



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

UIBM

DOMANDA NUMERO	101997900586187
Data Deposito	28/03/1997
Data Pubblicazione	28/09/1998

Priorità	96 04206
Nazione Priorità	FR
Data Deposito Priorità	

Priorità	692,430
Nazione Priorità	US
Data Deposito Priorità	

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	01	M		

Titolo

COLLARE ANTI-PULCI ED ANTI-ZECCHIE PER CANI E GATTI, A BASE DI N-FENILPIRAZOLO.

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo:

"Collare anti-pulci ed anti-zecche per cani e gatti, a base di n-fenilpirazolo"

di: RHONE MERIEUX, nazionalità francese, 17 Rue Bourgelat 69002 Lyon (Francia)

Inventore designato: Jeannin, Philippe

Depositata il: 1 MAR 1997 7097A 000269

* * *

La presente invenzione si riferisce ad un dispositivo anti-parassitario esterno, in particolare collare, per animale di compagnia, in particolare per cane e gatto, attivo contro gli ectoparassiti di questi animali, in particolare pulci e zecche.

Essa riguarda anche l'utilizzazione di composti attivi per la fabbricazione di questi collari o dispositivi esterni, come pure un procedimento di trattamento relativo.

L'invenzione riguarda principalmente le pulci del genere *Ctenocephalides*, in particolare *C. felis* e *C. canis*, e le zecche, in particolare del genere *Rhipicephalus*, in particolare sanguigno, come pure larve di trombidio (*Trombicula autumnalis*), che sono acari che si attaccano principalmente ai cani da caccia.

JACOBBACCI & PERANI S.p.A.

Si producono da lungo tempo collari atti alla eliminazione degli ectoparassiti comuni dei cani e dei gatti. Questi collari sono costituiti da una matrice, abitualmente da una matrice in materia plastica, che incorpora tra il 5 ed il 40% di sostanza attiva e atta a liberare questa nel corso del tempo. Questi collari hanno quindi teoricamente per oggetto quello di assicurare una protezione durevole.

Tuttavia, malgrado le rivendicazioni di attività, i collari non presentano in pratica l'efficacia richiesta per assicurare l'eliminazione reale di questi parassiti. La causa può essere la bassa attività di una sostanza attiva inclusa nella matrice. Un'altra causa può essere la degradazione accelerata di queste sostanze attive sotto l'effetto di fattori climatici, quali luce, calore, pioggia. Infine, la gestione della liberazione della sostanza attiva partendo dalla matrice è largamente sopravvalutata. La liberazione si dimostra generalmente difficile e variabile, questa potendo dipendere fortemente dalle condizioni di fabbricazione che possono variare da un lotto all'altro, e dalle condizioni di utilizzazione, in particolare dalle variazioni climatiche ed in

particolare dall'umidità e dalla temperatura ecc. Inoltre, solo una relativamente bassa quantità della sostanza attiva incorporata è realmente liberata e diventa difficile volerne controllare e ottimizzare la liberazione.

Un altro inconveniente dei collari incontrati nella pratica risulta dalla forma di utilizzazione di questo dispositivo che può, ben inteso, essere tolto, portato in modo irregolare o anche essere strappato quando l'animale compie evoluzioni, per esempio, in cespugli; il problema è particolarmente critico per i cani da caccia per cui si toglie il collare prima di una partita di caccia quando essi saranno messi a confronto con un ambiente carico di pulci e zecche.

Le domande di brevetto WO-A-87/03781 e EP-A-0.295.117 hanno proposto **gli** insetticidi della famiglia degli N-fenilpirazoli.

Queste sostanze sono descritte come essere attive contro un grande numero di parassiti incontrati in diversi campi, cioè l'agricoltura, la sanità pubblica, la medicina umana e veterinaria. In quest'ultimo campo, queste sostanze possono agire in particolare contro le pulci o le zecche degli animali di compagnia, quali i gatti e i cani.

Queste sostanze possono essere applicate in maniera diversa, cioè per via orale, parenterale, percutanea o topica. Quest'ultimo tipo di somministrazione ha a sua volta diverse possibilità, cioè polverizzazioni (spray), polveri, bagni, docce, getti, grassi, shampoo, creme, cere, preparazioni di tipo soluzione cutanea (pour-on) e dispositivi esterni quali anelli per orecchie e collari per assicurare un trattamento locale o sistemico. EP-A-0 295 117 ed EP-A-0 500 209 propongono una composizione per la liberazione lenta che può essere messa sotto forma di un collare o di anelli auricolari per lottare contro gli insetti dannosi. Una tale formulazione potrà comprendere dallo 0,5 al 25% di materia attiva, dal 75 a 99,5% di policloruro di vinile ed una quantità catalitica di un plastificante, il diottilftalato.

La domanda di brevetto francese FR-A-2.713.889 descrive una composizione pesticida contenente un regolatore della crescita degli insetti ed un derivato di N-arildiazolo scelto tra i derivati 4-(2-bromo-1.1.2.2-tetrafluoroetil)-1-(3-cloro-5-trifluorometilpiridina-2-il)-2-metilimidazolo, e 5-ammino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-

trifluorometilfenil)-4-trifluorometilsulfinil-
pirozolo e 5-ammino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-
trifluorometilfenil)-4-trifluorometiltiopirazolo.

Come nei documenti anteriori discussi più in alto.
le composizioni riguardano un grande numero di
insetti in differenti campi, e diversi tipi di
formulazioni. La pulce del cane e la pulce del
gatto sono considerate.

Tra le formulazioni proposte, questo documento
cita le preparazioni resinose che possono essere
messe sotto forma di collari pesticidi per animali.

Nessuno di questi documenti descrive tuttavia
l'utilizzazione di collari pesticidi comprendenti
un composto della famiglia degli N-fenilpirazoli
per lottare contro le pulci e le zecche degli
animali di compagnia quali i cani e i gatti che
permettono di assicurare un'efficacia di alto
livello e di lunga durata contro questi parassiti.

Come per i composti pesticidi della tecnica
anteriore, lo specialista poteva aspettarsi di
incontrare i problemi classici di liberazione
partendo dai collari e quindi di attività.

La domanda di brevetto francese FR-A-2.713.889
non propone peraltro l'associazione di tali
composti ad un regolatore della crescita degli

insetti?

Le pubblicazioni C. Genchi e al.. Professione Veterinaria n° 1 supplemento 1995. pag. 19 a 22. J. M. Postal. Professione Veterinaria n. 1 Supplemento 1995 pag. 17 e 18 e A. Searle e al.. Australian Veterinary Practitioner. volume 25. n° 3. 1995. pagg. 157 e 158. propongono piuttosto di lottare efficacemente contro le pulci e le zecche per mezzo di una soluzione polverizzabile (spray) contenente questo tipo di composto attivo.

Ora la richiedente ha constatato in forma sorprendente che a dispetto del fatto che questi N-fenilpirazoli incontrano le stesse difficoltà di liberazione dei prodotti della tecnica anteriore, si poteva tuttavia ottenere collari perfettamente efficaci per l'eliminazione degli ectoparassiti dei cani e gatti per un periodo molto lungo, per esempio di 6 a 18 mesi e che, inoltre, l'efficacia si prolungava oltre il ritiro del collare, cioè per una durata che poteva eguagliare o superare i due mesi, in modo che si può disporre allora di un collare perfettamente efficace qualunque siano le condizioni di utilizzazione. Per il fatto che la protezione si prolunga dopo il ritiro del collare, si comprende che una utilizzazione irregolare.

volontaria o risultante da una perdita del collare, non rimette in causa la protezione di cui beneficia l'animale.

Inoltre, la Richiedente ha constatato che questa efficacia di lunga durata era ottenuta con concentrazioni di sostanza attiva nella matrice che forma il collare ben inferiori ai prodotti classici. Si è pure constatato che questa efficacia era ottenuta in un tempo molto corto dopo la posa dei collari, in particolare una efficacia superiore al 95% in 24 ore contro le pulci e superiore al 90% in 48 ore contro le zecche.

Si è constatato in forma assai sorprendente che i composti secondo l'invenzione, molto lipofili e a tensione di vapore elevata, (bassa volatilità) avevano una affinità molto forte per il sebo che ricopre abitualmente il pellame dell'animale (pelle e peli) di modo che questo composto, al momento della sua liberazione, è raccolto da questo sebo, a seguito di che si produce un fenomeno di trasposizione che assicura una distribuzione di sostanza attiva su tutto il corpo dell'animale. Inoltre, e ciò è un punto notevole, queste sostanze attive si concentrano nelle ghiandole sebacee che ne diventano un serbatoio che assicura una

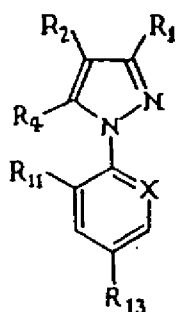
efficacia molto lunga e che permette di rimediare all'assenza del collare, liberando la sostanza attiva per diffusione passiva.

Grazie a questo fenomeno, le variazioni di liberazione della sostanza attiva dal collare a causa, per esempio, di una variazione delle condizioni climatiche, sono compensate dalle possibilità di liberazione dalle ghiandole sebacee.

Si è pure constatato che, dopo un bagno che poteva portare eventualmente alla eliminazione del sebo ripartito sul corpo dell'animale, l'animale ridiventava protetto assai rapidamente, in presenza o in assenza del collare, per il fatto che la secrezione del sebo nuovo si accompagna ad una liberazione, dalle ghiandole sebacee, della sostanza attiva che esse contengono.

La presente invenzione ha quindi per oggetto un collare o altro dispositivo esterno anti-pulci e anti-zecche per animali di compagnia, in particolare per cane e gatto, fatto di una matrice nella quale è incorporato dallo 0.1 al 40% in peso, rispetto al collare, di una sostanza attiva contro ectoparassiti quali pulci e zecche, formata da almeno un composto corrispondente alla formula (I) seguente:

MACCARTHY & COMPANY S.A.



(I)

nella quale:

R_1 è CN o metile o un atomo di alogeno:

R_2 è $S(O)_n R_3$ o 4.5-dicianoimidazol 2-il o aloalchile:

R_3 è alchile o aloalchile:

R_4 rappresenta un atomo di idrogeno o di alogeno: o un radicale $NR_5 R_6$, $S(O)_m R_7$, $C(O)R_7$, $C(O)O-R_7$, alchile, aloalchile o OR_8 o un radicale $-N=C(R_9)(R_{10})$:

R_5 e R_6 rappresentano indipendentemente l'atomo di idrogeno o un radicale alchile, aloalchile, $C(O)$ alchile, alcossicarbonil, $S(O)_r CF_3$: o R_5 e R_6 possono formare assieme un radicale alchilene bivalente che può essere interrotto da uno o due eteroatomi bivalenti, quale l'ossigeno o lo zolfo:

R_7 rappresenta un radicale alchile o

aloalchile;

R_8 rappresenta un radicale alchile, aloalchile o un atomo di idrogeno;

R_9 rappresenta un radicale alchile 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-alchile, -S-alchile, ciano, o alchile;

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

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

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

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

a condizione che, quando R_1 è metile, sia R_3 è aloalchile, R_4 è NH_2 , R_{11} è Cl, R_{13} è CF_3 , e X è N: sia R_2 è 4,5-dicianoimidazol-2-il, R_4 è Cl, R_{11} è Cl, R_{13} è CF_3 e X è C-Cl;

questo collare o altro dispositivo esterno essendo concepito per assicurare al minimo più di

6 mesi di efficacia contro le pulci e al minimo più di 3 mesi di efficacia contro le zecche, l'efficacia essendo anche preferibilmente mantenuta diverse settimane in caso di ritiro o di perdita del collare o altro dispositivo esterno o di variazione dell'indice di liberazione del composto (I) dalla matrice.

Preferibilmente, nella formula (I).

R_1 è CN o metile,

R_2 è $S(O)_n R_3$:

R_3 è alchile o aloalchile:

R_4 rappresenta un atomo di idrogeno o di alogeno; o un radicale $NR_5 R_6$, $S(O)_m R_7$, $C(O)R_7$, alchile, aloalchile o OR_8 o un radicale $-N=C(R_9)(R_{10})$:

R_5 e R_6 rappresentano indipendentemente l'atomo di idrogeno o un radicale alchile, aloalchile, $C(O)$ alchile, $S(O)_r CF_3$: o R_5 e R_6 possono formare assieme un radicale alchilene bivalente che può essere interrotto da uno o due eteroatomi bivalenti, quali l'ossigeno o lo zolfo;

R_7 rappresenta un radicale alchile o aloalchile;

R_8 rappresenta un radicale alchile, aloalchile o un atomo di idrogeno;

R_9 rappresenta un radicale alchile o un atomo di idrogeno;

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

R_{11} o R_{12} rappresentano, indipendentemente uno dall'altro, un atomo di idrogeno o di alogeno;

R_{13} rappresenta un atomo di alogeno o un gruppo aloalchile, aloalcossi, $S(O)_qCF_3$ o SF_5 ;

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

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

a condizione che, quando R_1 è metile, allora R_3 è aloalchile, R_4 è NH_2 , R_{11} è Cl, R_{13} è CF_3 , e X è N.

Si prenderanno in considerazione particolarmente i composti di formula (I) nei quali R_1 è CN. Si prenderanno in considerazione anche i composti nei quali R_2 è $S(O)_nR_3$, preferibilmente con $n=1$, R_3 essendo preferibilmente CF_3 o alchile, per esempio metile o etile, o anche $n=0$, R_3 essendo preferibilmente CF_3 , come pure quelli nei quali

$X=C-R_{12}$, R_{12} essendo un atomo di alogeno. Si preferiscono anche i composti nei quali R_{11} è un atomo di alogeno come pure quelli nei quali R_{13} è aloalchile, preferibilmente CF_3 . Nel significato della presente invenzione, si prenderanno vantaggiosamente in considerazione i composti che riuniscono due o più di queste caratteristiche.

Una classe preferita di composti di formula (I) è costituita dai composti quali R_1 è CN, R_3 è aloalchile, preferibilmente CF_3 , o etile, R_4 è NH_2 . R_{11} e R_{12} sono indipendentemente uno dall'altro un atomo di alogeno, e/o R_{13} è aloalchile.

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

Un composto di formula (I) particolarmente preferito nell'invenzione è 1'

1-[2,6-Cl₂ 4-CF₃fenil]3-CN 4-[SO-CF₃]5-NH₂
pirazolo, denominato qui a seguito composto A.

Si possono ricordare anche i due composti che differiscono dal precedente ~~A~~ per le seguenti caratteristiche:

1- $n = 0$

$R_3 = CF_3$

2- $n = 1$

$R_3 = \text{etile}$

La preparazione di composti di formula (I) può essere fatta secondo uno o l'altro dei procedimenti descritti nelle domande di brevetto WO-A-87/3781, 93/6089, 94/21606 o europea EP-A-0.295.117, o qualsiasi altro procedimento che deriva 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 citati.

Si preferiscono tuttavia concentrazioni basse dall'1 al 15% in peso e più particolarmente, in particolare per il composto A, dall'1.25 al 10%.

In forma ottimale, il composto (I) ed in particolare il composto A è presente nel collare in quantità dal 2 al 6% in peso, più particolarmente dal 2.5 al 5% in peso.

Si potrà certamente aggiungere al composto A qualsiasi altro insetticida che si giudicherà utile.

Questi insetticidi possono essere presentati

nella stessa matrice del composto secondo l'invenzione. Si può anche utilizzare un collare composito fatto con almeno due parti che includono ciascuna una sostanza attiva differente.

Si può utilizzare nel significato dell'invenzione matrici abitualmente utilizzate per la realizzazione di collari. Quali esempi preferiti, si possono ricordare le matrici a base di PVC (policloruro di vinile), come descritto in US-A-3 318 769, 3 852 416 e 4.150 109 e 5 437 869. e altri polimeri vinilici.

I plastificanti possono essere in particolare scelti tra gli adipati, ftalati, fosfati e citrati.

Si aggiungerà preferibilmente al PVC uno o più plastificanti, in particolare scelti tra i composti seguenti:

- dietil ftalato
- diottile sebacato
- diottile adipato
- diisodecile ftalato
- acetiltributil citrato
- dietilesil ftalato
- di-n-butyl ftalato
- benzile butil ftalato
- acetil tributil citrato

- tricresil fosfato
- 2-etilesil difenil fosfato.

In forma ancora maggiormente preferita, si utilizzerà una matrice PVC in presenza di un plastificante primario rimanente e di un plastificante secondario, secondo in particolare EP-A-O 589 295 e EP-A-O 537 998.

Tra i plastificanti secondari, si possono ricordare i prodotti seguenti:

- acetiltriethyl citrato
- triethyl citrato
- triacetina
- dietilene glicol monoetil etere
- trifenil fosfato.

Si può anche aggiungergli uno stabilizzante comune.

Per dispositivo esterno nel senso della presente invenzione, bisogna intendere qualsiasi dispositivo che può essere attaccato esternamente all'animale per assicurare la stessa funzione del collare.

Agendo sulla concentrazione e/o la composizione della matrice, si possono realizzare collari o altri dispositivi esterni secondo l'invenzione che assicurano una protezione efficace

metodo di eliminazione degli ectoparassiti, in particolare delle pulci e delle zecche, dagli animali di compagnia quali cani e gatti, nel quale si attacca all'animale almeno un collare o altro dispositivo esterno conforme all'invenzione e si assicura all'animale una protezione efficace di lunga durata contro questi parassiti, anche in caso di ritiro del collare o altro dispositivo esterno. Le indicazioni di durata sono state date più in alto. Preferibilmente, si raccomanda che, conformemente al metodo secondo l'invenzione, il collare o dispositivo esterno, dopo la sua prima posa, rimanga sull'animale almeno 24 ore al fine che quantità sufficiente di sostanza attiva sia passata sull'animale e che le ghiandole sebacee abbiano potuto immagazzinare questa sostanza attiva.

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

L'invenzione riguarda anche un tale metodo con mira terapeutica, atto a trattare e prevenire le

parassitosi che hanno conseguenze patologiche.

La presente invenzione ha ancora per oggetto l'utilizzazione di un composto corrispondente alla formula (I) per la realizzazione di un collare o altro dispositivo esterno atto ad essere attaccato su un animale di compagnia, in particolare cani e gatti, atto ad assicurare una prevenzione ed un trattamento delle pulci e zecche ad un grado elevato di efficacia e per una durata che supera 6 mesi contro le pulci e 3 mesi contro le zecche, l'efficacia essendo preferibilmente mantenuta per diverse settimane in caso di ritiro o di perdita del collare o del dispositivo esterno o di variazione di liberazione del composto (I) dal collare o dispositivo esterno.

Essa riguarda i dispositivi descritti sopra.

Preferibilmente, il composto di formula (I) è incorporato in quantità dallo 0,1 al 40% in peso, preferibilmente dall'1 al 15% in peso, in una matrice atta a formare il collare o altro dispositivo esterno.

In forma ancora più preferita, si incorporerà questo composto in quantità dall'1,25 al 10% in peso, in particolare dal 2 al 6% e più preferibilmente ancora dal 2,5 al 5%.

In particolare, l'utilizzazione secondo

l'invenzione mira a produrre collari e dispositivi esterni che presentano, contro le pulci, una efficacia superiore al 95%, addirittura superiore al 98 o 99%.

Per le zecche, l'efficacia cercata supera l'80% o il 90%.

Allo stesso modo, l'utilizzazione secondo l'invenzione mira, contro le pulci, a ottenere una efficacia di lunga durata superiore o uguale a 12 mesi e anche a 18 mesi.

Per le zecche, questa durata è superiore a 12 mesi, addirittura anche superiore a 15 mesi.

Preferibilmente ancora la utilizzazione secondo l'invenzione mira alla produzione di collari o altri dispositivi esterni che permettono di ottenere una efficacia mantenuta in assenza del collare o dispositivo esterno per una durata che vada da 2 a 3 mesi, o più, contro le pulci e da 1 a 2 mesi, o più, contro le zecche.

La presente invenzione sarà ora descritta più in dettaglio per mezzo di esempi non limitativi dai quali appariranno altre particolarità e vantaggi dell'invenzione.

ESEMPIO 1

Collare con il 10% di composto A.

Si sono preparati due tipi di collari seguenti
(miscela, poi estrusione):

Formulazione 1:PVC	50.0	%
stabilizzante.....	0,5	%
olio di soia epossidata....	5.0	%
diiso ottil adipato	34.5	%
composto A	10.0	%
Formulazione 2:PVC.....	50,0	%
stabilizzante.....	0.5	%
olio di soia epossidato....	5,0	%
2-etilesildifenil fosfato..	34.5	%
composto A.....	10,0	%

(% in peso).

Per le prove, si sono scelti 9 cani adulti che non hanno ricevuto insetticida o acaricida da almeno 40 giorni. I cani sono stati lavati con uno shampoo privo di insetticida e zecche per estrarre qualsiasi parassita esistente.

I cani sono stati ripartiti in gruppi di 3:

Gruppo A:

Testimoni non trattati

Gruppo B:

Collare al 10% di composto A - formulazione 1

Gruppo C:

Collare al 10% di composto A - formulazione 2.

I cani sono infestati con circa 100 ± 10 pulci del gatto *Ctenocephalides felis* (Unfed cat fleas en anglais) e 50 ± 2 zecche *Rhipicephalus sanguineus* (Brown dog tick en anglais).

Il trattamento segue lo schema generale seguente:

GIORNO

-2 infestazioni con le pulci e zecche.

0 messa in posizione dei collari.

2 conteggio col pettine delle pulci e zecche.

7 infestazione con le zecche.

8 infestazione con le pulci.

9 conteggio con il pettine.

35 infestazione con le zecche.

36 infestazione con le pulci.

37 conteggio col pettine.

63 infestazioni con le zecche.

64 infestazioni con le pulci.

65 conteggio col pettine.

Si continua lo stesso processo con infestazione di pulci e zecche ogni mese per tanto tempo in cui si constata una efficacia soddisfacente.

I prelievi di peli sono stati attuati a:

J 205 e J 261 per tutti i cani.

I collari sono stati tolti a J 149 sui cani

363 e 289, a J 177 per i cani 87 e 300 e a J 205 per i cani 256 e 335.

Le concentrazioni sui peli di sostanza attiva secondo l'invenzione ottenute ai tempi J 205 e J 261 sono presentate rispettivamente nelle Tabelle 1 e 2. in $\mu\text{g/g}$ di pelo.

Tabella 1: Concentrazione di sostanza attiva

secondo l'invenzione sul pelo a J 205

CANE		CONCENTRAZIONE ($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)				
N°		SOTTO IL COLLARE	FIANCO DESTRO	FIANCO SINISTRO	NETA SCHIENA	ZONA LONBARE
GRUPPO	B					
	363	18,63	3,11	2,33	1,73	6,99
	87	19,03	2,28	3,08	5,81	4,54
	256	14,66	3,04	3,01	2,48	10,99
GRUPPO	C					
	289	27,47	11,75	15,19	8,99	30,9
	300	482,4	34,6	15,69	17,97	36,7
	335	257,4	23,86	28,86	22,8	41,2

JACOBI & PERANI S.p.A.

Tabella 2: Concentrazione di sostanza attiva
secondo l'invenzione, sul pelo a J 261

CANE		CONCENTRAZIONE ($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)				
N°		SOTTO IL COLLARE	FIANCO DESTRO	FIANCO SINISTRO	NETTA SCHIENA	ZONA LOMBARE
GRUPPO B						
	363	0,94	0,65	>0,29	>0,39	1,47
	87	0,64	0,94	>0,32	>0,40	ND
	256	>0,97	ND	0,81	0,78	0,69
GRUPPO C						
	289	3,16	>0,75	>0,59	>0,60	2,03
	300	3,79	>0,70	2,04	1,35	5,52
	335	1,84	1,67	2,99	4,61	4,19

JACOBACCI & PERANI S.p.A.

ND = non determinato.

Si osserva una distribuzione di sostanza attiva sul pelo: le concentrazioni sulle differenti zone sono più elevate con la formulazione del gruppo C e relativamente omogenee da una zona all'altra.

Le concentrazioni di sostanza attiva sono sempre rivelabili 16 settimane dopo il ritiro del collare e sono ancora, a questo momento, efficaci.

Le tabelle 3, 4 e 5 permettono di attuare una correlazione, concentrazione/attività.

Tabella 3: Relazione concentrazione/attività a J

149

CANE	CONCENTRAZIONE ($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)			ATTIVITA' (1)	
	SOTTO IL COLLARE	SCHIENA E FIANCHI		PULCI	zecche
N°		MEDIO	MINIMO	MASSIMO	
GRUPPO					
B					
363	559,5	15,6	10,7	24,8	0 1
GRUPPO					
C					
289	871,3	48,9	30,8	94,4	0 0

(1) numero di pulci e di zecche presenti sui cane.

Tabella 4: relazione concentrazione/attività a J

205

CANE	CONCENTRAZIONE ($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)				ATTIVITA' (1)	
	SOTTO IL COLLARE	SCHIENA E FIANCHI			PULCI	ZECHE
N°		MEIO	MINIMO	MASSIMO		
GRUPPO						
B						
363	18,6	3,54	1,73	6,99	0	12
87	19,0	3,93	2,28	5,81	0	22
256	15,0	4,88	2,48	11,0	0	15
GRUPPO						
C						
289	27,5	16,7	8,99	30,9	0	12
300	482,4	26,3	15,7	36,7	0	0
335	257,4	29,2	22,8	41,2	0	0

(1): numero di pulci e zecche presenti sul cane.

Tabella 5: Relazione concentrazione/attività a J

261

CANE	CONCENTRAZIONE ($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)				ATTIVITA' ⁽¹⁾	
	SOTTO IL COLLARE	SCHIENA E FIANCHI			PULCI	ZECHE
N°		MEDIO	MINIMO	MASSIMO		
GRUPPO						
B						
363	0,94	>0,70	>0,29	1,47	0	21
87	0,64	<0,55	<LOQ	0,94	0	12
256	>0,97	<0,76	<LOQ	0,81	1	24
GRUPPO						
C						
289	3,16	>0,99	>0,59	2,03	0	28
300	3,79	>2,40	>0,70	5,52	0	19
335	1,84	3,37	1,67	4,61	0	3

IACOBACCI & TERNI S.p.A.

(1) numero di pulci e zecche presenti sul cane.

MOY = medio

MIN = minimo

MAX = massimo

LOQ = limite di quantificazione = $0.25 \mu\text{g/g}$

A J 261, l'attività nei confronti delle pulci è del 100% in tutti i cani, ad eccezione di un cane (presenza di una pulce).

Le concentrazioni minime (sul pelo) efficaci nei confronti delle pulci e delle zecche sono determinate a circa:

- 20 microgrammi per grammo di pelo per le zecche

- 1 microgrammo per grammo di pelo per le pulci.

Si osserva con queste formulazioni una attività di almeno 5 mesi sulle zecche e di almeno 9 mesi sulle pulci.

ESEMPIO 2:

6 gruppi di 8 cani sono stati realizzati:

- A : gruppo testimone: collare senza sostanza attiva.

- B : prodotto di riferimento: collare, contro pulci e zecche, del commercio, contenente l'8% di Clorpyrifos (0,0-dietil 0-(3,5,6-tricloro-2-piridil) fosforotioato). annotato rif. nelle tabelle.

- C : Collare al 2.5% di composto A

- D : Collare al 5% di composto A

- E : Collare al 10% di composto A.

I collari sono stati realizzati con gli stessi ingredienti della formulazione 2 dell'esempio 1, con in più un pigmento (biossido di titanio).

Le prove seguono lo schema seguente:

- 2 infestazione pulci e zecche
- .0 messa in posizione dei collari
- 2 conteggio col pettine.
- 7 reinfestazione zecche
- 8 reinfestazione pulci
- 9 conteggio col pettine
- 35 reinfestazione zecche
- 36 reinfestazione pulci
- 37 conteggio col pettine

Si continua secondo questo principio di mese in mese.

Infestazioni e reinfestazioni si attuano in quantità di:

100 $\pm$ 10 pulci

50 $\pm$ 3 zecche

Le tabelle 6 e 7 danno i risultati di efficacia come media.

Tabella 6: percentuale di efficacia su pulci,
calcolata in media geometrica

GIORNI	RIF.	GRUPPI TRATTATI			
		2,5 %	5 %	10 %	8 %
-5	0,0 %	9,3 %	0,0 %	0,0 %	
2	63,9 %	98,7 %	100,0 %	100,0 %	
9	96,3 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	
37	96,1 %	99,9 %	100,0 %	100,0 %	
65	99,1 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	
93	99,6 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	
121	99,4 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	
149	98,3 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	
177	97,9 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	
205	98,5 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	
233	96,6 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	
268	89,6 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	
289	68,4 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	
317	76,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	
345	79,5 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	
373	-	100,0 %	100,0 %	100,0 %	
401	-	99,4 %	100,0 %	99,8 %	
429	-	99,2 %	99,8 %	99,3 %	
457	-	96,9 %	98,8 %	99,2 %	
485	-	96,7 %	98,2 %	98,7 %	
513	-	90,3 %	99,0 %	99,3 %	
541	-	-	98,8 %	100,0 %	

ACOBACCI & FERRI S.p.A.

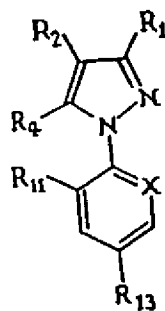
Tabella 7: percentuale di efficacia su zecca,
calcolata in media geometrica

GIORNI	RIF.	GRUPPI TRATTATI		
		2,5 %	5 %	10 %
	8 %			
-5	4,7 %	19,1 %	19,1 %	32,0 %
2	34,5 %	67,0 %	100,0 %	98,5 %
9	86,9 %	96,2 %	100,0 %	100,0 %
37	0,0 %	27,2 %	95,4 %	95,4 %
65	31,7 %	85,0 %	100,0 %	95,8 %
93	31,8 %	86,7 %	100,0 %	95,7 %
121	65,2 %	91,3 %	88,8 %	92,1 %
149	59,0 %	93,4 %	92,0 %	94,5 %
177	67,2 %	84,9 %	95,3 %	95,2 %
205	62,0 %	86,2 %	100,0 %	98,4 %
233	62,6 %	89,8 %	98,3 %	97,9 %
268	57,5 %	77,4 %	98,2 %	99,5 %
289	44,6 %	92,4 %	97,2 %	95,1 %
317	-	74,5 %	85,6 %	92,4 %
345	-	88,1 %	98,8 %	98,0 %
373	-	72,4 %	93,9 %	95,7 %
401	-	63,4 %	98,5 %	93,6 %
429	-	75,3 %	83,2 %	93,3 %
457	-	62,4 %	84,1 %	86,7 %
485	-	-	-	-
513	-	-	-	-
541	-	-	-	-

ACOBACCI & PERANI S.p.A.

RIVENDICAZIONI

1. - Collare o altro dispositivo esterno anti-pulci e anti-zecche, per animali di compagnia, in particolare per cane e gatto, costruito con una materia nella quale è incorporato dallo 0.1 al 40% in peso, preferibilmente dall'1 al 15% in peso, rispetto al collare, di una sostanza attiva contro pulci e zecche, formata da almeno un composto corrispondente alla formula (I) seguente:



(I)

nella quale:

R₁ è CN o metile o un atomo di alogeno;

R₂ è S(O)_nR₃ o 4,5-dicianoimidazol 2-il o aloalchile;

R₃ è alchile o aloalchile;

R₄ rappresenta un atomo di idrogeno o di alogeno; o un radicale NR₅R₆, S(O)_mR₇, C(O)R₇, C(O)O-R₇, alchile, aloalchile o OR₈ o un radicale

$-N=C(R_9)(R_{10})$;

R_5 e R_6 rappresentano indipendentemente l'atomo di idrogeno o un radicale alchile, aloalchile, $C(O)$ alchile, alcossicarbonil, $S(O)_rCF_3$; o R_5 e R_6 possono formare assieme un radicale alchilene bivalente che può essere interrotto da uno o due eteroatomi bivalenti, quali l'ossigeno o lo zolfo:

R_7 rappresenta un radicale alchile o aloalchile:

R_8 rappresenta un radicale alchile, aloalchile o un atomo di idrogeno;

R_9 rappresenta un radicale alchile 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-alchile, -S-alchile, ciano, o alchile;

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

R_{13} rappresenta un atomo di alogeno o un gruppo aloalchile, aloalcoxi, $S(O)_qCF_3$ oppure 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-R₁₂, le altre tre valenze dell'atomo di carbonio facendo parte del ciclo aromatico:

a condizione che, quando R₁ è metile, sia R₃ è aloalchile, R₄ è NH₂, R₁₁ è Cl, R₁₃ è CF₃ e X è N; sia R₂ è 4,5-dicianoimidazol 2-il, R₄ è Cl, R₁₁ è Cl, R₁₃ è CF₃ e X è =C-Cl;

questo collare o altro dispositivo esterno essendo concepito per assicurare più di 6 mesi di efficacia contro le pulci e più di 3 mesi di efficacia contro le zecche, l'efficacia essendo anche mantenuta preferibilmente per diverse settimane in caso di ritiro o perdita del collare o altro dispositivo esterno o di variazione di liberazione del composto (I) dalla matrice.

2. - Collare secondo la rivendicazione 1. caratterizzato dal fatto che il composto di formula (I) è tale che:

R₁ è CN o metile;

R₂ è S(O)_nR₃;

R₃ è alchile o aloalchile;

R₄ rappresenta un atomo di idrogeno o di alogeno; o un radicale NR₅R₆, S(O)_mR₇, C(O)R₇, alchile, aloalchile o OR₈ o un radicale.

$-N=C(R_9)(R_{10})$:

R_5 e R_6 rappresentano indipendentemente l'atomo di idrogeno o un radicale alchile o aloalchile $C(O)alchile$, $S(O)_rCF_3$: o R_5 e R_6 possono formare assieme un radicale alchilene bivalente che può essere interrotto da uno o due eteroatomi bivalenti, quali l'ossigeno o lo zolfo:

R_7 rappresenta un radicale alchile o aloalchile:

R_8 rappresenta un radicale alchile, aloalchile o un atomo di idrogeno;

R_9 rappresenta un radicale alchile 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 , $-O-alchile$, $-S-alchile$, ciano, o alchile;

R_{11} e R_{12} rappresentano, indipendentemente uno dall'altro, un atomo di idrogeno o di alogeno;

R_{13} rappresenta un atomo di alogeno o un gruppo aloalchile, aloalcoossi, $S(O)_qCF_3$ o SF_5 ;

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

X rappresenta un atomo di azoto trivalente o un radicale $C-R_{12}$, le tre altre valenze dell'atomo

di carbonio facendo parte del ciclo aromatico;

a condizione che, quando R_1 è metile, allora R_3 è aloalchile, R_4 è NH_2 , R_{11} è Cl, R_{13} è CF_3 e X è N.

3. - Collare secondo la rivendicazione 1 o 2, caratterizzato dal fatto che il composto di formula (I) è tale che R_1 è CN.

4. - Collare secondo una delle rivendicazioni 1 a 3, caratterizzato dal fatto che il composto di formula (I) è tale che R_{13} è aloalchile, preferibilmente CF_3 .

5. - Collare secondo una delle rivendicazioni 1 a 4, caratterizzato dal fatto che il composto di formula (I) è tale che R_2 è $S(O)_nR_3$, preferibilmente con $n=1$, R_3 essendo preferibilmente CF_3 o alchile, in particolare metile o etile, o $n=0$, R_3 essendo preferibilmente CF_3 .

6. - Collare secondo una delle rivendicazioni 1 a 5, caratterizzato dal fatto che il composto di formula (I) è tale che X è C- R_{12} , con R_{12} che è un atomo di alogeno.

7. - Collare secondo una delle rivendicazioni 1 a 6, caratterizzato dal fatto che il composto di formula (I) è scelto tra quelli nei quali 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, e/o R_{13} è aloalchile.

8. - Collare secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che il composto di formula (I) è:

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

9. - Collare secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 8, caratterizzato dal fatto che comprende dall'1,25 al 10% di sostanza attiva.

10. - Collare secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 8, caratterizzato dal fatto che esso comprende dal 2 al 6%, preferibilmente dal 2,5 al 5% di sostanza attiva.

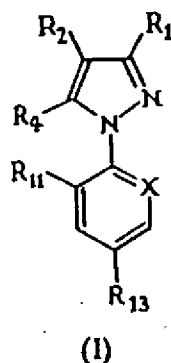
11. - Collare secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 10, caratterizzato dal fatto che l'efficacia è mantenuta in caso di ritiro o di perdita del collare o dispositivo esterno, per una durata che va da 2 a 3 mesi contro le pulci e da 1 a 2 mesi contro le zecche.

12. - Collare secondo la rivendicazione 11, caratterizzato dal fatto che comprende una concentrazione di sostanza attiva che assicura una protezione efficace contro le pulci di durata superiore o uguale a 12 o 18 mesi.

MACB/001/2/11/11/01A

13. - Collare secondo la rivendicazione 11.
 caratterizzato dal fatto che comprende una
 concentrazione di sostanza attiva che assicura una
 protezione efficace contro le zecche di durata
 superiore o uguale a 12 o 15 mesi.

14. - Utilizzazione di un composto
 corrispondente alla formula (I) seguente:



nella quale:

R_1 è CN o metile o un atomo di alogeno:

R_2 è $S(O)_n R_3$ o 4.5-dicianoimidazol 2-il o
 aloalchile:

R_3 è alchile o aloalchile:

R_4 rappresenta un atomo di idrogeno o di
 alogeno: o un radicale $NR_5 R_6$, $S(O)_m R_7$, $C(O)R_7$,
 $C(O)O-R_7$, alchile, aloalchile o OR_8 o un radicale
 $-N=C(R_9)(R_{10})$:

R_5 e R_6 rappresentano indipendentemente
 l'atomo di idrogeno o un radicale alchile.

aloalchile, $C(O)$ alchile, alcossicarbonil, $S(O)_rCF_3$:

o R_5 e R_6 possono formare assieme un radicale alchilene bivalente che può essere interrotto da uno o due eteroatomi bivalenti, quali l'ossigeno o lo zolfo;

R_7 rappresenta un radicale alchile o aloalchile;

R_8 rappresenta un radicale alchile, aloalchile o un atomo di idrogeno;

R_9 rappresenta un radicale alchile 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-alchile, -S-alchile, ciano, o alchile;

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

R_{13} rappresenta un atomo di alogeno o un gruppo aloalchile, aloalcossi, $S(O)_qCF_3$ o SF_5 ;

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

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

a condizione che, quando R_1 è metile, sia R_3 è aloalchile, R_4 è NH_2 , R_{11} è Cl, R_{13} è CF_3 , e X è N; sia R_2 è 4,5-dicianoimidazol 2-il, R_4 è Cl, R_{11} è Cl, R_{13} è CF_3 e X è $=C-Cl$;

per la realizzazione di un collare o altro dispositivo esterno atto ad essere attaccato su un animale di compagnia, in particolare cane e gatto, e atto ad assicurare una prevenzione ed un trattamento delle pulci e zecche ad un grado elevato di efficacia e per una durata che supera 6 mesi contro le pulci e 3 mesi contro le zecche, l'efficacia essendo anche mantenuta preferibilmente per diverse settimane in caso di ritiro del collare o dispositivo esterno o di variazione di liberazione del composto (I) dal collare o dispositivo esterno.

15. Utilizzazione secondo la rivendicazione 14, caratterizzato dal fatto che il composto di formula (I) è tale che:

R_1 è CN, o metile,

R_2 è $S(O)_n R_3$:

R_3 è alchile o aloalchile:

R_4 rappresenta un atomo di idrogeno o di alogeno: o un radicale $NR_5 R_6$, $S(O)_m R_7$, $C(O)R_7$, alchile, aloalchile oppure OR_8 o un radicale -

$-N=C(R_9)(R_{10})$:

R_5 e R_6 rappresentano indipendentemente l'atomo di idrogeno o un radicale alchile, aloalchile, $C(O)alchile$, $S(O)_rCF_3$; o R_5 e R_6 possono formare assieme un radicale alchilene bivalente che può essere interrotto da uno o due eteroatomi bivalenti, quali l'ossigeno o lo zolfo:

R_7 rappresenta un radicale alchile o aloalchile;

R_8 rappresenta un radicale alchile, aloalchile o un atomo di idrogeno;

R_9 rappresenta un radicale alchile 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-alchile, -S-alchile, ciano, o alchile:

R_{11} e R_{12} rappresentano, indipendentemente uno dall'altro, un atomo di idrogeno o di alogeno;

R_{13} rappresenta un atomo di alogeno o un gruppo aloalchile, aloalcossi, $S(O)_qCF_3$ o SF_5 :

m , n , q , r rappresentano, indipendentemente uno dall'altro, un numero intero uguale 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 R_3 è aloalchile, R_4 è NH_2 , R_{11} è Cl, R_{13} è CF_3 , e X è N.

16. - Utilizzazione secondo la rivendicazione 14 o 15, caratterizzata dal fatto che il composto di formula (I) è tale che R_1 è CN.

17. - Utilizzazione secondo una delle rivendicazioni 14 a 16, caratterizzata dal fatto che il composto di formula (I) è tale che R_{13} è aloalchile, preferibilmente CF_3 .

18. - Utilizzazione secondo una delle rivendicazioni 14 a 17, caratterizzata dal fatto che il composto di formula (I) è tale che R_2 è $S(O)_nR_3$, preferibilmente con $n = 1$, R_3 essendo preferibilmente CF_3 o alchile, in particolare metile o etile, o $n = 0$, R_3 essendo preferibilmente CF_3 .

19. - Utilizzazione secondo una delle rivendicazioni 14 a 18, caratterizzata dal fatto che il composto di formula (I) è tale che X è C- R_{12} con R_{12} che è un atomo di alogeno.

20. - Utilizzazione secondo una delle rivendicazioni 14 a 19, caratterizzata dal fatto che il composto di formula (I) è tale che 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, e/o R_{13} è aloalchile.

21. - Utilizzazione secondo la rivendicazione 15, caratterizzata dal fatto che il composto di formula (I) è:

1-[2,6-Cl₂ 4-CF₃fenil]3-CN 4-[SO-CF₃]5-NH₂
pirazolo.

22. - Utilizzazione secondo una delle rivendicazioni 14 a 21, caratterizzata dal fatto che il composto di formula (I) è incorporato in quantità dallo 0,1 al 40% in peso, preferibilmente dall'1 al 15% in peso, in una matrice atta a formare il collare o altro dispositivo esterno.

23. - Utilizzazione secondo una delle rivendicazioni 14 a 21, caratterizzata dal fatto che il composto di formula (I) è incorporato in quantità dall'1,25 al 10% in peso, in particolare dal 2 al 6%, preferibilmente dal 2,5 al 5% in peso, in una matrice atta a formare il collare o altro dispositivo esterno.

24. - Utilizzazione secondo una delle rivendicazioni 14 a 23, caratterizzata dal fatto che contro le pulci, l'efficacia è superiore al 95%.

25. - Utilizzazione secondo una delle rivendicazioni 14 a 23, caratterizzata dal fatto che contro le pulci, l'efficacia è superiore al 98% o 99%.

26. - Utilizzazione secondo una delle rivendicazioni 14 a 23, caratterizzata dal fatto che contro le zecche, l'efficacia è superiore all'80% o 90%.

27. - Utilizzazione secondo una delle rivendicazioni 14 a 26, caratterizzata dal fatto che contro le pulci, l'efficacia di lunga durata è superiore o uguale a 12 mesi.

28. - Utilizzazione secondo una delle rivendicazioni 14 a 26, caratterizzata dal fatto che contro le pulci, l'efficacia di lunga durata è superiore o uguale a 18 mesi.

29. - Utilizzazione secondo una delle rivendicazioni 14 a 26, caratterizzata dal fatto che, contro le zecche, l'efficacia di lunga durata è superiore o uguale a 12 mesi.

30. - Utilizzazione secondo una delle rivendicazioni 14 a 26, caratterizzata dal fatto che, contro le zecche, l'efficacia di lunga durata è superiore o uguale a 15 mesi.

31. - Utilizzazione secondo una qualsiasi

delle rivendicazioni 14 a 30, caratterizzata dal fatto che l'efficacia è mantenuta nel caso di ritiro o di perdita del collare o dispositivo esterno, per una durata che va da 2 a 3 mesi contro le pulci e da 1 a 2 mesi contro le zecche.

32. - Procedimento per il trattamento anti-pulci e anti-zecca degli animali domestici, in particolare cani e gatti, nel quale si fissa sull'animale almeno un collare o altro dispositivo esterno quale descritto, e nelle condizioni indicate, in una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti.

PER LICENZA
Ing. Angelo GERARDI
ALB. 100
in proprio e per altri simili



SACOBACCI & C. S.p.A.