



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

(21) PI 0807233-7 A2



(22) Data de Depósito: 08/02/2008

(43) Data da Publicação: 06/05/2014

(RPI 2261)

(51) Int.Cl.:

A01N 47/34

A01N 47/02

A01N 51/00

A01N 53/00

A01N 37/18

A01N 37/52

A01N 49/00

A01N 25/02

A01P 7/00

A61K 31/175

A61K 31/415

A61K 31/4439

A61K 31/341

(54) Título: MÉTODO E KIT PARA EVITAR OU TRATAR UMA INFESTAÇÃO POR ECTOPARASITA EM UM ANIMAL DE SANGUE QUENTE; COMPOSIÇÃO; USO DE UMA COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO EM ECTOPARASITICIDA; E COMPOSIÇÃO TÓPICA

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 09/02/2007 US 889,261, 30/08/2007 US 966.832

(66) Prioridade Interna: 860446

(73) Titular(es): Wyeth

(72) Inventor(es): Larry A. Kraft, Ramune Marija Cobb, Robert Alan Pollet, Robert Bruce Albright, Shobhan Shashikant Sabnis, Susan Joan Holzmer

(74) Procurador(es): Trench, Rossi e Watanabe Advogados

(86) Pedido Internacional: PCT US2008053416 de 08/02/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/098168de 14/08/2008

"MÉTODO E KIT PARA EVITAR OU TRATAR UMA INFESTAÇÃO POR ECTOPARASITA EM UM ANIMAL DE SANGUE QUENTE; COMPOSIÇÃO; USO DE UMA COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO UM ECTOPARASITICIDA; E COMPOSIÇÃO TÓPICA"

5

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Ectoparasitas artrópodes que infectam comumente animais de sangue quente incluem carrapatos, ácaros, piolhos, pulgas, mosca varejeira, o ectoparasita *Lucilia* sp. da ovelha, insetos mordedores incluindo "mosca sem asa" (keds) (*Melophagus ovinus*) e larvas dípteras migratórias tais como *Hypoderma* sp. e *Dermatobia* em gado, *Gastrophilus* em eqüinos e *Cuterebra* sp. em roedores, cães e gatos.

Uma série de tratamentos incluindo metaflumizona, fipronil, priiprola, dinotefuran e imidacloprid é útil para a prevenção e controle de infestação por ectoparasitas em animais de sangue quente. A administração tópica (exata) é um método preferido para administrar os referidos compostos, os quais são limitados em sua duração de proteção de aproximadamente 4 - 6 semanas.

As limitações em duração de eficácia dos referidos compostos é em geral ocasionada pela perda do ingrediente ativo em virtude de efeitos ambientais ou biológicos, incluindo "ruboff", degradação, e metabolismo animal. Uma vez que a estação de pulga e carrapato persiste significativamente mais do que 4 - 6 semanas em muitas áreas, múltiplas doses são necessárias para alcançar substancial proteção contra pulgas e carrapatos por toda uma estação. Adicionalmente, uma vez que ectoparasitas podem

persistir em locais fechados durante qualquer clima, proteção durante todo o ano é com frequência preferencial. Seria, portanto, desejável formular composições que ofereçam substancial proteção contra pulgas e carrapatos, assim como
5 contra outros artrópodes, para durações estendidas em uma única aplicação. As referidas aplicações proporcionam conveniência, eficiência, e eliminam o risco de uma lacuna de proteção resultante de administração mal sincronizada de doses adicionais.

10 Anteriormente, formulações de altas doses de ectoparasiticida foram evitadas em virtude de dificuldades de aplicar o material e instabilidade do ingrediente ativo. Particularmente, altos volumes de formulações convencionais resultaram em vazamento do produto e aparência encharcada.
15 Alternativamente, formulações com elevada concentração resultou em insolubilidade e degradação do ingrediente ativo, irritação da pele assim como características indesejáveis, tais como pobre viscosidade, propagação insuficiente, pobre evaporação e permeação inadequada.

20 Adicionalmente, não se pode assumir linearmente a eficácia tópica com mudanças na dose administrada. Em outras palavras, um aumento na dose não necessariamente implica em um aumento proporcionado nas concentrações do fármaco ou em no grau de eficácia ou na duração da atividade. Isto é
25 ilustrado pela farmacocinética do fármaco. , por exemplo, a saturação dos trajetos pode limitar o coeficiente de absorção, metabolismo ou eliminação de fármacos e ocasionar aumento inesperado na concentração do fármaco no sangue. Nos

referidos casos, o fármaco segue a cinética de zero ordem, em que é conhecida como cinética de Michaelis-Menten. Alguns exemplos bem documentados incluem ácido ascórbico e naproxeno. Diferenças na formulação, na via de administração, e a condição fisiológica podem também impactar o coeficiente e a extensão da eficácia dos fármacos. Gibaldi & Perrier. Pharmacokinetics, Second Edition (1982), Marcel Dekker, Inc; M. Mayersohn (1972). Eur. J. Pharmac. 19:140; R. Runkel et al (1974) Clin Pharm Therap. 15:261. Particularmente, a distribuição, absorção, na pele, subsequente re-secreção nos pelos, degradação e perda de inseticidas aplicados por via tópica pode afetar a duração de eficácia.

Assim, o que se necessita na técnica são formulações ectoparasiticidas e regimes de dosagem, que proporcionam maior eficácia contra infestações parasíticas. Adicionalmente, existe uma necessidade para formulações ectoparasiticidas tópicas dotadas de uma dosagem ou concentração relativamente alta.

Portanto é um objetivo da presente invenção proporcionar uma composição ectoparasiticida tópica de alta dose, longa duração que seja eficaz para proteger contra infestação por ectoparasita em um animal de sangue quente por um período maior do que cerca de 6 semanas. É outro objetivo da presente invenção proporcionar um método para a extensão da duração de atividade de um ectoparasiticida em um animal de sangue quente. Objetivos e características

adicionais da presente invenção se tornarão aparentes a partir da descrição determinada aqui abaixo.

SUMÁRIO DA PRESENTE INVENÇÃO

5 A presente invenção proporciona uma composição ectoparasiticida de alta dosagem e de longa ação. Também é proporcionado um método para estender o período de eficácia de um ectoparasiticida que compreende administrar uma alta dosagem do referido ectoparasiticida.

10 Um aspecto adicional da presente invenção proporciona um método para evitar ou tratar uma infestação por ectoparasita em um animal de sangue quente por um período maior do que 6 semanas, compreendendo:

administrar por via tópica ao animal de sangue quente uma composição compreendendo um ectoparasiticida em
15 uma dose que é cerca de 1,5 a 6 vezes a dose convencional para o referido ectoparasiticida.

Outro aspecto da presente invenção proporciona uma composição que compreende em base de peso para volume:

(a) cerca de 5% a cerca de 40% de
20 ectoparasiticida;

(b) cerca de 5% a cerca de 25% de um agente de ligação;

(c) cerca de 0% a cerca de 15% de um tensoativo;
e

25 (d) cerca de 5% a cerca de 80% de um solvente de veículo ou uma mistura de solventes.

Mais particularmente, o ectoparasiticida é uma semicarbazona, por exemplo, metaflumizona; uma pirazola, por

exemplo, fipronil, piriprola; um neonicotinóide, por exemplo, imidacloprid, dinotefuran; um piretróide, por exemplo, permetrina, piretrinas; um regulador de desenvolvimento de inseto, por exemplo, piriproxifen, S-
5 metopreno ou uma mistura dos mesmos. Ainda mais particularmente, a composição compreende 26% - 40% de metaflumizona.

Outro aspecto da presente invenção proporciona um kit para evitar ou tratar uma infestação por ectoparasita em
10 um animal de sangue quente compreendendo uma formulação de unidade de dosagem tópica de um ectoparasiticida compreendendo em uma base de peso por volume:

- (a) cerca de 5% a cerca de 40% de um ectoparasiticida;
- 15 (b) cerca de 5% a cerca de 25% de um agente de ligação;
- (c) cerca de 0% a cerca de 15% de um tensoativo;
- e
- (d) cerca de 5% a cerca de 80% de um solvente de
20 veículo ou uma mistura de solventes;

em que a dose única compreende cerca de 1,5 a 6 vezes a quantidade do ectoparasiticida em comparação à dose convencional do referido ectoparasiticida.

Outros objetivos, características e vantagens da
25 presente invenção se tornarão aparentes a partir da descrição detalhada a seguir. Deve ser entendido, entretanto, que a descrição detalhada e os exemplos

específicos, embora indiquem modalidades preferenciais da presente invenção, são oferecidas apenas como ilustração, uma vez que diversas mudanças e modificações no espírito e âmbito da presente invenção se tornarão aparentes para
5 aqueles versados na técnica a partir da referida descrição detalhada.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA PRESENTE INVENÇÃO

Aplicações "exatas" existentes de composições ectoparasiticidas veterinárias tópicas aplicadas à base do
10 pescoço do animal ajudam a tornar a composição aplicada difícil para o animal remover, mas necessita que um volume relativamente pequeno seja aplicado. Entretanto, a solubilidade das formulações ectoparasiticidas, particularmente aquelas contendo metaflumizona, limita a
15 capacidade de se obter elevadas concentrações de ectoparasiticida nas referidas aplicações.

Composições veterinárias de uso tópico, contendo metaflumizona como um dos ingredientes ativos, são altamente desejáveis em virtude da eficácia e persistente atividade de
20 metaflumizona contra uma variedade de ectoparasitas, incluindo, mas não limitados a, a pulga do gato, *Ctenocephalides felis*, e a pulga do cão, *Ctenocephalides canis*, em cães ou gatos.

Surpreendentemente, foi agora descoberto que
25 ectoparasiticidas, tais como metaflumizona, podem ser formulados em uma composição tópica não irritante, de longa duração e de alta dosagem compreendendo ectoparasiticida; um agente de ligação ou intensificador de penetração, um

tensoativo opcional, um agente polimérico opcional, e um solvente de veículo ou mistura de solventes. Assim, a presente invenção proporciona uma composição ectoparasitícida de alta dosagem e de longa ação que
5 compreende em base de peso para volume:

- (a) cerca de 5% a cerca de 40% de ectoparasitícida;
- (b) cerca de 5% a cerca de 25% de um agente de ligação;
- 10 (c) cerca de 0% a cerca de 15% de um tensoativo;
e
- (d) cerca de 5% a cerca de 80% de um solvente de veículo ou uma mistura de solventes.

Em uma modalidade particular, o ectoparasitícida é
15 metaflumizona.

Vantajosamente, a composição da presente invenção retém as características físicas desejadas com o tempo, sem perda de potência do ativo. Adicionalmente, a composição da presente invenção exibe suficiente viscosidade, que permite
20 a retenção da referida composição quando administrada por via tópica à pele ou pelo de um animal, e que facilita a liberação do ectoparasitícida, tal como metaflumizona, no período de tempo estendido desejado.

Um aspecto da presente invenção proporciona um
25 método para evitar ou tratar uma infestação por ectoparasita em um animal de sangue quente por um período maior do que 6 semanas, compreendendo:

administrar por via tópica ao animal de sangue quente uma composição compreendendo um ectoparasiticida em uma dose que é cerca de 1,1 a 10 vezes a dose convencional para o referido ectoparasiticida.

5 Em uma modalidade mais particular, a dose é 1,5 a 5 vezes a dose convencional para o referido ectoparasiticida. Alternativamente, a dose é 1,2 a 5 vezes, 1,3 a 5 vezes ou 1.4 a cinco vezes a dose convencional. Mais particularmente, a dose é 2 a 5 vezes a dose convencional
10 para o referido ectoparasiticida. Ainda mais particularmente, a dose é 2,5 a 4 vezes a dose convencional para o referido ectoparasiticida. Ainda mais particularmente, a dose é cerca de três vezes a dose convencional para o referido ectoparasiticida.
15 Alternativamente, a dose é maior do que 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,5 ou 3 vezes a dose convencional.

Em outra modalidade, o referido período é partir de cerca de 6 a cerca de 30 semanas. Mais particularmente, o
20 referido período é partir de cerca de 7 a cerca de 20 semanas. Ainda mais particularmente, o referido período é partir de cerca de 8 a cerca de 20 semanas. Mais particularmente, o referido período é partir de cerca de 10 a cerca de 20 semanas. Mais particularmente, o referido
25 período é partir de 12 a cerca de 20 semanas. Mais particularmente, o referido período é partir de cerca de 14 a cerca de 24 semanas. Em outra modalidade, o referido período é maior do que cerca de 7 semanas, 8 semanas, 9

semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 13 semanas, 14 semanas, 15 semanas, 16 semanas, 17 semanas, 18 semanas, 19 semanas ou 20 semanas.

Em outra modalidade o referido ectoparasiticida é
5 metaflumizona, fipronil, imidacloprid, piriprola, dinotefuran ou uma mistura dos mesmos. Mais particularmente, o referido ectoparasiticida é metaflumizona. Alternativamente, o referido ectoparasiticida é fipronil. Alternativamente, o referido ectoparasiticida é
10 imidacloprid. Alternativamente, o referido ectoparasiticida é piriprola e a composição adicionalmente compreende butilidróxitolueno. Em outra modalidade, a composição adicionalmente compreende amitraz. Mais particularmente, o referido animal é um cachorro, o referido ectoparasiticida é
15 metaflumizona e a composição adicionalmente compreende amitraz. Em outra modalidade, a composição adicionalmente compreende metopreno. Mais particularmente, o referido animal é um cachorro, o referido ectoparasiticida é fipronil e a composição adicionalmente compreende metopreno. Em outra
20 modalidade, a composição adicionalmente compreende permetrina. Mais particularmente, o referido animal é um cachorro, o referido ectoparasiticida é imidacloprid, e a composição adicionalmente compreende permetrina. Alternativamente, o ectoparasiticida é dinotefuran e a
25 composição adicionalmente compreende permetrina e piriproxifen.

Em outra modalidade, o ectoparasiticida é aplicado ao animal em 1, 2, 3, 4, ou 5 locais (pontos),

preferivelmente pelas costas do animal. Mais particularmente, o ectoparasiticida é metaflumizona. Alternativamente, a composição compreende metaflumizona e um ectoparasiticida adicional, tal como uma pirazola, por exemplo, fipronil, piriprola; um neonicotinóide, por exemplo, imidacloprid, dinotefuran; um piretróide, por exemplo, permetrina, piretrinas; um regulador de desenvolvimento de inseto, por exemplo, piriproxifen, S-metopreno ou uma mistura dos mesmos. Ainda mais particularmente, a composição compreende 26% - 40% de metaflumizona. Ainda mais particularmente, a composição adicionalmente compreende amitraz.

Em outra modalidade, o ectoparasiticida seletivamente extermina pulgas. Em outra modalidade o ectoparasiticida seletivamente extermina pulgas e carrapatos. Em outra modalidade, a composição compreende um ectoparasiticida e um agente inseticida adicional que não extermina pulgas. Preferivelmente, o agente adicional seletivamente extermina carrapatos.

Em outra modalidade, o referido animal é um cachorro. Em outra modalidade, o referido animal é um gato. Em outra modalidade, o referido animal é um animal de fazenda. Em outra modalidade, o referido animal é um cavalo.

Em outra modalidade, a referida dose é maior do que cerca de 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 42, 44, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140,

145, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 220, 240, 260, 280, 300 ou 400 mg de ectoparasiticida por kg de peso corporal.

Em outra modalidade, a referida dose é cerca de: 20-200, 25-175, 25-150, 30-150, 30-130, 35-120, 35-100, 40-120, 40-100, 40-90, 40-80, 45-90, 45-80, 45-120, 45-180, 50-180, 50-160, 50-120, 50-100, 60-180, 60-150, 60-120, 60-100, 70-200, 70-150, 70-100, 80-150, 80-120, 80-100, 90-150, 90-120 ou 90-100 mg por kg de peso corporal. Em outra modalidade, a referida dose é aplicada a um gato. Em outra modalidade, a referida dose é cerca de 35 - 120 mg por kg de peso corporal e o animal é um cachorro. Em outra modalidade, a referida dose é cerca de 35 - 100 mg por kg de peso corporal e o animal é um cachorro. Em outra modalidade a referida dose é cerca de 40 - 80 mg metaflumizona por kg de peso corporal. Em outra modalidade, a referida dose é aplicada a um cachorro. Em outra modalidade a dose é aplicada a um gato.

Em outra modalidade, a composição é metaflumizona e a referida dose é cerca de 35 - 100 mg por kg de peso corporal. Em outra modalidade, a composição é metaflumizona e a referida dose é cerca de 40 - 80 mg metaflumizona por kg de peso corporal.

Em outra modalidade, o referido animal é um gato e a referida dose é cerca de 60 - 240 mg por kg de peso corporal. Mais particularmente, a referida dose é cerca de 70 - 160 mg por kg de peso corporal. Ainda mais particularmente, a referida dose é cerca de 80-160 mg por kg de peso corporal.

Em outra modalidade, o referido ectoparasiticida é fipronil e a referida dose é cerca de 10 - 50 mg por kg de peso corporal. Mais particularmente, a referida dose é cerca de 15 - 45 mg por kg de peso corporal. Ainda mais particularmente, a referida dose é cerca de 15 - 40 mg por kg de peso corporal. Mais particularmente, a referida dose é cerca de 15 - 35 mg por kg de peso corporal.

Em outra modalidade, o referido ectoparasiticida é imidacloprid e a referida dose é cerca de 15 - 60 mg por kg de peso corporal. Mais particularmente, a referida dose é cerca de 20 - 50 mg por kg de peso corporal.

Em outra modalidade, o referido ectoparasiticida é piriprolo e a referida dose é cerca de 30 - 200 mg por kg de peso corporal. Mais particularmente, a referida dose é 35 - 100 mg por kg de peso corporal. Mais particularmente, a referida dose é 35 - 75 mg por kg de peso corporal. Em outra modalidade a concentração de piriprolo na composição é 13% - 40% peso/volume, 15% - 40% peso/volume, 20% - 40% peso/volume, 25% - 40% peso/volume ou cerca de 30% - 40% peso/volume. Em outra modalidade composição adicionalmente compreende butilidróxitolueno.

Em outra modalidade, o referido ectoparasiticida é dinotefuran e a referida dose é cerca de 30 - 150 mg por kg de peso corporal. Em outra modalidade a concentração de dinotefuran em a composição é 5% - 40% peso/volume, 6% - 30% peso/volume, 7% - 25% peso/volume, 8% - 20% peso/volume ou cerca de 10% - 20% peso/volume. Em outra modalidade

composição adicionalmente compreende permetrina e/ou piriproxifen.

Em outra modalidade, o ectoparasiticida está presente em uma composição compreendendo cerca de 5% - 50% peso/volume, 5% - 45% peso/volume, 10% - 45% peso/volume, 15% - 45% peso/volume, 20% - 45% peso/volume, 25% - 45% peso/volume, 5% - 40% peso/volume, 10% - 40% peso/volume, 15% - 40% peso/volume, 20% - 40% peso/volume, 25% - 40% peso/volume, 30% - 40% peso/volume, 5% - 35% peso/volume, 10% - 35% peso/volume, 15% - 35% peso/volume, 20% - 35% peso/volume, 25% - 35% peso/volume, 30% - 35% peso/volume, 5% - 30% peso/volume, 10% - 30% peso/volume, 15% - 30% peso/volume, 20% - 30% peso/volume, ou 25% - 30% peso/volume do referido ectoparasiticida. Preferivelmente, o ectoparasiticida é metaflumizona, dinotefuran, imidacloprid, ou fipronil.

Em outro aspecto da presente invenção, o ectoparasiticida é em uma composição compreendendo:

(a) cerca de 5% a cerca de 40% de ectoparasiticida;

(b) cerca de 5% a cerca de 25% de um agente de ligação;

(c) cerca de 0% a cerca de 15% de um tensoativo;
e

(d) cerca de 5% a cerca de 80% de um solvente de veículo ou uma mistura de solventes.

Outro aspecto da presente invenção proporciona uma composição compreendendo em base de peso para volume:

- (a) 26% a cerca de 40% de metaflumizona;
- (b) cerca de 4% a cerca de 25% de um agente de ligação;
- (c) cerca de 0% a cerca de 15% de um tensoativo;

5 e

- (d) cerca de 5% a cerca de 70% de um solvente de veículo ou uma mistura de solventes.

Em outra modalidade a metaflumizona está presente a partir de 27% - 40% peso/volume, 28% - 40% peso/volume, 10 29% - 40% peso/volume, 30% - 40% peso/volume, 27% - 35% peso/volume, 28% - 35% peso/volume, 29% - 35% peso/volume ou 30% - 35% peso/volume. Em outra modalidade a metaflumizona está presente em cerca de 30% peso/volume. Em outra modalidade a metaflumizona está presente a 30% peso/volume.

15 Mais particularmente, o ectoparasiticida é metaflumizona, fipronil ou imidacloprid. Mais particularmente, o ectoparasiticida é metaflumizona está presente de 26% a 35% em base de peso para volume.

Em outra modalidade, o referido agente de ligação 20 está presente a cerca de 5% a cerca de 15% peso/volume.

Em outra modalidade, o referido agente de ligação é selecionado a partir do grupo que consiste em um metilsulfóxido de alquila, dimetilsulfóxido (DMSO), sulfóxido de decilmetila, sulfóxido de tetradecilmetila, uma 25 pirrolidona, 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona, N-(2-hidroxietil)pirrolidona, uma laurocapram, um solvente, acetona, dimetil acetamida, dimetilformamida, e álcool tetraidrofurfurílico. Em outra modalidade, o agente de

ligação é selecionado a partir do grupo que consiste em um L-amino ácido, dimetilsulfóxido (DMSO) e um ácido graxo.

Em outra modalidade, o tensoativo é selecionado a partir do grupo que consiste em um tensoativo de álcool alcoxilado, a nonilfenol etoxilado, um tensoativo aniônico
5 ou catiônico, e um tensoativo não iônico.

Em outra modalidade, o solvente de veículo é selecionado a partir do grupo que consiste em um diluente, um adjuvante, um excipiente, um conservante, e um veículo
10 com o qual um composto ou composição é administrado. Em outra modalidade, o referido solvente de veículo é selecionado a partir do grupo que consiste em óleo de petróleo, óleo animal, óleo vegetal, óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, e óleo de gergelim. Preferivelmente,
15 o referido solvente de veículo compreende γ -hexalactona.

Em outra modalidade, a composição adicionalmente compreende um segundo solvente de veículo selecionado a partir do grupo que consiste em N,N-dietil-m-toluamida, eucaliptol, isosorbeto de dimetila, adipato de diisopropila,
20 e acetato de 1-metoxi-2-propila.

Em outra modalidade, a composição não compreende um tensoativo.

Em uma modalidade particular, a composição compreende, em base de peso para volume, entre cerca de 15% e cerca de 35% de ectoparasiticida; cerca de 10% do agente
25 de ligação sulfóxido de dimetila; e entre cerca de 45% e cerca de 60% do solvente de veículo γ -hexalactona.

Em uma modalidade particular, a composição compreende, em base de peso para volume, entre cerca de 26% e cerca de 35% de ectoparasiticida; cerca de 10% do agente de ligação sulfóxido de dimetila; e entre cerca de 45% e
5 cerca de 60% do solvente de veículo γ -hexalactona.

Em uma modalidade particular, a composição compreende, em base de peso para volume, entre cerca de 25% e cerca de 35% metaflumizona; cerca de 10% do agente de ligação sulfóxido de dimetila; e entre cerca de 45% e cerca
10 de 60% do solvente de veículo γ -hexalactona.

Em outra modalidade, a composição adicionalmente compreende um conservante selecionado a partir do grupo que consiste em metilparabeno, propilparabeno, tiomersal, e EDTA.

15 Em outra modalidade, a composição adicionalmente compreende um agente gelificante selecionado a partir do grupo que consiste em dióxido de silício coloidal, celulose de etila, celulose de metila, um copolímero de éster metacrílico, um terpolímero de acetato de vinil carboxilado,
20 a polivinilpropileno, copolímero de (PVP)/acetato de vinil, éter polivinil metílico, poli(éter vinil metílico/anidrido maléico, um éster etílico ou butílico de copolímero de éter polivinil metílico/anidrido maléico, e um éster etílico ou butílico de um copolímero PVM/MA.

25 Em outra modalidade, o ectoparasiticida está presente em a concentração de 10-450 mg/mL, 50-750 mg/mL, 100-500 mg/mL, 150-400 mg/mL, ou 200-350 mg/mL. Em outra modalidade, o ectoparasiticida está presente acima de 50

mg/mL, 60 mg/mL, 70 mg/mL, 80 mg/mL, 90 mg/mL, 100 mg/mL, 110, mg/mL, 120, mg/mL, 130 mg/mL, 140 mg/mL, 150 mg/mL, 160 mg/mL, 170 mg/mL, 180 mg/mL, 190 mg/mL, 200 mg/mL, 210 mg/mL, 220 mg/mL, 230 mg/mL, 240 mg/mL, 250 mg/mL, 260
 5 mg/mL, 270 mg/mL, 280 mg/mL, 290 mg/mL, 300 mg/mL, 350 mg/mL, 400 mg/mL ou 450 mg/mL.

Em outra modalidade, o volume total da composição é menor do que 15 mL, 14 mL, 13,5 mL, 13 mL, 12,5 mL, 12 mL, 11,5 mL, 11 mL, 10,5 mL, 10 mL, 9,5 mL, 9 mL, 8,5 mL, 8 mL,
 10 7,5 mL, 7 mL, 6,5 mL, 6 mL, 5,5 mL, 5 mL, 4,5 mL, 4 mL, 3,5 mL, 3 mL, 2,5 mL, 2 mL, 1,5 mL, 1 mL ou 0,5 mL.

Em outra modalidade o animal é um cachorro, o ectoparasitocida é metaflumizona e a respectiva dose, peso do corpo do animal, volume, e concentrações são como
 15 mostrado na Tabela 13. Em outra modalidade, o animal é um gato, o ectoparasitocida é metaflumizona e a dose, peso do corpo do animal, volume, e concentrações são como mostrado na Tabela 14.

Outro aspecto da presente invenção proporciona um
 20 kit para evitar ou tratar uma infestação por ectoparasita em um animal de sangue quente compreendendo uma formulação de unidade de dosagem tópica de um ectoparasitocida compreendendo em uma base de peso por volume:

(a) cerca de 5% a cerca de 40% de um
 25 ectoparasitocida;

(b) cerca de 5% a cerca de 25% de um agente de ligação;

(c) cerca de 0% a cerca de 15% de um tensoativo;

e

(e) cerca de 5% a cerca de 80% de um solvente de veículo ou uma mistura de solventes;

5 em que a dose única compreende cerca de 1,5 a 5 vezes a quantidade do ectoparasiticida em comparação à a dose convencional do referido ectoparasiticida.

Outro aspecto da presente invenção proporciona um kit para evitar ou tratar uma infestação por ectoparasita em
10 um cachorro ou gato compreendendo:

a composição compreendendo em base de peso para volume:

(a) cerca de 15% a cerca de 40% de an metaflumizona;

15 (b) cerca de 5% a cerca de 25% de um agente de ligação;

(c) cerca de 0% a cerca de 15% de um tensoativo;

e

(d) cerca de 5% a cerca de 80% de um solvente de
20 veículo ou uma mistura de solventes; e

instruções para a administração tópica da composição ao cachorro ou gato.

Mais particularmente, o ectoparasiticida é metaflumizona, fipronil ou imidacloprid.

25 Em uma modalidade mais particular, o kit compreende uma formulação de unidade de dosagem da composição para administração ao cachorro ou gato em uma quantidade compreendendo 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23,

24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38,
39, 40, 41, 42, 42, 44, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85,
90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145,
150, 160, 170, 180, 190, 200, 220, 240, 260, 280, 300 ou 400
5 mg/kg ectoparasiticida por kg de animal peso corporal. Em
outra modalidade, a referida dose é cerca de 35-120 mg por
kg de peso corporal. Em outra modalidade, a referida dose é
cerca de 35-100 mg por kg de peso corporal. Em outra
modalidade a referida dose é cerca de 40-80 mg metaflumizona
10 por kg de peso corporal. Em outra modalidade, a referida
dose é cerca de: 20-200, 25-175, 25-150, 30-150, 30-130, 35-
120, 35-100, 40-120, 40-100, 40-90, 40-80, 45-90, 45-80, 45-
120, 45-180, 50-180, 50-160, 50-120, 50-100, 60-180, 60-150,
60-120, 60-100, 70-200, 70-150, 70-100, 80-150, 80-120, 80-
15 100, 90-150, 90-120 ou 90-100 mg por kg de peso corporal.

Em outra modalidade, o referido ectoparasiticida é
metaflumizona, o referido animal é um cachorro e a referida
unidade de dosagem compreende entre cerca de 35 mg e cerca
de 120 mg metaflumizona por kg de peso corporal do cachorro
20 ao qual a referida composição deve ser administrada. Em
outra modalidade, a formulação adicionalmente compreende
amitraz.

Em outra modalidade, o referido ectoparasiticida é
metaflumizona, o referido animal é um gato e a referida dose
25 única compreende entre cerca de 60 mg e cerca de 240 mg
metaflumizona por kg de peso corporal do gato ao qual a
referida composição deve ser administrada.

Em outra modalidade, o referido ectoparasiticida é imidacloprid, o referido animal é um gato ou cachorro e a referida dose única compreende entre cerca de 15 mg e cerca de 100 mg imidacloprid por kg de peso corporal do gato ou
5 cachorro ao qual a referida composição deve ser administrada. Mais particularmente, o referido animal é um cachorro e a referida formulação adicionalmente compreende permetrina.

Em outra modalidade, o referido ectoparasiticida é
10 fipronil, o referido animal é um gato ou cachorro e a referida dose única compreende entre cerca de 10 mg e cerca de 100 mg fipronil por kg de peso corporal do gato ou cachorro ao qual a referida composição deve ser administrada. Mais particularmente, o animal é um cachorro e
15 a formulação adicionalmente compreende metopreno.

Em outra modalidade, a referida unidade de dosagem é eficaz em evitar ou tratar a infestação por ectoparasita no referido animal de sangue quente por um período maior do que cerca de 6 semanas.

20 Como usado na especificação e nas reivindicações, os termos "cerca de" e "aproximadamente" designam que um valor se encontra dentro de uma faixa estatisticamente significativa. A referida faixa pode ser tipicamente inserida em 20%, mais tipicamente ainda inserida em 10%, e ainda mais
25 tipicamente inserida em 5% de um determinado valor ou faixa. A variação permissível englobada pelos termos "cerca de" e "aproximadamente" depende do sistema particular em estudo, e

pode ser prontamente observado por aqueles versados na técnica.

Como usado aqui, o termo "w/w" designa peso/peso, o termo "peso/volume" designa peso/volume, e o termo "mg/kg" designa miligramas por quilograma de peso corporal. O termo "a.i." ou "ai" designa ingrediente ativo, e pode ser combinado com outros termos. Por exemplo, "mg a.i./kg" designa miligramas de ingrediente ativo por quilograma de peso corporal.

O termo "veículo" se refere a um diluente, adjuvante, excipiente, conservante, e/ou veículo com o qual um composto ou composição é administrado.

Como usado aqui, o termo "tratar" ou "tratamento" de uma condição, tal como infestação por ectoparasita inclui inibir uma condição existente ou impedir seu desenvolvimento; ou melhorar ou ocasionar regressão da condição. O termo "evitar" ou "prevenção" de uma condição, tal como uma infestação por ectoparasita, inclui substancialmente bloquear ou inibir o desenvolvimento ou crescimento de uma condição antes que a mesma se inicie. Composições que tratam ou evitam as infestações aqui preferivelmente irão exibir pelo menos 90% de eficácia.

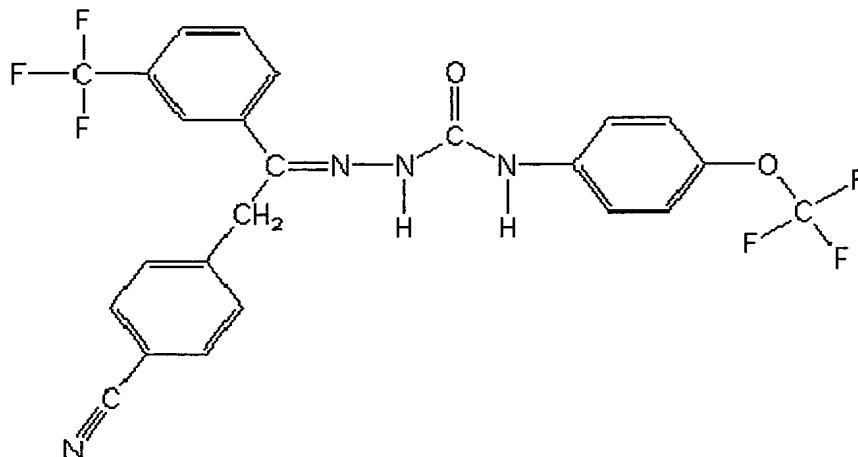
Como usado aqui, o termo "ectoparasiticida" se refere a um agente que é capaz de evitar, reduzir ou eliminar infestações por ectoparasita. Ectoparasiticidas preferidos da presente invenção incluem metaflumizona, fipronil, piriprola, dinotefuran e imidacloprid.

Como usado aqui, o termo "dose convencional" se refere a uma dose que é divulgada e ensinada na técnica para qualquer ectoparasiticida específico, isto é, a dose reconhecida na técnica, particularmente a dose recomendada proporcionada pelo fabricante, tal como a dose determinado no rótulo de um ectoparasiticida particular. A dose convencional de metaflumizona (ProMeris®) é 40 mg/kg para gatos e 20 mg/kg para cães, em uma formulação de 20% peso/volume em gatos e uma formulação de 15% peso/volume em cães (com amitraz). A dose convencional de fipronil (Frontline®) é aproximadamente 7 mg/kg em uma formulação de 10% peso/volume. A dose convencional de imidacloprid (Advantage®) é aproximadamente 10 mg/kg em uma formulação de 10% peso/volume. A dose convencional para piriprola (Prac-Tic®) é 12-28 mg/kg de peso corporal e em uma formulação de 12,5% peso/volume de piriprola. A dose convencional para dinotefuran (Vectra3D™) é 7-16 mg/kg de peso corporal e em uma formulação de 5% peso/volume de dinotefuran.

Composições de metaflumizona de alta dose e longa duração como usado aqui compreende cerca de 20% a 40% metaflumizona, preferivelmente 26% a 40% metaflumizona em base de peso para volume. Mais tipicamente, composições compreendem metaflumizona a uma concentração selecionada a partir do grupo que consiste em: 20%; 21%; 22%; 23%; 24%; 25%; 26%; 27%; 28%; 29%; 30%; 31%; 32%; 33%; 34%; 35%; 36%; 37%; 38%; 39%; e 40% em base de peso para volume.

Metaflumizona é conhecida na técnica por seu nome químico: (E,Z)-2-[2-(4-cianofenil)-1-[3-

(trifluorometil)fenil]etilideno]-N-[4-(tri-fluorometoxi)-fenil]hidrazina carboxamida e é descrito em U.S. 5.543.573, e U.S. 2004/0122075A1, dentre outras publicações. A estrutura química da metaflumizona é mostrada abaixo.



5 ProMeris® é o nome registrado para a formulação veterinária de metaflumizona comercializada pela Fort Dodge Animal Health (Wyeth). ProMeris® Exata para Gatos é um produto contendo metaflumizona em uma solução não aquosa, designada como um tratamento aplicado por via tópica para o

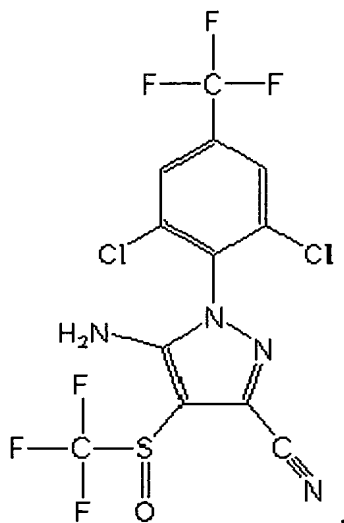
10 controle de pulgas em gatos a uma proporção de 40 mg/kg peso corporal. ProMeris® Exata para Cães é um produto contendo metaflumizona e amitraz em uma solução não aquosa, designada como um tratamento aplicado por via tópica para o controle de pulgas e carrapatos em cães a uma proporção de 20 mg/kg

15 peso corporal de cada ingrediente ativo.

Composições de alta dosagem e longa duração da presente descrição podem alternativamente ou adicionalmente compreender um ou mais agentes ectoparasiticidas

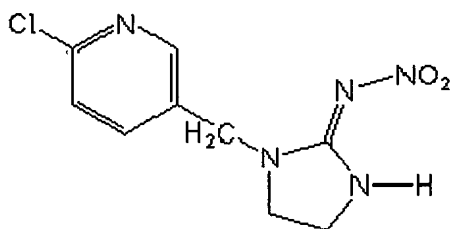
alternativos tais como, por exemplo, imidacloprid, fipronil, amitraz, ou uma mistura dos mesmos.

Frontline® é o nome registrado para a formulação veterinária de fipronil comercializada pela Merial Limited (Duluth, GA). Frontline® é uma solução não aquosa, designada como um tratamento aplicado por via tópica para o controle de pulgas e carrapatos com uma proporção de 7 mg/kg peso corporal em uma formulação de 10% peso/volume de fipronil. Frontline® Plus adicionalmente compreende o ingrediente ativo metopreno. A estrutura química de fipronil é mostrada abaixo:

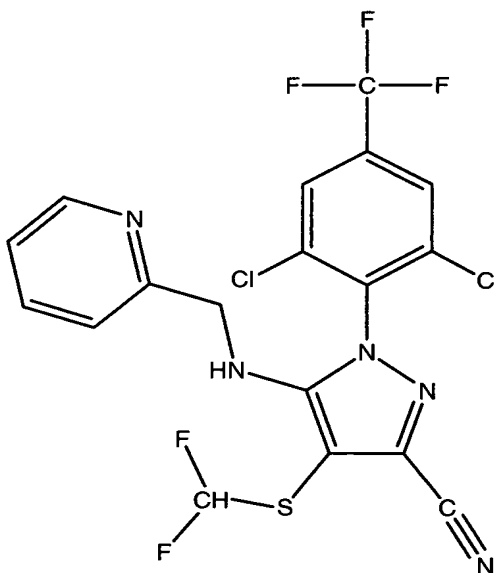


Advantage® e Advantix® são nomes registrados para formulações veterinárias de imidacloprid comercializada pela Bayer Corporation (Shawnee Mission, KS). Advantage® é uma solução não aquosa, designada como um tratamento aplicado por via tópica para o controle de pulgas com uma proporção de 10 mg/kg e em uma formulação de 10% peso/volume de imidacloprid. Advantix®

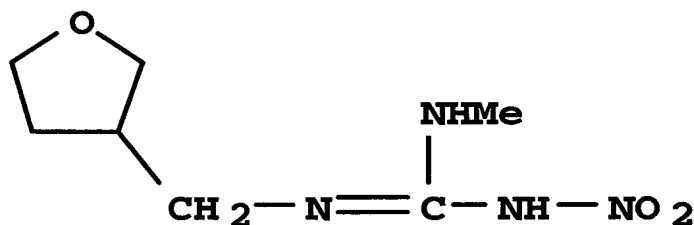
para uso em cães, adicionalmente compreende o ingrediente ativo permetrina. A estrutura química de imidacloprid é mostrada abaixo:



Prac-tic® é o nome registrado para a formulação veterinária de piriprola comercializada pela Novartis Corp. Prac-tic® é uma solução não aquosa, designada como um tratamento aplicado por via tópica para o controle de pulgas com uma proporção de 12-28 mg/kg peso corporal e em uma formulação de 12,5% peso/volume de piriprola. A estrutura química de piriprola é mostrada abaixo:



Vectra3DTM é o nome registrado para a formulação veterinária de dinotefuran comercializada pela Summit Vet Pharm. Vectra3DTM é uma solução, designada como um tratamento aplicado por via tópica para o controle de pulgas com uma proporção de 7 - 16 mg/kg peso corporal e em a formulação de 5% peso/volume de dinotefuran. Vectra3DTM também contém permetrina e piriproxifen. A estrutura química de dinotefuran é mostrada abaixo:



Em determinadas modalidades cerca de 5% a 15% em base de peso para volume de um agente de ligação é incluído nas composições divulgadas aqui. Em outras modalidades cerca de 5% a cerca de 25% em base de peso para volume de a agente de ligação é incluído nas composições divulgadas aqui. Mais tipicamente, composições compreendem um ou mais dos agentes de ligação a uma concentração selecionada a partir do grupo que consiste em: 5%; 6%; 7%; 8%; 9%; 10%; 11%; 12%; 13%; 14%; e 15% em base de peso para volume.

Agentes de ligação que são adequadamente empregados nas composições divulgadas aqui incluem, sem limitação, sulfóxidos de alquil metila (tal como dimetilsulfóxido (DMSO), sulfóxido de decilmetila e

tetrasulfóxido de decilmetila); pirrolidonas (tal como 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona e N-(2-hidróxi-etil)pirrolidona); laurocapram; e diversos solventes tais como acetona, dimetil acetamida, dimetil formamida, e álcool tetraidrofurfurílico. Outros agentes de ligação incluem anfifílicos tais como L-amino ácidos, e ácidos graxos. Agentes de ligação adicionais são divulgadas em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition (1995), na página 1583.

10 A composição da presente invenção adicionalmente compreende cerca de 0% a 15% de um tensoativo em base de peso para volume. Mais tipicamente, o tensoativo está presente a uma concentração selecionada a partir do grupo que consiste em: 0%; 1%; 2%; 3%; 4%; 5%; 6%; 7%; 8%; 9%;
15 10%; 11%; 12%; 13%; 14%; e 15% em base de peso para volume.

Tensoativos adequadamente empregados em uma composição da presente invenção incluem um único tensoativo, ou uma mistura de dois ou mais tensoativos. Tensoativos adequados são não irritantes e não tóxicos. Exemplificados aqui, sem limitação, são tensoativos não iônicos de baixa formação de espuma, tal como o tensoativo de álcool alcoxilado vendido pela Uniqema sob o nome registrado Synperonic® NCA 810, 830 e 850. Outros tensoativos adequados são os nonilfenol etoxilados, tais como aqueles vendidos sob
20 o nome registrado Tergitol® NP pela Dow Chemical Company. Tensoativos adicionais, incluindo tensoativos aniônicos e catiônicos apropriadamente escolhidos, podem também ser utilizados na composição da presente invenção. Propriedades

especialmente úteis são observadas nos tensoativos aniônicos, tal como sais de dioctilsulfosuccinato. Tensoativos particularmente eficazes para uso com um solvente orgânico de veículo são tensoativos não iônicos tais como óleo de rícino polioxil 35 vendido sob o nome registrado Cremophor®.

A composição da presente invenção pode também compreender um ou mais solventes de veículos que podem estar presentes a cerca de 5% a 80% em base de peso para volume. Mais tipicamente, o solvente de veículo ou mistura de solventes está presente a uma concentração selecionada a partir do grupo que consiste em: cerca de 5% a 45%; cerca de 50%; cerca de 55%; cerca de 60%; cerca de 65%; cerca de 70%; cerca de 75%; e cerca de 80% em base de peso para volume.

Solventes de veículo que podem ser adequadamente empregados em uma composição da presente invenção incluem solventes únicos, ou uma mistura de dois ou mais solventes. Em virtude da instabilidade de metaflumizona na presença de alcoóis primários, solventes preferidos são solventes contendo grupo não hidroxila, especialmente aqueles tais como γ -hexalactona (também conhecido como γ -caprolactona; etil butirolactona; γ -etil-n-butirolactona; hexanolide-1, 4; γ -lactona ou tonkalida de ácido 4-hidróxi hexanóico), δ -hexalactona, γ -butirolactona etc. γ -Hexalactona, Synperonic NCA 830, e sulfóxido de dimetila são empregados em algumas modalidades da presente invenção. Em outras modalidades, solventes tais como N,N-dietil-m-toluamida, eucaliptol, isosorbeto de dimetila, adipato de diisopropila e/ou acetato

de 1-metoxi-2-propila podem ser vantajosamente utilizados em combinação com a γ -hexalactona para compreender a mistura de solvente de veículo. Veículos farmacêuticos adequados são descritos em "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin, 18th Edition. Uma grande variedade de veículos está prontamente disponível e a seleção de veículos específicos se encontra inserida no nível daqueles versados na técnica.

Para se fabricar uma composição de metaflumizona de alta dosagem e longa duração da presente invenção, a metaflumizona pode ser dissolvida no solvente de veículo ou solventes de agente de ligação, e o tensoativo, se desejado, adicionado a uma solução de metaflumizona/solvente de veículo. As referidas composições podem então ser utilizadas as uma exata de alta dosagem e longa duração para aplicação tópica ou pode ser adicionalmente diluída para usos alternativos. Composições são mais adequadamente formuladas como cremes, géis, soluções, ou em microesferas.

Uma composição exemplificativa para a administração tópica a animais de sangue quente tipicamente compreende, em base de peso para volume, cerca de 5% - 40% peso/volume de metaflumizona; cerca de 10% peso/volume de um agente de ligação, tal como sulfóxido de dimetila; cerca de 0% - 8% peso/volume de um tensoativo não iônico de baixa formação de espuma; e cerca de 45% - 60% de um solvente de veículo ou mistura de solvente, tal como γ -hexalactona por si só ou em combinação com cerca de 10% peso/volume de N,N-diethyl-m-toluamida, cerca de 10% peso/volume de eucaliptol e cerca de 20% peso/volume de acetato de 1-metóxi-2-propila.

Composições de metaflumizona de alta dosagem e longa duração da presente invenção podem adicionalmente compreender outros agentes conhecidos na técnica, tais como conservantes (*por exemplo*, metilparabeno e propilparabeno),
5 colorantes, antioxidantes, ou semelhante. Em geral, os referidos agentes estão presentes na composição em uma quantidade de cerca de 2% em base de peso para volume. Conservantes podem incluir, por exemplo, tiomersal, EDTA, ou semelhante.

10 Polímeros exemplificativos adequados ("agentes poliméricos") para gelificar e/ou aderir que podem ser usados nas composições da presente invenção incluem, mas não são limitados a, dióxido de silício coloidal, celulose de etila, celulose de metila, copolímeros de ésteres
15 metacrílicos, terpolímero de acetato de vinil carboxilado, Resyn[®] 29-2930, e copolímeros de polivinilpropileno (PVP)/acetato de vinila. "Gantrez"[®] é o nome registrado para a família de formulações de éter polivinil metílico (como soluções, cremes, pós, etc.) fabricados por International
20 Specialty Products, de Wayne, New Jersey. Formulações em pó Gantrez compreendem poli(éter vinil metílico/anidrido maléico). Formulações em creme Gantrez compreendem ésteres etílico ou butílico de copolímero de éter polivinil metílico/anidrido maléico e ésteres etílico ou butílico de
25 copolímero de PVM/MA. Resyn[®] 29-2930 é o nome registrado para copolímero de acetato de vinila / crotanoatos / vinilneodecanoato.

Carbopol® é o nome registrado de carbômeros exemplificativos usados em uma formulação de determinadas modalidades das composições atualmente divulgadas. Outros polímeros de ácido acrílico diferentes de carbômeros podem
5 ser usados, embora carbômeros possam ser empregados.

Nas referidas modalidades nas quais as composições de metaflumizona de alta dose e longa duração são formuladas como microesferas, polímeros incluindo, mas não limitados a, sulfopoliéster (polímero AQ55S oferecido pela Eastman
10 Chemical Co., Kingsport, Tenn., USA; unidades de repetição típicas dos referidos polímeros são divulgadas na coluna 7 de U.S. 5.260.052.), e butirato de acetato de celulose (CAB), poli(lactida-co-glicolida) (PLGA) pode ser empregado. Alternativamente, formulação de microesfera pode empregar um
15 ou mais de galactida poliláctica, microesferas ocas tais como Expancel (Nobel Industrie), Politrap (Dow Corning), e microesferas ocas de sílica (Silica Beads da Maprecos).

Adicionalmente, compostos de absorção de UV, fotoestabilizadores, agentes modificadores de viscosidade,
20 agentes antimicrobianos, corantes, espessantes, antioxidantes, intensificadores ou dissuasores de sabor, vitaminas, aderentes, perfumes, desodorantes, veículos fisiológica ou dermatologicamente aceitáveis, diluentes, excipientes ou adjuvantes podem ser incluídos nas
25 composições e formulações da presente invenção.

Vantajosamente, a composição veterinária tópica ectoparasitocida da presente invenção permite elevadas concentrações dos ingredientes ativos e não demonstra

irritação à pele humana/pele animal/pelo do animal hospedeiro. Assim, a presente invenção proporciona um método para o tratamento de uma infecção ou infestação por ectoparasita em um animal de sangue quente que compreende
5 administrar por via tópica ao referido animal uma composição que compreende uma quantidade eficaz de metaflumizona; um agente de ligação ou intensificador de penetração, um tensoativo opcional, e um solvente de veículo ou mistura de solventes.

10 Quando administrada por via tópica, a composição ectoparasiticida de alta dosagem e longa duração da presente invenção é altamente eficaz para evitar ou mitigar infecção e/ou infestação ectoparasítica por períodos de tempo prolongados em animais de sangue quente tal como suínos,
15 gado, ovelha, eqüinos, cabras, camelos, búfalo, bisão, burros, coelhos, cangurus, antílope, rena, martas, chinchilas, racum, galinhas, gansos, perus, patos, cães, gatos, ou semelhante, preferivelmente cães, gatos, suínos, gado, eqüinos ou ovelhas, e mais preferivelmente gatos ou
20 cães.

Exemplos de uma administração tópica adequada para uso no método da presente invenção incluem exata, de despejar, imersão, lavagem, xampu, espuma, gel, loção, creme, formulação encapsulada em microesferas, pó, ou
25 qualquer dos meios convencionais de aplicação por via tópica de uma composição veterinária líquida ou semi-líquida. O modo de administração tópico irá variar com as espécies e o tamanho do animal hospedeiro. Como um exemplo, para animais

de companhia tais como cães ou gatos, a exata, gel, creme, pó, ou formulação encapsulada em microesferas, e mais preferivelmente a exata, pode ser adequada. Para animais agronômicos de grande porte tal como gado, eqüinos ou
5 ovelhas, a formulação de despejar ou de spray, mais preferivelmente a de despejar, pode ser adequada.

Infecção ou infestação ectoparasítica adequada para tratamento pelos métodos da presente invenção incluem pulgas, carrapatos, piolho, ácaros e moscas. Em particular,
10 os métodos e kits da presente invenção são adequados para tratar ou evitar infestações de pulga, e ainda mais particularmente, infestações de pulga do gato, *Ctenocephalides felis* e de pulga do cão, *Ctenocephalides canis*.

15 Na prática, a composição da presente invenção pode ser administrada em coeficientes de dosagem de mg de ingrediente ativo por kg de peso corporal do animal hospedeiro. Como será entendido por aqueles versados na técnica, coeficientes de dosagem adequados para uso no
20 método da presente invenção irão variar dependendo da identidade do ectoparasiticida, do modo de administração, das espécies e da saúde do animal hospedeiro, do parasita alvo, o grau de infecção ou infestação, do habitat de reprodução, a potência do composto parasiticida adicional,
25 ou semelhante.

Para cães, a dose de metaflumizona de cerca de 30 - 120 mg por kg de peso corporal pode ser administrada. Mais tipicamente, a dose de metaflumizona será cerca de 35 - 100

mg por kg de peso corporal ou cerca de 40 - 80 mg metaflumizona por kg de peso corporal.

Para gatos, a dose de metaflumizona de cerca de 60 - 240 mg por kg de peso corporal pode ser administrada. Mais tipicamente, a dose de metaflumizona será cerca de 70 - 160 mg por kg de peso corporal ou cerca de 80 - 160 mg metaflumizona por kg de peso corporal.

Aplicações "exatas" típicas de modalidades exemplificativas da presente invenção são aplicadas à base do pescoço do animal ou em geral ao longo da linha mediana dorsal na área entre as omoplatas, de modo a ajudar a fazer com que a composição aplicada seja difícil para o animal remover.

Surpreendentemente, foi agora descoberto que dosagens de duas a quatro vezes os coeficientes de dose convencional de um ectoparasiticida em formulações tópicas oferecem proteção eficaz substancialmente mais longa contra ectoparasitas em animais de sangue quente, incluindo não só cães como gatos. Assim a presente invenção proporciona um método para estender o período de eficácia de um ectoparasiticida que compreende administrar uma alta dosagem do referido ectoparasiticida. Altas dosagens adequadas para uso no método da presente invenção incluem coeficientes de dosagem de cerca de 2 a 4 vezes o coeficiente de dosagem convencional para o referido ectoparasiticida. Beneficamente, o método da presente invenção proporciona proteção contra infestação ectoparasítica por um período de tempo estendido em comparação às formulações comerciais

atualmente disponíveis. O período de eficácia estendido obtido pelo método da presente invenção pode ser maior do que cerca de 6 semanas e pode ser cerca de 6 - 20 semanas de maior eficácia.

5 Em uma modalidade da presente invenção, para cães ou gatos, a dose de imidacloprid de cerca de 15 - 60 mg por kg de peso corporal pode ser administrada. Mais tipicamente, a dose de imidacloprid de cerca de 20 - 50 mg por kg de peso corporal pode ser administrada para se obter maior eficácia
10 contra ectoparasitas de cerca de seis semanas ou mais.

 Em outra modalidade da presente invenção, para cães ou gatos, a dose de fipronil de cerca de 10 - 50 mg por kg de peso corporal pode ser administrada. Mais tipicamente, a dose de fipronil de cerca de 15 - 35 mg por kg de peso
15 corporal pode ser administrada para se obter proteção contra infestação ectoparasítica por um período de tempo estendido em comparação às formulações comerciais atualmente disponíveis.

 A administração tópica de uma alta dosagem, tal
20 como 2 a 4 vezes a dose convencional, de composições e formulações contendo ectoparasiticidas tal como metaflumizona, fipronil, imidacloprid ou semelhante, ou uma mistura dos mesmos é adequada para uso no método da presente invenção para a proteção a longo prazo de animais de sangue
25 quente contra infecção ou infestação por ectoparasita. Vantajosamente, o método da presente invenção aumenta o período de tempo para reduzir ou controlar de modo eficaz a proliferação de acarídeo ou ectoparasitas artrópodes.

Para um entendimento mais claro da presente invenção, os exemplos a seguir são determinados aqui abaixo. Os referidos exemplos são meramente ilustrativos e não são entendidos no sentido de limitar o âmbito ou princípios subjacentes da presente invenção em qualquer modo. De fato, diversas modificações da presente invenção, além daquelas mostradas e descritas aqui, se tornarão aparentes para aqueles versados na técnica a partir dos exemplos determinados aqui abaixo e da descrição a seguir. As referidas modificações são também pretendidas estar inseridas no âmbito das reivindicações anexas.

A não ser que de outro modo determinado, todas as partes são partes em peso/volume. O termo qs designa quantidade suficiente para se obter um total de 100%. O termo DMSO designa sulfóxido de dimetila. O termo G.M. designa média geométrica.

EXEMPLO 1

Preparação de uma Composição Concentrada de alta dosagem e longa duração de Metaflumizona, Adequada para uso como um tratamento Exato

Ingredientes	A (%peso/volume)	B (%peso/volume)	C (%peso/volume)
Metaflumizona	30	30	20
Synperonic NCA 830	5	5	5
DMSO	10	10	10
Resyn® 29-	--	5	--

2930				
γ -hexalactona	qs	qs	qs	

Composição A

A 10 gramas de DMSO foram adicionadas 40 gramas de γ -hexalactona. À referida mistura de solvente foram adicionadas 30 g de metaflumizona. Calor suave (40°C) foi
 5 usado para facilitar o processo de dissolução. À solução resultante, 5 gramas de Synperonic® NCA 830 marca de tensoativo de álcool alcoxilado foram adicionadas com agitação. A referida solução foi trazida a um volume final de 100 mL com γ -hexalactona.

10

Composição B

A 10 gramas de DMSO são adicionadas 40 gramas de γ -hexalactona. À referida mistura de solvente é adicionado 30 g de metaflumizona. Calor suave (40°C) é usado para facilitar o processo de dissolução. À solução resultante, 5
 15 gramas de Synperonic® NCA 830 marca de tensoativo de álcool alcoxilado é adicionado com agitação. À mesma são adicionadas 5 g de Resyn® 28-2930 marca de polímero e a mistura é agitada para dissolver os sólidos. A referida solução é trazida a um volume final de 100 mL com γ -
 20 hexalactona.

Composição C

Usando essencialmente o mesmo procedimento descrito aqui acima para a composição A, a composição C foi preparada.

Composições A, B e C são aplicadas como um tratamento "exato" para gatos ou cães.

EXEMPLO 2

Preparação de uma Composição Concentrada de alta dosagem e longa duração de Metaflumizona, Adequada para uso como um tratamento Exato

Ingredientes	(% peso/volume)
Metaflumizona	30
DMSO	10
N,N-Dietil- <i>m</i> -toluamida	10
Eucaliptol	10
Acetato de 1-metoxi-2-propila	20
γ -hexalactona	qs

Composição D

A 10 gramas de DMSO foram adicionadas 10 gramas de N,N-dietil-*m*-toluamida, 10 gramas de eucaliptol, 20 gramas de acetato de 1-metóxi-2-propila e 20 gramas de γ -hexalactona. À referida mistura de solvente foram adicionadas 30 g de metaflumizona. A mistura resultante foi agitada por meios mecânicos para facilitar a dissolução. A referida solução resultante foi trazida a um volume final de 100 mL com γ -hexalactona.

A referida composição foi aplicada como um tratamento "exato" para gatos ou cães.

As composições E e F são preparadas como descrito acima, com as misturas a seguir em uma base de peso por volume.

Composição E

Ingredientes	Quantidade (% peso/volume)	Quantidade (% peso/volume)	Quantidade (% peso/volume)	Quantidade (% peso/volume)
Metaflumizona	30,0	30,0	30,0	30,0
Sulfóxido de dimetila	10,0	10,0	10,0	10,0
Synperonic™ (categoria NCA 830)	5,0	5,0	5,0	5,0
Dietileno éter glicol monoetílico	10,0	-	-	-
Polivinil pirrolidona (categoria C30)	-	1,0	-	-
Phosal® (categoria 50PG)	-	-	-	5,0
Dermacril® (categoria 79)	-	-	1,0	-
γ-Hexalactona	Qs ad 100	Qs ad 100	Qs ad 100	Qs ad 100

Ingredientes	Quantidade (% peso/volume)	Quantidade (% peso/volume)	Quantidade (% peso/volume)	Quantidade (% peso/volume)
Synperonic NCA 830 é um álcool graxo etoxilado Dermacril é um copolímero de acrilato/octilacrilamida Phosal é uma dispersão de 50% de fosfatidilcolina em um veículo de propileno glicol/etanol				

Composição F

Ingredientes	Quantidade (% peso/volume)	Quantidade (% peso/volume)
Metaflumizona	30,0	30,0
Sulfóxido de dimetila	11,6	11,6
acetato de 1-metoxi-2-propila	23,0	-
N,N-Dietil-m-toluamida	11,6	11,6
Éter dietileno glicol monoetílico	-	23,0
Hidroxitolueno butilado	-	0,20
γ-Hexalactona	qs ad 100	qs ad 100

EXEMPLO 3

Avaliação do teste de eficácia

Composições contra a pulga do gato,

5 Ctenocephalides felis, em gatos

Na presente avaliação, gatos domésticos de pelo curto de sexo misto, com idade de aproximadamente 4 anos, foram usados. Gatos estavam livres de tratamento com ectoparasiticida por 60 dias antes da administração das composições de teste. Não foram dados fármacos, banhos, xampus, ou pesticidas aos gatos durante a fase de pré-condicionamento ou durante o curso de diferentes estudos que estão descritos no protocolo. Os gatos foram pré-condicionados por 13 dias. No dia 13, cada gato foi infestado com 100 pulgas de gato não alimentadas, *Ctenocephalies felis*. No dia 12, cada gato foi detalhadamente examinado e penteado para remover e contar as pulgas. Os gatos foram classificados em ordem descendente por contagem de pulgas. A partir da referida classificação, gatos foram agrupados em blocos de três grupos. Os gatos em cada um dos três blocos foram aleatoriamente alocados nos grupos de tratamento (A-G). Os gatos foram pesados no Dia 1 e receberam um dos tratamentos apresentados na Tabela 1.

TABELA 1

Tratamento de pulgas Aplicado à Gatos

Grupo	Número de gatos	Tratamento ¹	Coeficiente de aplicação, mL/kg	Dose mg ai/kg BW
A	3	Não tratado	0	0
B	3	30% peso/volume de Metaflumizona, 5% de	0,27	80

		polímero		
C	3	30% peso/volume de Metaflumizona, 1% de polímero	0,27	80
D	3	20% peso/volume de Metaflumizona, 5% de polímero	0,2	40
E	3	20% peso/volume de Metaflumizona, 1% de polímero	0,2	40
F	3	30% peso/volume de Metaflumizona, 0% de polímero	0,27	80
G	3	20% peso/volume de ProMeris® Spot on	0,2	40

¹O "polímero" usado nos tratamentos listados na Tabela 1 foi Resyn 28-2930, oferecido pela National Starch and Chemical. Outros excipientes usados nas formulações acima foram Synperonic NCA830, gama hexalactona GMP04-15, e DMSO, Sigma-Aldrich.

Aplicações para os grupos B-G foram administradas usando uma pipeta descartável. A dose foi aplicada como um único ponto na parte dorsal do pescoço na base do crânio. Grupo A foi mantido não tratado. Os gatos foram observados para quaisquer reações imediatas aos tratamentos, e foram observados para reações adversas pós-tratamento, irritação da pele, e comportamento das formulações de teste no momento do tratamento, após aproximadamente quatro horas, e nos Dias

1 e 2 em seguida da administração dos tratamentos. Após, os gatos foram observados uma vez por dia pelo restante do estudo.

Os gatos foram infestados com 100 pulgas adultas de gato no Dia -1, então examinados para pulgas vivas no Dia 2 para determinar eliminação. Os gatos foram re-infestados no Dia 13 então examinados para pulgas no Dia 15. Os gatos foram re-infestados e examinados ainda mais uma vez nos Dias 27 e 29, então mensalmente até a eficácia desejada.

Em cada infestação, 100 pulgas adultas não alimentadas foram aplicadas ao longo da parte traseira dorsal de cada gato. O grupo de controle negativo (Grupo A) foi infestado antes dos grupos do composto de teste. Pulgas foram recuperadas ao se examinar e pentear os grupos na mesma ordem. Os pentes foram lavados e enxaguados com álcool entre os gatos, e luvas de látex foram mudadas entre os grupos de tratamento.

A contagem das pulgas foi transformada por $\log(\text{contagem} + 1)$, e médias geométricas foram usadas para calcular a eficácia percentual para o tratamento usando $(Y_c - Y_t) / Y_c * 100$, onde Y_c e Y_t é igual à contagem média para os grupos de controle e tratados, respectivamente.

Os resultados são mostrados na Tabela 2 aqui abaixo. Como mostrado na Tabela 2, das formulações tratadas neste estudo, a formulação de metaflumizona de alta dosagem sem polímero (Grupo F) ofereceu a melhor proteção a longo prazo contra pulgas -- proporcionando eficácia muito alta

(94,1%) no Dia 85, e maior eficácia no Dia 113 (74,9%) do que outras formulações exibidas no Dia 85.

Tabela 2

Contagem Média de Pulgas no Pente para gatos

5 **Administrados com Várias Composições de Teste**

Tr. Grupo ¹		Dia -12	Dia 2	Dia 15	Dia 29	Dia 57	Dia 85	Dia 113
A	G.M. ²	52,5	53,9	83,9	62,9	65,2	74,0	66,9
B	G.M.	55,8	1,9	0,7	0,0	10,1	27,7	NT ³
	% de Eficácia		96,5	99,2	100,0	84,5	62,5	NT
C	G.M.	51,2	0,8	0,3	0,8	2,6	15,9	NT
	% de Eficácia		98,5	99,7	98,7	96,1	78,5	NT
D	G.M.	53,9	10,5	0,6	5,5	23,3	44,3	NT
	% de Eficácia		80,4	99,3	91,3	64,3	40,2	NT
E	G.M.	59,9	0,3	0,0	1,5	4,1	36,4	NT
	% de Eficácia		99,5	100,0	97,6	93,7	50,9	NT
F	G.M.	55,1	0,6	0,3	0,0	0,36	4,3	16,8
	% de Eficácia		98,9	99,7	100,00	99,1	94,1	74,9
G	G.M.	58,8	0,0	0,0	0,0	1,9	14,8	NT
	% de Eficácia		100,0	100,0	100,0	97,1	80,0	NT

¹Tratamentos:

A = não tratado;

B = 30% peso/volume de metaflumizona, 5% de polímero, a 80 mg/kg

5 C= 30% peso/volume de Metaflumizona, 1% de polímero, a 80 mg/kg

D= 20% peso/volume de Metaflumizona, 5% de polímero, a 40 mg/kg

E= 20% peso/volume de Metaflumizona, 1% de polímero, a 40 mg/kg

10 F= 30% peso/volume de Metaflumizona, 0% de polímero, a 80 mg/kg

G = 20% peso/volume de ProMeris® Exata, a 40 mg/kg

² G.M. = Média geométrica

³NT = não testado

15 Os referidos dados demonstram a surpreendente eficácia a longo prazo das novas formulações de metaflumizona de alta dosagem no tratamento de pulgas de gato em gatos.

EXEMPLO 4

20 **Avaliação do teste de eficácia das composições**
Contra a pulga do gato, *Ctenocephalides felis*, em Cães

Na presente avaliação, Beagles pesando não mais do que 10 kg, com idade de um a 10 anos, foram usados. Cães estiveram livres de tratamento com ectoparasiticida por 60
25 dias antes da administração das formulações de longa duração. Não foram dados fármacos, banhos, xampus ou pesticidas aos cães durante a fase de pré-condicionamento ou durante o curso de diferentes estudos que estão descritos no

protocolo. Os cães foram pré-condicionados por 14 dias. Todos os cães foram banhados com um xampu não inseticida entre os Dias -12 a -10. No Dia -7, cada cachorro foi infestado com 100 pulgas de gato não alimentadas, *Ctenocephalides felis*. No Dia -6, cada cachorro foi detalhadamente examinado e então penteado para remover e contar as pulgas. Cães foram selecionados para inclusão com base de retenção de pulga e/ou comportamento. Os cães com contagem de pulgas mais alta foram selecionados para o estudo. Cães tinham que reter pelo menos 30 pulgas para serem incluídos no presente estudo. Os animais foram agrupados em blocos por número de pulgas retidas em três blocos. Nos blocos, os cães foram aleatoriamente alocados em grupos (A-J) de 3 cães cada. Os cães selecionados foram pesados no Dia 1 e receberam tratamento de pulgas no Dia 0. Os cinco grupos de tratamento incluídos neste exemplo são apresentados na Tabela 3, na qual a coluna com o título n é o número de animais.

TABELA 3**Tratamento de pulgas Aplicado à Cães**

Grupo	n	Tratamento	Coeficiente de aplicação	Dose (mg /kg)
A	3	Controle - Sem tratamento	0	0
B	3	30% peso/volume de metaflumizona exata	0,2 mL/kg	60

Grupo	n	Tratamento	Coeficiente de aplicação	Dose (mg /kg)
H	3	30% peso/volume de metaflumizona/Gantrez	0,2 mL/kg	60
I	3	6% peso/volume de metaflumizona/complexo Gantrez em uma suspensão	1,0 mL/kg	60
J	3	30% peso/volume de metaflumizona gato exata com 5% de polímero	0,2 mL/kg	60

Os Grupos B e J receberam um ponto na pele (por meio de seringa) na linha mediana dorsal entre as omoplatas. Metaflumizona/pó de Gantrez (Grupo H) e suspensão de metaflumizona/Complexo Gantrez (Grupo I) foram aplicadas

5 (vertidas ou agitadas a partir de um recipiente apropriado) diretamente na pele ao longo das costas e esfregado na pele usando um dedo enluvado. O grupo A foi deixado sem tratamento. Todos os tratamentos de metaflumizona foram dosados a 60 mg/kg. Os cães foram observados para quaisquer

10 reações imediatas aos tratamentos. Observações de comportamento e características das formulações foram observadas, com observações para reações adversas pós-tratamento, irritação da pele e comportamento de formulações de teste produzidas em aproximadamente 4 e 24 horas em

15 seguida da administração de tratamentos. Após, os cães foram observados uma vez por dia nos Dias 2 - 14 para a aceitação

da formulação, reações adversas ou sinais de irritação da pele em seguida do tratamento. Observações diárias da condição física dos cães foram feitas através do teste, em parte para monitorar por sofrimento ou danos.

5 Cães foram infestados com 100 pulgas adultas de gato no Dia 14 e então examinados para pulgas vivas no Dia 16. Os cães foram re-infestados no Dia 28 e examinados para pulgas no Dia 30, e então re-infestados periodicamente por cerca de cinco meses após tratamento dependendo da atividade
10 de controle de pulga observada. Em cada infestação, 100 pulgas adultas não alimentadas foram aplicadas ao longo da linha mediana lateral de cada cachorro. O grupo de controle negativo (Grupo A) foi infestado antes dos grupos do composto de teste. Pulgas foram recuperadas ao se examinar e
15 pentear os grupos na mesma ordem. Os pentes foram lavados e enxaguados com álcool entre cães. Luvas de plástico e aventais foram trocados entre os grupos de tratamento.

A contagem das pulgas foi transformada por log (contagem + 1), e médias geométricas foram usadas para
20 calcular a eficácia percentual para os tratamentos usando $(Y_c - Y_t) / Y_c * 100$, onde Y_c e Y_t é igual à contagem média para os grupos de controle e tratados, respectivamente. Os resultados são mostrados na Tabela 4 aqui abaixo, em que a coluna com o título n representa o número de animais.

25 Como mostrado na Tabela 4, cães tratados com 30% de formulação de metaflumizona exata a 60 mg/kg (Grupo B) foram quase completamente protegidos (97,7% de eficácia) de pulgas no Dia 114, e protegidos com 72,1% de eficácia no Dia

142. No geral, as formulações exatas (Grupos B e J) desempenharam significativamente melhor do que as outras formulações de alta dosagem de pó ou de suspensão testadas (Grupos H e I).

5

Tabela 4

Contagem Média de Pulgas no Pente para cães Administrados com Várias Composições de Teste

Grupo		Contagem de pulgas/Cachorro (Médias geométricas) ¹							
		Dia 16	Dia 30	Dia 58	Dia 86	Dia 100	Dia 114	Dia 128	Dia 142
A		63,8	71,1	65,1	69,1	66,9	70,3	77,6	74,6
B	%	0,0	0,0	0,0	1,9	1,5	1,6	9,0	20,8
	E ²	100,0	100,0	100,0	97,3	97,8	97,7	88,4	72,1
H	%	0,3	0,3	14,0	23,1	NT	NT	NT	NT
	E ²	99,7	99,7	78,5	66,5				
I	%	0,0	1,4	4,4	21,9	NT	NT	NT	NT
	E ²	100,0	98,6	93,2	68,3				
J	%	0,0	0,0	0,3	9,8	5,0	8,1	NT	NT
	E ²	100,0	100,0	99,6	85,7	92,5	88,4		

¹NT = Não testadas.

²% de Eficácia

10

Tratamentos:

A = não tratado

B = 30% de Metaflumizona Exata

H = 30% de Metaflumizona/Gantrez em Pó

I = 6% de suspensão de Metaflumizona/Complexo Gantrez

J = 30% de Metaflumizona Exata w/5% de polímero

EXEMPLO 5

5 Avaliação da duração de Eficácia de Altas Doses (2X e 3X a dose convencional) de Ectoparasiticidas Contra a pulga do gato, *Ctenocephalides felis*, em Gatos

Na presente avaliação, 32 gatos domésticos de pelo curto de sexo misto, com idade de pelo menos 6 meses, foram
10 usados para testar as altas doses de ectoparasiticidas divulgadas aqui. Os gatos estiveram livres de tratamento com ectoparasiticida por 60 dias antes da administração dos tratamentos experimentais. Não foram dados fármacos, banhos, xampus, ou pesticidas aos gatos durante a fase de pré-
15 condicionamento ou durante o curso de diferentes estudos que estão descritos no protocolo. Pelo menos 36 gatos foram pré-condicionados por 7 dias. No Dia -7, cada gato foi infestado com 100 pulgas de gato não alimentadas, *Ctenocephalies felis*. No Dia -5, cada gato foi detalhadamente examinado e
20 penteado para remover e contar as pulgas. 32 gatos foram classificados em ordem decrescente por contagem de pulgas. A partir da classificação, os gatos foram divididos em quatro blocos de oito gatos cada. Os oito gatos dentro de cada um dos quatro blocos foram aleatoriamente alocados nos grupos
25 de tratamento (A-H). Os gatos foram pesados no Dia 1 e receberam um dos tratamentos apresentados na Tabela 5.

TABELA 5

Tratamento de pulgas Aplicada à Gatos

Grupo	Número de Gatos	Tratamento	Coeficiente de aplicação, mL/kg	Dose mg/kg
A	4	Não tratados	0	0
B	4	20% peso/volume Metaflumizonade	0,200	40
C	4	30% peso/volume Metaflumizonade	0,270	80
D	4	30% peso/volume Metaflumizonade	0,400	120
E	4	10% peso/volume de fipronil*	0,075	7,5
F	4	10% peso/volume fipronil*de	0,225	22,5
G	4	10% peso/volume de imidacloprid**	0,100	10
H	4	10% peso/volume de imidacloprid**	0,300	30

* a formulação de fipronil usada no presente Exemplo foi Frontline®, como vendido pela Merial Limitados (Duluth, GA)

** a formulação de imidacloprid usada no presente Exemplo foi Advantage® como vendido pela Bayer Corporation (Shawnee Mission, KS)

Aplicações para os grupos B - H foram administradas usando uma seringa descartável. A dose foi aplicada como um único ponto na parte dorsal do pescoço na base do crânio. O grupo A foi deixado sem tratamento. Os

5 gatos foram observados para quaisquer reações imediatas aos tratamentos, e foram observados para reações adversas pós-tratamento, irritação da pele, e comportamento das formulações de teste no momento do tratamento, após aproximadamente quatro horas. Nos Dias 1 a 14 em seguida da

10 administração dos tratamentos, os gatos foram observados diariamente quanto a reações e aceitação da formulação. Após, os gatos foram observados uma vez por dia pelo restante do estudo. Os gatos foram infestados com 100 pulgas adultas de gato no Dia 14 e então examinados para pulgas no

15 Dia 16. Os gatos foram re-infestados e examinados mais uma vez nos Dias 28 e 30, nos Dias 56 e 58 então duas vezes por semana até a eficácia desejada. A cada infestação, 100 pulgas adultas não alimentadas foram aplicadas ao longo da parte traseira dorsal de cada gato. O grupo de controle

20 negativo (Grupo A) foi infestado antes dos grupos do composto de teste. As pulgas foram recuperadas ao se examinar e pentear os grupos na mesma ordem. Os pentes foram lavados e enxaguados com álcool entre gatos, e luvas de látex foram mudadas entre os grupos de tratamento.

25 A contagem das pulgas foi transformada por $\log(\text{contagem} + 1)$, e médias geométricas foram usadas para calcular a eficácia percentual para os tratamentos usando $(Y_c - Y_t) / Y_c \times 100$, onde Y_c e Y_t é igual à contagem média

para os grupos de controle e tratados, respectivamente. Os resultados são mostrados na Tabela 6 aqui abaixo.

5 Como mostrado na Tabela 6, gatos tratados com doses mais altas (2X ou 3X a dosagem convencional) de três ectoparasiticidas testados (metaflumizona, fipronil, e imidacloprid) experimentaram proteção sustentada contra pulgas por períodos de tempo mais longos em comparação aos gatos tratados com doses padrão.

Tabela 6

Contagem Média de Pulgas no Pente para Gatos
Administrados com Altos Coeficientes de Dosagem de
Metaflumizona, Fipronil, ou Imidacloprid

Grupo de Tratamento		Dia 16	Dia 30	Dia 58	Dia 72	Dia 86	Dia 100
A Não tratado	<i>G.M.</i>	52,5	63,4	54,1	66,3	57,9	59,0
B	<i>G.M.</i>	1,3	3,2	13,7	9,8	27,2	43,3
20% metaflumizona	% de Eficácia	97,4	94,9	74,7	85,2	53,1	26,5
40 mg/kg							
C	<i>G.M.</i>	0,9	3,9	14,4	9,4	24,4	31,9
30% metaflumizona	% de Eficácia	98,3	93,9	73,4	85,8	57,8	45,9
80 mg/kg							
D	<i>G.M.</i>	0,0	0,7	0,3	1,1	1,4	15,9
30% metaflumizona	% de Eficácia	100,0	98,9	99,4	98,4	97,5	73,1
120 mg/kg							
E	<i>G.M.</i>	1,2	2,3	11,5	12,5	19,2	50,6
7,5 mg fipronil*/kg	% de Eficácia	97,7	96,4	78,8	81,1	66,9	14,3
F	<i>G.M.</i>	1,2	0,0	3,4	3,5	20,3	40,4

Grupo de Tratamento		Dia 16	Dia 30	Dia 58	Dia 72	Dia 86	Dia 100
22,5 mg fipronil*/kg	% de Eficácia	97,8	100,0	93,8	94,7	64,9	31,5
G	G.M.	0,0	1,0	10,0	10,0	16,7	33,3
10 mg imidacloprid* */kg	% de Eficácia	100,0	98,5	81,4	84,8	71,1	43,5
H	G.M.	0,0	0,3	0,0	0,7	2,3	5,1
30 mg imidacloprid/ kg	% de Eficácia	100,0	99,5	100,0	99,0	96,0	91,4

* A formulação de finopril usada no presente Exemplo foi Frontline®, como vendido pela Merial Limitados (Duluth, GA)

** A formulação de imidacloprid usada no presente Exemplo foi Advantage® como vendido pela Bayer Corporation (Shawnee Mission, KS)

EXEMPLO 6

Avaliação da duração de Controle em Cães Tratados com Ectoparasiticidas em cerca de 3X a dose convencional **Contra a pulga do gato, Ctenocephalides felis**

Na presente avaliação, 32 cães de raças cruzadas machos ou fêmeas, de idade 1 a 10 anos, foram usados. Cães não foram tratados com um ectoparasiticida por 60 dias antes do estudo. Não foram dados fármacos, banhos, xampus ou pesticidas aos cães durante a fase de pré-condicionamento ou durante o curso de diferentes estudos que estão descritos no

protocolo. Pelo menos 36 cães foram pré-condicionados por 14 dias. Todos os cães foram banhados com xampu não inseticida (Dia -12 a -8). No Dia -7, cada cachorro foi infestado com 100 pulgas de gato não alimentadas, *Ctenocephalides felis*.

5 No Dia -5, cada cachorro foi detalhadamente examinado e então penteado para remover e contar as pulgas. Cães foram selecionados para inclusão no estudo com base de retenção de pulga e/ou comportamento. Os 32 cães com contagem de pulgas mais alta foram selecionados para o estudo, exceto pela

10 exclusão de cães que se considerou serem difíceis de lidar. Os cães foram agrupados em blocos por número de pulgas retidas, e aleatoriamente alocados nos blocos em 8 grupos de 4 cães. Os cães selecionados foram pesados no Dia 1 e receberam um dos tratamentos de pulgas apresentados em

15 Tabela 7.

TABELA 7

Tratamento de pulgas Aplicado à Cães

Grupo	Número de Cães	Tratamento	Coeficiente de aplicação (mL/kg)	Dose (mg/kg)
A	4	Controle -- Sem tratamento	0,0	0
B	4	15% de Metaflumizona	0,13	20
C	4	30% de Metaflumizona	0,40	120
D	4	30% de Metaflumizona	0,20	60
E	4	10% de imidacloprid**	0,10	10

F	4	10% de imidacloprid**	0,30	30
G	4	10% de fipronil*	0,07	7
H	4	10% de fipronil*	0,21	21

* A formulação de finopril usada no presente Exemplo foi Frontline®, como vendido pela Merial Limitados (Duluth, GA)

** A formulação de imidacloprid usada no presente Exemplo foi Advantage® como vendido pela Bayer Corporation (Pittsburgh, PA)

Aplicações para os Grupos B-H foram administradas usando seringas descartáveis. Cada cachorro recebeu um ponto da formulação apropriada na pele (por seringa sem a agulha) na linha mediana dorsal entre as omoplatas. O grupo A foi deixado sem tratamento. Os cães foram observados para quaisquer reações imediatas aos tratamentos. Observações para reações adversas pós-tratamento, irritação da pele e comportamento de formulações de teste foram realizadas em quatro horas a seguir da administração dos tratamentos. Após, os cães foram observados uma vez por dia nos Dias 1-14 para a aceitação da formulação, reações adversas, ou sinais de irritação da pele em seguida do tratamento. Observações diárias da condição física dos animais foram feitas através do teste.

Cães foram infestados com 100 pulgas adultas de gato, *Ctenocephalides felis*, no Dia 14 e então examinados para pulgas vivas no Dia 16. Os cães foram re-infestados/examinados nos Dias 28/30, 56/58, 70/72, 84/86 e então infestados e examinados mais uma vez com intervalos de

2 semanas até a eficácia desejada. A cada infestação, 100 pulgas adultas não alimentadas foram aplicadas ao longo da linha mediana lateral de cada cachorro. O grupo de controle negativo (Grupo A) foi infestado antes dos grupos do
5 composto de teste. Pulgas foram recuperadas ao se examinar e pentear os grupos na mesma ordem. Os pentes foram lavados e enxaguados com álcool entre cães. Luvas de plástico e aventais foram trocados entre os grupos de tratamento.

A contagem das pulgas foi transformada por log
10 (contagem + 1), e médias geométricas foram usadas para calcular a eficácia percentual para os tratamentos usando $(Y_c - Y_t) / Y_c \times 100$, onde Y_c e Y_t é igual à contagem média para os grupos de controle e tratados, respectivamente. Os resultados são mostrados na Tabela 8 aqui abaixo.

15 Como mostrado na Tabela 8, a formulação proporcionando uma dosagem de 3X (60 mg/kg) (Grupo D) de metaflumizona foi substancialmente mais eficaz nos Dias 86, 100, 114 e 128 em comparação à dosagem de 1X (20 mg/kg; Grupo B) (não testadas nos Dias 114 e 128 em virtude da
20 baixa eficácia nos dias anteriores); a dosagem de 3X de metaflumizona foi 96,5% eficaz no Dia 128. De modo similar, a dosagem de 3X (30 mg/kg, Grupo F) de imidacloprid foi substancialmente mais eficaz nos Dias 72, 86, 100, 114 e 128 em comparação a dosagem de 1X (10 mg/kg, Grupo E); a dosagem
25 de 3X de imidacloprid foi 94,5% eficaz no Dia 128.

Tabela 8

Contagem Média de Pulgas no Pente para cães
Administrados com coeficientes de alta dosagem de
Metaflumizona, Fipronil, ou Imidacloprid

	% de Eficácia	100,0	100,0	100,0	97,0 geométricas)	96,4	96,8	96,6	94,5
Grupo		16	30	58	72	86	100	114	128
A fipronil*/kg tratado		79,8	85,2	81,0	77,4	87,3	72,9	60,0	48,3
B 15% MTF Exata	% de Eficácia	0,0	0,2	4,2	10,8	35,9	35,9	NT ²	NT
	% de Eficácia	99,8	99,8	100,0	96,9	97,4	94,1	84,7	-
20 mg/kg (1X)	Eficácia	100,0	99,8	94,8	86,1	58,8	50,8	-	-
C fipronil*/kg 30% MTF Exata	a	0,0	0,0	0,0	2,3	13,2	14,8	29,4	NT
(3X)	% de Eficácia	0,0	0,0	7,5	11,4	45,3	44,1	NT	NT
120 mg/kg (6X)	% de Eficácia	100,0	100,0	100,0	97,1	84,9	79,7	56,2	-
	Eficácia	100,0	100,0	90,7	85,4	48,0	39,5	-	-
D 30% MTF Exata		0,0	0,0	2,5	0,6	1,3	1,4	1,2	1,6
60 mg/kg (3X)	% de Eficácia	100,0	100,0	96,9	99,3	98,5	98,1	98,3	96,5
E 10 mg imidacloprid**/ kg (1X)		0,0	0,0	1,5	15,4	9,7	15,8	31,7	NT
	% de Eficácia	100,0	100,0	98,1	80,3	88,9	78,3	52,6	-
F 30 mg imidacloprid**/ kg (3X)	a	0,0	0,0	0,0	2,4	3,1	2,3	2,3	2,5

¹ MTF = Metaflumizona

² NT = Não testadas.

^a Um cachorro morreu. N = 3 após Dia 30.

* A formulação de finopril usada no presente
5 Exemplo foi Frontline®, como vendido pela Merial Limitados
(Duluth, GA)

** A formulação de imidacloprid usada no presente
Exemplo foi Advantage® como vendido pela Bayer Corporation
(Pittsburgh, PA)

EXEMPLO 7

Avaliação da duração de Eficácia de Altas doses
(1.5X, 3X, 4X, 5X e 6X a dose convencional) de
Ectoparasiticidas Contra a pulga do gato, *Ctenocephalides*
***felis*, em Gatos**

Na presente avaliação, 48 gatos domésticos de pelo curto de sexo misto, com idade de pelo menos 6 meses, foram usados para testar as altas doses de ectoparasiticidas divulgadas aqui. Gatos estiveram livres de tratamento com ectoparasiticida por 60 dias antes da administração do tratamento experimental. Não foram dados fármacos, banhos, xampus, ou pesticidas aos gatos durante a fase de pré-condicionamento ou durante o curso de diferentes estudos que estão descritos no protocolo. Pelo menos 48 gatos foram pré-condicionados por 14 dias. No Dia -8, cada gato foi infestado com 100 pulgas de gato não alimentadas, *Ctenocephalides felis*. No Dia -6, cada gato foi detalhadamente examinado e penteado para remover e contar as pulgas. 48 gatos foram classificados em ordem decrescente por contagem de pulgas. A partir da classificação, os gatos foram divididos em oito blocos de seis gatos cada. Os seis gatos dentro de cada oito blocos foram aleatoriamente alocados nos grupos de tratamento (A-F). Os gatos foram pesados no Dia 1 e receberam um dos tratamentos apresentados na Tabela 9.

Tabela 9**Tratamento de pulgas Aplicado à Gatos**

Grupo	Nº Gatos	Tratamento	Coeficiente de aplicação (mL/kg BW)	Dose de Metaflumizona (mg/kg BW)
A	8	Não tratados	0	0
B	8	35% de Metaflumizona	0,171	60
C	8	35% de Metaflumizona	0,343	120
D	8	35% de Metaflumizona	0,457	160
E	8	35% de Metaflumizona	0,571	200
F	8	35% de Metaflumizona	0,686	240

Aplicações para os Grupos B - F foram administradas usando uma seringa descartável. A dose foi aplicada como um único ponto na parte dorsal do pescoço na base do crânio. O grupo A foi deixado sem tratamento. Os

5 gatos foram observados para quaisquer reações imediatas aos tratamentos, e foram observados para reações adversas pós-tratamento, irritação da pele, e comportamento das formulações de teste no momento do tratamento, após aproximadamente quatro horas. Nos Dias 1 a 14 em seguida da

10 administração dos tratamentos, os gatos foram observados diariamente quanto a reações e aceitação da formulação. Após, os gatos foram observados uma vez por dia pelo

restante do estudo. Os gatos foram infestados com 100 pulgas adultas de gato no Dia 14 e então examinados para pulgas no Dia 16. Os gatos foram re-infestados e examinados mais uma vez nos Dias 28 e 30, nos Dias 56 e 58, Dias 70 e 72, Dias 84 e 86, e Dias 98 e 100. A cada infestação, 100 pulgas adultas não alimentadas foram aplicadas ao longo da linha mediana lateral de cada gato. O grupo de controle negativo (Grupo A) foi infestado antes dos grupos do composto de teste. Pulgas foram recuperadas ao se examinar e pentear os grupos na mesma ordem. Os pentes foram lavados e enxaguados com álcool entre gatos, e luvas de látex foram mudadas entre os grupos de tratamento.

A contagem das pulgas foi transformada por log (contagem + 1), e médias geométricas foram usadas para calcular a eficácia percentual para os tratamentos usando $(Y_c - Y_t) / Y_c \times 100$, onde Y_c e Y_t é igual à contagem média para os grupos de controle e tratados, respectivamente. Os resultados são mostrados na Tabela 10 aqui abaixo.

Como mostrado na Tabela 10, os gatos tratados com doses mais altas (5X ou 6X a dosagem convencional) de metaflumizona experimentaram proteção sustentada contra pulgas por períodos de tempo mais longos em comparação aos gatos tratados com doses mais baixas.

Tabela 10

Contagem Média de Pulgas no Pente para Gatos Administrados com Altos Coeficientes de dosagem de Metaflumizona

Tratamento Grupo		Dia 16	Dia 30	Dia 58	Dia 72	Dia 86	Dia 100
A Não tratado	<i>G.M.</i>	43,8	65,7	55,0	56,3	55,7	33,3
B 35% peso/volume Metaflumizona	<i>G.M.</i>	0,3	0,9	11,2	8,1	16,8	9,8
	% de						
60 mg ai/kg BW	Eficácia	99,2	98,6	79,7	85,6	69,8	70,7
C 35% peso/volume Metaflumizona	<i>G.M.</i>	0,1	0,3	10,0	8,4	19,1	12,9
	% de						
120 mg ai/kg BW	Eficácia	99,8	99,5	81,9	85,1	65,8	61,1
D 35% peso/volume Metaflumizona	<i>G.M.</i>	0,1	0,0	8,4	7,4	18,5	11,6
	% de						
160 mg ai/kg BW	Eficácia	99,8	100,0	84,7	86,9	66,7	65,3
E 35% peso/volume Metaflumizona	<i>G.M.</i>	0,0	0,1	3,9	7,6	2,2	8,7
	% de						
200 mg ai/kg BW	Eficácia	100,0	99,9	92,8	86,5	96,1	73,8
F 35% peso/volume Metaflumizona	<i>G.M.</i>	0,1	0,0	2,9	4,5	2,8	8,2
	% de						
240 mg ai/kg BW	Eficácia	99,8	100,0	94,7	92,0	94,9	75,4

EXEMPLO 8**Avaliação da duração de Controle em Cães Tratados com Ectoparasiticidas a 35% (peso/volume) de Dose de Metaflumizona**

5 Na presente avaliação, 40 cães Beagle adultos machos ou fêmeas, de idade 2 a 9 anos, foram usados. Cães não foram tratados com um ectoparasiticida por 60 dias antes do estudo. Não foram dados fármacos, banhos, xampus ou pesticidas aos cães durante a fase de pré-condicionamento ou
10 durante o curso de diferentes estudos que estão descritos no protocolo. Pelo menos 42 cães foram pré-condicionados por 10 dias. Todos os cães foram banhados com xampu não inseticida (Dia -9). No Dia -8, cada cachorro foi infestado com 100 pulgas de gato não alimentadas, *Ctenocephalides felis*. No
15 Dia -6, cada cachorro foi detalhadamente examinado e então penteado para remover e contar as pulgas. Cães foram selecionados para inclusão no estudo com base de retenção de pulga e/ou comportamento. Os 40 cães com contagem de pulgas mais alta foram selecionados para o estudo. Os cães foram
20 agrupados em blocos por número de pulgas retidas, e aleatoriamente alocados nos blocos em 5 grupos de 8 cães. Os cães selecionados foram pesados no Dia 1 e receberam um dos tratamentos de pulgas apresentados em Tabela 11.

Tabela 11

25 **Tratamento de pulgas Aplicado à Cães**

Grupo	Número de Cães	Tratamento	Coeficiente de aplicação (mL/kg)	Dose (mg/kg)
A	8	Controle -- Sem tratamento	0.0	0
B	8	35% de Metaflumizona (Fórmula de cachorro)	0.086	30
C	8	35% de Metaflumizona (Fórmula de cachorro)	0.171	60
D	8	35% de Metaflumizona (Fórmula de cachorro)	0.343	120
E	8	35% de Metaflumizona (Fórmula de Gato)	0.171	60

Aplicações para os Grupos B - E foram administradas usando seringas descartáveis. Cada cachorro recebeu um ponto da formulação apropriada na pele (por seringa sem a agulha) na linha mediana dorsal entre as omoplatas. O grupo A foi deixado sem tratamento. Os cães foram observados para quaisquer reações imediatas aos tratamentos. Observações para reações adversas pós-tratamento, irritação da pele e comportamento de formulações de teste foram produzidas em aproximadamente intervalos horários por quatro horas em seguida do tratamento do último cachorro. Após, os cães foram observados uma vez por dia até a contagem final das pulgas. Observações diárias da condição física dos animais foram feitas através do teste.

Cães foram infestados com 100 pulgas adultas de gato, *Ctenocephalides felis*, no Dia 14 e então examinados para pulgas vivas no Dia 16. Os cães foram re-infestados/examinados nos Dias 28/30, 56/58 e então

5 infestados e examinados mais uma vez com intervalos de 2 semanas até a eficácia desejada. A cada infestação, 100 pulgas adultas não alimentadas foram aplicadas ao longo da linha mediana lateral de cada cachorro. O grupo de controle negativo (Grupo A) foi infestado antes dos grupos do

10 composto de teste. Pulgas foram recuperadas ao se examinar e pentear os grupos na mesma ordem. Os pentes foram lavados e enxaguados com álcool entre cães. Luvas de plástico e aventais foram trocados entre os grupos de tratamento.

A contagem das pulgas foi transformada por log

15 (contagem + 1), e médias geométricas foram usadas para calcular a eficácia percentual para os tratamentos usando $(Y_c - Y_t) / Y_c \times 100$, onde Y_c e Y_t é igual à contagem média para os grupos de controle e tratados, respectivamente. Os resultados são mostrados na Tabela 12 aqui abaixo.

20

Tabela 12

Contagem Média de Pulgas no Pente para cães Administrados com coeficientes de alta dosagem (35%) de Metaflumizona

		Contagem das pulgas/Cachorro (Médias geométricas)									
		Dia	Dia	Dia	Dia	Dia	Dia	Dia	Dia	Dia	Dia
Grupo		-6	16	30	58	72	86	100	114	128	142

		Contagem das pulgas/Cachorro (Médias geométricas)									
A											
Controle/ Não tratado		77,0	69,9	74,2	70,5	75,5	75,9	76,6	70,7	70,0	71,9
B 30 mg/kg		76,5	0,1	0,0	0,4	0,8	2,9	5,9	5,0	10,4	13,4
Fórmula de cachorro	% de Eficácia	-	99,9	100,0	99,4	99,0	96,2	92,3	92,9	85,2	81,4
C 60 mg/kg		75,3	0,4	0,1	0,7	1,9	4,4	7,9	6,4	12,4	13,3
Fórmula de cachorro	% de Eficácia	-	99,5	99,9	99,1	97,5	94,2	89,6	90,9	82,3	81,5
D 120 mg/kg		77,3	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,5	1,2	4,4	8,7
Fórmula de cachorro	% de Eficácia	-	99,9	100,0	100,0	100,0	99,9	99,4	98,3	93,7	87,9
E 60 mg/kg		78,3	0,0	0,0	0,4	0,7	1,4	2,0	3,8	5,0	7,8

Fórmula de gato	% de Eficácia	Contagem das pulgas/Cachorro (Médias geométricas)									
		-	100,0	100,0	99,5	99,0	98,1	97,4	94,6	92,9	89,2

Tratamento de cães com 35% peso/volume de formulações de metaflumizona exata a 30 a 120 mg/kg BW proporcionou pelo menos 90% de controle de pulga residual por 114 dias (30 e 60 mg/kg dose) a 128 dias (120 mg/kg e 60 mg/kg fórmula de gato).

EXEMPLO 9

Formulações de Dosagem

As Tabelas 13 e 14 mostram quantidades de ingredientes ativos para formulações com base em metaflumizona para cães (Tabela 13) e gatos (Tabela 14).

Tabela 13

	Metaflumizona (a.i.) Formulação de cachorro				
Peso corporal (kg)	< 5	5 - 10	10 - 20	20 - 40	40 - 60
Volume de composição (mL)	1	2	4	8	12
Dose de a.i. (g)	0,3	0,6	1,2	2,4	3,6
Conc. de a.i. (%)	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0

peso/volume)					
--------------	--	--	--	--	--

Tabela 14

	Metaflumizona (a.i.) Formulação de gato	
Peso corporal (kg)	< 4	4 - 8
Volume de composição (mL)	1,6	3,2
Dose de a.i. (g)	0,48	0,96
Conc. de a.i. (% peso/volume)	30,0	30,0

EXEMPLO 10**Dosagem e Aplicação de Composições Contendo****Piriprola**

5 A pelagem das costas do animal é separada entre as omoplatas até que a pele esteja visível. A ponta de uma pipeta contendo piriprola é aplicada na pele e apertada suavemente diversas vezes em um ou dois pontos, deste modo esvaziando o conteúdo na pele. Para cães de maior porte

10 pontos adicionais podem ser aplicados pelas costas de modo a evitar que escorra.

Na Tabela 15B, uma dose mínima de 30 mg/kg de peso corporal de piriprola é usada. Embora uma constante concentração de piriprola (25% peso/volume) seja mostrada na

15 Tabela 15A, concentrações adicionais, tal como 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 26%, 27%, 28%, 29% e 30% são também contempladas para uso aqui.

Tabela 15A

Peso de cachorro (kg)	Volume de 25% (peso/volume) solução (mL)
2 - 4,5 kg	0,5 - 1
> 4,5 - 11 kg	1,5 - 2,5
> 11 - 22 kg	3 - 4,5
> 22 - 50 kg	5 - 9
Mais do que 50 kg	6 - 12

Tabela 15B

Peso de cachorro (kg)	Piriprola (mg/kg bw)
2 - 4,5 kg	30 - 60
> 4,5 - 11 kg	30 - 70
> 11 - 22 kg	30 - 80
> 22 - 50 kg	30 - 90
Mais do que 50 kg	30 - 120

Será aparente para aqueles versados na técnica que diversas modificações e variações podem ser produzidas nas composições e métodos descritos aqui e como proporcionado nos exemplos acima sem se desviar do espírito e âmbito das composições e métodos.

Todas as patentes e publicações aqui mencionadas no presente pedido são aqui incorporadas por referência em sua totalidade.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para evitar ou tratar uma infestação por ectoparasita em um animal de sangue quente por um período maior do que 6 semanas, **caracterizado** pelo fato de
5 que compreende:

administrar por via tópica ao animal de sangue quente uma composição compreendendo um ectoparasiticida em uma dose que é cerca de 1,5 a 6 vezes a quantidade de uma dose convencional para o referido ectoparasiticida.

10 2. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o referido período é de 8 a 20 semanas.

3. Método, de acordo com as reivindicações 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que o referido
15 ectoparasiticida é metaflumizona, fipronil, imidacloprid, piriprola, dinotefuran ou uma mistura dos mesmos.

4. Método, de acordo com a reivindicação 1, 2, ou 3, **caracterizado** pelo fato de que o referido animal é um cachorro ou um gato.

20 5. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de que o referido ectoparasiticida é metaflumizona.

6. Método, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato de que o referido animal é um
25 cachorro e a referida dose é cerca de 35 - 120 mg de metaflumizona por kg de peso corporal.

7. Método, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato de que a referida dose é cerca de 35 - 100 mg de metaflumizona por kg de peso corporal.

8. Método, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato de que a referida dose é cerca de 40 - 80 mg de metaflumizona por kg de peso corporal.

9. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 ao 8, **caracterizado** pelo fato de que a composição adicionalmente compreende amitraz.

10. Método, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato de que o referido animal é um gato e a referida dose é cerca de 60 - 240 mg de metaflumizona por kg de peso corporal.

11. Método, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** pelo fato de que a referida dose é cerca de 70 a 160 mg de metaflumizona por kg de peso corporal.

12. Método, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** pelo fato de que a referida dose é cerca de 80 a 160 mg de metaflumizona por kg de peso corporal.

13. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de que o referido ectoparasiticida é fipronil e a referida dose é cerca de 10 a 50 mg de fipronil por kg de peso corporal.

14. Método, de acordo com a reivindicação 13, **caracterizado** pelo fato de que a referida dose é cerca de 15 a 35 mg de fipronil por kg de peso corporal.

15. Método, de acordo com a reivindicação 13 ou 14, **caracterizado** pelo fato de que a composição adicionalmente compreende metopreno.

16. Método, de acordo com qualquer uma das
5 reivindicações 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de que o referido ectoparasiticida é imidacloprid e a referida dose é cerca de 15 a 60 mg de imidacloprid por kg de peso corporal.

17. Método, de acordo com a reivindicação 16,
10 **caracterizado** pelo fato de que a referida dose é cerca de 20 a 50 mg de imidacloprid por kg de peso corporal.

18. Método, de acordo com a reivindicação 16 ou 17, **caracterizado** pelo fato de que a composição adicionalmente compreende permetrina.

19. Método, de acordo com qualquer uma das
15 reivindicações 1 a 18, **caracterizado** pelo fato de que o ectoparasiticida é em uma dose unitária 1,5 a 5 vezes mais concentrada do que a dose convencional para o referido ectoparasiticida.

20. Método, de acordo com qualquer uma das
20 reivindicações 1 a 12, **caracterizado** pelo fato de que a composição compreende 26% a 40% de peso/volume de metaflumizona.

21. Método, de acordo com a reivindicação 20,
25 **caracterizado** pelo fato de que a composição compreende cerca de 30% peso/volume de metaflumizona.

22. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, **caracterizado** pelo fato de que o

volume da composição por animal peso corporal é de 0,1 mL/kg a 1 mL/kg.

23. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, **caracterizado** pelo fato de que a
5 composição adicionalmente compreende pelo menos um de um agente de ligação, um tensoativo ou um veículo solvente.

24. Método, de acordo com a reivindicação 23, **caracterizado** pelo fato de que a composição compreende cerca de 30 % peso/volume de metaflumizona, dimetilsulfóxido e γ -
10 hexalactona.

25. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de que compreende:

administrar por via tópica ao animal de sangue
15 quente uma composição compreendendo em uma base de peso por volume:

(a) cerca de 5% a cerca de 40% de ectoparasitícida;

(b) cerca de 5% a cerca de 25% de um agente de
20 ligação;

(c) cerca de 0% a cerca de 15% de um tensoativo;
e

(d) cerca de 5% a cerca de 80% de um solvente de veículo ou uma mistura de solventes;

25 em que o ectoparasitícida é em uma dose que é cerca de 1,5 a 5 vezes a quantidade da dose convencional para o referido ectoparasitícida.

26. Método, de acordo com a reivindicação 25, **caracterizado** pelo fato de que o ectoparasiticida é metaflumizona.

27. Método, de acordo com a reivindicação 26, **caracterizado** pelo fato de que a composição adicionalmente compreende amitraz.

28. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 27, **caracterizado** pelo fato de que o solvente de veículo compreende γ -hexalactona.

29. Método, de acordo com a reivindicação 28, **caracterizado** pelo fato de que o solvente de veículo adicionalmente compreende N,N-dietil-m-toluamida.

30. Método, de acordo com a reivindicação 28 ou 29, **caracterizado** pelo fato de que o solvente de veículo adicionalmente compreende acetato de 1-metoxi-2-propila.

31. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 30, **caracterizado** pelo fato de que o solvente de veículo adicionalmente compreende eucaliptol.

32. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 31, **caracterizado** pelo fato de que o agente de ligação é dimetilsulfóxido (DMSO).

33. Composição, **caracterizada** pelo fato de que compreende em base de peso para volume:

- (a) 26% a cerca de 40% de metaflumizona;
- (b) cerca de 4% a cerca de 25% de um agente de ligação;
- (c) cerca de 0% a cerca de 15% de um tensoativo;

e

(d) cerca de 5% a cerca de 70% de um solvente de veículo ou uma mistura de solventes.

34. Composição, de acordo com a reivindicação 33, **caracterizada** pelo fato de que metaflumizona está presente a
5 cerca de 30% em base de peso para volume.

35. Composição, de acordo com a reivindicação 33 ou 34, **caracterizada** pelo fato de que o referido agente de ligação é selecionado a partir do grupo que consiste em um metilsulfóxido de alquila, dimetilsulfóxido (DMSO),
10 sulfóxido de decilmetila, tetrasulfóxido de decilmetila, uma pirrolidona, 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona, N-(2-hidroxietil)pirrolidona, uma laurocapram, um solvente, acetona, dimetil acetamida, dimetilformamida, e álcool tetraidrofurfurílico.

15 36. Composição, de acordo com a reivindicação 33 ou 34, **caracterizada** pelo fato de que o agente de ligação é selecionado a partir do grupo que consiste em um L-amino ácido, dimetilsulfóxido (DMSO) e um ácido graxo.

20 37. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 36, **caracterizada** pelo fato de que o tensoativo é selecionado a partir do grupo que consiste em um tensoativo de álcool alcoxilado, um nonilfenol etoxilado, um tensoativo aniônico ou catiônico, e um tensoativo não iônico.

25 38. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 37, **caracterizada** pelo fato de que o solvente de veículo é selecionado a partir do grupo que consiste em um diluente, um adjuvante, um excipiente, um

conservante, e um veículo com o qual um composto ou composição é administrado.

39. Composição, de acordo com a reivindicação 38, **caracterizada** pelo fato de que o referido solvente de
5 veículo é selecionado a partir do grupo que consiste em óleo de petróleo, óleo animal, óleo vegetal, óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, e óleo de gergelim.

40. Composição, de acordo com a reivindicação 38, **caracterizada** pelo fato de que o referido solvente de
10 veículo compreende γ -hexalactona.

41. Composição, de acordo com a reivindicação 40, adicionalmente **caracterizada** pelo fato de que compreende um segundo solvente de veículo selecionado a partir do grupo que consiste em N,N-dietil-m-toluamida, eucaliptol,
15 isosorbeto de dimetila, adipato de diisopropila, e acetato de 1-metoxi-2-propila.

42. Composição, de acordo com a reivindicação 33, **caracterizada** pelo fato de que compreende, em base de peso para volume, 27% a 40% de metaflumizona; cerca de 10% do
20 agente de ligação sulfóxido de dimetila; e entre cerca de 45% e cerca de 60% do solvente de veículo γ -hexalactona.

43. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 42, **caracterizada** pelo fato de que adicionalmente compreende um conservante selecionado a
25 partir do grupo que consiste em metilparabeno, propilparabeno, timerosol, e EDTA.

44. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 43, adicionalmente compreendendo um agente polimérico.

45. Composição, de acordo com qualquer uma das
5 reivindicações 33 a 44, **caracterizada** pelo fato de que o ectoparasitocida está presente em uma concentração de 100 - 500 mg/mL.

46. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 45, **caracterizada** pelo fato de que o
10 volume total da composição é menor do que cerca de 13 mL.

47. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 46, **caracterizada** pelo fato de que adicionalmente compreende um agente polimérico selecionado a partir do grupo que consiste em dióxido de silício coloidal,
15 celulose de etila, celulose de metila, um copolímero de éster metacrílico, um terpolímero de acetato de vinil carboxilado, a polivinilpropileno copolímero de (PVP)/acetato de vinil, éter polivinil metílico, poli(éter vinil metílico/anidrido maléico, um éster etílico ou
20 butílico de copolímero de éter polivinil metílico/anidrido maléico, e um éster etílico ou butílico de um copolímero PVM/MA.

48. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 33 a 47, **caracterizada** pelo fato de que
25 adicionalmente compreende amitraz.

49. Kit para evitar ou tratar uma infestação por ectoparasita em um animal de sangue quente, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma formulação de unidade de

dosagem tópica de um ectoparasiticida compreendendo em uma base de peso por volume:

(a) cerca de 5% a cerca de 40% de um ectoparasiticida;

5 (b) cerca de 5% a cerca de 25% de um agente de ligação;

(c) cerca de 0% a cerca de 15% de um tensoativo;
e

(d) cerca de 5% a cerca de 80% de um solvente de
10 veículo ou uma mistura de solventes;

em que a dose única compreende cerca de 1,5 a 5 vezes a quantidade do ectoparasiticida em comparação à a dose convencional do referido ectoparasiticida.

50. Kit, de acordo com a reivindicação 49,
15 **caracterizado** pelo fato de que o ectoparasiticida é metaflumizona, fipronil, imidacloprid, piriprola, dinotefuran ou uma mistura dos mesmos.

51. Kit, de acordo com a reivindicação 50,
caracterizado pelo fato de que o referido ectoparasiticida é
20 metaflumizona, o referido animal é um cachorro e a referida unidade de dosagem compreende entre cerca de 30 mg e cerca de 120 mg de metaflumizona por kg de peso corporal do cachorro ao qual a referida composição deve ser administrada.

25 52. Kit, de acordo com a reivindicação 51, **caracterizado** pelo fato de que a formulação adicionalmente compreende amitraz.

53. Kit, de acordo com a reivindicação 50, **caracterizado** pelo fato de que o referido ectoparasiticida é metaflumizona, o referido animal é um gato e a referida dose única compreende entre cerca de 60 mg e cerca de 240 mg de
5 metaflumizona por kg de peso corporal do gato ao qual a referida composição deve ser administrada.

54. Kit, de acordo com a reivindicação 50, **caracterizado** pelo fato de que o referido ectoparasiticida é imidacloprid, o referido animal é um gato ou cachorro e a
10 referida dose única compreende entre cerca de 15 mg e cerca de 100 mg de imidacloprid por kg de peso corporal do gato ou cachorro ao qual a referida composição deve ser administrada.

55. Kit, de acordo com a reivindicação 54, **caracterizado** pelo fato de que o referido animal é um
15 cachorro e a referida formulação adicionalmente compreende permetrina.

56. Kit, de acordo com a reivindicação 50, **caracterizado** pelo fato de que o referido ectoparasiticida é fipronil, o referido animal é um gato ou cachorro e a
20 referida dose única compreende entre cerca de 10 mg e cerca de 100 mg de fipronil por kg de peso corporal do gato ou cachorro ao qual a referida composição deve ser administrada.

57. Kit, de acordo com a reivindicação 56, **caracterizado** pelo fato de que o animal é um cachorro e a
25 formulação adicionalmente compreende metopreno.

58. Kit, de acordo com qualquer uma das reivindicações 49 a 57, **caracterizado** pelo fato de que a referida unidade de dosagem é eficaz em evitar ou tratar a infestação por ectoparasita no referido animal de sangue quente por um período maior do que cerca de 6 semanas.

59. Uso de uma composição compreendendo um ectoparasiticida na fabricação de um medicamento para a administração tópica para o tratamento ou prevenção de uma infestação por ectoparasita em um animal de sangue quente por um período maior do que 6 semanas, **caracterizado** pelo fato de que o referido ectoparasiticida está presente em uma dose que é cerca de 1,5 a 6 vezes a quantidade de a dose convencional para o referido ectoparasiticida.

60. Composição tópica, **caracterizada** pelo fato de que compreende um ectoparasiticida, em uma dose que é cerca de 1,5 a 6 vezes a quantidade de a dose convencional para o referido ectoparasiticida, para o tratamento ou prevenção de uma infestação por ectoparasita em um animal de sangue quente por um período maior do que 6 semanas.

RESUMO

"MÉTODO E KIT PARA EVITAR OU TRATAR UMA INFESTAÇÃO
POR ECTOPARASITA EM UM ANIMAL DE SANGUE QUENTE; COMPOSIÇÃO;
USO DE UMA COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO UM ECTOPARASITICIDA; E
5 COMPOSIÇÃO TÓPICA"

Trata-se de uma composição ectoparasiticida tópica
de alta dosagem e de longa ação, um kit e método para
proteger contra infestações por ectoparasita em um animal de
sangue quente por um período maior do que cerca de 6
10 semanas.