



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

UIBM

DOMANDA NUMERO	101997900623821
Data Deposito	18/09/1997
Data Pubblicazione	18/03/1999

Priorità	96 11446
Nazione Priorità	FR
Data Deposito Priorità	

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	01	N		
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

COMPOSIZIONE PER LA LOTTA CONTRO PARASSITI DI ANIMALI.
--

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo:

"Composizione e procedimento per la lotta contro parassiti di animali"

DY/HC BET 97/073C

di: Merial, nazionalità francese, 17 rue Bourgelat 69002
Lione, Francia.

Inventori designati: Anne-Marie HUET; Bruno JULIA;
Jean-Pierre ETCHEGARAY; André WEIL.

Depositata il: 18 SET. 1997.

* * * * *

TO 97A 000823

La presente invenzione si riferisce ad un perfezionamento dei procedimenti di lotta contro parassiti degli animali, cioè parassiti dei piccoli mammiferi e degli uccelli, ed in particolare gli insetti ectoparassiti e gli endoparassiti in particolare filarie e vermi.

Essa si riferisce pure a una nuova composizione per questo uso, sulla base di una combinazione che associa, in forma sinergica, parassitocidi già noti. Essa si riferisce infine alla utilizzazione di tali parassitocidi già noti per la preparazione di una composizione contro i parassiti e, in particolare, le associazioni di parassiti citate prima.

Una nuova famiglia di insetticidi a base di 1-N-fenilpirazoli è stata descritta nei brevetti EP-A-295 217 ed EP-A-352 944. I composti delle famiglie definite in questi brevetti sono estremamente attivi e uno di questi composti, il 1-[2,6-Cl₂ 4-CF₃ fenil]3-CN 4-[SO-CF₃]5-NH₂ pirazolo, la cui

denominazione comune fipronil, si è dimostrata particolarmente efficace, non soltanto contro i parassiti di coltura, ma anche contro gli ectoparassiti dei mammiferi ed in particolare, ma non esclusivamente, le pulci e le zecche.

Si conoscono pure composti endectocidi che presentano una certa attività contro endoparassiti e che comprendono le avermectine e i loro derivati e prodotti simili quali l'ivermectina. Tali sostanze sono, per esempio, descritte nei brevetti US 3 950 360 e 4 199 569.

Si è sovente proposto di associare parassitocidi allo scopo di allargare lo spettro antiparassitario e si era già proposto, tra numerose altre, l'associazione dei derivati citati prima di 1-N-fenilpirazoli alle avermectine, ivermectine e milbemicina, senza, pertanto, determinare l'interesse particolare che potrebbe avere una tale associazione, tenuto conto delle numerose e complesse interazioni ospiti-parassiti.

La domanda di brevetto AU-A-16 427/95 ricorda l'associazione di un derivato di 1-N pirazolo sostituito di questo tipo con le avermectine, l'ivermectina o la moxidectina, in un numero molto grande di insetticidi o parassitocidi di differenti tipi, tra cui peraltro il fipronil, senza, tuttavia, dare indicazione su una composizione comprendente una tale associazione, e senza stabilire distinzione riguardante i bersagli che possono esse-

re previsti da associazioni particolari, tra gli innumerevoli parassiti che possono essere potenzialmente colpiti.

Al di là di una informazione molto generale, la tecnica anteriore non permette quindi di distinguere, in ogni caso particolare, gli animali e i parassiti per i quali una associazione particolare potrebbe essere utile, nè la forma di una composizione contenente una tale associazione.

Peraltro, la tecnica anteriore è muta sulle presentazioni, i dosaggi, le posologie e le vie di somministrazione di associazioni di questi parassitocidi i cui siti, forme di azione, durate di azione e bersagli sono assai differenti.

L'invenzione si propone, in particolare, di perfezionare i procedimenti di lotta contro i parassiti dei piccoli mammiferi ed in particolare gatti e cani, allo scopo di liberare questi animali dalla totalità dei parassiti correntemente incontrati.

L'invenzione si propone in particolare di assicurare una distruzione efficace e durevole degli ectoparassiti quali le pulci e le zecche ed eventualmente le zeccole e pidocchi e di endoparassiti quali le filarie ed in particolare la dirofilariosi, e i vermi cilindrici del tubo digerente, nei gatti e i cani.

Tra i vermi cilindrici o nematodi sono trattati in particolare gli ascaridi (in particolare *Toxocara canis*),

anchilostomi (in particolare *Ancylostoma caninum*) e gli echinococchi e tricuri, in particolare *Trichuris vulpis*.

L'invenzione ha in particolare per obbiettivo la utilizzazione dei parassitocidi già noti per preparare una composizione estremamente attiva contro le pulci e all'occorrenza contro le zecche.

Un altro obbiettivo dell'invenzione è di realizzare tali composizioni che permettono tra l'altro, di lottare efficacemente contro alcuni endoparassiti ed in particolare le filarie e/o i vermi cilindrici.

La grande efficacia del procedimento e della composizione secondo l'invenzione sottintende non soltanto una grande efficacia istantanea ma anche una efficacia di assai lunga durata dopo il trattamento dell'animale.

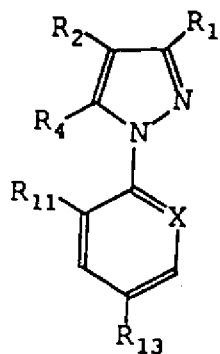
Per pulce nel senso della presente invenzione si intendono in particolare le specie *Cténocéphalides*, in particolare *felis et canis*.

Per filaria si intende, in particolare, *Dirofilaria immitis*.

Tra gli altri nematodi si intendono in particolare *Toxacara Canis*, *Ancylostoma caninum* e *Trichuris vulpis*.

L'invenzione ha per oggetto un procedimento di lotta contro i parassiti ed in particolare gli ecoparassiti e, preferibilmente egualmente endoparassiti di piccoli mammiferi ed in particolare i cani e i gatti, caratterizzati dal fatto

che si tratta l'animale, preventivamente o per cura, con somministrazione in dosi e quantità efficacemente parassiticide, da una parte di almeno un composto (A) appartenente alla formula (I)



(I)

nella quale:

R₁ è un atomo di alogeno, CN o metile;

R₂ è S(O)_nR₃ o 4,5-dicianoimidazol 2-ile o aloalchil;

R₃ è alchil o aloalchil;

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

R₅ e R₆ rappresentano indipendentemente l'atomo di idrogeno o un radicale alchil, aloalchil, C(O)alchil, S(O)_rCF₃ o alcossicarbonile; o R₅ e R₆ possono formare assieme un radicale alchilene bivalente che può essere interrotto da uno o due eteroatomi bivalenti, quali l'ossigeno o lo zolfo;

R₇ rappresenta un radicale alchil o aloalchil;

R_3 rappresenta un radicale alchil, aloalchil o un atomo di idrogeno;

R_9 rappresenta un radicale alchil o un atomo di idrogeno;

R_{10} rappresenta un gruppo fenil o eteroaril eventualmente sostituito da uno o più atomi di alogeno o gruppi quali OH, -O-alchil, -S-alchil, ciano, o alchil;

R_{11} e R_{12} rappresentano, indipendentemente uno dall'altro, un atomo di idrogeno o di alogeno ed eventualmente CN o NO_2 , ma H o alogeno essendo preferiti;

R_{13} rappresenta un atomo di alogeno o un gruppo aloalchil, aloalcossi, $\text{S(O)}_q\text{CF}_3$ o SF_5 ;

m, n, q, r rappresentano, indipendentemente uno dall'altro, un numero intero eguale a 0, 1 o 2;

X rappresenta un atomo di azoto trivalente o un radicale C- R_{12} , le altre tre valenze dell'atomo di carbonio facendo parte del ciclo aromatico;

a condizione che, quando R_1 è metile, allora o R_3 è aloalchil, R_4 è NH_2 , R_{11} è Cl, R_{13} è CF_3 , e X è N; oppure R_2 è 4,5-dicianoimidazol 2-ile, R_4 è Cl, R_{11} è Cl, R_{13} è CF_3 , e X è =C-Cl

e, d'altra parte, da almeno un composto (B) formato da un parassitocida endectocida di tipo lattone macrociclico.

Preferibilmente, il parassitocida (B) è scelto nel gruppo formato dalle avermectine, l'ivermectina, l'abamecti-

na, la doramectina, la moxidectina, le milbemicine e i derivati di questi composti.

La struttura, le caratteristiche e i procedimenti di fabbricazione dei composti di tipo (B) sono noti al tecnico del ramo e ci si potrà riferire alla letteratura tecnica e commerciale largamente disponibile. Per le avermectine, l'ivermectina e l'abamectina, ci si può riferire, per esempio, all'opera "Ivermectin and Abamectin", 1989 di M.H. FISCHER e H. MROZIK, William C. CAMPBELL, ed. Springer Verlag. o ALBERS-SCHÖNBERG et al. (1981) "Avermectins Structure Determination". J. Am. Chem. Soc. 103: 4216-4221. Per la doramectina si potrà consultare in particolare "Veterinary Parasitology" vol. 49 n° 1, luglio 1993: 5-15. Per le milbemicine ci si potrà riferire, tra gli altri, a DAVIES H.G. e al., 1986, "Avermectins and Milbemycins". Nat. Prod. Rep. 3: 87-121, Mrozik H. et al, 1983, Synthesis of milbemycins from avermectins, Tetrahedron lett. 24: 5333-5336 come pure US-A-4 134 973.

I radicali alchile della definizione dei composti (A) della formula (I) comprendono generalmente da 1 a 6 atomi di carbonio. Il ciclo formato dal radicale alchilene divalente che rappresenta R_5 e R_6 come pure l'atomo d'azoto ai quali R_5 e R_6 sono legati, è generalmente un ciclo a 5, 6 o 7 anelli.

Una classe preferita di composti (A) di formula (I) comprende i composti in cui R_1 è CN, R_3 è aloalchile, R_4 è

NH_2 , R_{11} e R_{12} sono indipendentemente uno dall'altro un atomo di alogeno, R_{13} è aloalchil. Ancora preferibilmente, X è C-R_{12} .

Un composto (A) di formula (I) particolarmente preferito nell'invenzione è 1'-1-[2,6- Cl_2 4- CF_3 fenil]-3-CN 4-[SO- CF_3] 5- NH_2 pirazolo, denominato qui a seguito il composto A e la cui denominazione comune è fipronil.

La preparazione di composti (A) di formula (I) può essere fatta secondo uno o l'altro dei procedimenti descritti nelle domande di brevetti WO 87/3781, 93/6089, 94/21606 o europea 295117, o qualsiasi altro procedimento proveniente dalla competenza del tecnico del ramo specialista di sintesi chimica. Per la realizzazione chimica dei prodotti dell'invenzione, il tecnico del ramo è considerato come avere a sua disposizione, tra l'altro, tutto il contenuto dei "Chemical Abstracts" e dei documenti che vi sono ricordati.

La somministrazione dei due tipi di composti può essere concomitante e preferibilmente simultanea sotto forma di una composizione unica.

La somministrazione può essere puntuale nel tempo, e in questo caso, si preferisce che il trattamento secondo l'invenzione sia applicato mensilmente nel cane e nel gatto.

Frequenze inferiori alla frequenza mensile sono egualmente possibili, per esempio bi o trimestrale, o anche maggiori. In altri termini, un procedimento di lotta perma-

nente in un mezzo nel quale l'animale subisce una forte pressione parassitaria è caratterizzato da una somministrazione con una frequenza ben al di sotto di una somministrazione quotidiana.

La somministrazione può tuttavia anche essere continua con l'aiuto di mezzi, noti, che permettono una liberazione o riemissione lenta dei composti associati nel trattamento. Si può in particolare ricordare le microsfele a base di polimero acido polilattico o di copolimero polilattico glicolico.

In questo caso si preferirà somministrare all'animale, attraverso una via che assicura una buona distribuzione sistemica, una miscela di due formulazioni a liberazione controllata, una contenente il composto (A) e l'altra il composto (B).

La somministrazione dei composti per il trattamento può essere attuata attraverso una via sistemica, per esempio una via orale o parenterale.

Preferibilmente, la somministrazione è attuata in forma topica, sulla pelle o il pelame dell'animale.

Preferibilmente, in caso di somministrazione topica, si somministrerà all'animale una composizione unica contenente i composti (A) e (B) in un veicolo sostanzialmente liquido e sotto una forma che permette un'applicazione unica, o ripetuta un piccolo numero di volte, su una zona molto localizzata dell'animale, preferibilmente tra le due spalle

(formulazione di tipo spot on). Si è potuto constatare, in forma notevole, che una tale formulazione permetteva di ottenere una grande efficacia nell'animale di compagnia sia contro gli ectoparassiti che gli endoparassiti interessati.

Preferibilmente, il trattamento è condotto in modo da somministrare all'animale, in una sola volta, una dose contenente tra 0,001 e 100 mg/kg di derivato (A) e contenente tra 0,1 e 1.000 mg/kg di composto di tipo (B), in particolare nel caso di una somministrazione topica diretta.

Preferibilmente la quantità di composto (A) per l'animale di piccola dimensione è superiore a 0,01 mg e in forma particolarmente preferita compresa tra 1 a 50 mg/kg di peso dell'animale.

Per una somministrazione per via orale o parenterale, le dosi possono comprendere i composti (A) e (B) negli stessi intervalli citati prima.

Nel caso in cui i composti del trattamento secondo l'invenzione sono somministrati in forma continua, per esempio, partendo da mezzi di cessione con distribuzione sistemica, si preferisce che la portata di cessione sia dell'ordine da 0,001 a 0,5 mg, preferibilmente da 0,05 a 0,1 mg/kg al giorno per il composto (A) e di 0,1 a 200 µg/kg al giorno per il composto (B).

Nel caso di una somministrazione per via sistemica orale o parenterale, si preferisce che la dose porti ad una

concentrazione sanguigna superiore o eguale a 1 ng, per esempio 1 a 50 ng/ml per il composto (A).

A tale scopo, si può preferire la utilizzazione delle formulazioni con cessione controllata. Tuttavia, per il fatto della persistenza dell'attività del fipronil e dei derivati di tipo (B) si può preferire per cause di semplicità, procedere ad una somministrazione sistemica con l'aiuto di veicoli comuni.

L'obiettivo di questo procedimento è non terapeutico ed in particolare riguarda la pulizia dei peli e della pelle degli animali mediante eliminazione dei parassiti che sono presenti come pure i loro residui e deiezioni. Gli animali trattati presentano anche un pelo più piacevole all'occhio e al tatto.

L'invenzione riguarda anche un tale procedimento da considerare terapeutico destinato a trattare e prevenire le parassitosi aventi conseguenze patogene.

L'invenzione ha pure per oggetto una composizione, in particolare per la lotta contro le pulci nei piccoli mammiferi, in particolare i cani e i gatti, caratterizzata dal fatto che essa comprende da una parte almeno un composto (A) di formula (I) quale definita qui sopra, e d'altra parte, almeno un composto endectocida (B) in quantità e proporzioni aventi un'efficacia parassitocida per la pulce e le zecche, in un veicolo accettabile per l'animale.

La classe preferita di composti di formula (I) è quella che è stata definita più in alto.

Un composto di formula (I) particolarmente preferito nell'invenzione è l'

1-[2,6-Cl₂ 4-CF₃ fenil]3-CN 4-[SO-CF₃]5-NH₂ pirazolo.

Tra i composti di tipo (B), si preferisce, per i piccoli animali, un composto scelto nel gruppo formato dall'ivermectina e la milbemicina.

La quantità efficace in una dose è, per il composto (A), preferibilmente compresa tra 0,001, preferibilmente 0,1, e 100 mg, e in forma particolarmente preferita da 1 a 50 mg/kg di peso dell'animale, le quantità più elevate essendo previste per una liberazione assai prolungata in o sul corpo dell'animale.

La quantità efficace di composti (B) in una dose è preferibilmente compresa tra 0,1 µg, preferibilmente 1 µg, e 1 mg, e in forma particolarmente preferita da 5 a 200 µg/kg di peso dell'animale.

Le proporzioni, in peso di composti di formula (I) e di composti (B) sono, preferibilmente comprese tra 5/1 e 10.000/1.

Il veicolo può essere semplice o complesso ed esso è atto alla via e alla forma di somministrazione scelte.

Così, la composizione secondo l'invenzione si può presentare sotto forma topica, in particolare sotto forma di

soluzione, sospensione, microemulsione o emulsione da versare o disperdere sull'animale (soluzione di tipo pour-on), di soluzione, sospensione, microemulsione o emulsione più concentrata per una applicazione puntuale su un punto dell'animale, generalmente tra le due spalle (soluzione di tipo spot-on), di olio, di crema, di pomata o qualsiasi altra formulazione fluida per somministrazione topica.

La formulazione particolarmente preferita, e che presenta un'efficacia particolarmente sorprendente, in particolare nel cane e gatto, e in forma generale i piccoli mammiferi, è la sospensione o soluzione concentrata per applicazione puntuale (soluzione di tipo detto spot on).

Una tale preparazione presenta, in forma particolarmente preferita, i composti (A) e (B) in un veicolo di applicazione cutanea contenente un solvente organico, e, preferibilmente, un cosolvente organico e/o un inibitore di cristallizzazione.

Il composto (A) di formula (I) può essere vantaggiosamente presente in questa formulazione in quantità dall'1 al 20%, preferibilmente dal 5 al 15% (percentuale in peso per volume = P/V).

L'inibitore di cristallizzazione potrà essere in particolare presente in quantità dall'1 al 20% (P/V), preferibilmente dal 5 al 15%, questo inibitore corrispondendo preferibilmente alla prova secondo la quale: 0,3 ml di una

soluzione comprendente il 10% (P/V) del composto di formula (I) nel solvente definito sotto c) qui a seguito, come pure il 10% di questo inibitore, sono depositati su una lamina di vetro a 20°C per 24 ore, a seguito della qual cosa si osserva ad occhio nudo poco o nulla dei cristalli, in particolare meno di 10 cristalli, preferibilmente 0 cristalli, sulla lamina di vetro.

Il solvente organico avrà preferibilmente una costante dielettrica compresa fra 10 e 35, preferibilmente tra 20 e 30, il contenuto di questo solvente nella composizione globale rappresentando preferibilmente il complemento al 100% della composizione.

Il cosolvente organico avrà preferibilmente un punto di ebollizione inferiore a 100°C, preferibilmente inferiore a 80°C e avrà una costante dielettrica compresa fra 10 e 40, preferibilmente tra 20 e 30; questo cosolvente può vantaggiosamente essere presente nella composizione secondo un rapporto peso/peso (P/P) rispetto al solvente compreso tra 1/15 e 1/2; il cosolvente è volatile allo scopo di servire in particolare da promotore dell'essiccazione ed è miscibile con l'acqua e/o il solvente.

Per quanto non sia preferito, la composizione può eventualmente comprendere acqua, in particolare in quantità dallo 0 al 30% (volume per volume V/V), in particolare dallo 0 al 5%.

La composizione può anche comprendere un agente antiossidante atto a inibire l'ossidazione all'aria, questo agente essendo in particolare presente in quantità dallo 0,005 all'1% (P/V), preferibilmente dallo 0,01 allo 0,05.

Come solventi organici si possono utilizzare in particolare: l'acetone, l'etilacetato, il metanolo, l'etanolo, l'isopropanolo, la dimetilformamide, il diclorometano, il monoetiletere di dietileneglicol (Transcutol). Questi solventi possono essere completati da diversi eccipienti secondo la natura delle fasi cercate, quali trigliceride caprilico/caprato C8-C10 (Estasan o Miglyol 812), acido oleico, propileneglicol.

Come inibitore di cristallizzazione utilizzabile nell'invenzione, si possono ricordare in particolare:

- il polivinilpirrolidone, gli alcoli polivinilici, i copolimeri di acetato di vinile e di vinilpirrolidone, i polietileneglicoli, l'alcool benzilico, il mannitolo, il glicerolo, il sorbitolo, gli esteri di sorbitan poliossietilenati; la lecitina, la carbossimetilcellulosa sodica; i derivati acrilici quali metacrilati e altri,

- i tensioattivi anionici quali gli stearati alcalini, in particolare di sodio, di potassio o d'ammonio; lo stearato di calcio, lo stearato di trietanolammina; l'abietato di sodio; i solfati di alchile, e in particolare il laurilsolfato di sodio e il cetilsolfato di sodio; il do-

decilbenzensolfonato di sodio, il diottilsolfosuccinato di sodio; gli acidi grassi, in particolare quelli derivati dall'olio di copra,

- i tensioattivi cationici quali i sali d'ammonio quaternari idrosolubili di formula $N^+R'R''R'''R''''$, Y^- nella quale i radicali R sono radicali idrocarboniosi, eventualmente idrossilati, e Y^- è un anione di un acido forte quale gli anioni alogenuro, solfato e solfonati; il bromuro di cetiltrimetilammonio fa parte dei tensioattivi cationici utilizzabili,

- i sali di ammina di formula $N^+R'R''R'''$ nella quale i radicali R sono radicali idrocarboniosi, eventualmente idrossilati; il cloridrato di ottadecilammina fa parte dei tensioattivi cationici utilizzabili,

- i tensioattivi non ionici quali gli esteri di sorbitano, eventualmente poliossietilenati, in particolare Polisorbato 80, gli eteri di alchile poliossietilenati; lo stearato di polietileneglicol, i derivati poliossietilenati dell'olio di ricino, gli esteri di poliglicerolo, gli alcoli grassi poliossietilenati, gli acidi grassi poliossietilenati, i copolimeri di ossido di etilene e di ossido di propilene,

- i tensioattivi anfoteri quali i composti laurile sostituiti dalla betaina,

- o preferibilmente una miscela di almeno due di

essi.

In forma particolarmente preferita, si utilizzerà una coppia inibitrice di cristallizzazione, cioè la combinazione di un agente filmogeno di tipo polimerico e di un agente tensioattivo. Questi agenti saranno in particolare scelti tra i composti citati più in alto come inibitori di cristallizzazione.

Tra gli agenti filmogeni di tipo polimerico particolarmente interessanti, si possono ricordare:

- i differenti gradi di polivinilpirrolidone,
- gli alcoli polivinilici, e
- i copolimeri di acetato di vinile e di vinilpirrolidone.

Per quanto riguarda agenti tensioattivi, si ricorderanno particolarmente i tensioattivi non ionici, preferibilmente gli esteri di sorbitano polioossietilenati ed in particolare i differenti gradi di polisorbato, per esempio il Polisorbato 80.

Agente filmogeno e agente tensioattivo potranno in particolare essere incorporati in quantità simili o identiche nel limite delle quantità totali di inibitore di cristallizzazione per altro ricordate.

La coppia così formata assicura in forma notevole gli obbiettivi di assenza di cristallizzazione sul pelo e di tenuta dell'aspetto cosmetico del pelame, cioè senza tendenza

al collaggio o all'aspetto appiccicoso, malgrado la forte concentrazione di materia attiva.

Come cosolvente promotore di essiccazione, si può ricordare in particolare: l'etanolo assoluto, l'isopropanolo (propanolo 2), il metanolo.

Come agente antiossidante, si utilizza in particolare gli agenti classici quali: butilidrossianisolo, butilidrossitoluene, acido ascorbico, metabisolfito di sodio, gallato di propile, tiosolfato di sodio, miscela formata al massimo da due di essi.

Queste composizioni concentrate si preparano abitualmente mediante semplice miscela dei costituenti quali precedentemente definiti; in forma vantaggiosa, si inizia col mescolare la materia attiva nel solvente principale, e si aggiungono quindi gli altri ingredienti o additivi.

Il volume applicato può essere dell'ordine da 0,3 a 1 ml, preferibilmente dell'ordine di 0,5 ml per il gatto, e dell'ordine da 0,3 a 3 ml per il cane, in funzione del peso dell'animale.

Le microemulsioni sono molto adatte all'applicazione topica puntuale.

Le microemulsioni sono sistemi quaternari comprendenti una fase acquosa, una fase oleosa, un tensioattivo ed un cotensioattivo. Si tratta di liquidi translucidi e isotropi.

Esse sono costituite da dispersioni stabili di micro-

goccioline della fase acquosa nella fase oleosa, o inversamente da microgoccioline della fase oleosa nella fase acquosa. La dimensione di queste microgoccioline è inferiore a 200 nm (1.000 a 100.000 nm per le emulsioni). La pellicola interfacciale è costituita da una alternanza di molecole tensioattive (TA) e cotensioattive (Co-TA) che, abbassando la tensione interfacciale, permette la formazione spontanea della microemulsione.

La fase oleosa potrà in particolare essere formata da oli minerali o vegetali, da gliceridi poliglicosilati insaturi o da trigliceridi, o anche da miscele di tali composti. Si tratterà preferibilmente di trigliceridi e più particolarmente di trigliceridi con catena media, per esempio trigliceride caprilico/caprato C8-C10. La fase oleosa rappresenterà in particolare dal 2 al 15%, più particolarmente dal 7 al 10%, preferibilmente dall'8 al 9% V/V della microemulsione.

La fase acquosa potrà in particolare essere scelta tra acqua, derivati di glicol in generale, quali propilene glicol, eteri di glicol, polietilene glicoli, glicerolo. Si preferirà il propilene glicol, il dietilene glicol monoetil etere e il dipropilene glicol monoetiletere.

Essa interverrà in quantità in particolare dall'1 al 4% V/V nella microemulsione.

Il tensioattivo sarà preferibilmente scelto tra il

diethylene glicol monoetil etere, il dipropilenglicol monometil etere, i gliceridi C8-C10 poliglicolizzati, il 6-dioleato poligliceril.

Il cotensioattivo sarà preferibilmente scelto tra gli alcoli a catena corta quali etanolo e propanolo. Potrà anche trattarsi di uno dei composti citati come tensioattivo.

Alcuni composti sono comuni ai tre componenti fase acquosa, tensioattivo e co-tensioattivo.

Tuttavia si farà in modo di utilizzare composti differenti per ogni componente di una stessa formulazione.

Il rapporto co-tensioattivo su tensio-attivo sarà preferibilmente di 1/7 a 1/2. Si avrà preferibilmente dal 25 al 75% V/V di tensioattivo e dal 10 al 55% V/V di cotensioattivo nella microemulsione.

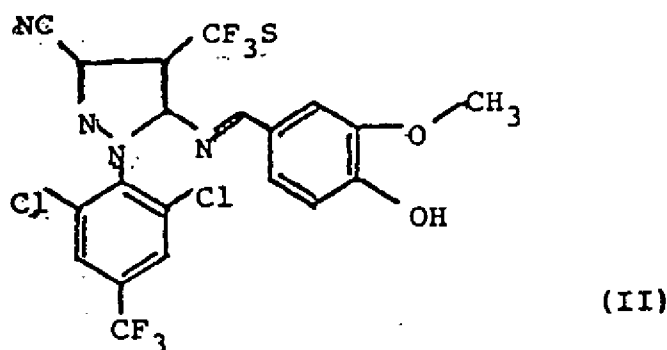
Si potrà vantaggiosamente aggiungere alla microemulsione, uno o più inibitori di cristallizzazione definiti più in alto. Si tratterà preferibilmente di una coppia inibitrice di cristallizzazione quale descritta più in alto, in particolare Polisorbato 80 e polividone (polivinilpirrolidone) quale Kollidon 17 PF di BASF, Germania. Le quantità saranno le stesse che per la soluzione cutanea spot-on, per esempio circa il 5% M/V di ciascuno dei composti della coppia inibitrice di cristallizzazione.

I composti attivi (A) e (B) potranno essere presenti nelle quantità indicate per la soluzione cutanea di tipo

spot-on.

Per una somministrazione per via orale, si potranno utilizzare tutte le formulazioni abituali quali soluzioni, microemulsioni, emulsioni o sospensioni da mescolare agli alimenti, o formulazioni appetenti quali pallottoline o compresse, polveri, perle o altre.

Il composto (A) preferito è, nel caso di una composizione ad assorbimento orale, il derivato di formula (II):



Per una somministrazione parenterale, si preferirà una formulazione in soluzione iniettabile, preferibilmente, per via sottocutanea, preferibilmente con un additivo oleoso, per esempio, una miscela di solventi organici e di oli vegetali.

La composizione con somministrazione parenterale può anche essere realizzata sotto forma particolare, in particolare nanoparticelle o nanocapsule, microparticelle, microcapsule, liposomi o anche sotto forma di compresse. Queste particelle possono essere realizzate, in particolare, in polimero acido polilattico, polilattico-glicolico, per

esempio in acqua o in un olio vegetale o un trigliceride a catena media.

Le composizioni secondo l'invenzione si sono rivelate estremamente efficaci per il trattamento di durata molto lunga delle pulci dei mammiferi ed in particolare di piccoli mammiferi quali cani e gatti.

Esse presentano egualmente una efficacia certa contro altri insetti parassiti ed in particolare le zecche e le mosche e si comprende che si può estendere l'applicazione della composizione secondo l'invenzione al trattamento di ectoparassiti, addirittura endoparassiti per i quali la composizione può presentare una utilità reale e che può essere praticamente ottenuta, secondo i criteri e la tecnica veterinaria e, in particolare, contro endoparassiti maggiori, in particolare il parassita della dirofilariosi e/o i vermi cilindrici.

Così, per esempio, una composizione a base di fipronil e di milbemectina può anche essere utilizzata in particolare contro le filarie e i vermi cilindrici.

L'invenzione ha pure per oggetto la utilizzazione di almeno un composto di formula (I) e di almeno un composto di formula (B), quali definiti qui sopra, per la preparazione di una composizione quale definita qui sopra.

Altri vantaggi e caratteristiche dell'invenzione appariranno con la lettura della descrizione seguente, fatta

quale esempio non limitativo.

ESEMPIO 1 : Preparazione di una formulazione con assorbimento orale per cane.

Si prepara una miscela di fipronil e di ivermectina che si confeziona in perle di tipo classico. Una perla è prevista per trattare un cane di 10 kg. Essa contiene 200 mg di fipronil e 2,5 mg di ivermectina.

I cani sono trattati per via orale e sperimentalmente infestati con 100 pulci e 50 zecche al giorno 1, al giorno 7 ed in seguito una sequenza settimanale sino a 42 giorni dopo trattamento. I risultati dimostrano l'efficacia di questo trattamento. Nelle perle l'ivermectina può essere sostituita con un altro endectocide (B), per esempio la Milbemicina in quantità di 500 µg/kg di peso dell'animale.

Allo stesso modo il fipronil può essere sostituito, preferibilmente a dose eguale, mediante il vanilipprolo.

ESEMPIO 2 : Preparazione di una soluzione concentrata per applicazione puntuale (Spot-on).

Si prepara una soluzione concentrata per applicazione cutanea contenente, peso per volume di soluzione, il 10% di fipronil e lo 0,25% di ivermectina. Il volume di somministrazione è di 1 ml per 10 kg di peso dell'animale. La composizione è la seguente in peso/volume:

- | | |
|-----------------|-------|
| - fipronil : | 10% |
| - ivermectina : | 0,25% |

- Polivinilpirrolidone (Kollidon 17 PF) : 5%
- Polisorbato 80 (Tween 80) : 5%
- etanolo : 10%
- Transcutol qbp : 100%

ESEMPIO 3 : Preparazione di una microemulsione concentrata per applicazione puntuale (spot-on).

Gli ingredienti utilizzati sono i seguenti:

- fase oleosa : trigliceridi caprilico/caprato C8-C10 (Estasan)
- fase acquosa : propileneglicol
- tensioattivo : dietilene glicol monoetil etere (Transcutol)
- cotensioattivo : etanolo o propanolo 2
- coppia inibitrice di cristallizzazione : Polisorbato 80 (Tween 80) e polivinilpirrolidone (Kollidon 17 PF).

Un esempio di composizione comprende:

- fipronil : 10 g
- ivermectina : 0,5 g
- Estasan : 8,5 ml
- Transcutol : 60 ml
- etanolo : 15 ml
- Kollidon 17 PF : 5 g
- Tween 80 : 5 g

- propilenglicol qbp : 100 ml.

Nella formulazione descritta, il Transcutol ha il compito di tensioattivo (TA) e l'etanolo o propanolo 2, quello di co-tensioattivo (Co-TA). Partendo da una miscela di trigliceridi a catena media (Estasan) non miscibile con il propilene glicol, essi permettono di ottenere una microemulsione trasparente isotropa. La coppia inibitrice di cristallizzazione sarà aggiunta una volta formata la microemulsione.

ESEMPIO 4 :

Cinque cani di 12 kg, a digiuno ricevono l'applicazione di 1 ml di composizione secondo l'esempio 2 o 3, ossia 100 mg di fipronil e 2,5 mg di ivermectina mediante applicazione cutanea localizzata tra le due spalle. Le misure fatte nel plasma degli animali dimostrano di avere ottenuto un picco di ivermectina da 1.000 a 1.500 a 2.000 pg/ml.

Un trattamento mensile o anche bimensile del cane permette di controllare totalmente le pulci, le zecche come pure i parassiti della dirofilariosi.

ESEMPIO 5 : Preparazione di una composizione iniettabile.

Si tratta un gruppo di cani per via sottocutanea per mezzo di una soluzione al 3,3% m/V di fipronil e lo 0,08% di ivermectina in una miscela di solventi organici e di olio vegetale o di triglicoside con catena media

- fipronil	3,3 g
- Ivermectina	0,08 g
- Transcutol	15 ml
- Estasan qbp	100 ml

Si ottengono concentrazioni plasmatiche efficaci al minimo per una durata di almeno tre mesi contro le pulci e le zecche e i cicli di dirofilariosi sono interrotti.

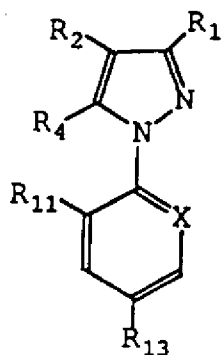
ESEMPIO 6 :

Si trattano cani per via sottocutanea con microsfere di polimero acido polilattico, o di copolimero polilattico-glicolico PLA 100 D.L., di peso molecolare 100.000 circa al 15% m/V nell'acqua o in un olio vegetale o in un trigliceride a catena media e contenente il 3,3% m/V di fipronil e lo 0,08% m/V di ivermectina, in quantità di 0,3 ml/kg.

Concentrazioni plasmatiche efficaci di fipronil si ottengono per una durata di almeno sei a sette mesi contro le pulci e le zecche.

RIVENDICAZIONI

1. Composizione contro i parassiti ed in particolare gli ectoparassiti e, preferibilmente egualmente endoparassiti di piccoli mammiferi ed in particolare i cani e i gatti, caratterizzata dal fatto che comprende, in un veicolo accettabile per l'animale, quantità e proporzioni che hanno un'efficacia parassitocida per la pulce e i vermi da una parte di almeno un composto (A) appartenente alla formula (I)



(I)

nella quale:

R₁ è un atomo di alogeno, CN o metile;

R₂ è S(O)_nR₃ o 4,5-dicianoimidazol 2-ile o aloalchil;

R₃ è alchil o aloalchil;

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

R₅ e R₆ rappresentano indipendentemente l'atomo di idrogeno o un radicale alchil, aloalchil, C(O)alchil, S(O)_rCF₃ o alcossi carbonile dove R₅ e R₆ possono formare assieme un radicale alchilene bivalente che può essere

interrotto mediante uno o due eteroatomi bivalenti quale l'ossigeno o lo zolfo;

R_7 rappresenta un radicale alchil o aloalchil;

R_8 rappresenta un radicale alchil, aloalchil o un atomo di idrogeno;

R_9 rappresenta un radicale alchil o un atomo di idrogeno;

R_{10} rappresenta un gruppo fenile o eteroarile eventualmente sostituito da uno o più atomi di alogeno o gruppi quali OH, -O-alchil, -S-alchil, ciano, o alchil;

R_{11} e R_{12} rappresentano, indipendentemente uno dall'altro, un atomo di idrogeno o di alogeno ed eventualmente CN o NO_2 , ma H o alogeno essendo preferiti;

R_{13} rappresenta un atomo di alogeno un gruppo aloalchil, aloalcoosi, $\text{S(O)}_q\text{CF}_3$ o SF_5 ;

m, n, q, r rappresentano, indipendentemente uno dall'altro, un numero intero eguale a 0, 1 o 2;

X rappresenta un atomo di azoto trivalente o un radicale C-R_{12} , le altre tre valenze dell'atomo di carbonio facendo parte del ciclo aromatico;

a condizione che, quando R_1 è metile, allora o R_3 è aloalchil, R_4 è NH_2 , R_{11} è Cl, R_{13} è CF_3 , e X è N; oppure R_2 è 4,5-dicianoimidazol 2-ile, R_4 è Cl, R_{11} è Cl, R_{13} è CF_3 e X è $=\text{C-Cl}$.

e, d'altra parte, da almeno un composto (B) formato da

un parassitocida endectocida di tipo lattone macrociclico.

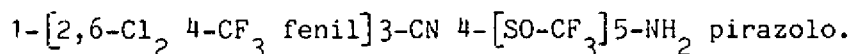
2. Composizione secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che il composto (B) è scelto nel gruppo formato dalle avermectine, l'ivermectina, l'abamectina, la doramectina, la moxidectina, le milbemicine e loro derivati.

3. Composizione secondo una delle rivendicazioni 1 e 2, caratterizzata dal fatto che i radicali alchile comprendono da 1 a 6 atomi di carbonio.

4. Composizione secondo una delle rivendicazioni 1 a 3, caratterizzata dal fatto che il ciclo formato da radicale alchilene bivalente che rappresenta R_5 e R_6 , come pure l'atomo di azoto al quale R_5 e R_6 sono legati, possiede 5, 6 o 7 anelli.

5. Composizione secondo la rivendicazione 1 caratterizzata dal fatto che il composto (A) è tale che R_1 è CN, e/o R_3 è aloalchile, R_4 è NH_2 , R_{11} e R_{12} sono indipendentemente uno dall'altro un atomo di alogeno, e R_{13} è aloalchile.

6. Composizione secondo la rivendicazione 5, caratterizzata dal fatto che il composto (A) è



7. Composizione secondo una delle rivendicazioni 1 a 6, caratterizzata dal fatto che il composto di tipo (B) è scelto tra l'ivermectina e le milbemicine.

8. Composizione secondo una delle rivendicazioni 1 a 7

caratterizzata dal fatto che la quantità efficace in una dose è, per il composto (A), compresa tra 0,001, preferibilmente 0,1 e 100 mg/kg di peso dell'animale, e, per il composto (B) tra 0,1 µg, preferibilmente 1 µg e 1 mg/kg di peso dell'animale.

9. Composizione secondo la rivendicazione 8 caratterizzata dal fatto che la quantità di composto (A) in una dose è compresa tra 1 e 50 mg/kg.

10. Composizione secondo una delle rivendicazioni 8 e 9, caratterizzata dal fatto che la quantità di composto (B) in una dose è compresa tra 5 e 200 µg/kg.

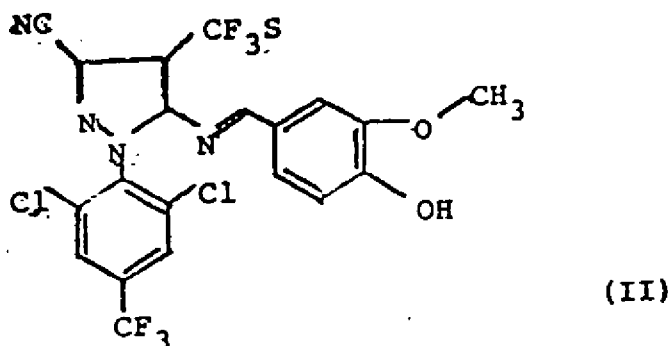
11. Composizione secondo una delle rivendicazioni 1 a 10 caratterizzata dal fatto che le quantità, in peso, di composti (A) di formula (I) e di composti (B) sono comprese tra 5/1 e 10.000/1.

12. Composizione secondo una delle rivendicazioni 1 a 11, caratterizzata dal fatto che essa è preparata sotto forma di soluzione, sospensione, microemulsione o emulsione concentrata per applicazione puntuale.

13. Composizione secondo la rivendicazione 12, caratterizzata dal fatto che la composizione presenta i composti (A) e (B) in un veicolo di applicazione cutanea contenente un solvente organico, e, eventualmente un cosolvente organico e/o un inibitore di cristallizzazione, preferibilmente una coppia inibitrice di cristallizzazione.

14. Composizione secondo una delle rivendicazioni 1 a 11 per una somministrazione per via orale, caratterizzata dal fatto che essa è realizzata sotto forma di soluzione, microemulsione, emulsione o sospensione da mescolare agli alimenti, o con formulazione appetente quale pallottoline o compresse, polveri, perle.

15. Composizione secondo la rivendicazione 14, caratterizzata dal fatto che il composto (A) è il derivato di formula (II):

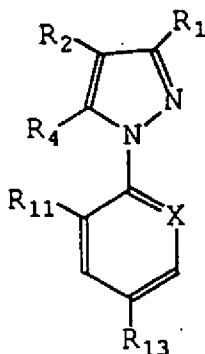


16. Composizione secondo una delle rivendicazioni 1 a 11, caratterizzata dal fatto che essa è realizzata sotto forma di soluzione iniettabile.

17. Composizione secondo la rivendicazione 16, caratterizzata mediante un additivo oleoso.

18. Composizione secondo la rivendicazione 16, caratterizzata dal fatto che essa è realizzata sotto forma particolare, in particolare nanoparticelle e nanocapsule, microparticelle, microcapsule, liposomi, per una cessione controllata.

19. Utilizzazione da una parte, di almeno un composto (A) appartenente alla formula (I)



(I)

nella quale:

R₁ è un atomo di alogeno, CN o metile;

R₂ è S(O)_nR₃ o 4,5-dicianoimidazol 2-ile o aloalchil;

R₃ è alchil o aloalchil;

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

R₅ e R₆ rappresentano indipendentemente l'atomo di idrogeno o un radicale alchil, aloalchil, C(O)alchil, S(O)_rCF₃; dove R₅ e R₆ possono formare assieme un radicale alchilene bivalente che può essere interrotto da uno o due eteroatomi bivalenti, quali l'ossigeno o lo zolfo;

R₇ rappresenta un radicale alchil o aloalchil;

R₈ rappresenta un radicale alchil, aloalchil o un atomo di idrogeno;

R₉ rappresenta un radicale alchil o un atomo di

idrogeno;

R_{10} rappresenta un gruppo fenile o etero-arile eventualmente sostituito da uno o più atomi di alogeno o gruppi quali OH, -O-alchil, -S-alchil, ciano, o alchil;

R_{11} e R_{12} rappresentano, indipendentemente uno dall'altro, un atomo di idrogeno o di alogeno ed eventualmente CN o NO_2 , ma H o alogeno essendo preferiti;

R_{13} rappresenta un atomo di alogeno o un gruppo aloalchil, aloalcossi, $S(O)_q CF_3$ o SF_5 ;

m, n, q, r rappresentano, indipendentemente uno dall'altro, un numero intero eguale a 0, 1 o 2;

X rappresenta un atomo di azoto trivalente o un radicale $C-R_{12}$, le altre tre valenze dell'atomo di carbonio facendo parte del ciclo aromatico;

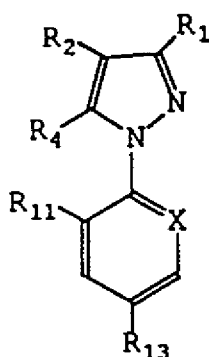
a condizione che, quando R_1 è metile, allora o R_3 è aloalchil, R_4 è NH_2 , R_{11} è Cl, R_{13} è CF_3 , e X è N; oppure R_2 è 4,5-dicianoimidazol 2-ile, R_4 è Cl, R_{11} è Cl, R_{13} è CF_3 , e X è =C-Cl.

e, d'altra parte, da almeno un composto (B) formato da un parassitocida endectocida di tipo lattone macrociclico, per la preparazione di una composizione contro i parassiti ed in particolare gli ectoparassiti e preferibilmente egualmente endoparassiti di piccoli mammiferi ed in particolare i cani e i gatti.

20. Utilizzazione secondo la rivendicazione 19 per la

preparazione di una composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 18.

21. Procedimento di lotta contro i parassiti ed in particolare gli ectoparassiti e, preferibilmente egualmente endoparassiti di piccoli mammiferi ed in particolare i cani e i gatti, caratterizzati dal fatto che si tratta l'animale, preventivamente o per cura, mediante somministrazione in dosi e proporzioni efficacemente parassitocidi, da una parte di almeno un composto (A) appartenente alla formula (I)



(I)

nella quale:

R₁ è un atomo di alogeno, CN o metile;

R₂ è S(O)_nR₃ o 4,5-dicianoimidazol 2-ile o aloalchil;

R₃ è alchil o aloalchil;

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

R₅ e R₆ rappresentano indipendentemente l'atomo di idrogeno o un radicale alchil, aloalchil, C(O)alchil,

S(O)_rCF₃ o alcossicarbonile; o R₅ e R₆ possono formare assieme un radicale alchilene bivalente che può essere interrotto da uno o due eteroatomi bivalenti, quali l'ossigeno e lo zolfo;

R₇ rappresenta un radicale alchile o aloalchil;

R₈ rappresenta un radicale alchil, aloalchil o un atomo di idrogeno;

R₉ rappresenta un radicale alchil o un atomo di idrogeno;

R₁₀ rappresenta un gruppo fenil o eteroaril eventualmente sostituito da uno o più atomi di alogeno o gruppi quali OH, -O-alchil, -S-alchil, ciano, o alchil;

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

R₁₃ rappresenta un atomo di alogeno o un gruppo aloalchil, aloalcoossi, S(O)_qCF₃ o SF₅;

m, n, q, r rappresentano, indipendentemente uno dall'altro, un numero intero eguale a 0, 1 o 2;

X rappresenta un atomo di azoto trivalente o un radicale C-R₁₂, le altre tre valenze dell'atomo di carbonio facendo parte del ciclo aromatico;

a condizione che quando R₁ è metile, allora o R₃ è aloalchil, R₄ è NH₂, R₁₁ è Cl, R₁₃ è CF₃, e X è N; oppure R₂ è 4,5-dicianoimidazol 2-ile, R₄ è Cl, R₁₁ è Cl, R₁₃ è CF₃, e

X è =C-Cl

e, d'altra parte, da almeno un composto (B) formato da un parassitocida endectocida di tipo lattone macrociclico.

22. Procedimento secondo la rivendicazione 21, caratterizzato dal fatto che il parassitocida (B) è scelto nel gruppo formato dalle avermectine, l'ivermectina, l'abamectina, la doramectina, la moxidectina, le milbemicine e i derivati di questi composti.

23. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 21 e 22, caratterizzato dal fatto che si tratta l'animale mediante somministrazione di una composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 18.

24. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 21 a 23, caratterizzato dal fatto che si tratta l'animale con una somministrazione al di sotto di una somministrazione quotidiana, in particolare una somministrazione bi o trimestrale, preferibilmente mensile.

25. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 21 a 23, caratterizzato dal fatto che i composti (A) e (B) sono somministrati sotto una forma con liberazione o cessione lenta.

26. Procedimento secondo la rivendicazione 25, caratterizzato dal fatto che si tratta l'animale mediante somministrazione, per una via che permette una distribuzione

sistemica, di una miscela di due formulazioni con liberazione controllata, una contenente il composto (A) e l'altra il composto (B).

27. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 21 a 25, caratterizzato dal fatto che si tratta l'animale per via sistemica in particolare per via orale o parenterale.

28. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 21 a 24, caratterizzato dal fatto che si tratta l'animale mediante somministrazione topica, in particolare per mezzo di una formulazione di tipo spot-on.

PER INCARICO
Ing. Angelo GERBINO
N. Pat. ALBO 108
(in proprio e per gli altri)



ALBO INVENTORI