

126
178

Señor

SUPERINTENDENTE DELEGADO PARA LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-ELI LILLY AND COMPANY.-Expediente número
00-091.761.-

1. Me refiero al asunto de la referencia.
2. Por medio del presente, atentamente me permito manifestar que hubo un cambio de apoderado para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de la sociedad **ELI LILLY AND COMPANY**.
3. En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho reconocirme personería en este asunto, de conformidad con la sustitución de poder adjunta, otorgada a favor de la SUSCRITA.
4. Por lo tanto, ruego a usted notificarme de las providencias expedidas dentro de este expediente y notificadas al anterior apoderado, que actualmente se encuentran pendientes de cumplimiento o de respuesta.
5. Solicito a ese Despacho proceder de conformidad.

Atentamente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Código 231

179
127

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

Ref: P1.-ELI LILLY AND COMPANY.-Expediente No.
00-091.761.-

Yo, **JOSE ANTONIO LLOREDA**, mayor de edad y vecino de esta ciudad, abogado titulado e Inscrito, Identificado como aparece al ple de mi firma, actuando en mi carácter de Representante Legal en Bogotá para asuntos relacionados con la propiedad Industrial de **ELI LILLY AND COMPANY** sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Indiana, Estados Unidos de América, domiciliada en Indianapolis, Estado de Indiana, Estados Unidos de América, tal y como consta en este expediente, atentamente manifiesto a usted que **SUSTITUYO** el poder a mi conferido a la doctora **ALICIA LLOREDA RICAURTE**, abogada titulada e inscrita, identificada con la cédula de ciudadanía No. 39.690.713 de Usaquén y Tarjeta Profesional No. 53.215, para que continúe representando a la mencionada sociedad en el expediente de la referencia.

De conformidad con el artículo 66 del C.P.C., manifiesto bajo la gravedad de juramento que los demás apoderados citados en el documento otorgado a mi favor no desean ejercer el poder a ellos conferido.

El mencionado apoderado tendrá las mismas facultades a mi conferidas, en especial, renunciar, recibir, sustituir, desistirse, presentar recursos, conciliar, transigir, y en fin, para todo lo que se encamine a la correcta defensa de los intereses de la sociedad en cuyo nombre hablo.

Atentamente, **SEXTA DE BOGOTA**

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C.

Ante mi **PABLO MENDEZ BARAJA**

NOTARIO SEXTO(E) DEL CIRCULO DE

BOGOTA

Comparacionen:

JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. 10784

Código 231

quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.

17-159.681-1

7-7-10784

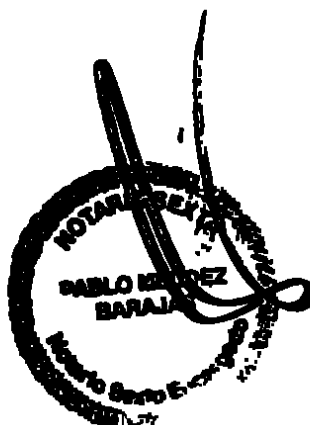
que aparece(n)

en la(s) suya(s) y

acuerdo.

La diligencia y se imprime

JOSE ANTONIO LLOREDA
C.C. No. 17.159.681 de Bogotá



DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 00- 91761

**EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION FUE PUBLICADO
EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 527, DE FECHA 30 DE ABRIL DE 2003, EL
TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY EXPIRA EL 29 DE JULIO DE 2003.**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____ NO X _____

131
129

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctora
Alicia Lloreda Ricaurte
Apoderada

Oficio N° 3956

REFERENCIA	Radicación	00 91761
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	023

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 91761, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

Documentos estudiados:

- . Descripción: folios 5-22
- . Ejemplos: folios 23-38
- . Capítulo reivindicatorio estudiado: folios 39-41
- . Se reivindica prioridad, presentada en Australia el 02.12.99, bajo el número PQ4416

Objeto de la invención

Según las reivindicaciones 1 a 9 de la presente solicitud, se refiere a un portador tópicamente no irritante seleccionado entre i) metil éter de propilén glicol y alcohol, grasa de lana y propilenglicol; ii) palmitato de octilo, estearato de octilo y dioctil succinato, miristato de isopropilo; y iii) palmitato de octilo, estearato de octilo y alcohol, grasa de lana y propilenglicol.

Clasificación internacional de patentes A 61 K 9/10

Claridad de la solicitud

El art. 30 de la decisión 486 contempla que *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*

Teniendo en cuenta lo anterior, la reivindicación 9 reivindica una composición por un animal, lo cual no es consecuente

Favor hacer las aclaraciones y correcciones del caso

Determinación del estado de la técnica:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de prioridad de la presente solicitud - 02.12.99-, relacionados con la materia de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
1	WO 9712521	"Composiciones antiparasitarias para el tratamiento y la protección de animales de compañía"	10.04.97
2	GB 2135886	"Formulaciones pesticidas de vertido"	12.09.84
3	EP 0045424	"Formulaciones de vertido con principio activo contra parásitos"	10.02.82
4	EP 0496316	"Formulaciones de vertido para la aplicación de antihelmínticos"	29.07.92
5	WO 9426113	"Formulaciones de vertido que contienen material polimérico, glicoles y glicéridos"	24.11.94

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*

En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de la NOVEDAD

El artículo 16 de la decisión 486 contempla que *"Una invención se considerará nueva cuando no esté comprendida en el estado de la técnica"*

La publicación WO 9712521 (páginas 7-8, 12, 14) revela composiciones de vertido que combinan un monometil éter de dipropilenglicol, etanol y flpronil.

La solicitud GB 2135886 (página. 1) se relaciona con composiciones de vertido pesticidas de baja irritación que contienen un triéster de glicerol y miristato de isopropilo

La solicitud EP 0045424 (páginas 2, 4, 5, 6, 8-9) publica composiciones de vertido contra parásitos que contienen ésteres de ácidos grasos, triglicéridos, propilenglicol y dipropilenglicol metil éter

La solicitud EP 0496316 (página 3) se relaciona con composiciones antihelmínticas de vertido que contienen miristato de isopropilo, alcoholes y glicoles

La publicación WO 9426113 (páginas 2, 3 y 5) revela composiciones tópicas de avermectinas que contienen un glicérdo y un glicol y alcohol

Comparando elemento por elemento, muchas de las composiciones de las relvindicaciones 1-9 son iguales a las de las anterioridades citadas y pueden afectar la novedad de la presente solicitud.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Relvindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	WO 9712521	1-9	Novedad
2	GB 2135886	1-9	Novedad
3	EP 0045424	1-9	Novedad
4	EP 0496316	1-9	Novedad
5	WO 9426113	1-9	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única Nº 10 de 2001

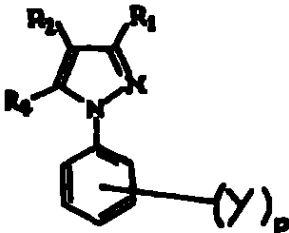
Álix Carmona Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

06 ABR. 2006

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

CONCEPTO TÉCNICO Número 0502	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202024
---------------------------------	-------------------------------------

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A01N 47/02, 43/56 // (A01N 47/02, 25:02) (A01N 43/56, 25:02)	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/12521 (43) Date de publication internationale: 10 avril 1997 (10.04.97)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/01521 (22) Date de dépôt internationale: 27 septembre 1996 (27.09.96) (30) Données relatives à la priorité: 95/11685 29 septembre 1995 (29.09.95) FR 96/11278 11 septembre 1996 (11.09.96) FR (71) Dépositant (pour tous les États désignés sauf US): RHONE MERIEUX (FR/FR); 17, rue Bourgois, F-69002 Lyon (FR). (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Dépositant (US seulement): ETCHEGARAY, Jean-Pierre (FR/FR); 124, rue Régulonne, F-31100 Toulouse (FR). (74) Mandataire: COLOMBET, Alain; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne-d'Orves, F-75441 Paris Cédex 09 (FR).		(81) États désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GR, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet européen (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée Avec rapport de recherche international.
(54) Title: ANTIPARASITIC COMPOSITION FOR TREATING AND PROTECTING PETS		
(54) Titre: COMPOSITION ANTIPARASITAIRE POUR LE TRAITEMENT ET LA PROTECTION DES ANIMAUX DE COMPAGNIE		
(57) Abstract		
A composition particularly useful for treating and protecting pets infested or likely to be infested with parasites, including a ready-to-use solution of (a) an active insecticidal material of formula (I), (b) a crystallization inhibitor, (c) an organic solvent with a dielectric constant of 10-35, preferably 20-30, and (d) an organic cosolvent with a boiling point lower than 100 °C and preferably lower than 80 °C, and a dielectric constant of 10-40, preferably 20-30.		 (I)
(57) Abrégé		
Composition utile notamment pour le traitement et la protection des animaux domestiques infestés ou susceptibles d'être infestés par des parasites, comprenant sous la forme d'une solution prête à l'emploi: a) une matière active insecticide de formule (I), b) un inhibiteur de cristallisation, c) un solvant organique ayant une constante diélectrique comprise entre 10 et 35, de préférence entre 20 et 30, d) un cosolvant organique ayant un point d'ébullition inférieur à 100 °C, de préférence inférieur à 80 °C, et une constante diélectrique comprise entre 10 et 40, de préférence entre 20 et 30.		

Cl, R₁₁ est Cl, R₁₃ est CF₃, et X est -C-Cl.

Les radicaux alkyle de la définition des composés de formules (I) et (II) comprennent généralement de 1 à 6 atomes de carbone. Le cycle formé par le radical alkylène divalent représentant R₅ et R₆ ainsi que l'atome d'azote auxquels R₅ et R₆ sont rattachés, est généralement un cycle à 5, 6 ou 7 chaînons.

De préférence encore, R₁ est CN, R₃ est haloalkyl, R₄ est NH₂, R₁₁ et R₁₂ sont indépendamment l'un de l'autre un atome d'halogène, R₁₃ est un haloalkyl. De préférence aussi, X est C-R₁₂.

Un composé (A) de formule (I) tout particulièrement préféré dans l'invention est le

1-[2,6-Cl₂ 4-CF₃ phényl] 3-CN 4-[SO-CF₃] 5-NH₂ pyrazole, dont la dénomination commune est fipronil.

La préparation des composés de formule (I) peut être faite selon l'un ou l'autre des procédés décrits dans les demandes de brevet WO-A-87/3781, 93/6089, 94/21606 ou européenne EP-A-295 117, ou tout autre procédé relevant de la compétence de l'homme du métier spécialiste de synthèse chimique. Pour la réalisation chimique des produits de l'invention, l'homme de l'art est considéré comme ayant à sa disposition, entre autres, tout le contenu des "Chemical Abstracts" et des documents qui y sont cités.

Quoique ceci ne soit pas préféré, la composition peut éventuellement comprendre de l'eau, notamment à raison de 0 à 30 % (volume par volume V/V), en particulier de 0 à 5 %.

La composition peut aussi comprendre un agent antioxydant destiné à inhiber l'oxydation à l'air, cet agent étant notamment présent à raison de 0,005 à 1 % (P/V), de préférence de 0,01 à 0,05 %.

Les compositions selon l'invention destinées à des animaux de compagnie notamment chiens et chats, sont généralement appliquées par dépôt cutané (en anglais "spot

136
139

on" ou "pour on") ; il s'agit généralement d'une application localisée sur une zone de surface inférieure à 10 cm², notamment comprise entre 5 et 10 cm², en particulier en deux points et de préférence localisée entre les épaules de l'animal. Après dépôt, la composition diffuse, notamment sur tout le corps de l'animal, puis sèche, sans cristalliser ni modifier l'aspect (notamment absence de tout dépôt blanchâtre ou d'aspect poussiéreux) ni le toucher du pelage.

Les compositions selon l'invention sont particulièrement avantageuses par leur efficacité, leur rapidité d'action, ainsi que par l'aspect agréable du poil des animaux après application et séchage.

Comme solvant organique c) utilisable dans l'invention on peut citer en particulier :

l'acétone, l'acétonitrile, l'alcool benzylique, le butyldiglycol, le diméthylacétamide, le diméthylformamide, l'éther n-butylique du dipropylèneglycol, l'éthanol, l'isopropanol, le méthanol, l'éthylèneglycol monoéthyléther, l'éthylèneglycol monométhyléther, le monométhylacétamide, le monométhyléther de dipropylène glycol, les polyoxyéthylèneglycols liquides, le propylèneglycol, la 2-pyrrolidone, notamment la N-méthyl pyrrolidone, le monoéthyléther de diéthylèneglycol, l'éthylèneglycol, le diéthylphtalate, ou un mélange d'au moins deux d'entre eux.

Les solvants c) préférés sont les éthers de glycol, notamment le monoéthyléther de diéthylène glycol et le monométhyléther de dipropylèneglycol.

Comme inhibiteur de cristallisation b) utilisable dans l'invention, on peut citer en particulier :

- la polyvinylpyrrolidone, les alcools polyvinyliques, les copolymères d'acétate de vinyle et de vinylpyrrolidone, les polyéthylèneglycols, l'alcool benzylique, le mannitol, le glycérol, le sorbitol, les esters de sorbitane polyoxyéthylénés ; la lécithine, la carboxyméthylcellulose sodique ; les dérivés acryliques tels que méthacrylates et autres,

Exemple n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Principe actif (g)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Ethanol cm ³ (g)	10	7,5	15	10	10	10	10	7,5	15	10	10	10
Polyvinylpyrrolidone (g)	5	5	5	5	5	7,5	5	5	5	5	5	7,5
Polysorbate 80 (g)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Butylhydroxyanisole (g)	0,02	0,02	0,02	0	0,02	0	0,02	0,02	0,02	0	0,02	0
Butylhydroxytoluène (g)	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0
Monoéthyléther de diéthylèneglycol (cm ³)	q.s.p.		100 cm ³						0			
Monométhyléther de dipropylèneglycol (cm ³)			0						q.s.p.		100 cm ³	

IF

et compter les puces éventuellement encore présentes. Sur une période de 13 semaines, on a constaté un pourcentage de réduction de la population de puces se maintenant au-dessus de 95 % par rapport à un groupe témoin n'ayant pas reçu le traitement selon l'invention.

Exemples 12 à 24 :

Pour les exemples 12 à 24, il suffit de remplacer, dans le tableau précédent, les exemples 1 à 12 par 12 à 24 respectivement, avec 12,5 g de principe actif. Les quantités des autres constituants ne changent pas, mise à part la quantité de solvant nécessaire pour le q.s.p. à 100 cm³.

Par simple agitation, on procède au mélange des ingrédients suivants :

12,5 g du composé de l'exemple 1

totalité de l'éthanol

60 cm³ de monoéthyléther de diéthylèneglycol ou de monométhyléther de dipropylèneglycol

totalité de la polyvinylpyrrolidone.

totalité du Polysorbate 80

totalité du butylhydroxyanisole (si présent)

totalité du butylhydroxytoluène (si présent).

On complète à 100 cm³ avec du monoéthyléther de diéthylèneglycol ou de monométhyléther de dipropylèneglycol.

Utilisé dans les conditions décrites à l'exemple 1, ces mélanges conduisent à des résultats comparables. On constate une réduction de la population de puces supérieure à 95 % en moins de 24 h par rapport au groupe témoin.

137

(12)

UK Patent Application

(18)

GB

(11)

2 135 886 A

(43) Application published 12 Sep 1994

(21) Application No 8404472 (22) Date of filing 21 Feb 1984 (30) Priority data (31) 8304827 (32) 22 Feb 1983 (33) GB	(51) INT CL.⁸ A01N 25/00 (52) Domestic classification A01N 25/00 CD U10 A01N (56) Documents cited None (58) Field of search A01N
(71) Applicant The Wellcome Foundation Limited (United Kingdom), 183-185 Euston Road, London NW1 2BP (72) Inventor David William Thomas Flarey (74) Agent and/or Address for service Dr. A. J. Rollins, Langley Court, Beckenham, Kent	

(54) Pesticidal pour-on formulations

(57) Formulations comprise one or more ectoparasiticide in a glycol or glycerol ester of a C₈₋₁₀ fatty acid carrier. Fractionated coconut oil is the preferred carrier.

GB 2 135 886 A

Formulae in the printed specification were reproduced from drawings submitted after the date of filing, in accordance with Rule 44(1)(b) of the Patents Act 1977.

SPECIFICATION

Pesticidal pour-on oil formulations

5 The present invention relates to liquid formulations for localised topical application which contain substances having ectoparasiticide activity and to methods of controlling parasites of animals by administration of such formulations. 5

Formulations for localised topical application, such as pour-on or spot-on formulations, are now well known in the art and are described, for example, in Australian Patent Application 73840/81 and UK Patent Application 8134831 (Publication No. 2088212). These formulations are applied topically to a limited area of the animal's body surface and the ectoparasiticide is believed to migrate over the body surface to control ectoparasites distant from the points of application. 10

Unfortunately, it has been discovered that a number of solvent systems described in the art provide formulations for localised topical application which cause irritation or toxicity to the animal on administration. This is particularly the case with substances which are insoluble in a range of solvents, thereby restricting the choice of solvent that can be used to provide a pour-on formulation where the active substance is in solution. 15

It has now been found that a particular group of neutral oils has the combined properties of low irritation and appropriate solvency and is particularly suitable for use in formulations for localised topical application. These neutral oils have the additional advantages of having low melting points and of not enhancing the transdermal penetration of the substance having ectoparasite activity. 20

Accordingly, the present invention provides a formulation comprising one or more ectoparasiticides in a glycol or glycerol ester of a C_{8-18} fatty acid carrier.

Suitably the ectoparasiticide is in a glycol diester or a glycerol triester of a C_{8-18} fatty acid and preferably in a glycerol triester. 25

Suitably the carrier is fractionated coconut oil, also referred to as caprylic/capric triglyceride.

The formulations of the present invention are preferably solutions. The present formulations may contain up to 25% w/v of additives conveniently used in pour-on formulations, for example spreading agents, adhesion promoters, surface active agents, stabilisers and colouring agents. Suitably the formulations of the present invention contain up to 10% w/v of such additives and preferably below 8% w/v of such additives. 30

In one preferred embodiment the formulations of the present invention will include less than 1% w/v of additives. Preferably the formulations will contain no additives, or colouring agents are the only additives included and these will be present at a level of 0.5% or less.

Suitable spreading agents are liquids which distribute themselves particularly readily on the skin.

Dowanol DPM (dipropylene glycol mono methyl ether) is a particularly suitable spreading agent for inclusion within the formulations of the present invention. Isopropyl myristate is another commonly used spreading agent. Australian Patent Application 73840/81 describes the properties of spreading agents (referred to as spreading oils) and lists various classes of these substances. 35

Adhesion promoters include carboxymethylcelluloses, methylcelluloses and other cellulose derivatives and starch derivatives, polyacrylates, alginates, gelatin, gum arabic, polyvinylpyrrolidone, polyvinyl alcohol, copolymers of methyl vinyl ether and maleic anhydride, polyethylene glycols, paraffins, oils, waxes and hydrogenated castor oil, colloidal silicic acid or mixtures of the substances mentioned. 40

The formulations of the present invention do not normally contain surface active agents; however these may be included if desired.

Surface-active agents (comprising emulsifiers and wetting agents) include: 45

1. anionic surface-active agents, such as Na lauryl sulphate, fatty alcohol ether-sulphates and monoethanolamine salts of mono-/di-alkylpolyglycol ether orthophosphoric acid esters,

2. cationic surface-active agents, such as cetyltrimethylammonium chloride,

3. ampholytic surface-active agents, such as di-Na-N-lauryl-aminodipropionate or lecithin, and

4. non-ionic surface-active agents, for example, polyoxyethylated castor oil, polyoxyethylated sorbitane monooleate, sorbitan monoesterate, ethyl alcohol, glycerol monoesterate, polyoxyethylene stearate and alkylphenol polyglycol ethers. 50

Stabilisers for preventing the chemical degradation which occurs in the case of some active compounds include, for example, antioxidants, such as tocopherols, butylhydroxyanisole and butylhydroxytoluene and scavengers such as epichlorohydrin. Colouring agents include conventional dyes which are soluble in the carrier of the present invention, such as Sudan Red or Oil Golden Yellow. 55

The ectoparasiticide incorporated within a formulation of the present invention may be active against one or more ectoparasite species including insects and acarines, including lice, ticks, keds, mites, fleas, flies and tschmites.

Water insoluble ectoparasiticide agents are particularly suitable for inclusion in the present invention and include pyrethrins, pyrethroids, water-insoluble organo-phosphorus compounds, formamidines, avermectins (or milbemycins) and mixtures thereof. Suitable milbemycins are disclosed in Australian published patent applications numbers 42308/78 and 42388/78. Where there are isomers of ectoparasiticides, both the ectoparasitically active isomers themselves and mixtures thereof with non-ectoparasitically active isomers are suitable for inclusion within the formulations of the present invention. 60 65

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

① Anmeldenummer: 51105573.9

⑥ Int. Cl.³: A 01 N 25/02
A 01 N 53/00, A 61 K 9/08

② Anmeldetag: 29.07.91

③ Priorität: 02.05.90 DE 3829438

④ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
18.09.92 Patentschrift 62/6

⑤ Benannte Vertragsstaaten:
AT DE CH DE FR GB IT LI NL

⑦ Anmelder: BAYER AG
Zentralbereich Patente, Marken und Lizenzen
D-5000 Leverkusen 1, Bayerwerk(DE)

⑧ Erfinder: Staudel, Wilhelm, Dr.
in den Strichen 65
D-5000 Wuppertal 1(DE)

⑨ Erfinder: Voegel, Herbert, Dr.
Märkte-Substrates 41
D-5000 Leverkusen 3(DE)

⑩ Gegen Zeichen wirksame Pour-on-Formulierungen.

⑪ Die Erfindung betrifft neue flüssige Aufguss (=Pour-on)-
Formulierungen von Wirkstoffen mit Wirkung auf Zeichen, die
eine bessere Wirksamkeit aufweisen als bisher bekannte
Pour-on-Formulierungen für diesen Anwendungszweck.

Die Pour-on-Formulierungen enthalten

0,1 bis 30 Gewichtsanteile eines oder mehrerer wirksamen Stoffes,

10 bis 70 Gewichtsanteile eines oder mehrerer spreitender
Öle

20 bis 95 Gewichtsanteile eines oder mehrerer hautverträglich-
licher Lösungsmittel und

0 bis 20 Gewichtsanteile weiterer Hilfsstoffe.

EP 0 045 424 A1

flüssige Präparation dar, die für die sogenannte "Pour-on-Applikation" geeignet ist und auf die Haut aufgegossen wird (Aufguß-Behandlung).

Beispielsweise werden systemische Phosphorsäureester wie Ruelene, Trichlorphon, Fenthion und andere, die eine stark ausgeprägte insektizide Wirkung besitzen, in Form von Pour-on-Formulierungen zur Bekämpfung von Dasselarven angewendet.

Bisher konnte jedoch eine Zeckenbekämpfung nach dieser Methode nicht mit dem notwendigen Erfolg durchgeführt werden. Solche Pour-on-Formulierungen zeigten zwar eine gewisse, aber bei weitem nicht ausreichende Wirkung. Insbesondere ist es jedoch in Afrika nötig, eine praktisch 100%ige Wirkung auf Zecken zu erreichen, da sonst die von Zecken übertragenen Protozoosen (z.B. Ostküstenfieber) doch noch auftreten können. Die Zeckenbekämpfung wird daher dort nach wie vor auf herkömmliche Weise durch Tauch (= Dip)-Bäder oder durch Besprühen (Spray) mit wässrigen Wirkstoff-Emulsionen bzw. Suspensionen durchgeführt.

Es wurde nun gefunden, daß Pour-on-Formulierungen bestimmter gegen Zecken wirksamer Stoffe, welche 0,1 bis 20 Gewichtsteile eines auf Zecken wirksamen Wirkstoffes, 10 - 80 Gewichtsteile eines oder mehrerer spreitender Öle, 20 - 95 Gewichtsteile eines oder mehrerer hautverträglicher Lösungsmittel und 0 bis 20 Gewichtsteile weiterer Hilfsstoffe enthalten, eine sehr gute Verteilung des gegen Zecken wirksamen Stoffes auf der Tierhaut bewirken.

La A 20 453

Dabei ist es überraschend, daß solch geringe Volumen einer solchen Formulierung sich über eine so große Oberfläche verteilen können, wie sie etwa ein Rind besitzt. Dies wird aus den unten aufgeführten Beispielen ersichtlich.

Als für die Herstellung der erfindungsgemäßen Four-on-Formulierungen einsetzbare Wirkstoffe kommen vor allem in Betracht: Synthetische Pyrethroide, Amidine oder Thioharnstoffe.

Unter spreitenden Ölen werden solche öligen Flüssigkeiten verstanden, die sich auf der Haut besonders gut verteilen. Sie sind als solche in der Kosmetik bekannt. Nach einem Vorschlag von R. Keymer, Pharm. Ind. 32, 577 (1970) können sie z.B. durch ihre Oberflächenspannung gegen Luft charakterisiert werden, die danach weniger als 30 dyn/cm betragen sollte. Diese Spreitung kann auch nach dem sogenannten Abklatschtest auf der menschlichen Haut experimentell bestimmt werden (z.B. bei R. Keymer, Pharm. Ind. 32, 577 (1970), oder F. Neuwald, K.E. Fetting und A. Szakall, Fette-Seifen-Anstrichmittel 64, 465 (1962).

Als spreitende Öle kommen praktisch alle Substanzen in Betracht, welche die oben angegebenen Eigenschaften aufweisen. Insbesondere sind die folgenden Verbindungsklassen bzw. Verbindungen geeignet:

Silikonöle verschiedener Viskosität:

Is A 20 453

BAO ORIGINAL

Fettsäureester, wie Ethylstearat, Di-n-butyl-adipat, Laurinsäurehexalester, Dipropylen-glykolpelargonat, Ester einer verzweigten Fettsäure mittlerer Kettenlänge mit gesättigten Fettalkoholen C_{16} - C_{18} , Isopropyl-myristat, Isopropylpalmitat, Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C_{12} - C_{18} , Isopropylstearat, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Ethyloleat, Milchsäureethylester, wachsartige Fettsäureester wie künstliche Entenbürzeldrüsenfett, Dibutyl-phthalat, Adipinsäurediisopropylester, letzterem verwandte Estergemische u.a.

Triglyceride, wie Capryl/Caprinsäuretriglycerid, Triglyceridgemische mit Pflanzenfettsäuren der Kettenlänge C_8 - C_{12} oder anderen speziell ausgewählten natürlichen Fettsäuren, Partialglyceridgemische gesättigter oder ungesättigter eventuell auch hydroxylgruppenhaltige Fettsäuren, Monodiglyceride der C_8 / C_{10} -Fettsäuren und andere.

Fettalkohole, wie Isotridecylalkohol, 2-Octyldodecanol, Cetylstearylalkohol, Oleylalkohol.

Fettsäuren, wie z.B. Ölsäure.

Besonders gut geeignete spreitende Öle sind die folgenden: Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C_{12} - C_{18} , wachsartige Fettsäureester wie künstliches Entenbürzeldrüsenfett und Silikonöle.

Als für die Herstellung der erfindungsgemäßen Pour-on-Formulierungen geeignete Lösungsmittel kommen im Prinzip alle organischen und anorganischen Lösungsmittel in Frage, die den tickizid wirksamen Stoff in ausreichender Konzentration aufnehmen und das Gewebe nicht schädigen.

Als gut geeignete Lösungsmittel kommen für die Herstellung der erfindungsgemäßen Pour-on-Formulierungen in Betracht:

Alkanole, wie Ethylalkohol, Isopropylalkohole, n-Butylalkohol, Amylalkohol, Octanol.

Glykole, wie Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Ethylglykol, Dipropylenglykolmonomethylether.

Aromatische Alkohole wie Benzylalkohol.

Carbonsäureester, wie z.B. Ethylacetat, Benzylbenzoat, Butylacetat, Propylencarbonat, Milchsäureethylester.

Aliphatische Kohlenwasserstoffe,

Öle, die nicht unter die Definition der spreitenden Öle fallen, wie z.B. Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskernöl, Olivenöl, Ricinusöl, Sesamöl.

Wasser.

Ketone, wie z.B. Aceton und Methylethylketon.

Weiterhin sind u.a. Verbindungen wie Dimethylsulfoxid, Dimethylacetamid, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Dioxan, 2-Dimethyl-4-oxymethyl-1,3-dioxolan gut als Lösungsmittel geeignet.

Besonders geeignet sind niedere Alkohole mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen im Molekül, sowie niedere Ketone wie Methylethylketon und Ether des Ethylenglykols.

- c) Stabilisatoren zur Verhinderung des bei einigen Wirkstoffen eintretenden chemischen Abbaus, wie z.B. Antioxydantien, beispielsweise Tocopherole, Butylhydroxyanisol.

Die erfindungsgemäßen Pour-on-Formulierungen besitzen folgende Zusammensetzung:

- a) 0,1 bis 30 Gewichtsprozent, vorzugsweise 0,5 bis 20 Gewichtsprozent.
- b) Spreitendes Öl: 0,5 bis 80 Gewichtsprozent, vorzugsweise 20 - 70 Gewichtsprozent.
- c) Lösungsmittel: 20 bis 95 Gewichtsprozent, vorzugsweise 60 bis 90 Gewichtsprozent.
- d) Weitere Hilfsstoffe: 0 bis 20 Gewichtsprozent, vorzugsweise 0 bis 10 Gewichtsprozent.

Bevorzugte erfindungsgemäße Pour-on-Vormulierungen sind wie folgt zusammengesetzt:

Wirkstoff 0,5 - 20 Gewichtsprozent, vorzugsweise 1 bis 10 Gewichtsprozent.

Spreitendes Öl aus der Reihe Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Capryl/Caprinsäuretriglycerid, gesättigte Triglyceride natürlicher Fettsäuren, Fettsäureester, die künstlichem Entenbürzeldrüsenfett entsprechen oder Silikonöle: 0,5 bis 80 Gewichtsprozent, vorzugsweise 20 bis 60 Gewichtsprozent.

Le A 20 453

Lösungsmittel aus der Reihe Isopropanol, Amylalkohol, Methylethylketon, Glykolether, Butylacetat, Milchsäure-ethylester: 10 bis 95 Gewichtsprozent, vorzugsweise 20 bis 70 Gewichtsprozent.

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch Aufguß-Zubereitungen in Dosierungseinheiten. Dies bedeutet, daß die Zubereitungen in Form einzelner Teile vorliegen, deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entsprechen. Die Dosierungseinheiten können z.B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder 1/2, 1/3 oder 1/4 einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben oder einem Drittel oder einem Viertel einer Dosis entspricht.

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Lösungen, Suspensionen, Emulsionen und Sprays genannt.

Die erfindungsgemäßen Pour-on-Formulierungen werden hergestellt, indem man den auf Zecken wirksamen Stoff in einem geeigneten hautverträglichen Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch löst, emulgiert bzw. suspendiert, spreitende Öle hinzufügt und gegebenenfalls die weiteren Hilfsstoffe zusetzt.

Die obige Reihenfolge der Verfahrensschritte ist nicht kritisch, sie kann geändert oder die Bestandteile der erfindungsgemäßen Pour-on-Formulierungen können auch gegebenenfalls gleichzeitig unter ständigem Rühren

146

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑮ Anmeldenummer: 92100618.1

⑰ Int. Cl. A61K 9/00

⑱ Anmeldetag: 18.01.92

⑲ Priorität: 18.01.91 DE 4101840 ⑳ Veröffentlichungstag der Anmeldung: 29.07.92 Patentblatt 92/31 ㉑ Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL PT SE	㉒ Anmelder: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT Postfach 80 03 20 W-6230 Frankfurt am Main 80(DE) ㉓ Erfinder: Böhling, Hans, Dr. Gelerfeld 28 W-6232 Bad Soden am Taunus(DE) Erfinder: Düwel, Dieter, Dr. Frankfurter Strasse 38 W-6238 Hofheim am Taunus(DE) Erfinder: Schmid, Karlheinz, Dr. Zaunböhlweg 17 a W-6238 Hofheim am Taunus(DE)
---	---

㉔ Pour-on Formulierung zur Applikation von Anthelminthika.

㉕ Feinteilige Dispersionen anthelmintisch wirksamer Benzimidazol- oder Benzthiazol-Derivate oder Pro-Benzimidazole in Wasser, in denen penetrationsfördernde Öle emulgiert sind, bzw. feinteilige Dispersionen der genannten Wirkstoffe in penetrationsfördernden Ölen als Pour-on Formulierung, Verfahren zu deren Herstellung sowie Verfahren zur Kontrolle von Helminthen bei Tieren.

Die neuen Formulierungen sind gut wirksam gegen im Verdauungstrakt und in Geweben parasitierende Nematoden und deren Stadien.

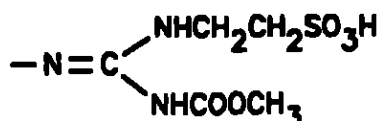
EP 0 496 316 A1

worin

$R^5 = -N=C(NHCOOCH_3)_2$, $R^6 = -NHCOCH_2OCH_3$, R^7 Phenylmercapto und

$R^8 = H$ bedeuten (Febantel); oder

R^8



$R^5 = NO_2$, $R^7 = H$ und $R^8 = n$ -Propylmercapto bedeuten

(Netoblimin); oder

R^5 und R^6 jeweils $-NHCSNH-COOC_2H_5$, R^7 und R^8 jeweils H bedeuten (Thiophenat).

Bei diesen Wirkstoffen handelt es sich um schwer lösliche Substanzen, so daß es bisher nicht gelang, pour-on Formulierungen in geeigneten Lösungsmitteln herzustellen. Daher mußte bisher eine Behandlung Helminthen-infizierter Tiere (z.B. Rinder oder Schafe) im sogenannten Drench-Verfahren oder mit Hilfe eines Bolus oral durchgeführt werden.

Bei der Behandlung größerer Herden wäre die Anwendung des pour-on Verfahrens erheblich wirtschaftlicher, da es u.a. wesentlich weniger zeit- und arbeitsaufwendig ist. Die Tiere müssen nicht fixiert werden, die Gefährdung des Behandelnden durch Abwehrbewegung der Tiere ist geringer, außerdem ist der Stress, insbesondere für nicht handzähme Tiere, reduziert.

Es wurde überraschend gefunden, daß feinteilige Dispersionen (Suspensionen) der genannten anthelmintisch wirksamen Benzimidazole, Benzthiazole und Pro-Benzimidazole bei Verwendung geeigneter penetrationfördernder Öle bei Applikation im pour-on Verfahren auf transdermale Weg in den Organismus gelangen können, wo sie gute Wirkung gegen im Verdauungstrakt und in Geweben parasitierende Nematoden und deren Stadien entfalten. Hierzu ist bei geeigneter Dosierung lediglich das Aufbringen eines Streifens der Formulierung auf dem Rücken der Tiere erforderlich.

Die Erfindung betrifft daher anthelmintisch wirksame Zubereitungen, die als Wirkstoff mindestens ein anthelmintisch wirksames Benzimidazol, Benzthiazol oder Pro-Benzimidazol in feinteiliger Dispersion in einem penetrationfördernden Mittel enthalten. Es können auch Gemische der genannten Wirkstoffe eingesetzt werden.

Die Wirkstoff-Teilchen in diesen Dispersionen sollen eine Korngröße von 0,05 bis ca. 30 μm , bevorzugt von 0,5 bis 10 μm aufweisen.

Als penetrationfördernde Öle können Triglyceride gesättigter Pflanzenfettäuren, z.B. Miglyol 812®, Triglycerindilcoesterat oder Ester langkettiger Säuren, wie z.B. Oleyl-Oleat, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, 2-Ethylhexylpalmitat, Isooctylstearat, Isopropylstearat, Laurinsäurehexylester oder Di-n-butyladipat eingesetzt werden; ferner langkettige Alkohole, wie z.B. Hexylalkohol, Octylalkohol, Decylalkohol, Oleylalkohol, 2-Octyldodecanol, 2-Hexyldodecanol oder 2-Octyldodecanol. Alle penetrationfördernden Mittel können allein oder untereinander gemischt eingesetzt werden. Eine besonders gute penetrationfördernde Wirkung haben langkettige Alkohole und unter diesen insbesondere die 2-alkylsubstituierten Alkohole. Die Öle werden in Gewichtsanteilen von 5 - 95 % eingesetzt, bevorzugt von 30 bis 90 Gew.-%. Die feinteiligen Wirkstoffe können auch in Wasser, in welchem penetrationfördernde Öle emulgiert sind, dispergiert sein, wobei der Wassergehalt dieser Dispersionen bis zu 60 Gew.-%, vorzugsweise bis zu 30 Gew.-% betragen kann.

Als Emulgatoren und Netzmittel können verwandt werden: Alkylarylpolyglykoletheralkohole, z.B. Triton-Typen, Sepogenet-T-, Arkopal-Typen; Fettalkoholpolyglykolether wie z.B. Emulsogen M, A und M812, Genapol X-080; Alkyl-diglykolethersulfat-Na-Salze wie z.B. Genapol LRO; Na-Laurylsulfat, z.B. Texapon K12; ethoxylierte Rizinusöl-Typen wie z.B. Emulsogen EL; C_8 bis C_{20} -Alkohol-Propylenoxid-block-alkyle wie z.B. Hoe S 3510 und HOE S 2438, Xylenoloxethylyl mit 4-5 EO, Triätylphenol-Polyglykolether und Triätylphenol-Polyglykolether-phosphate wie z.B. Hoe S 3474 und Hoe S 3776, Alkylarylsulfonsäure Calcium- und Natrium-Salze wie z.B. Phenylsulfonat-Ca(70), Sorbitan-Fettsäureester, z.B. Span 80 und 80, Polyoxyethylen-Sorbitan-Fettsäureester, z.B. Tween 80 und 80 und Polyoxyethylenesterate, z.B. Myrj 45, 48 und 51.

Als Dispergatoren können u.a. eingesetzt werden: Ugnisulfonate wie z.B. Vanisperse CB und polymerisierte Arylalkylsulfonsäuren wie z.B. Dervan No. 3, Magnesium- und Aluminiumesterate, insbesondere Aluminium-monostearat. Die Hilfsmittel werden in Gewichtsanteilen von 0,5 bis 30 % eingesetzt, bevorzugt von 1 bis 10 %.

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification: A01N 43/98, A61K 9/09	A2	(11) International Publication Number: WO 94/26113 (43) International Publication Date: 24 November 1994 (24.11.94)
(21) International Application Number: PCT/US94/04664 (22) International Filing Date: 28 April 1994 (28.04.94) (30) Priority Data: 039,787 10 May 1993 (10.05.93) US 039,699 10 May 1993 (10.05.93) US (60) Parent Applications or Grants (63) Related by Continuation US 039,787 (CON) Filed on 10 May 1993 (10.05.93) US 039,699 (CON) Filed on 10 May 1993 (10.05.93) (71) Applicant (for all designated States except US): MERCK & CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 (US). (72) Inventor; and (73) Inventor/Applicant (for US only): CHOI, Hoo-Kyun [KR/US]; 1280 McDevitt Drive, Blue Bell, PA 19422 (US). WILLIAMS, James, B. [US/US]; 2259 Warner Road, Lansdale, PA 19446 (US).	(74) Common Representative: MERCK & CO., INC.; Patent Dept., 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065 (US). (51) Designated States: AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, KZ, LK, LV, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SI, SK, TT, UA, US, UZ. European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published Without international search report and to be republished upon receipt of that report.	
(54) Title: FOUR-ON FORMULATIONS CONTAINING POLYMERIC MATERIAL, GLYCOLS AND GLYCIDES (57) Abstract There is disclosed a topical formulation containing glycols, glycerides, or their derivatives, an avermectin compound (active ingredient) and optionally a polymeric material which has been discovered to provide superior efficacy against ectoparasites and octoparasites when compared to conventional formulations and to maintain the concentration of the active compound in the milk of dairy animals below a safe concentration for human consumption. The formulation contains the avermectin active ingredient and at least 50 % of the glycol or glyceride or polymeric material.		

149
+F7

- 2 -

especially Chorioptes, fleas and ticks, and endoparasites, especially heartworms and nematodes, of animals such as cattle, swine, etc for an extended period up to a full four weeks, particularly household pets such as cats and dogs.. The instant formulations also unexpectedly provides a zero milk withdrawal time for topically applied antiparasitic agents with regard to dairy animals. The formulations are prepared using solvents such as water, alcohols such as ethanol, methanol, isopropanol and the like, propylene glycol esters, glycerides, or their derivatives as the carrier.

The formulations can contain in addition to the active avermectin ingredient and solvent, a polymer such as polyvinylpyrrolidone. The drug is bound to the skin with the aid of the polymer which remains on the skin surface after the solvents have evaporated following application. Thus it is an object of this invention to describe such ectoparasitic and endoparasitic efficacy. Another object is to describe the avermectin compounds which may be employed in the formulation. A still further object is to describe how the concentration of the active compound in the milk of dairy animals is maintained below a concentration level that provides for a zero withdrawal period for human consumption. A still further object is to describe how extended efficacy against ticks, fleas and heartworms is obtained. Additional objects will become apparent after a reading of the following description.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

This invention consists of a topical formulation of a glyceride, glycol, or a derivative thereof and an avermectin compound which has been found to effectively eliminate both ectoparasites and endoparasites. The formulation can optionally contain in addition to the glyceride, glycol or derivative thereof and avermectin, an antioxidant such as BHA, BHT and the like, additives such as Crodamol CAP, glycerol formal, Tween 80 and the like, a solvent mixture of water and/or solvents with relative high vapor pressure such as ethanol,

150. ~~172~~

- 3 -

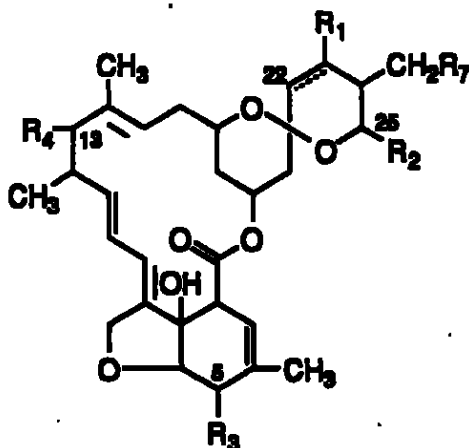
methanol, isopropanol and the like, and a polymeric material such as polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl alcohol and the like.

The avermectin compounds used in the instant formulations have the following general structure:

5

10

15



20

where the broken line indicates a single or a double bond at the 22,23-positions;

R₁ is hydrogen or hydroxy provided that R₁ is present only when the broken line indicates a single bond;

R₂ is alkyl of from 1 to 6 carbon atoms or alkenyl of from 3 to 6 carbon atoms or cycloalkyl of from 3 to 8 carbon atoms;

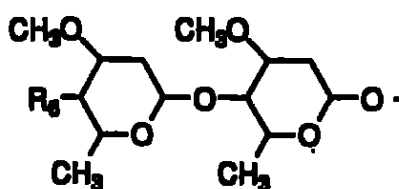
25

R₃ is hydroxy, methoxy or = NOR₅ where R₅ is hydrogen or lower alkyl;

R₇ is hydrogen, hydroxy, or lower alkyl; and

R₄ is hydrogen, hydroxy, poly C(1-6) alkoxy or

30



151
15

- 5 -

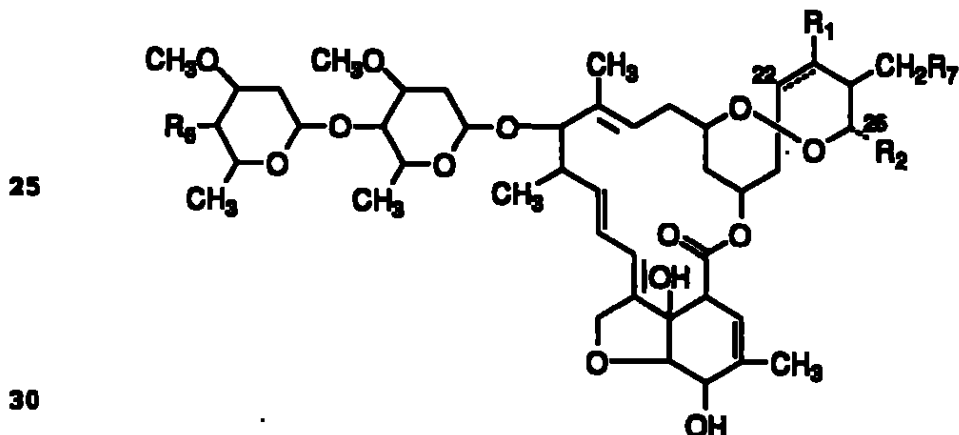
withdrawal time for topically applied endectocides [milk concentration of 4"-acetylamino-4"-deoxyavermectin B1 (L-653,648) for zero milk withdrawal is 48 ng/ml] .

The carriers are oleyl alcohol, propylene glycol and its esters such as propylene dicaprylate/dicaprate, propylene glycol laurate, and the like, glycol ethers such as diethylene glycol monoethyl ether, diethylene glycol monobutyl ether, diethylene glycol diethyl ether and the like, and glycerides such as PEG-6 caprylic/capric triglyceride, caprylic/capric diglyceryl succinate, polyglycolized glycerides, and the like, preferably propylene caprylate/caprate or caprylate caprate glyceride, and is available under such brand names as Miglyol 810, 812, 818, 829 and 840, Softigen and Labrasol®. The (/) in propylene dicaprylate/dicaprate and PEG-6 caprylic/capric triglycerides indicates a mixture of the two components in a ratio of 65-80/15-30.

The above carriers impart to the formulation good penetration and spreadability of the active compound even at cold temperatures.

The preferred avermectin compounds of E1 have the following structural formula:

20



wherein the broken line represents a single bond; R₁ is hydrogen; R₂ is isopropyl or sec-butyl; R₆ is hydroxy, amino, mono- or di-C₁ to C₆