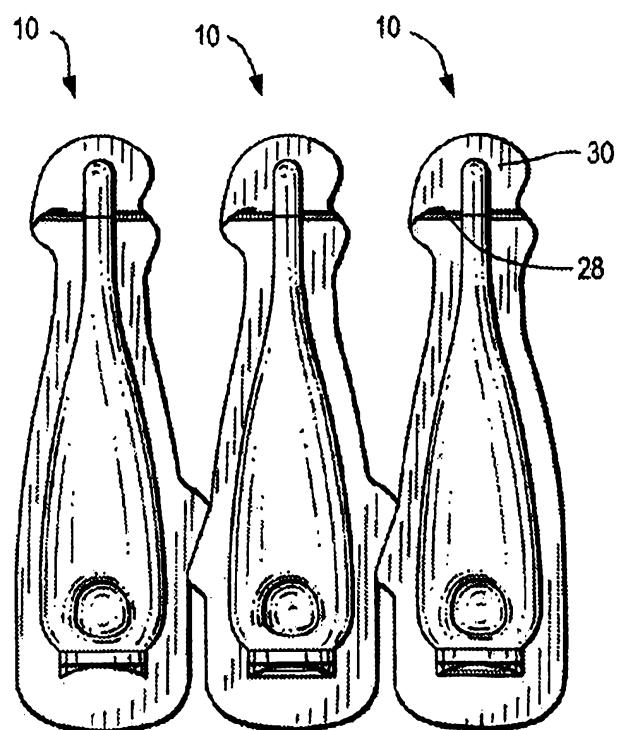


FIGURA 7

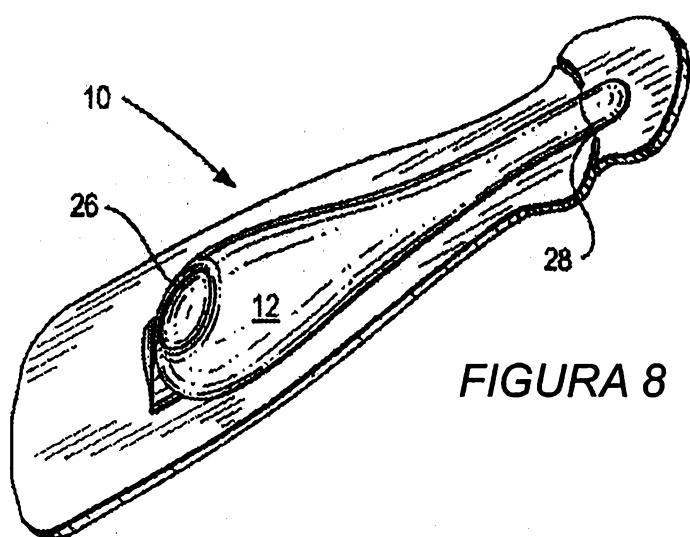


FIGURA 8

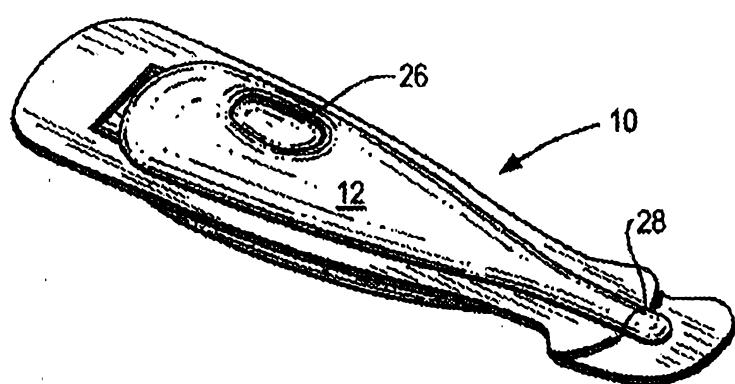


FIGURA 9A

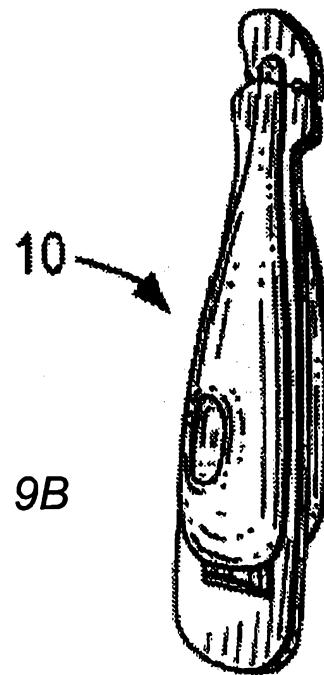


FIGURA 9B

Média geométrica geral de motilidade para carrapatos estimulados com o passar do tempo

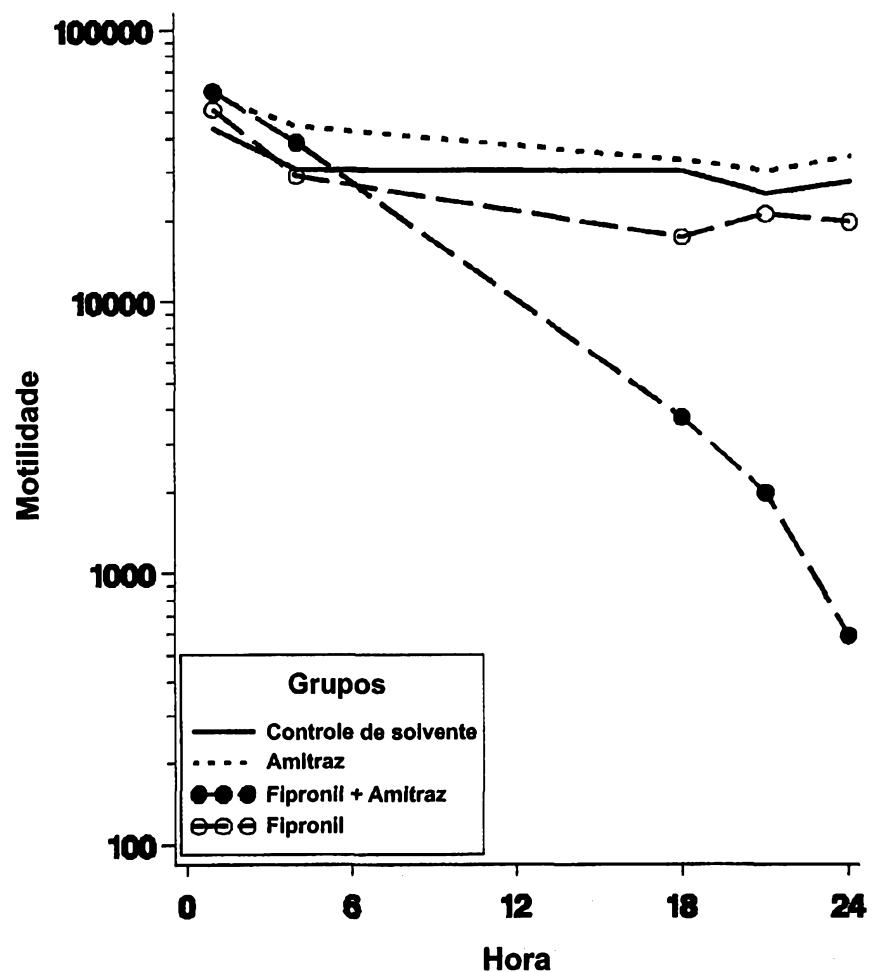


FIGURA 10

Eficácia do composto 1 e fipronil com amitraz contra pulgas em cães

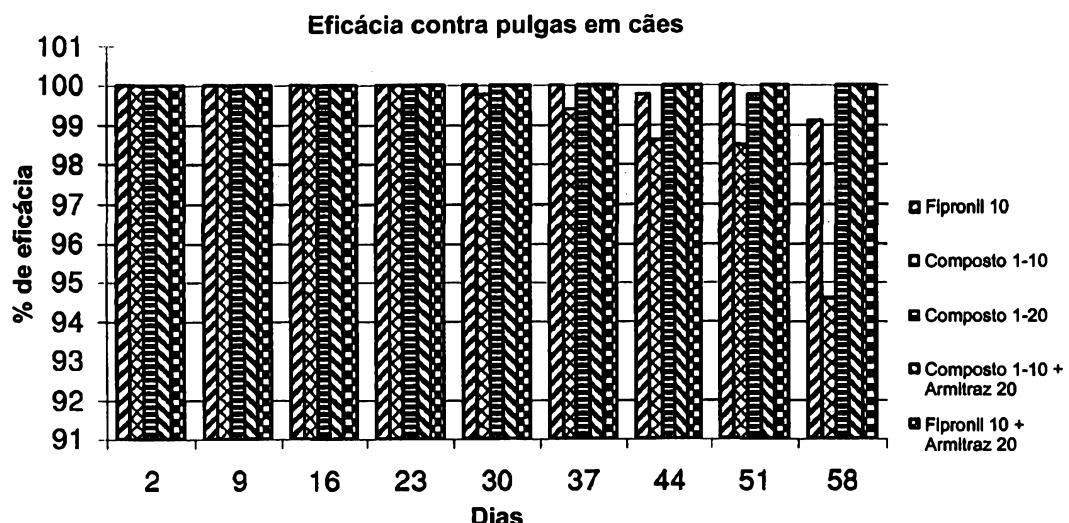


FIGURA 11

Eficácia do composto 1 e fipronil com amitraz contra pulgas em gatos

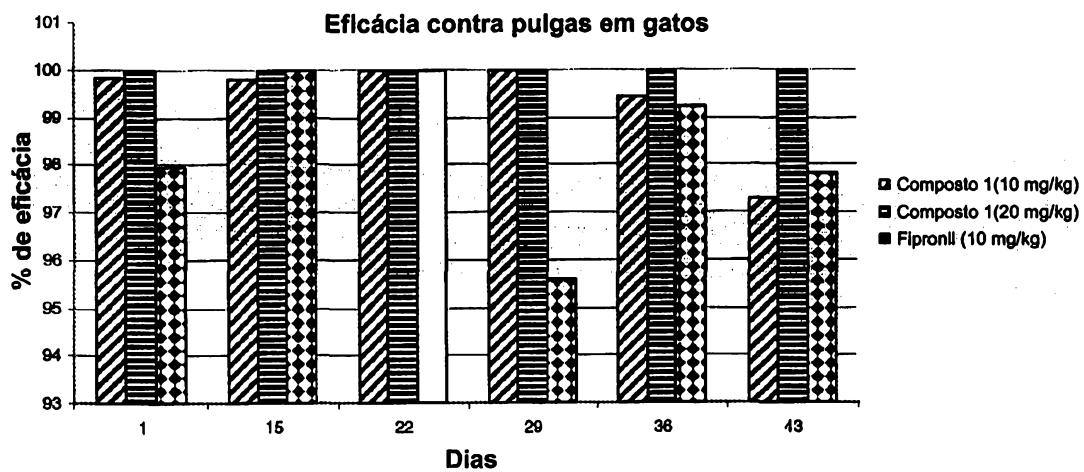


FIGURA 12