

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

46
44

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00091761 00002291 Folios: 66
Fecha (RAD): 2001-01-26 15:49:59
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLETAN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: P1.-ELI LILLY AND COMPANY.-Solicitud de Patente de
Invencción para "FORMULACIONES DE VERTIDO".-Clase A61.-
Expediente número 00-091.761.-

1. Me refiero a mi solicitud arriba nombrada de fecha 30 de Noviembre de 2000.

2. Anexos me permito presentar a usted:

(1) Copia autentica, debidamente certificada de la solicitud de patente presentada para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad**, a saber, de la solicitud provisional australiana número PQ 4416 de 2 de Diciembre de 1999, junto con su Traducción Oficial correspondiente **a las legalizaciones y a la totalidad del capítulo descriptivo; y**

(2) Copia debidamente autenticada por el Notario Sexto del Circulo de Bogotá, de los documentos que acreditan la calidad de Traductor Oficial del señor Gabriel Rueda Chadid, quien elaboró la traducción **de las legalizaciones y a la totalidad del capítulo descriptivo** de la solicitud provisional australiana número PQ 4416 de 2 de Diciembre de 1999.

3. Llamo la atención del Señor Examinador al hecho de que el capítulo reivindicatorio de la Solicitud Provisional Australiana PQ 4416, de la cual se reivindica prioridad en el presente caso, no va a ser presentado a ese Despacho en virtud de la razón que procederé a explicar a continuación.

De acuerdo con el Acta de Patentes Australiana de 1990, la cual contiene la normatividad sobre la materia, una solicitud de patente "puede ser una solicitud provisional o una solicitud completa", como así lo establece el Capítulo

tercero subsección 29(2). Así mismo, la subsección 29(3) manifiesta que una solicitud provisional puede estar "acompañada por una descripción provisional". De otra parte, la subsección 40(1) establece que "la descripción provisional debe describir la invención".

De este modo no hay ninguna exigencia legal en dicha Acta Australiana que establezca como obligación el que la solicitud provisional deba incluir reivindicaciones. Las reivindicaciones son requisito indispensable únicamente tratándose de una solicitud completa, de acuerdo con el Acta de Patentes Australiana de 1990.

Del mismo modo me permito aclarar que la Solicitud Provisional Australiana es un documento de prioridad totalmente aceptable bajo la normatividad del Convenio de París, como así lo consagra el Artículo 4 A 2.

En consecuencia, solicito muy comedidamente al Señor Examinador, se sirva aceptar la Solicitud Provisional Australiana PQ 4416 teniendo en cuenta la normatividad contenida en el Acta de Patentes Australiana de 1990, la cual se presenta con la totalidad del capítulo descriptivo, ya que es física y materialmente imposible presentar la traducción del capítulo reivindicatorio por las razones anteriormente expuestas.

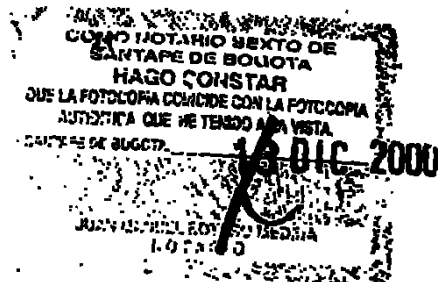
4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor SuperIntendente,


JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

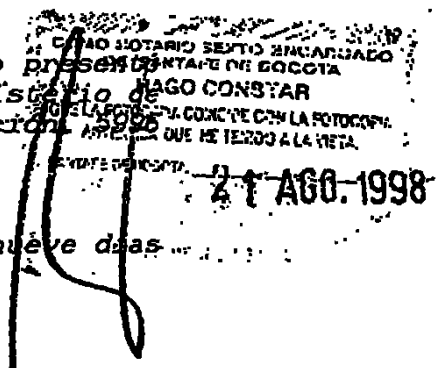
EL SUSCRITO JEFE DEL AREA DE
LEGALIZACIONES DE MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES.

HACE CONSTAR



Que el señor Gabriel Rueda, se encuentra debidamente registrado ante este Ministerio, como traductor e intérprete oficial para los idiomas INGLES -ESPAÑOL, ESPAÑOL - INGLES.

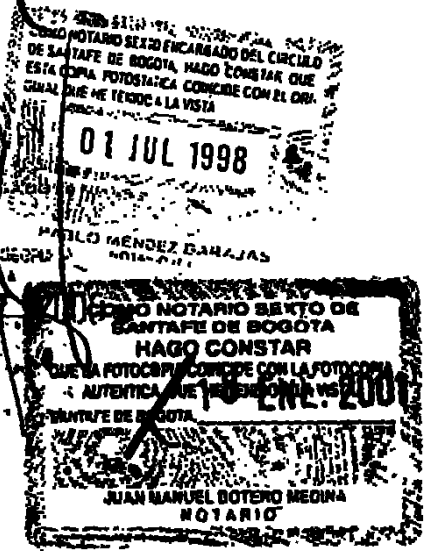
Para efectos de esta certificación el interesado presentó copia autenticada de la certificación del Ministerio de Justicia acerca de la vigencia de la resolución 1982.



Dada en Santafé de Bogotá, D.C., a los diez y nueve días (19) del mes de diciembre de 1994.


Neilson Sánchez Torres
Jefe Área de Legalizaciones

COPIA AUTENTICADA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFÉ DE BOGOTÁ
01 SE



NST/gcm



Ministerio de Justicia y del Derecho

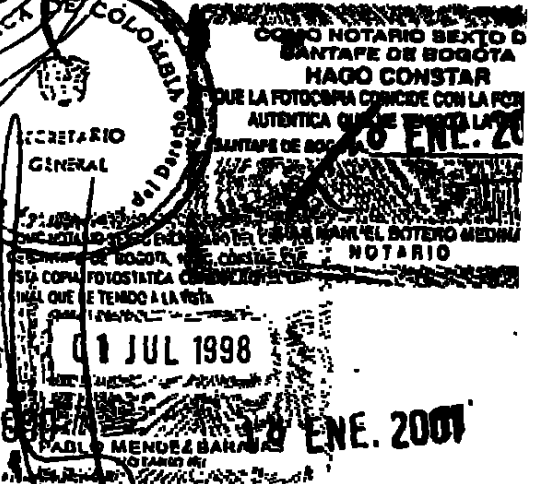
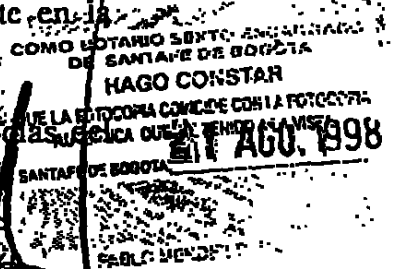
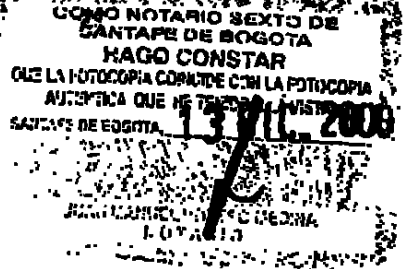
EL SECRETARIO GENERAL DEL MINISTERIO DE
JUSTICIA Y DEL DERECHO

CERTIFICA:

Que por Resolución 5996 del 29 de noviembre de 1982, le fue expedida licencia para ejercer funciones de Traductor e Intérprete Oficial en los idiomas INGLÉS-ESPAÑOL, ESPAÑOL-INGLÉS a GABRIEL RUEDA CHADID, identificado con la cédula de ciudadanía No. 17.124.145 expedida en Bogotá. Que dicha resolución se encuentra vigente en la fecha.

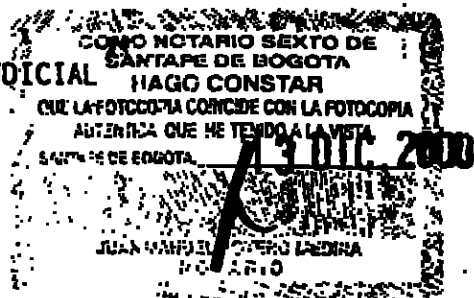
A solicitud del interesado, en Santafé de Bogotá D.C., a los 17 días mes de noviembre de 1994.

JORGE LOIS SABOGAL SABOGAL



TRIBUNAL SUPERIOR DEL DISTRITO JUDICIAL DE SANTAFE DE BOGOTA
SECRETARIA GENERAL

LA SUSCRITA SECRETARIA DEL H. TRIBUNAL SUPERIOR DEL DISTRITO JUDICIAL
DE SANTAFE DE BOGOTA,

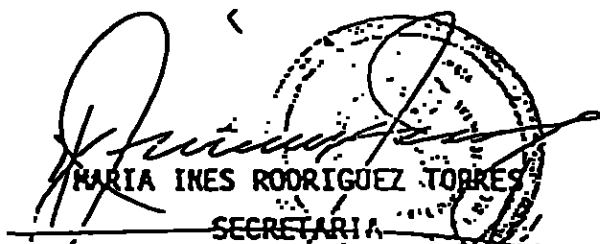


CERTIFICA :

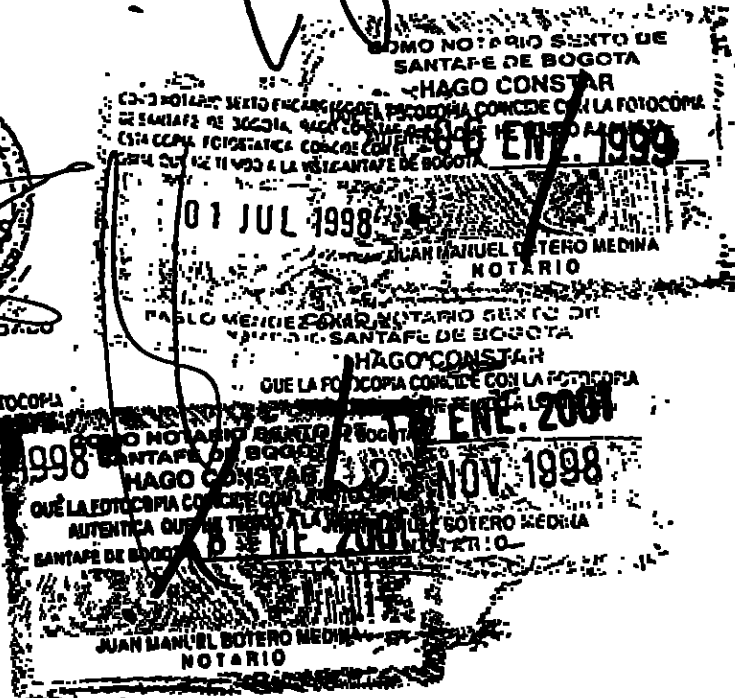
Que el Acuerdo No. 183 de diciembre 3 de 1982 emanado de esta Corporación, por medio del cual dió posesión al señor GABRIEL RUEDA CHADID, identificado con Cédula de Ciudadanía número 17.124.145 de Bogotá, como TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL de los idiomas INGLES-ESPAÑOL-ESPAÑOL-INGLES, en virtud de la Resolución No. 5996, se encuentra VIGENTE.



Se expide en Santafé de Bogotá D.C., a dieciseis (16) de noviembre mil novecientos noventa y cuatro (1994).


MARIA INES RODRIGUEZ TORRES
SECRETARIA

CRM./



Eli Lilly and Company. 00-091.761

REF: LLC-0005-2001. La presente es Traducción Oficial de un documento presentado originalmente en inglés. Esta traducción es elaborada por Gabriel Rueda Chadid (Traductor Oficial).

AUSTRALIA

Oficina de Patentes

Canberra

YO, LISA TREVERROW, JEFE DE GRUPO DE LA DIVISION DE SOPORTE DE ANALISIS Y VENTAS, certifico mediante el presente instrumento que anexo se encuentra fiel copia de las Especificaciones Provisionales relacionadas con la Solicitud No. PQ 4416 para una patente presentada por ELI LILLY AND COMPANY y radicada el 02 de Diciembre de 1999.

EN TESTIMONIO DE LO ANTERIOR firmo el presente escrito a los Catorce días del mes de Diciembre del año 2000.

(Firmado y sellado por)

LISA TREVERROW

JEFE DE GRUPO DE LA DIVISION DE SOPORTE DE ANALISIS
Y VENTAS

82
50

S&F Ref: 449221

ORIGINAL

AUSTRALIA

Ley de Patentes 1980

ESPECIFICACION PROVISIONAL DEL INVENTO TITULADO

Formulaciones aplicadas sobre la Piel

Nombre y Dirección del Solicitante:

Eli Lilly and Company, sociedad constituida y con existencia de acuerdo con las leyes del Estado de Indiana, Centro Corporativo de Lilly, Ciudad de Indianapolis, 46285, Estados Unidos de América.

Nombres de los Inventores:

Lionel Barry Lowe y James Terence Rothwell y Kristina Clare Hacket.

El presente invento se describe en forma detallada en el documento siguiente:

hcu
GABRIEL RUEDA CHADAY
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29-82
MINISTERIO DE JUSTICIA

FORMULACIONES APLICADAS SOBRE LA PIEL

Campo Técnico

El presente invento se relaciona con un portador no irritante o mezclas del mismo, perfectamente adecuados para formulaciones aplicables sobre la piel, incluyendo tales formulaciones y el uso de las mismas para el control de parásitos externos en animales del sector agropecuario como son ovejas, ganado vacuno, cerdos, cabras, camélidos, caballos y demás pequeños rumiantes.

Antecedentes del Invento

Los animales de explotación en sector agropecuario como son las ovejas, ganado vacuno, caballos, cabras, cerdos, demás rumiantes y camélidos se encuentran casi que invariablemente sujetos a la acción de ectoparásitos como son las moscas, garrapatas, piojos y pulgas; los cuales irritan la piel de los animales causando perdidas económicas debido a la deficiente calidad de las pieles, cueros o lana, perdida de peso e incluso muerte como consecuencia de que los parásitos sean portados por tales animales.

Desde hace mucho tiempo ha sido práctica común controlar los parásitos externos en ovejas, ganado vacuno y demás animales entre los cuales podemos citar las cabras, cerdos y caballos mediante aplicación tópica localizada de una formulación aplicada sobre la piel que contenga un insecticida o parasiticida activos y un portador o vehículo. Una formulación aplicable en piel consiste básicamente en un

líquido y por lo general se aplica en la parte externa del animal mediante línea o punto localizado, desde donde actúa con el propósito de proteger la superficie externa de dicho animal contra la acción de parásitos externos como son los piojos, acaros, garrapatas y moscas.

Si bien la formulación se aplica tópicamente en un área determinada el ectoparasiticida se desplaza sobre la superficie del animal protegiendo toda su área externa de superficie.

Estas formulaciones que se aplican sobre la piel incluyen básicamente un agente insecticida/ectoparasiticida activo. El portador (al cual se le denomina también en el presente estudio "vehículo") presente en tales formulaciones de aplicación sobre la piel se formula con el propósito de alcanzar una buena dispersión alrededor de la piel y/o producir una penetración de la epidermis del animal. Hasta la fecha, las formulaciones comerciales que se aplican en la piel vienen en forma de suspensiones, concentrados emulsificables o soluciones y por lo general contienen por lo menos un solvente orgánico. Los solventes comúnmente utilizados como portadores para tales formulaciones incluyen el propileno glicol, parafinas, isoparafinas, aromáticos, isopropilmiristatos (IPM), glicol éteres, alcoholes y n-propil alcoholes. La patente US 4,672,072 divulga un portador no acuoso conformado por uno o más solventes orgánicos como el xileno, tolueno, ciclohexanona y un glicol como el etileno glicol, polietileno glicoles, polipropileno glicoles, propileno glicol, copolímeros del etilenglicol-

55
53

propilen glicol y sus alquil éteres. Un sistema preferido de solvente divulgado en la patente US 4,672,072 comprende 30-70% por peso de xileno, 20-40% por peso de ciclohexanona, y 5-25% por peso de aceite vegetal. La patente US 5,045,536 describe una formulación aplicable en piel en la cual el sistema de solvente comprende 80-98% w/v de un aceite no volátil y 2-20% w/v de una silicona volátil.

Desafortunadamente, el sistema de solvente utilizado como portadores/vehículos en formulaciones aplicables en piel disponibles en el mercado pueden dar como resultado cierta reacción tisular que conduzca a una incomodidad del animal y en muchos casos daños de piel, desplume de aves y la consiguiente pérdida económica. En particular, ciertas razas de ovejas como la Merino tienen pieles muy sensibles que reaccionan a los sistemas de solventes para el caso de determinadas formulaciones aplicables sobre la piel que circulan en el mercado. Por ejemplo, los aromáticos como el xileno y las parafinas producen reacciones en los tejidos como resequedad, enrojecimiento y agrietamientos de la piel.

La patente del Reino Unido GB 2110091 B hace un intento por abordar los problemas de reacciones de piel en ovejas tratadas con estas formulaciones de aplicación tópica formulando una composición en la cual el portador/vehículo incluya un primer solvente seleccionado a partir del grupo conformado por alcoholes C₁-C₄ alcoxilados y un segundo solvente que se selecciona a partir del grupo conformado por di (álquilo C₁-C₆)ésteres de los ácidos dicarboxílicos C₂-C₆ o alcoholes dihidricos C₂-C₆ y carboxilatos ésteres C₂-C₆ de

los alcoxilatos del alcohol. Sin embargo, las pieles sensibles del animal pueden seguir produciendo reacciones adversas a tales formulaciones.

De manera análoga, la patente Europea publicada bajo el No. 0 120 286 B1 enfoca la irritación o toxicidad causada a animales por la aplicación de sistemas de solventes en formulación de aplicación tópica proporcionando un ectoparasitocida activo en un glicol o un glicol ester del ácido graso C₆-C₁₀; no obstante, tales formulaciones de base de aceite pueden seguir causando reacciones adversas en la epidermis de los animales tratados con tales formulaciones de aplicación tópica.

La patente Europea publicada bajo el No. 0 137 627 B1 divulga una formulación de aplicación tópica en la cual el agente activo es un endoparasitocida y el portador comprende por lo menos un ester alifático saturado de un mono alquil eter o un mono- o poli-alquilen-glicol como el 1-etoxiprop-2-il acetato y 2-(n-butoxi)etil butirato. Si bien la especificación reivindica de tales formulaciones se encuentran libres de reacciones adversas de la piel en los animales vacunos o lanares tratados con este producto, se registra que se siguen presentando reacciones epidérmicas adversas particularmente en ovejas de piel sensible.

En este orden de ideas, la técnica anterior de estas formulaciones de aplicación tópica e incluso aquellas que se promovían como no irritantes han demostrado según los inventores del presente trabajo que causan dolor, daño en

57
55

piel y para el caso de animales de plumaje, daños en sus respectivas pieles con pérdida de plumas. Estas formulaciones causan daños en la piel especialmente en las ovejas cuya dermis es muy delgada y son agudamente susceptibles a daños químicos de piel. Adicionalmente, las formulaciones de aplicación tópica tradicionales dejan del 95-98% del ingrediente activo aplicado en el sitio de aplicación uniéndose a las plumas o pelo del animal, lo cual a su vez da como resultado una pérdida de eficacia de tales productos de aplicación tópica disponibles en el mercado.

Objeto del Invento

El objeto del presente invento es eliminar o contrarrestar sustancialmente por lo menos una de las desventajas antes anotadas. Uno de los objetivos del presente invento es ofrecer una formulación de aplicación tópica que no sea tóxica ni irritante, que se le aplique a los animales de explotación agropecuaria en la piel para controlar sus ectoparásitos sin producir reacciones negativas de la epidermis en tales animales. Otro de los objetivos del presente invento es brindar un método para el control y eliminación de ectoparásitos en animales de explotación agropecuaria mediante la aplicación tópica de una formulación no irritante aplicada sobre la piel.

Resumen del Invento

Un primer aspecto del presente invento ofrece un portador aceptable, no irritante de aplicación tópica que se

selecciona a partir del grupo conformado por:

a) i) por lo menos uno de los TPM y DPM, y ii) por lo menos uno de los alcoholes, grasa de lana de oveja y propilen glicol, donde i) se encuentra presente en una cantidad de por lo menos el 60% por peso aproximadamente del portador;

b) i) por lo menos uno de los OP, OS y GTCC, y ii) por lo menos uno de los OSU, IPM, CAP, PMP, IPP, IPL, ICS, ácido oléico y metil oleato, donde ii) se encuentra presente en una cantidad hasta del 40% por peso aproximadamente del portador: y

c) i) por lo menos uno de los OP, OS y GTCC, y ii) por lo menos uno de los alcoholes, grasa de lana de oveja y propilen glicol, donde i) se encuentra presente en una cantidad de por lo menos 60% por peso aproximadamente del portador.

Un segundo aspecto del presente invento ofrece una formulación tópica no irritante para el control de parásitos externos en animales de explotación agropecuaria, donde dicha formulación incluye una cantidad de ectoparasitocida de un agente activo y un portador tópicamente aceptable del primer aspecto del invento.

Un tercer aspecto del presente invento ofrece un método para el control o erradicación de los parásitos externos en un animal de explotación agropecuaria, donde dicho método

59
57

incluye la aplicación tópica de un volumen ectoparasiticidicamente eficaz de una formulación de aplicación sobre piel de acuerdo con el segundo aspecto del invento en un área localizada de la superficie externa del animal en cuestión.

El invento se basa en un enfoque novedoso que consiste en desarrollar portadores adecuados para el uso de formulaciones tópicas no irritantes ni tóxicas para animales de explotación agropecuaria como las ovejas, ganado vacuno, caballos, cabras y cerdos mediante la determinación de los efectos de cada ingrediente potencial que se aplique sobre la piel utilizando una metodología histopatológica en lugar de acudir meramente a la observación clínica. Este enfoque de orden histopatológico ha dado como resultado las formulaciones tópicas del presente invento que resultan ser no irritantes y eficaces y que presentan un punto de congelación satisfactorio, un control superior de piojos en el cuerpo, particularmente en ovejas, donde el producto tiene una adecuada viscosidad, buena relación costo/beneficio, con facilidad de disolver cualquier agente activo, fácil de utilizar y que brinda excelentes condiciones de seguridad para quien manipule el producto. Lo anterior representa un gran avance sobre las formulaciones de aplicación tópica que se conocen actualmente las cuales han sido desarrolladas con base en casos en particular. El enfoque histopatológico al cual se hace referencia en el presente estudio ha permitido la identificación y eliminación de ingrediente (incluso los que se utilizan en las actuales formulaciones de aplicación tópica) que causan daños en la piel del animal a un nivel

patológico y que este trabajo ha permitido también hacer una determinación precisa de cual es el porcentaje del ingrediente irritante que no causará daños. Además de lo anterior, los portadores y formulaciones del presente invento promueven la diseminación de un elemento activo alrededor del cuerpo aumentado por tanto la eficacia contra los ectoparásitos que pueden estar presentes en cualquier parte del cuerpo. Finalmente, las formulaciones del presente invento exigen la presencia de menos agentes activos que causen reducción en la lana y residuos tisulares con menor contaminación del ambiente.

Una práctica preferida del primer aspecto en el presente invento proporciona un portador tópicamente aceptable y no irritante que se selecciona a partir del grupo del conformado por:

a) i) por lo menos uno de los TPM y DPM, y ii) por lo menos uno de los alcoholes, grasa de lana de la oveja y propilen glicol, donde i) se encuentra presente en una cantidad de por lo menos 60% por peso aproximadamente del portador; y

b) i) por lo menos de los OP, OS y GTCC, y ii) por lo menos uno de los OSU, IPM, CAP, PMP, IPP, IPL, ICS, ácido oléico y metil oleato, donde ii) se encuentra presente en una cantidad hasta del 40% por peso aproximadamente del portador.

Opcionalmente, el portador b) puede incluir iii) por lo menos uno de los alcoholes, grasa de lana y propilen glicol.

81
59

Típicamente, en un portador a), el solvente i) se encuentra presente en una cantidad de por lo menos el 70% por peso aproximadamente del portador.

Típicamente en el portador b), la sustancia ii) se encuentra presente en una cantidad hasta del 30% por peso aproximadamente del portador.

Típicamente, un portador aceptable de aplicación tópica y no irritante del primer aspecto del presente invento se selecciona a partir del grupo conformado por: a) TPM/alcohol donde TPM se encuentra presente en una cantidad de por lo menos el 60% por peso aproximadamente del portador, b) OS/IPM/OSU donde IPM y OSU conjuntamente se encuentran presentes en una cantidad hasta del 40% por peso aproximadamente del portador, y c) GTCC/IPM/CAP donde IPM y CAP conjuntamente se encuentran presentes en una cantidad hasta del 40% por peso aproximadamente del portador.

Típicamente, el alcohol puede ser benzil alcohol o diacetón alcohol.

Una práctica del segundo aspecto del invento ofrece una formulación tópica para el control de parásitos externos en animales de explotación agropecuaria, donde dicha formulación incluye:

(a) de 0.1 hasta 40% por peso de por lo menos un agente activo que se selecciona a partir del grupo conformado por piretroides sintéticos, organofosfatos, lactones macrocíclicos (avermectinas/milbemicinas), benzoilfenilureas (y otros reguladores del crecimiento de insectos) y

67
60

spinosinas, y

(b) de 60-99.9% por peso de un portador del primer aspecto del invento.

Otra práctica del segundo aspecto del invento proporciona una formulación tópica para el control de parásitos externos en animales de explotación agropecuaria, donde la mencionada formulación incluye:

(a) de 0.1 a 40% por peso de por lo menos un agente activo que se selecciona a partir del grupo conformado por piretroides sintéticos, organofosfatos, lactones macrocíclicos (avermectinas/milbemicinas), benzoilfenilureas (y otros reguladores del crecimiento de insectos) y spinosinas, y

(b) de 60-99.9% por peso de un portador seleccionado a partir del grupo conformado por TPM/alcohol, OP/IPM/OSU y GTCC/IMP/CAP.

Típicamente, el TPM/alcohol se formula con TPM:alcohol en proporción 50-95:50-5, y más típicamente 80:20.

Típicamente, OP/IPM/OSU se formula con OP:IPM:OSU en el rango de 60-90:20-5:20-5, y más típicamente 70:15:15.

Típicamente, GTCC/IPM/CAP se formula con GTCC:IPM:CAP en el rango de 60-90:20-5:20-5, y más típicamente 70:15:15.

El término "portador" se utiliza en la presente especificación como término que incluye las mezclas del portador, es decir uniones de más de una sustancias.

Los acronimos y abreviaturas utilizados anteriormente y a lo largo de la presente especificación se emplean comúnmente en esta técnica y se definen con los siguientes significados:

TPM es Tripropilen glicol metil eter,

DPM es Dipropilen glicol metil eter,

PG es propilen glicol,

OP es octil palmitato o 2-etilhexil palmitato el cual es un excelente lubricante,

OP se puede sustituir por OS-octil estearato o 2-etilhexil estearato,

IPM es isopropil miristato que tiene excelentes propiedades emolientes y de dispersión. Se puede utilizar alternativamente con IPP o IPL,

IPP es isopropil palmitato

IPL es isopropil laurato

PMP es PPG 2 miristil eter propionato que se disemina rápidamente y favorece la humectación de los demás materiales,

OSU es di-2-etilhexil succionato y favorece la humectación y diseminación de sustancias lipofílicas sobre la piel,

ICS es isocetil estearato que puede ser utilizado como emoliente, lubricante y agente de dispersión,

GTCC es gliceril tri caprilato/caprato el cual es un excelente portador o vehículo de agentes activos,

CAP es una mezcla seleccionada de esteres de cadena bifurcada que actúan como emolientes y agente de dispersión,

El Alcohol puede ser benzil alcohol, propil alcohol,

diacetona alcohol u otro alcohol adecuado,

WG es grasa de lana, y

SC es un concentrado de suspensión.

Típicamente, una formulación tópica se aplica localmente a la superficie externa del animal.

Típicamente las formulaciones tópicas pueden venir en forma de polvo, emulsión, pasta espumosa, aerosol, ungüento, salva o gel. Más típicamente, la formulación tópica es líquida.

Típicamente, las formulaciones tópicas pueden aplicarse eficazmente a ovejas, ganado vacuno, cabras, otros rumiantes, camélidos, cerdos y caballos. Más típicamente, las formulaciones tópicamente se aplican a las ovejas, y más concretamente a las de pelo corto.

Las formulaciones tópicas pueden adecuadamente ser aplicadas a la superficie externa de un animal en cualquier momento. Sin embargo, típicamente las formulaciones tópicas se aplican a las ovejas dentro de las 24 horas siguientes a la esquila. Típicamente las ovejas son tratadas cada año después de esquilarlas. El ganado vacuno se trata según la plaga en cuestión, de manera que el tratamiento para los piojos se haga en la época de otoño/invierno y para las moscas en verano. Los animales de fibra como cabras y camélidos se tratan después de esquilarlos.

Típicamente las formulaciones tópicas se aplican virtiendo en una o varias líneas o en un punto de la línea media dorsal (lomo) u hombro del animal. Más típicamente, las

formulaciones tópicas se aplican virtiendo el producto a lo largo del lomo del animal, en el sentido de la columna vertebral. Una formulación tópica se le puede también aplicar al animal aplicando otros métodos convencionales que incluyan frotamiento de un material impregnado con el producto sobre una pequeña área por lo menos del animal, empleando aplicadores disponibles en el comercio, ya sea por medio de jeringa, rociado o atomizador.

Típicamente, una cantidad aproximada de 0.1-2000mg del agente activo/kg del peso corporal del animal se considera como cantidad eficaz para aplicación tópica. Típicamente, una cantidad aproximada de 100-2000mg del agente activo se le puede aplicar a una vaca, mientras que una cantidad aproximada de 20-1000mg del agente activo se le aplicará a una oveja. Más típicamente una cantidad aproximada de 300mg de spinosad o 100mg de ivermectina o 600mg de benzoilfenilurea u 80mg zeta-cipermetrina en OP/IPM/OSU o TPM/alcohol o GTCC/IPM/CAP se podrá aplicarse a una oveja.

Típicamente, el medicamento se formula de manera que el agente activo se encuentre presente en una concentración de 0.1-20% por peso/volumen, aproximadamente, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0.5 a 5% según la potencia del agente activo. Más típicamente, uno o más de los agentes activos preferidos tienen probabilidades de estar presentes en las siguientes concentraciones en una formulación tópica del presente invento: zeta-cipermetrin: aproximadamente 0.5%, ivermectin: aproximadamente 0.6%, hexaflumuron: aproximadamente 4-5% y spinosad: aproximadamente 2%.

Típicamente tan solo un pequeño volumen de la formulación tópica se requiere para que sea eficaz contra los parásitos externos, de tal manera que en el orden de 1-80 ml, con 10-80 ml preferidos para animales más grandes tales como ganado vacuno y 5-20 ml para animales más pequeños como las ovejas.

En las formulaciones tópicas del presente invento, el agente activo puede ser cualquier compuesto conocido o combinación de estos que tengan actividad insecticida / ectoparasiticida. Típicamente, el agente activo se selecciona a partir del grupo de compuestos que consisten en spinosinas que incluyen el spinosad; piretroides sintéticos que incluyen el cihalotrin, bioresmetrin, bifetrin, piretrin, permetrin, biopermetrin, fenotrin, alfametrin, bartrin, deltametrin, ftaltrín, cipermetrin, dimetrin, flumetrin, resmetrin, fluvalinato, aletrin, cismetrin, ciflutrin, indotrin, cifenotrin, ciclettrin, tetrametrin, tralometrin, sumitrin, tralocitrin, fenpropanato y fenvalerato; lactones macrocíclicos que incluyen ivermectin, abamectin, moxidectin, doramectin, eprinomectin, milbemycin; diamididas (formamidinas) que incluye amitraz; tiazoles; dursban; carbamatos; benzimidazoles; fipronil; imidacloprid; triazinas; compuestos organofosfatos insolubles en agua que incluyen tetraclovinfos, clorpirifos metil; pirimifos metil, clorpirifos, diazinon, triclorfos, fenclorfos, fenclorfos, coumafos, crotoxifos, clófenvinefos, diclofenvinfos, diclorfention, quintiofos, propetamfos, famfur, bromofos etil, etion, y dioxation; propoxur; cabaril; maldison; dimetoato; rotenona; piperonil butóxido; *Bacillus*

turingensis; ronnel; crufoato; benzoilfenilureas que incluye lufenuron, diflubenzuron, triflumuron, fluazuron y cualquier otro inhibidor/regulador del desarrollo o crecimiento de insectos (IGR, IDI), o análogos relacionados con la hormona juvenil de los insectos que incluyen la ciromazina y diciclinol.

Más típicamente, el agente activo se selecciona a partir del grupo conformado por spinosad, zeta-cipermetrin, ivermectin y hexaflumuron.

El agente activo puede ser un compuesto sencillo de insecticida/hectoparasiticida o una combinación de dos o más compuestos insecticidas/hectoparasiticidas.

Típicamente, el portador es no acuoso y el agente activo se suspende, disuelve y dispersa en el portador. El portador favorece la penetración del agente activo a través de la piel de los animales y su dispersión sobre la misma.

Las formulaciones del presente invento pueden adecuadamente incluir uno o más ingredientes adicionales como preservativos, agentes de dispersión, promotores de adhesión, solubilizadores activos como el ácido oléico, modificadores de viscosidad, bloqueadores ultravioletas o absorbentes, colorantes y estabilizantes como los antioxidantes. Adecuadamente, los agentes activos de superficie incluyendo agentes activos de superficie anfotéricos aniónicos, catiónicos y no iónicos también se pueden incluir en las formulaciones tópicas del presente invento.

Típicamente, las formulaciones del presente invento incluyen un antioxidante como el BHT (hidroxitolueno butilatado) a 0.1-5%. Si fuere necesario, se podrá utilizar cierta cantidad de ácido oléico para disolver el agente activo, como en el caso en que se utilice el spinosad.

EL isopropil miristato (IPM), isopropil palmitato (IPP), esteres del ácido caprílico/cáprico de los alcoholes grasos C₁₂-C₁₈, ácido oléico, oleil ester, etil oleato, triglicéridos, aceites de silicona y dipropilen glicol mono metil ester (DPM) son agentes comunes de dispersión que se utilizan en las formulaciones tópicas.

Típicamente, el método del invento evita las infestaciones de piojos, garrapatas, acaros, picaduras de moscas, moscas carnívoras y pulgas en el ganado vacuno, ovejas, cabras, cerdos, caballos, camélidos y otros rumiantes. Más específicamente, una formulación tópica del presente invento actúa para controlar el ked (*Melangophagus ovinus*), piojo mordedor (*Bovicola ovis*), piojo succionador (*L. Pedalis*, *Linognathus ovillus*, *L. Africanus*, *L. Stenopsis*), acaro de escabiosis en ovejas (*Psoroptes ovis*), acaro de rasquiña (*Psorergates ovis*), acaro mange (*Chorioptes ovis*), gusanos, garrapatas (*Boophilus spp.* *Ixodes spp.* *Haemophysalis spp.* *Ambylomma spp.* *Dermacentor spp.* *Hyalomma spp.* *Rhipicephalus spp.*) bot flies (*Oestrus ovis*) y bowflies (*Lucilia*, *Calliphora*, *Chrysomyia spp.*) en ovejas, actuando para controlar la acción de piojos mordedores (*D. limbata*, *D. crassipes*, *D. caprae*) y de piojos succionadores en cabras, y controlando la acción de los piojos mordedores (*Bovicola*

breviceps) en camélidos. controlando la acción del piojo succionador (*Linognathus vituli*, *Haematopinus eurytarnus*, *Solenopetes capillatus*) y piojo mordedor (*Bovicola bovis*) en el ganado vacuno como también la acción de moscas (eg *Musca domestica*, *Haematobia irritans*, *Stomoxys calcitrans*), gusanos (*Chrysomya bezziana*, *Callitroga hominivorax*), especies de mosquitos pequeños, mosquitos comunes, acaros (*Chorioptes bovis*, *Sarcoptes bovis*, *Psoroptes ovis*, *Demodex bovis*), y garrapatas (*Boophilus* spp. *Ixodes* spp. *Haemophysalis* spp., *Amblyomma* spp. *Dermacentor* spp. *Hyalomma* spp. *Rhipicephalus* spp. *Otobius megnini*), actuando para controlar garrapatas y acaros (*Chorioptes equi*, *Psoroptes equi*, *Sarcoptes equi*, *Demodex equi*), piojos (*Damalinia equi*, *Haematopinus asini*), pulgas, Dipterida (*Culicoides* spp. *Simulium* spp y otras moscas) en caballos y controlando la acción de las garrapatas, y acaros (incluyendo *Sarcoptes suis*, *Demodex suis*), piojos, pulgas y Dipteridia en cerdos.

Las formulaciones tópicas del presente invento se preparan de acuerdo con las técnicas conocidas. Cuando el medicamento es una solución el parasitocida/insectocida se mezcla con el portador o vehículo, aplicándose calor y agitación cuando se requiera. Se pueden adicionar otros ingredientes auxiliares a la mezcla del agente activo y del portador o se pueden mezclar con el agente activo antes de la adición del portador. Si el medicamento es una emulsión o suspensión, se preparan de manera similar aplicando las técnicas conocidas.

Descripción Detallada de las Prácticas Preferidas

El procedimiento general para preparar las formulaciones del presente invento se describe a continuación en términos de los pasos del método que deben cumplirse.

Registrar el peso del agente técnico deseado.

Adicionar BHT u otro antioxidante apropiado hasta obtener 0.1 - 1% w/v.

Para spinosad agregar 4 veces el peso del ácido oléico y disolver mediante agitación.

Obtener el volumen deseado mediante la adición de una mezcla de Cromadol OP/IPM/OSU, Cromadol GTCC/IPM/CAP o Dowanol TPM/Benzil alcohol. Mezclar mediante agitación y aplicar suavemente calor si fuere necesario, hasta llegar a 50°C. Colocar en recipientes impermeables y proteger de la luz.

TPM/alcohol (preferiblemente 80:20, rango 50-95:50-5), OP/IPM/OSU (preferiblemente 70:15:15, rango 60-90:20-5:20:5) y GTCC/IMP/CAP (preferiblemente 70:15:15, rango 60-90:20-5:20-5).

La formulación se aplica a la línea media dorsal de los animales desde los cuernos hasta la base de la cola utilizando un aplicador, que por lo general es una pistola de dosificación de autollenado provista de una boquilla para dispensar una banda angosta o ancha o líneas de la formulación a lo largo del lomo del animal. La formulación se

aplica a razón de 0.2 a 1 mL por kilogramo de peso corporal o unidad de área de superficie. De manera alterna se aplica un volumen previamente establecido para cada tipo de peso corporal; por ejemplo para ovejas 10 mL en caso de que sean animales de menos de 30 kg, y 15 mL para animales entre 31 - 50 kg. y 20 mL para animales de 51 + kg. Para el ganado vacuno podría ser de 30 mL para animales de menos de 250 kg, 45 mL para los de 250 a 400 kg y 60 mL para los que pesan 400 + kg. Las formulaciones también se pueden aplicar tomándolas de otros recipientes o envases según se requiera.

Las ovejas y otros animales productores de lana deben tratarse dentro de las 24 horas después de la esquila o recolección de lana. Los caballos y otros animales deben tratarse de manera que se garantice el máximo impacto sobre la plaga en cuestión. Por ejemplo el ganado vacuno debe tratarse para controlar piojos en épocas de otoño y/o invierno. El tratamiento de picadura de moscas se aplica cuando éstas empiezan a causar irritación. El invento se ilustra en este momento de manera no limitante por referencia a los siguientes Ejemplos.

Ejemplos

A. Estudios hechos sobre irritación de piel de ovejas aplicándoles una formulación portadora/vehículo

Ejemplo 1: estudios de irritación de piel en las ovejas

Se realizaron estudios para investigar y caracterizar los cambios que ocurrían en la piel de las ovejas Merino

72
70

después de la aplicación de una gama de componentes de formulación seleccionada de aplicación por ungüento. El objetivo último era el de establecer portadores seguros. Los químicos, emolientes, derivados de la grasa de lana y una amplia gama de formulaciones se aplicaron en volúmenes de 1 ml en cada uno de los 18 sitios sobre el lomo y costados de 15 Merinos recientemente esquilado. En el primer estudio, se recolectaron muestras de piel en la necropsia a las 3 1/2 semanas después de la aplicación. En estudios posteriores, se recolectaron muestras de piel 2 semanas después de la aplicación. Se realizó un pequeño experimento para investigar la patología durante el tiempo posterior a la aplicación del isopropil miristato (IPM). Se prepararon secciones estándar de hematoxilina y eosina pigmentadas tomadas de cada una de las secciones de la piel tratada. Se realizó un sistema de puntaje histológico para permitir la comparación de los tratamientos. Cada piel se evaluó en cuanto al grado de hiperqueratosis, acantosis e infiltrado celular inflamatorio de la dermis superficial y se dio un puntaje de 0-15. El valor de 0 = no se registran cambios y el valor de 15 indicaba daños muy severos. El puntaje normal de piel era de 2 - 4, > de 4 se consideraba anormal y > de 7 demasiado anormal. Los tratamientos que tenían un puntaje de ≤ 4.5 se consideraron como seguros.

Tabla 1. Puntajes de promedios de irritación de piel

Químico	Puntaje
Crodamol PMP (PPG 2 miristil eter propionato)	9

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29-83
MINISTERIO DE JUSTICIA

73
71

Crodamol CAP (cetearil octanoato)	4.3
IPM (isopropil miristato)	8
Crodamol OP (octil palmitato)	3.3
Crodamol OSU (dioctil succionato)	4.8
Crodamol GTCC (gliceril tri caprilato/caprato)	2
80% IPM, 20% aceite de lanolina	7.5
20% IPM, 80% GTCC	2.5
20% IPM, 80% OP	2.5
20% CAP, 80% GTCC	3
20% OSU, 80% OP	4.5
Dowanol DB	7
Dowanol DPM	4
Dowanol TPM	3
Diacetona alcohol	2
80% TPM, 20% diacetona alcohol	2.5
70% OP, 15% IPM, 15% OSU	3.2
80% TPM, 20 benzil alcohol	2.7
sin tratamiento	2.5

El estudio experimental demostró que a pesar de las observaciones cuidadosas diarias de la piel algunos químicos causaron severas dermatitis histológicas en ausencia de cambios observables de manera extrema. El IPM causó severa dermatitis. La adición de pequeños porcentajes de otros

74
72

emolientes o grasa de lana no dio resultado para que el IPM fuera no irritante. La reducción del valor porcentual de IPM al 20% pudo arrojar una formulación no irritante con la condición de que los demás componentes tampoco fueran irritantes. Otros varios excipientes fueron también altamente irritantes, tales como el Crodamol PMP (PPG 2 miristil'eter propionato), metil esterres C8-C10, Metil oleato, Dowanol DB, 2-octil-dodecanol y Migliol 840 (dicaprato de propilen glicol dicaprilato). Otros excipientes y mezclas de excipientes causaron dermatitis leves a moderadas, como en el caso de Crodamol CAP (cetearil octanoato), Dowanol DPM, Protostearil 15 (propoxi 15 estearil alcohol), Crodamol ICS (isocetil estearato) y Crodamol OSU. Algunas mezclas no fueron irritantes, como las de 80:20 OP:IPM, 80:20 GTCC:OP, 70:15:15 OP:IPM:OSU, 70:15:15:GTCC:IPM:CAP, 80:20 TPM:benzil alcohol y varias mezclas que incorporaban derivados de grasa de lana. Los GTCC, OP, diacetona alcohol, grasa de lana líquida, aceite de lanolina y Dowanol TPM fueron no irritantes.

Una formulación comercial de deltametrin en ciclohexano causo dermatitis moderada. Según se informo esta formulación causa formación de escabas sobre la piel lo cual condujo a daños detectables en las pieles de lana curtida (Britt, Cotton, Trask y Pitman, 1984, *Aus vet J*, 329:330). La patología descrita en dicho documento fue similar en tipo y patrón a la que se observó a la asociada con la misma formulación en los estudios anteriores, pero fue menor que la dermatitis severa asociada con varios vehículos investigados en estos estudios.

73
73

B. Comparación de la formulación *in vivo* y estudios de eficacia

Se hicieron ensayos para evaluar la eficiencia comparativa de las formulaciones de aplicación tópica del invento y de las formulaciones de aplicación tópica disponibles en el comercio para el control de parásitos externos en ovejas.

Ejemplo 2: Evaluación de formulaciones de grasa de lana e IPM para el control de *Bovicola ovis* utilizando Zeta-cipermetrin y Spinosad

Objetivo

Evaluar la grasa de lana como formulación para aplicar spinosad, con el fin de determinar la dosis requerida en la eliminación del 100% de piojos en ovejas y evaluar la adecuabilidad de la formulación para aplicar Zeta-cipermetrin, en comparación con una formulación de isopropil miristato (IPM).

Diseño

Las ovejas estaban demasiado infestadas con el piretroid sintético altamente resistente (SP), que es una cepa Hartley de los piojos. Se esquilieron las ovejas, se hizo el conteo de piojos y las ovejas se asignaron a diez grupos de seis cada una, divididas en tres grupos de dos por cada tratamiento. Las ovejas fueron tratadas en su totalidad a un promedio de 2ml de la formulación de prueba/10 kg. Los tratamientos fueron respectivamente: grasa de lana solamente; 2 mg/kg de

deltametrin y 4mg/kg alfacipermetrin en formulaciones comerciales: spinosad en grasa de lana a 0.08 mg/kg, 0.4 mg/kg, 2 mg/kg y 10 mg/kg; zeta-cipermetrin en grasa de lana a 0.66 mg/kg y 2 mg/kg; y Spinosad a 0.4 mg/kg en IPM. Las cantidades de piojos fueron contadas semanalmente durante ocho semanas.

Resultados

A ocho semanas 2 mg/kg deltametrin produjeron 8% de eficacia, 4 mg/kg alfacipermetrin produjeron 9% de eficacia, 0.66 mg/kg zeta-cipermetrin produjeron 0% eficacia, 2 mg/kg zeta-cipermetrin produjeron 43% de eficacia, 0.08, 0.4, 2 y 10 mg/kg de spinosad en grasa de lana produjeron 42%, 54%, 98% y 99.9% de eficacia respectivamente y 0.4 mg/kg de spinosad en IPM produjeron 85% de eficacia. No se registraron diferencias significativas en la eficacia entre el SP convencional untado y el zeta-cipermetrin en grasa de lana. 2 mg/kg zeta-cipermetrin en grasa de lana produjeron un mejor control de piojos que cualquier otro SP durante las primeras cinco semanas. La formulación IPM de spinosad produjo mejor control de piojos que la formulación de grasa de lana a promedios comparables de dosis.

Conclusiones

La formulación de grasa de lana es inferior a una formulación IPM para controlar los piojos en ovejas con spinosad. Zeta-cipermetrin en formulación de grasa de lana no es superior a las formulaciones SP de aplicación tópica.

77
75

Ejempl 3: Evaluación del spinosad en una serie de portadores, como formulaciones de aplicaciones tópicas para el control de *Bovicola ovis* en ovejas

Objetivo

El propósito de este estudio fue seleccionar la mas eficaz de una gama de ocho formulaciones líderes seleccionadas con base en la seguridad, propiedades físicas, eficacia, costo y teorías de diseminación de insecticidas en la dermis.

Diseño

Cada una de las formulaciones se comparó a una dosis discriminatoria de 0.4 mg/kg spinosad y un promedio de 1ml/kg de peso corporal. Las ovejas atacadas por piojos que se encontraban albergadas en recintos cerrados fueron tratadas con mg/kg spinosad formulado en IPM, GTCC/IPM/CAP, OP/IPM/OSU, TPM/WG/GTCC, OP/IPM, TPM/OSU, GTCC/OP además de una formulación acuosa.

Resultados

IPM, GTCC/IPM/CAP, OP/IPM/OSU, TPM/WG/GTCC y la formulación acuosa produjeron todas aproximadamente el 90% de eficacia al finalizar el estudio. El OP/IPM fue inferior a los demás y se eliminó. El TPM/OSU y GTCC/OP también fueron un poco menos eficaces que el resto. Debido a que las formulaciones que contienen WG causan descoloración sucia de la lana de las ovejas que se encuentran a la intemperie, se eliminó la formulación TPM/WG/OSU. IPM no es una formulación practica debido a que causa irritaciones en la piel.

Las mejores formulaciones, en orden de costo desde las mas económicas hasta las mas costosas son: la acuosa, OP/IPM/OSU, GTCC/IPM/CAP.

Ejemplo 4: Determinación de la eficacia terapéutica y titulación de dosis del Spinosad en una formulación de aplicación tópica para el control de *Bovicola ovis* en ovejas

Objetivos

Seleccionar la dosis de spinosad requerida para erradicar piojos del cuerpo de las ovejas cuando se aplica en forma tópica en OP/IPM/OSU, y evaluar la eficacia de 0.4 mg/kg spinosad en un concentrado de suspensión (SC) que se aplica como formulación tópica en comparación con la formulación del solvente orgánico.

Diseño

Se aplicaron las formulaciones Spinosad a 1 mL/5kg y en 0, 0.2, 0.4, 0.8, 1.3 y 3.2 mg/kg a 6 grupos de 6 ovejas recientemente esquiladas que se mantenían a la intemperie durante seis semanas.

Resultados

En el día 41, 3.2 mg/kg produjeron 93% de eficacia; 0.8 mg/kg produjeron 78% de eficacia; 0.4 mg/kg produjeron 46% de eficacia; 0.2 mg/kg produjeron 37% de eficacia y 1.6 mg/kg produjeron 37% de eficacia en OP/IPM/OSU. El SC en 0.4 mg/kg produjo 65% de eficacia.

78
77

**Ejemplo 5: Difusión de ^{14}C -Zeta-cipermetrin en piel de oveja
en una serie de portadores**

Objetivos

Comparar la cantidad y promedio de difusión de ^{14}C -labelled zeta-cipermetrin a partir de la línea media dorsal de la oveja, cuando se aplicaba en grasa de lana, una formulación acuosa y una gama de portadores de prueba.

Diseño

Se prepararon cinco formulaciones que contenían 10 mg/ml zeta-cipermetrin salpicadas con 100 μCi [^{14}C] zeta-cipermetrin utilizando los siguientes portadores: grasa de lana (1), 100 g/L concentrado emulsificable eluido en 1:10 en agua (EC, 2), isopropil miristato (IPM, 3), octil estearato (OS, 4), y gliceril tri caprilato/caprato (GTCC, 5). Se aplico 1 ml/5kg de peso corporal de cada una de las formulaciones a la línea posterior o lomo de las tres ovejas. La lana se recolectó a los 1, 2, 4, 8, 11 y 14 días después del tratamiento y se distribuyo a partir de tres cuadrados de 12 x 12 mm escogidos aleatoriamente, a lo largo de las línea meridianas trazadas a 2, 7.5 y 15 cm hacia abajo del costado de cada oveja desde la línea posterior. Las áreas recortadas también se muestrearon. Al día 14 después del tratamiento, la lana que se encontraba en el sitio de aplicación se recolecto y se tomaron también muestras de grasa del lomo y de la región peri-renal. Se midió la cantidad de zeta-cipermetrin en cada muestra mediante conteo de centelleo líquido.

Resultados

En la mayoría de los meridianos y las más de las vez IPM produjo la mayor diseminación de zeta-cypermctrin con la mínima grasa de lana. En el meridiano de 2 cm solamente la cantidad de zeta-cipermetrin presente continuaba incrementándose con el tiempo siguiendo la recolección de grasa de lana. La cantidad de zeta-cipermetrin medida en todos los meridianos se incrementó con el tiempo después del IPM. Los OS y GTCC produjeron una leve diseminación, pero los datos no permitieron la determinación de continuidad o no de la dispersión. El EC produjo poca diseminación y el movimiento de zeta-cipermetrin alcanzo un achatamiento después de dos semanas. EL IPM causo una severa escaviosis/formación de costras en la piel en el sitio de aplicación.

El experimento se concluyo al cabo de dos semanas post-tratamiento. La grasa de lana y la formulación EC produjeron una pobre diseminación, el GTCC y OS produjeron una mejor diseminación y el IPM produjo la mejor diseminación del zeta-cipermetrin entre los vehículos sometidos a prueba.

Ejemplo 6: Evaluación de zeta-cipermetrin en una serie de portadores, como formulación de aplicación tópica para el control de *Bovicola ovis* en ovejas

Objetivos

Estos estudios fueron diseñados para establecer la eficacia de zeta-cipermetrin aplicada a 2 mg/kg de peso corporal OP/IPM, GTCC/OP, WG/CB-10 metil esteres/OP/GTCC,

81
79

WG/OP/GTCC y una formulación comercial de deltametrin, en ovejas infestadas con un piretroide sintético (SP) severamente resistente de la cepa (Hartley) y una cepa moderadamente resistente SP (Claremont) de *Bovicola ovis*. Algunos estudios adicionales se realizaron con piojos susceptibles y ligeramente resistentes para determinar si la zeta-cipermetrin podía exterminar los piojos bajo óptimas condiciones.

Resultados

Ningún tratamiento produjo resultados satisfactorios para controlar los piojos en el caso de que estos tuvieran niveles altos y moderados de resistencia a los piretroides sintéticos (SP). El aumento del volumen de la formulación aplicada, pero conservando la dosis constante condujo a un ligero incremento en la eficacia contra la cepa moderadamente resistente. El zeta-cipermetrin erradicada los piojos en las ovejas infestadas con la cepa susceptible y produjo excelente control contra una cepa ligeramente resistente.

Fue poco probable que cualquiera de las formulaciones fuera significativamente superior. La grasa líquida de lana que contenía formulaciones produjo una marca sucia en la lana a lo largo del área tratada la cual fue muy desagradable, que los propietarios de las fincas rechazaron de inmediato.

Las formulaciones OP/IPM o GTCC/OP tienen posibilidades de brindar un buen punto de partida para el desarrollo final de la aplicación tópica del zeta-cipermetrin en ovejas.

Ejemplo 7: Evaluación del zeta- ipermetrin en una serie de portadores, como formulación de aplicación tópica para el control de *Bovicola ovis* en ovejas

Objetivos

El ejemplo 6 reveló que 2 mg/kg zeta-cipermetrin no brindaba un adecuado control contra las cepas resistentes del piretroide sintético (SP) de *Bovicola ovis*, pero los piojos susceptible SP si fueron controlados. Los objetivos de este estudio fueron seleccionar una formulación práctica y eficaz para aplicar el zeta-cipermetrin para controlar los piojos en el cuerpo de las ovejas.

Diseño

El OP/IPM y GTCC/OP que permitían la aplicación de 2 y 4 mg/kg zeta-cipermetrin, TPM/WG/GTCC, OP/IPM/OSU y TPM/benzil alcohol que aplicaba 4 mg/kg zeta-cipermetrin y una formulación de concentrado de suspensión como comercial de alfa-cipermetrin se compararon para determinar la eficacia para el tratamiento de piojos moderadamente resistentes a SP.

Resultados

Ninguna formulación que aplicara 2 o 4 mg/kg de zeta-cipermetrin erradicaron los piojos. La formulación TPM/benzil alcohol produjo los conteos mas bajos después del tratamiento. OP/IPM a 2 mg/kg y OP/OSU/IPM a 4 mg/kg ofrecieron los siguientes mejores controles. El OP/IPM y GTCC/OP que aplicaba el zeta-cipermetrin a 4 mg/kg produjo una eficacia similar a 4 mg/kg alfa-cipermetrin en una formulación de concentrado de suspensión.

El TPM/benzil alcohol u OP/IPM/OSU como formulaciones que aplicaban 4 mg/kg zeta-cipermetrin permitían el control de cepas de piojos que exhibían una resistencia de cero a baja a los SP. El éxito de la zeta-cipermetrin a 2 mg/kg para eliminar los piojos susceptibles, utilizando una formulación inferior (Ejemplo 6), indican que el TPM/benzil alcohol o las formulaciones OP/IPM/OSU que apliquen 4 mg/kg zeta-cipermetrin podrían ofrecer excelentes controles de los piojos susceptibles a SP.

Ejemplo 8: Estudio a pequeña escala para evaluar el Spinosad en una serie de portadores, como formulaciones tópicas para el control de *Bovicola ovis* en ovejas

Introducción y Objetivos

En el Ejemplo 3, las ovejas atacadas por piojo que se mantenían encerradas fueron tratadas con 0.4 mg/kg spinosad formulado en OP/IPM/OSU y el número de piojos bajo en un 90%. Cuando se hizo una formulación similar que contenía 5% oléico y se aplicó a las ovejas que se mantenían a la intemperie la eficacia fue de tan solo 46% (Ejemplo 4). Este experimento fue diseñado para explorar el efecto del ambiente externo y del ácido oléico en la eficacia de una formulación de aplicación tópica que contenía spinosad para atacar los piojos.

Diseño

El spinosad se formuló a 2 g/L en OP/IPM/OSU. Cada una de las formulaciones se aplicó a 1 mL/5kg o 0.4 mg/kg a grupos de dos ovejas infestadas por piojos. El estudio

presentaba un grupo de control sin tratamiento a la intemperie. Un grupo que se encontraba encerrado y otro a la intemperie fueron tratados con OP/IPM/OSU según se describió en el Ejemplo 3. Otro grupo que estaba por fuera fue tratado con OP/IPM/OSU más 5% ácido oléico según se describió en el Ejemplo 4. Un cuarto grupo que se encontraba a la intemperie fue tratado con OP/IPM/OSU más 5% ácido oléico más el antioxidante BHT.

Resultados

Las ovejas tratadas que se encontraban encerradas presentaron una reducción porcentual del 77% en los números de piojo después de 28 días, con resultados similares a los que se obtuvieron en el Ejemplo 3. El grupo que se mantenía a la intemperie presentó una reducción del 0% en los conteos. Los grupos que se encontraban a la intemperie tratados con formulaciones que contenían ácido oléico presentaron 40-50% de reducción en los conteos lo cual fue similar a la eficacia observada en el Ejemplo 4. El BHT no tuvo ningún efecto en cuanto a la eficacia de las formulaciones que contenían el ácido oléico.

Ejemplo 9: Evaluación del spinosad en una serie de portadores, como formulaciones de aplicación tópica para el control de *Bovicola ovis* en ovejas

Objetivo

Evaluar el OP/IPM/OSU, TPM/benzil alcohol, concentrado de suspensión y otras dos formulaciones acuosas para controlar piojos en intemperie y confirmar que las

condiciones a la intemperie reduce en la eficacia en comparación con los tratamientos de animales encerrados. Otro objetivo fue evaluar la eficacia de los absorbentes/bloqueadores de UV para mejorar la eficacia en caso de animales a la intemperie.

Diseño

Todas las dosis fueron administradas a 2 mg/kg spinosad, 1 mL/5kg de peso corporal. Todas las cinco formulaciones fueron administradas con presencia de bloqueadores UV. Además, la formulación OP/IPM/OSU fue utilizada en recinto cerrado y en intemperie sin bloqueador UV y las dos formulaciones acuosas también se utilizaron sin el bloqueador UV a la intemperie. Se utilizaron ovejas Merino para este estudio el cual duro seis semanas.

Resultados

OP/IPM/OSU que administraba 2mg/kg de spinosad produjo el 99.96% de eficacia en recintos cerrados lo cual fue significativamente superior a la misma formulación para el caso de animales a la intemperie con o sin bloqueadores de luz ultravioleta. En intemperie cada una de las formulaciones produjo eficacias similares, aun cuando OP/IPM/OSU fue el mas eficaz desde el punto de vista numérico. Los bloqueadores de luz ultravioleta no incrementaron significativamente la eficacia. Los resultados se pueden apreciar a continuación en la Figura 1.

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29-83
MINISTERIO DE JUSTICIA

Estudio comparativo del Vehículo Spinosad de aplicación Tópica

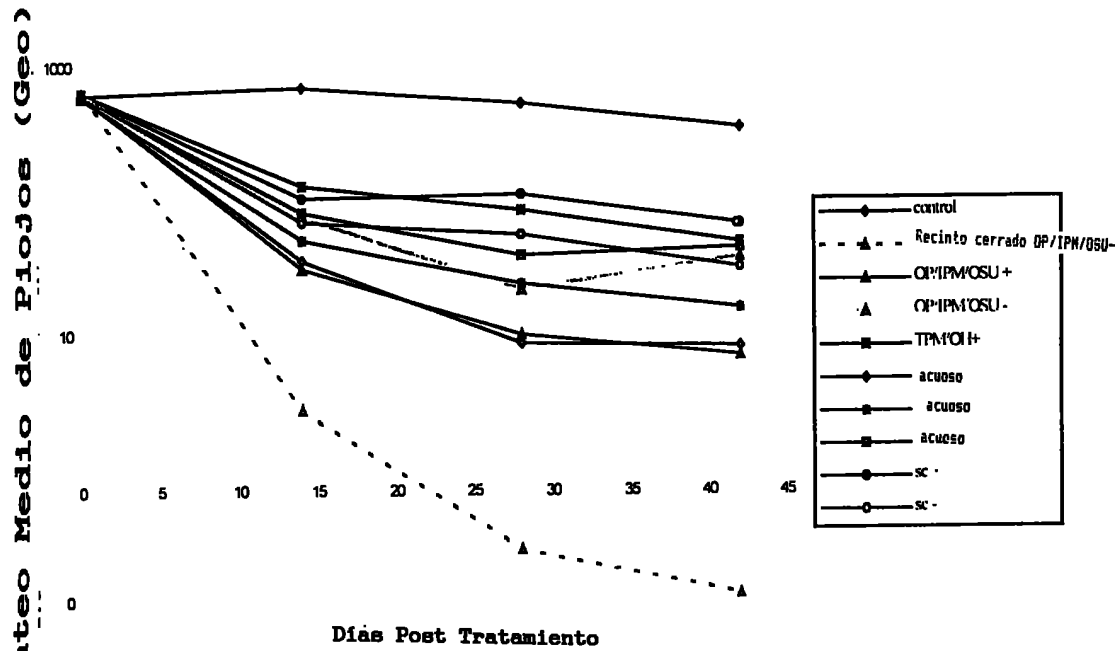


Figura 1: Comparación de la formulación de aplicación tópica Spinosad

GABRIEL RUEDA CHADIN
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29-83
MINISTERIO DE JUSTICIA

Ejemplo 10: Evaluación de una serie de portadores de aplicación tópica con ivermectin y hexaflumuron para el control de *Bovicola ovis* en ovejas

Introducción

Varios experimento previos (Ejemplo 3, Ejemplo 4, Ejemplo 6, Ejemplo 8 y Ejemplo 9) han demostrado que la formulación OP/IPM/OSU es segura para la piel de las ovejas y es además un vehículo eficaz para la administración de zeta-cipermetrin y spinosad para controlar los piojos en ovejas. De manera similar, los portadores basados en Dowanol TPM tal como 80:20 TPM:benzil alcohol son seguros y eficaces. El objetivo de este estudio fue demostrar la utilidad de OP/IPM/OSU y TPM/benzil alcohol para administrar otros tipos de ectoparasticidas tales como las lactonas macrocíclicas (ivermectin) y los reguladores del crecimiento de insectos (hexaflumuron).

Materiales y Métodos

Grupos de ovejas Merino encerradas, tratadas con 40 mg/ovejas ivermectin o 600 mg/oveja hexaflumuron en OP/IPM/OSU o TPM/benzil alcohol. Las ovejas fueron tratadas con 20 mL de formulación aplicada al lomo del animal. Seis ovejas fueron dejadas sin tratamiento y se utilizaron como controles. Los piojos fueron contados cada 2 semanas durante 12 semanas.

Resultados

Ivermectin a 40 mg/oveja en ambas mezclas de vehículos eliminaron los piojos. El hexaflumuron a 600 mg/ovejas en

OP/IPM/OSU produjo 99% de control y en TPM/alcohol produjo 97% de control.

Tabla 2. Conteos de piojos antes del tratamiento y a los 14, 28, 42, 56 y 85 días post tratamiento

Identificación de Oveja	Grupo	Día 0	Día 14	Día 28	Día 42	Día 56	Día 85
Control							
Media		618.7	540.0	463.7	611.0	562.8	333.0
Geo Media		608.8	518.4	414.5	586.5	513.8	461.4
OP/IPM/OSU Ivermectin							
Media		706.0	2.3	0.5	0	0	0
Geo Media		698.4	1.3	0.3	0	0	0
TPM Benzil Alcohol Ivermectin							
Media		606.0	9.5	4.3	0.5	0.5	0
Geo Media		564.9	6.3	1.9	0.4	0.3	0
OP/IPM/OSU Hexaflumaron							
Media		690.0	86.3	37.8	14.5	6.0	2.3
Geo Media		683.1	39.0	8.6	3.3	2.9	1.1
TPM Benzil Alcohol Hexaflumaron							
Media		672.3	324.5	110.8	46.8	44.3	16.8
Geo Media		654.7	266.9	91.0	31.7	32.4	10.3

GABRIEL RUEDA CHADIA *[Signature]*
 TRADUCTOR OFICIAL
 RESOLUCION 5996 DE NOV. 29-89
 MINISTERIO DE JUSTICIA

89

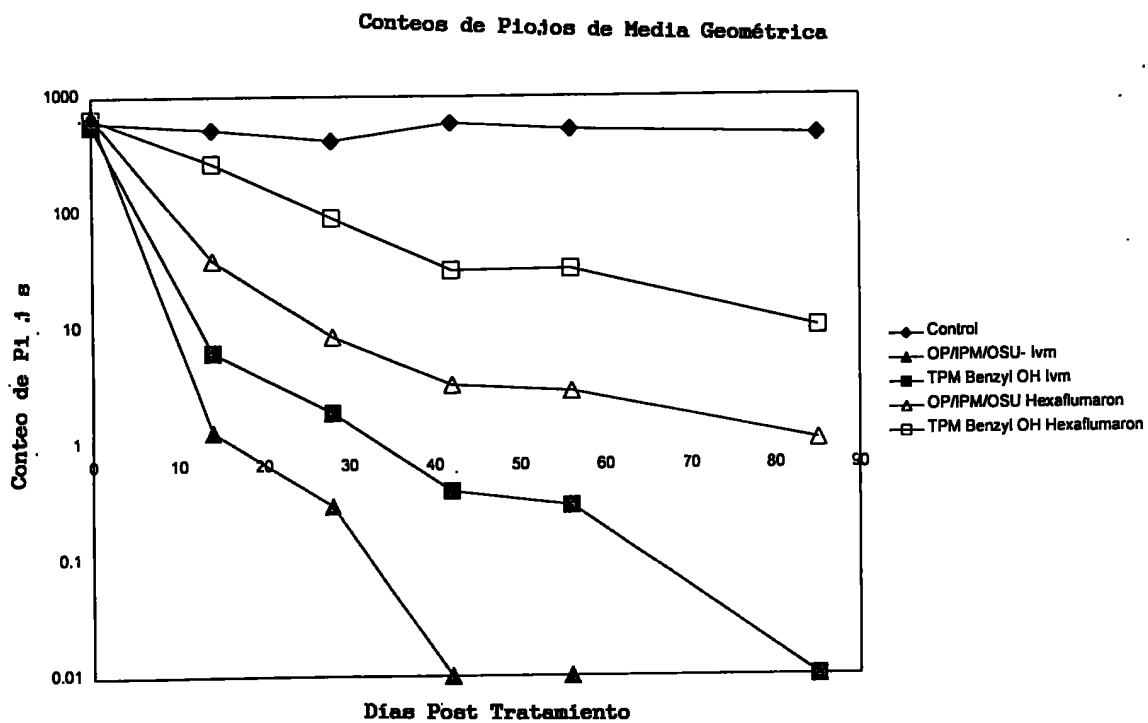


Figura 2: Conteos de Piojos de Media Geométrica

GABRIEL RUEDA CHADAY
TRADUCTOR OFICIAL
RUBRICADO 1996 DE NOV. 29-28
MINISTERIO DE JUSTICIA

Ejempl 11: Evaluación de spinosad de 2 formulaciones aplicables sobre la piel en ivermectin como aplicación sobre la piel para el control de *Bovicola ovis* en ovejas alojadas a la intemperie

Propósito

Evaluar la eficacia de spinosad para erradicar parásitos en dos vehículos aplicables sobre la piel, determinar el efecto de dosis creciente o volumen creciente sobre la eficacia, determinar si la incorporación de UV bloqueadores/absorbentes aumenta la eficacia y evaluar la eficacia de ivermectin a la intemperie para erradicar parásitos en formulaciones aplicables sobre la piel.

Diseño

OP/IPM/OSU se utilizó para administrar spinosad con 2 y 10 mg de spinosad/kg de peso corporal con y sin bloqueadores UV a 2 ml/5kg y administrar ivermectin con 40 mg/oveja en 20 mL. Una formulación acuosa se utilizó para administrar spinosad con 2, 10 y 50 mg/kg sin bloqueadores UV con 1 mL/5kg y 2 mg/kg con 1mL/kg. Todos los tratamientos se aplicaron como una amplia banda a lo largo de la línea del lomo y el estudio se realizó durante 6 semanas.

Resultados

10 mg/kg de spinosad en OP/IPM/OSU con o sin bloqueadores UV erradicaron parásitos a la intemperie, 2 mg/kg dio 85 a 98% de eficacia. 50 mg/kg de spinosad erradicaron parásitos al aplicarse con una formulación acuosa. 10 mg/kg dio una eficacia del 98%, 2 mg/kg dio 74% de.

eficacia y 1 ml/5kg y 61% de eficacia con 1 ml/kg. Ivermectin con 40 mg/oveja en OP/IMP/OSU dio una eficacia del 96% y aumentado la dosis se aseguraria una eficacia del 100%. El uso de bloqueadores UV o el aumento del volumen aplicado no aumenta la eficacia.

c. Determinación de las características físicas de cada formulación

Tabla 3: Cuadro resumen de formulaciones investigadas y puntos de congelación

Vehículo	Propiedades Físicas
IPM	congelación -2 a -6°C, penetra + rociados, modifica solamente aceites
GTCC	congelación -5 a -13°C, segura, solvente/diluyente
OP/OS	congelación 3 a -4°C, dispersar/lubricante
OSU	congelación 0 a 15°C, buen dispersor, humedece
CAP	congelación 0°C, resistente al agua, buen humedecedor + dispersor,
Dowanol TPM	se congela < -15°C,
80%OP/20% IPM	se congela -4 a -7°C
80%OP/20% OSU	se congela -7 a -10°C
80% GTCC/20% IPM	se congela <-10°C
80% TPM/20% 2-octil-do	se congela ,-15°C

82
90

80% TPM/20% diacetOH	se congela < -15
----------------------	------------------

Fechado el 2 de Diciembre de 1999

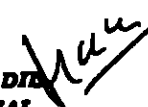
Eli Lilly and Company

Apoderado de Patentes para la Persona Nombrada/Solicitante

SPRUSON & FERGUSON

La anterior es Traducción Oficial de un documento presentado originalmente en inglés. Esta traducción fue realizada por **GABRIEL RUEDA CHADID** (Traductor Oficial). Resolución 5996 del Minjusticia, por lo cual estampo mi Sello y Firmo.

Bogotá D.C., Enero 23 del 2001.


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29-99
MINISTERIO DE JUSTICIA



23

91

**Patent Office
Canberra**

I, LISA TREVERROW, TEAM LEADER EXAMINATION SUPPORT AND SALES hereby certify that annexed is a true copy of the Provisional specification in connection with Application No. PQ 4416 for a patent by ELI LILLY AND COMPANY filed on 02 December 1999.



WITNESS my hand this
Fourteenth day of December 2000

Lisa Treverrow
LISA TREVERROW
TEAM LEADER EXAMINATION
SUPPORT AND SALES

94
92

ORIGINAL

AUSTRALIA

Patents Act 1990

PROVISIONAL SPECIFICATION FOR THE INVENTION ENTITLED:

Pour-on Formulations

Name and Address of Applicant:

**Eli Lilly and Company, a corporation organised and existing under the laws of
the State of Indiana, of Lilly Corporate Center, City of Indianapolis, 46285,
United States of America**

Names of Inventors:

Lionel Barry Lowe and James Terence Rothwell and Kristina Clare Hacket

This invention is best described in the following statement:

POUR-ON FORMULATIONS

Technical Field

The present invention relates to non-irritant carrier or carrier blends suitable for use in pour-on formulations, the formulations themselves and to the use of those pour-on formulations in the control of external parasites in animals of agricultural worth including sheep, cattle, pigs, goats, camelids, horses and other small ruminants.

Background of the Invention

Animals of agricultural worth such as sheep, cattle, horses, goats, pigs, other ruminants and camelids are almost invariably subject to the activity of ectoparasites such as flies, ticks, lice and fleas. Such external parasites irritate the animals and can cause economic loss in the form of poor quality hide, wool or sheep skin, reduced weight gain and even death as a result of the animal carrying harmful parasites.

It has long been common practice to control external parasites on sheep, cattle and other animals including goats, pigs and horses by the localised topical application of a pour-on formulation containing an active insecticide/parasiticide and a carrier/vehicle. A pour-on formulation is typically liquid and is usually applied to the exterior of an animal as a line or a spot, which then acts to protect the external surface of the animal against external parasites such as lice, keds, mites, ticks and flies.

While the formulation is applied topically, to a localised area, the ectoparasiticide migrates over the surface of the animal to protect its whole external surface area.

Such pour-on formulations typically include an active insecticidal/ectoparasitocidal agent.

The carrier (also referred to herein as 'vehicle') present in such pour-on formulations is formulated to achieve good spread around the skin and/or penetration of the epidermis of the animal. To date, commercial pour-on formulations are suspensions, emulsifiable concentrates or solutions and are often comprised of at least one organic solvent. Solvents commonly used as carriers in such pour-on formulations include propylene glycol, paraffins, isoparaffins, aromatics, isopropylmyristate (IPM), glycol ethers, alcohols and n-propyl alcohol. US patent 4,672,072 discloses a non-aqueous carrier comprising one or more organic solvents such as xylene, toluene, cyclohexanone and a glycol such as ethylene glycol, polyethylene glycols, polypropylene glycols, propylene glycol, ethylene glycol-propylene glycol copolymers and alkyl ethers thereof. A preferred solvent system disclosed in US patent 4,672,072 comprises 30-70 wt% xylene, 20-40 wt% cyclohexanone and 5-25 wt% vegetable oil. US patent 5,045,536 discloses a pour-on formulation in which the solvent system comprises 80-98% w/v of a non-volatile oil and 2-20% w/v of a volatile silicone.

Unfortunately, the solvent systems utilised as carriers/vehicles in commercially available pour-on formulations may result in some form of tissue reaction which leads to discomfort to the animal and in many cases, damage to the hide, sheepskin or fleece and resultant economic loss. In particular, some breeds of sheep such as the Merino have very sensitive skins which react to the solvent systems in some commercially available pour-on formulations. For example, aromatics such as xylene and the paraffins produce tissue reactions such as dryness, redness and cracking of the skin.

UK patent GB 2110091 B attempts to address the problems of skin reactions in sheep treated with pour-on formulations by formulating a composition in which the carrier/vehicle comprises a first solvent selected from the group consisting of alkoxyated C₁-C₄ alcohols and a second solvent selected from the group consisting of di (C₁-C₈ alkyl) esters of C₂-C₆ dicarboxylic acids or C₂-C₈ dihydric alcohols and C₂-C₈ carboxylate esters of alcohol alkoxyates. However, sensitive animal hide can still react adversely to such formulation.

Similarly, European patent publication No 0 120 286 B1 addresses the irritancy or toxicity caused to animals by solvent systems in pour-on formulations by providing an active ectoparasiticide in a glycol or glycerol ester of a C₈-C₁₀ fatty acid. However, such oil-based formulations can still cause adverse epidermal reactions in animals topically treated with such formulations.

European patent publication No. 0 137 627 B1 discloses a pour-on formulation in which the active is an endoparasiticide and the carrier comprises at least one saturated aliphatic ester of a mono alkyl ether of a mono- or poly-alkylene glycol such as 1-ethoxyprop-2-yl acetate and 2-(n-butoxy)ethyl butyrate. While the specification claims that such formulations are free from adverse skin reaction in treated sheep or cattle, it is noted that adverse epidermal reactions can still be observed, particularly in sheep with sensitive skin.

Accordingly, prior art pour-on formulations-even those promoted as non-irritant- have been found by the present inventors to cause pain, hide damage and in the case of sheep, or other fleece bearing animals, fleece damage. Such formulations have and do cause skin damage especially in sheep which have very thin skin and are acutely susceptible to chemical skin damage. Additionally, conventional pour-on formulations result in 95-98% of the applied active ingredient remaining at the site of application bound to the animal's fleece or hair, which results in a lack of efficacy of such commercially available pour-on products.

Object of the Invention

It is the object of the present invention to overcome or substantially ameliorate at least one of the above disadvantages. One object of the present invention is to provide a non-toxic and non-irritant pour-on formulation which can be topically applied to animals of agricultural worth to control ectoparasites without causing adverse epidermal reaction in such animals. Another object of the present invention is to provide a method of controlling and eliminating ectoparasites in animals of agricultural worth by topical application of a non-irritant pour-on formulation.

Summary of the Invention

A first aspect of the present invention provides a non-irritant topically acceptable carrier selected from the group consisting of:

- a) i) at least one of TPM and DPM, and ii) at least one of alcohol, wool grease and propylene glycol, wherein i) is present in an amount of at least about 60% wt of the carrier;
- b) i) at least one of OP, OS and GTCC, and ii) at least one of OSU, IPM, CAP, PMP, IPP, IPL, ICS, oleic acid and methyl oleate, wherein ii) is present in an amount of up to about 40% wt of the carrier; and

c) i) at least one of OP, OS and GTCC, and ii) at least one of alcohol, wool grease and propylene glycol wherein i) is present in an amount of at least about 60% wt of the carrier.

A second aspect of the present invention provides a non-irritant pour-on formulation for control of external parasites in animals of agricultural worth, said formulation including an ectoparasitidal amount of an active agent and a topically acceptable carrier of the first aspect of the invention

A third aspect of the present invention provides a method of controlling or eradicating external parasites in an animal of agricultural worth, said method including the topical application of an ectoparasitically effective volume of a pour-on formulation according to the second aspect of the invention to a localised area of the external surface of said animal.

The invention is predicated upon a novel approach to developing carriers suitable for use in non-irritant and non-toxic pour-on formulations for animals of agricultural worth such as sheep, cattle, horses, goats and pigs by determining the effects of each potential pour-on ingredient on the skin using a histopathological methodology rather than relying on clinical observation. Such a histopathological approach has resulted in the pour-on formulations of the present invention being non-irritant, effective, having a satisfactory freezing point, superior control of body lice, particularly in sheep, suitable viscosity, cost effective, easily able to dissolve any active, easy to use and providing superior operator safety. This represents a great advance over currently available pour-on formulations which have been developed upon an *ad hoc* basis. Such a histopathological approach has allowed for the identification and elimination of ingredients (including those used in current pour-on formulations) that cause skin/hide damage on a pathological level and also has allowed for the accurate determination of what percentage of an irritant ingredient will not cause damage. Further, the carriers and formulations of the present invention promote the spread of active around the body and hence increase efficacy against ectoparasites which can be present on any part of the body. Finally, the formulations of the present invention require the presence of less active causing reduced wool and tissue residues and less environmental contamination.

One preferred embodiment of the first aspect of the present invention provides a non-irritant topically acceptable carrier selected from the group consisting of:

a) i) at least one of TPM and DPM, and ii) at least one of alcohol, wool grease and propylene glycol, wherein i) is present in an amount of at least about 60% wt of the carrier; and

b) i) at least one of OP, OS and GTCC, and ii) at least one of OSU, IPM, CAP, PMP, IPP, IPL, ICS, oleic acid and methyl oleate, wherein ii) is present in an amount of up to about 40% wt of the carrier.

Optionally, carrier b) can include iii) at least one of alcohol, wool grease and propylene glycol.

Typically, in carrier a), solvent i) is present in an amount of at least about 70% wt of the carrier.

Typically in carrier b), substance ii) is present in an amount of up to about 30 % wt of the carrier.

Typically, a non-irritant topically acceptable carrier of the first aspect of the present invention is selected from the group consisting of: a) TPM/ alcohol where TPM is present in an amount of at least about 60 % wt of the carrier, b) OS/IPM/OSU where IPM and OSU together are present in an amount

of up to about 40% wt of the carrier, and c) GTCC/IPM/CAP where IPM and CAP together are present in an amount of up to about 40% wt of the carrier.

Typically, alcohol can be benzyl alcohol or diacetone alcohol.

One embodiment of the second aspect of the invention provides a pour-on formulation for control of external parasites in animals of agricultural worth, said formulation including:

(a) from 0.1 to 40% by weight of at least one active agent selected from the group consisting of synthetic pyrethroids, organophosphates, macrocyclic lactones (avermectins/milbemycins), benzoylphenylureas (and other insect growth regulators) and spinosyns, and

(b) from 60-99.9% by weight of a carrier of the first aspect of the invention.

Another embodiment of the second aspect of the invention provides a pour-on formulation for control of external parasites in animals of agricultural worth, said formulation including:

(a) from 0.1 to 40% by weight of at least one active agent selected from the group consisting of synthetic pyrethroids, organophosphates, macrocyclic lactones (avermectins/milbemycins), benzoylphenylureas (and other insect growth regulators) and spinosyns, and

(b) from 60-99.9% by weight of a carrier selected from the group consisting of TPM/alcohol, OP/IPM/OSU and GTCC/IMP/CAP.

Typically, TPM/alcohol is formulated having TPM:alcohol in the proportion 50-95:50-5, more typically 80:20.

Typically, OP/IPM/OSU is formulated having OP:IPM:OSU in the range 60-90:20-5:20-5, more typically 70:15:15.

Typically, GTCC/IPM/CAP is formulated having GTCC:IPM:CAP in the range 60-90:20-5:20-5, more typically 70:15:15.

The word 'carrier' is used above and throughout the present specification to include carrier blends, that is mixtures of more than one substance.

The acronyms and abbreviations used above and throughout the present specification are commonly used in this art and are defined to have the following meanings:

TPM is Tripropylene glycol methyl ether

DPM is Dipropylene glycol methyl ether

PG is propylene glycol,

OP is octyl palmitate or 2-ethylhexyl palmitate which is an excellent lubricant,

OP can be replaced by OS-octyl stearate or 2-ethylhexyl stearate,

IPM is isopropyl myristate which has excellent spreading and emollient properties. This can be used interchangeably with IPP or IPL,

IPP is isopropyl palmitate,

IPL is isopropyl laurate,

PMP is PPG 2 myristyl ether propionate which spreads rapidly and promotes wetting of other materials,

OSU is di-2-ethylhexyl succinate and promotes wetting and spreading of lipophilic substances onto the skin,

ICS is isocetyl stearate which can be used as an emollient, lubricant and spreading agent,

GTCC is glyceryl tri caprylate/caprate which is an excellent carrier or vehicle for actives,

CAP is a selected blend of branched chain esters which again acts as an emollient and spreading agent,

Alcohol could be benzyl alcohol, propyl alcohol, diacetone alcohol or other suitable alcohol,

WG is wool grease, and

SC is suspension concentrate.

Typically, a pour-on formulation is applied locally to the external surface of the animal.

Typically, the pour-on formulations can be in the form of a powder, emulsion, foam paste, aerosol, ointment, salve or gel. More typically, the pour-on formulation is liquid.

Typically, pour-on formulations can be effectively applied to sheep, cattle, goats, other ruminants, camelids, pigs and horses. More typically, the pour-on formulations are applied to sheep, most typically short wool sheep.

Suitably, pour-on formulations can be applied to the external surface of an animal at any time. However, typically pour-on formulations are applied to sheep within 24 hours of shearing. Typically the sheep are then treated each year after shearing. Cattle are treated depending on the pest concerned such as for lice in autumn/winter and for flies in summer. Fibre animals such as goats and camelids are treated after shearing.

Typically the pour-on formulation is applied by pouring in one or several lines or in a spot on the dorsal midline (back) or shoulder of an animal. More typically, the pour-on formulation is applied by pouring along the back of the animal, following the spine. A pour-on formulation can also be applied to the animal by other conventional methods including wiping an impregnated material over at least a small area of the animal, by using commercially available applicators, by means of a syringe, by spraying or by using a spray race.

Typically, approximately about 0.1-2000mg active agent/kg of animal bodyweight is an effective amount for topical application. Typically, about 100-2000mg of active will be applied to a cow, whereas about 20-1000mg of active will be applied to a sheep. More typically about 300mg of spinosad or 100mg ivermectin or 600mg benzoylphenylurea or 80mg zeta-cypermethrin in OP/IPM/OSU or TPM/alcohol or GTCC/IPM/CAP is applied to a sheep.

Typically, the pour-on is formulated such that the active is present in a concentration of about 0.1-20% weight / volume, preferably about 0.5 to 5% depending on the potency of the active. Most typically, one or more of the preferred actives are likely to be present in the following concentrations in a pour on formulation of the present invention: zeta-cypermethrin: about 0.5%, ivermectin: about 0.6%, hexaflumuron: about 4-5% and spinosad: about 2%.

Typically only a small volume of the pour-on formulation is required in order to be effective against the external parasites, such as in the order of 1-80ml, with 10-60 ml being preferred for larger animals such as cattle and 5-20ml for smaller animals such as sheep.

In the pour-on formulations of the present invention, the active agent can be any known compound or combination having insecticidal/ectoparasitocidal activity. Typically, the active agent is selected from the group of compounds consisting of spinosyns including spinosad; synthetic pyrethroids including cyhalothrin, bioresmethrin, bifenthrin, pyrethrins, permethrin, biopermethrin,

phenothrin, alphamethrin, barthrin, deltamethrin, phthalthrin, cypermethrin, dimethrin, flumethrin, resmethrin, fluvalinate, allethrin, cismethrin, cyfluthrin, indothrin, cyphenothrin, cyclothrin, tetramethrin, tralomethrin, sumithrin, tralocythrin, fenpropanate and fenvalerate; macrocyclic lactones including ivermectin, abamectin, moxidectin, doramectin, eprinomectin, milbemycin; diamidides (formamidines) including amitraz; thiazoles; dursban; carbamates; benzimidazoles; fipronil; imidacloprid; triazines; water-insoluble organo-phosphate compounds including tetrachlovinphos, chlorpyrifos methyl; pyrimiphos methyl, chlorpyrifos, diazinon, trichlorphos, fenchlorphos, coumaphos, crotoxypfos, chlofenvinphos, dichlofenvinphos, dichlorfenthion, quinthiophos, propetamphos, famphur, bromophos ethyl, ethion, and dioxathion; propoxur; cabaryl; maldison; dimethoate; rotenone; piperonyl butoxide; *Bacillus thuringensis*; ronnel; cruformate; benzoylphenylureas including lufenuron, diflubenzuron, triflumuron, fluazuron and any other insect development or growth inhibitors/regulators (IGR, IDI), or related juvenile insect hormone analogues including cyromazine and dicyclanil.

More typically, the active agent is selected from the group consisting of spinosad, zeta-cypermethrin, ivermectin and hexaflumuron

The active agent can be a single insecticidal/ectoparasitocidal compound or a combination of two or more insecticidal/ectoparasitocidal compounds.

Typically, the carrier is non-aqueous and the active agent is suspended, dissolved or dispersed in the carrier. The carrier promotes the penetration of the active through the animals' coats and its spread over the skin.

The formulations of the present invention suitably can include one or more additional ingredients such as preservatives, spreading agents, adhesion promoters, active solubilisers such as oleic acid, viscosity modifiers, UV blockers or absorbers, colourants and stabilisers such as antioxidants. Suitably, surface active agents including anionic, cationic, non-ionic and ampholytic surface active agents can also be included in the pour-on formulations of the present invention.

Typically, formulations of the present invention include an antioxidant such as BHT (butylated hydroxytoluene) at 0.1-5%. If necessary, some oleic acid to dissolve the active may be required, such as if spinosad is used.

Isopropyl myristate (IPM), isopropyl palmitate (IPP), caprylic/capric acid esters of saturated C₁₂-C₁₈ fatty alcohols, oleic acid, oleyl ester, ethyl oleate, triglycerides, silicone oils and dipropylene glycol mono methyl ether (DPM) are common spreading agents used in pour-on formulations.

Typically, the method of the invention prevents lice, ticks, mites, biting flies, carnivorous flies and flea infestations of cattle, sheep, goats, pigs, horses, camelids and other ruminants. More specifically, a pour-on formulation of the present invention acts to control ked (*Melangophagus ovinus*), biting louse (*Bovicola ovis*), sucking louse (*L. Pedalis*, *Linognathus ovillus*, *L. Africanus*, *L. Stenopsis*), sheep scab mite (*Psoroptes ovis*), itch mite (*Psorergates ovis*), mange mite (*Chorioptes ovis*), screw worms, ticks (*Boophilus spp.*, *Ixodes spp.*, *Haemophysalis spp.*, *Ambylomma spp.*, *Dermacentor spp.*, *Hyalomma spp.*, *Rhipicephalus spp.*) bot flies (*Oestrus ovis*) and blowflies (*Lucilia*, *Calliphora*, *Chrysomyia spp.*) in sheep, acts to control biting louse (*D. limbata*, *D. crassipes*, *D. caprae*) and sucking louse in goats, acts to control biting lice (*Bovicola breviceps*) in camelids, acts to control sucking louse (*Linognathus vituli*, *Haematopinus eurysternus*, *Solenopetes capillatus*) and

biting louse (*Bovicola bovis*) on cattle as well as flies (eg *Musca domestica*, *Haematobia irritans*, *Stomoxys calcitrans*), screw worms (*Chrysomya bezziana*, *Callitroga hominivorax*), midges, mosquitos, mites (*Chorioptes bovis*, *Sarcoptes bovis*, *Psoroptes ovis*, *Demodex bovis*), and ticks (*Boophilus spp*, *Ixodes spp*, *Haemophysalis spp*, *Amblyomma spp*, *Dermacentor spp*, *Hyalomma spp*, *Rhipicephalus spp*, *Otobius megnini*), acts to control ticks, mites (*Chorioptes equi*, *Psoroptes equi*, *Sarcoptes equi*, *Demodex equi*), lice (*Damalinia equi*, *Haematopinus asini*), fleas, Dipterida (*Culicoides spp*, *Simulium spp* and other flies) in horses and acts to control ticks, mites (including *Sarcoptes suis*, *Demodex suis*), lice, fleas and Dipteridia in pigs.

The pour-on formulations of the present invention are prepared according to known techniques. Where the pour-on is a solution the parasiticide/insecticide is mixed with the carrier or vehicle, using heat and stirring where required. Auxiliary or additional ingredients can be added to the mixture of active and carrier or can be mixed with the active prior to the addition of the carrier. If the pour-on is an emulsion or suspension, these are similarly prepared using known techniques.

➔ Detailed Description of the Preferred Embodiments

The general procedure for preparing the formulations of the present invention is set out below in terms of the method steps to be performed.

Weigh out the desired weight of technical active.

Add BHT or other appropriate antioxidant to give 0.1 - 1% w/v.

For spinosad add 4 times the weight of oleic acid and dissolve by stirring.

Make up the desired volume by adding a mixture of Crodamol OP/IPM/OSU, Crodamol GTCC/IPM/CAP or Dowanol TPM/benzyl alcohol. Mix by stirring and gently heat if necessary - to up to 50 degrees C. Dispense into impervious containers and protect from light.

TPM/alcohol (preferred 80:20, range 50-95:50-5), OP/IPM/OSU (preferred 70:15:15, range 60-90:20-5:20:5) and GTCC/IMP/CAP (preferred 70:15:15, range 60-90:20-5:20-5).

The formulation is applied to the dorsal midline of animals from the poll to the base of the tail using an applicator, usually a self filling dosing gun with a nozzle to dispense a narrow or wide band or lines of formulation along the back. The formulation is applied at 0.2 to 1 mL per kilogram body weight or unit of surface area. Alternatively a set volume is applied to each bodyweight class - eg for sheep 10 mL for animals less than 30 kg, 15 for animals 31 - 50 kg and 20 ml for animals 51+ kg. For cattle it could be 30 mL for animals less than 250 kg, 45 mL for 250 to 400 kg and 60 mL for animals of 400+ kg in weight. Formulation can also be applied from other containers or vessels as required.

Sheep and other fibre producing animals should be treated within 24 hours of shearing or fibre collection. Cattle horses and other animals should be treated so as to ensure maximum impact on the pest of interest. For example cattle should be treated for lice control in autumn and/or winter.

Nuisance or biting fly treatment is applied when flies begin to cause irritation. The invention is now illustrated in a non-limiting manner by reference to the following Examples.

Examples

A. Pour-on carrier/vehicle sheep skin irritation studies

Example 1: sheep skin irritation studies

Studies were conducted to investigate and characterise the changes occurring in Merino sheep skin following the application of a range of candidate pour-on formulation components. The ultimate aim being to discern safe carriers. Chemicals, emollients, wool grease derivatives and a wide range of formulations were applied in 1 ml volumes to each of 18 sites on the back and flanks of 15 recently shorn Merinos. In the first study, skin samples were collected at necropsy 3 ½ weeks after application. In subsequent studies, skin samples were collected 2 weeks after application. A small experiment was conducted to investigate the pathology over time following application of isopropyl myristate (IPM). Standard haematoxylin and eosin stained sections were prepared from each piece of treated skin. A histological scoring system was devised to allow comparison of treatments. Each skin was assessed for the degree of hyperkeratosis, acanthosis and inflammatory cell infiltrate of the superficial dermis and given a rating score from 0 - 15. A score of 0 = no change through to a score of 15 for very severe damage. Normal skin scored 2 – 4, > 4 was abnormal and > 7 was very abnormal. Treatments yielding a score ≤ 4.5 were considered safe.

Table 1. Mean skin irritation scores

Chemical	Score
Crodamol PMP (PPG 2 myristyl ether propionate)	9
Crodamol CAP (cetearyl octanoate)	4.3
IPM (isopropyl myristate)	8
Crodamol OP (octyl palmitate)	3.3
Crodamol OSU (dioctyl succinate)	4.8
Crodamol GTCC (glyceryl tri caprylate/caprates)	2
80% IPM, 20% lanolin oil	7.5
20% IPM, 80% GTCC	2.5
20% IPM, 80% OP	2.5
20% CAP, 80% GTCC	3
20% OSU, 80% OP	4.5
Dowanol DB	7
Dowanol DPM	4
Dowanol TPM	3
Diacetone alcohol	2
80% TPM, 20% diacetone alcohol	2.5
70% OP, 15% IPM, 15% OSU	3.2
80% TPM, 20 benzyl alcohol	2.7
untreated	2.5

The experiment study showed that despite careful daily observation of the skin some chemicals caused severe histological dermatitis in the absence of grossly observable changes. IPM caused severe dermatitis. Adding small percentages of other emollients or wool grease failed to make IPM non-irritant. Reducing IPM percentage to 20% could yield a non-irritant formulation as long as the other components were non-irritant. Several other excipients were also highly irritant – such as Crodamol PMP (PPG 2 myristyl ether propionate), C8-C10 methyl esters, Methyl oleate, Dowanol DB, 2-octyl-dodecanol and Miglyol 840 (propylene glycol dicaprylate dicaprates). Other excipients and

mixtures of excipients caused mild to moderate dermatitis – such as Crodamol CAP (cetearyl octanoate), Dowanol DPM, Protostearyl 15 (propoxy 15 stearyl alcohol), Crodamol ICS (isocetyl stearate) and Crodamol OSU. Some mixtures were non-irritant – such as 80:20 OP:IPM, 80:20 GTCC:OP, 70:15:15 OP:IPM:OSU, 70:15:15: GTCC:IPM:CAP, 80:20 TPM:benzyl alcohol and several mixtures incorporating wool grease derivatives. GTCC, OP, diacetone alcohol, liquid wool grease, lanolin oil, and Dowanol TPM were non-irritant.

A commercial formulation of deltamethrin in cyclohexane caused moderate dermatitis. This formulation was reported to cause scab formation on the skin leading to damage detectable in tanned wool skins (Britt, Cotton, Trask and Pitman, 1984, *Aust vet J*, 61, 329-330). The pathology described in that paper was similar in type and pattern to that seen associated the same formulation in the above studies, but was milder than the severe dermatitis associated with several vehicles investigated in these studies.

B. *In vivo* formulation comparison and efficacy studies

Trials were conducted to assess the comparative efficiency of pour-on formulations of the invention and commercially available pour-on formulations in the control of external parasites in sheep.

Example 2: Evaluation of wool grease formulations and IPM for the control of *Bovicola ovis* using Zeta-cypermethrin and Spinosad.

Aim

To evaluate wool grease as a formulation to deliver spinosad, to determine the dose required to kill 100% of lice in sheep and to evaluate the suitability of the formulation to deliver zeta-cypermethrin, compared with an isopropyl myristate (IPM) formulation.

Design

Sheep were heavily infested with the highly synthetic pyrethroid (SP) resistant, Hartley strain of lice. Sheep were shorn, lice counted and sheep allocated to ten groups of six sheep, each divided into three groups of two per treatment. All sheep were treated at the rate of 2mL of test formulation/10kg. Treatments were respectively: wool grease only; 2 mg/kg deltamethrin and 4 mg/kg alphacypermethrin in commercial formulations; spinosad in wool grease at 0.08 mg/kg, 0.4 mg/kg, 2 mg/kg and 10 mg/kg; zeta-cypermethrin in wool grease at 0.66 mg/kg and 2 mg/kg; and Spinosad at 0.4 mg/kg in IPM. Lice numbers were counted weekly for eight weeks.

Results

At eight weeks 2 mg/kg deltamethrin gave 8% efficacy, 4 mg/kg alphacypermethrin gave 9% efficacy, 0.66 mg/kg zeta-cypermethrin gave 0% efficiency, 2 mg/kg zeta-cypermethrin gave 43% efficiency, 0.08, 0.4, 2 and 10 mg/kg spinosad in woolgrease gave 42%, 54%, 98% and 99.9% efficacy respectively and 0.4 mg/kg spinosad in IPM gave 85% efficacy. There were no significant differences in efficacy between the conventional SP pour-ons and zeta-cypermethrin in woolgrease. 2 mg/kg zeta-cypermethrin in woolgrease gave better lice control than any other SP for the first 5 weeks. The IPM formulation of spinosad gave better control of lice than the woolgrease formulation at comparable dose rates.

Conclusions

The wool grease formulation is inferior to an IPM formulation for controlling sheep lice with spinosad. Zeta-cypermethrin in the woolgrease formulation is not superior to conventional SP pour-on formulations.

Example 3: Evaluation of Spinosad in a variety of carriers, as a pour-on formulation for the control of *Bovicola ovis* on sheep.

Aim

The aim of this study was to select the most efficacious of a range of eight leading formulations selected on the basis of safety, physical properties, efficacy, cost and theories of dermal insecticide spread.

Design

Each formulation was compared at a discriminating dose of 0.4 mg/kg spinosad and a rate of 1ml/5 kg bodyweight. Lousy sheep housed indoors were treated with 0.4 mg/kg spinosad formulated in IPM, GTCC/IPM/CAP, OP/IPM/OSU, TPM/WG/GTCC, OP/IPM, TPM/OSU, GTCC/OP and an aqueous formulation.

Results

IPM, GTCC/IPM/CAP, OP/IPM/OSU, TPM/WG/GTCC and aqueous all gave about 90% efficacy by the end of the study. OP/IPM was inferior to the others and was eliminated. TPM/OSU and GTCC/OP were also somewhat less effective than the rest. As WG containing formulations cause dirty discolouration of the wool in sheep run outdoors, the TPM/WG/OSU formulation was eliminated. IPM is not a practical formulation due to skin irritation.

The best formulations, in order of cost from cheapest to most expensive are: aqueous, OP/IPM/OSU, GTCC/IPM/CAP.

Example 4: Determination of the therapeutic efficacy and dose titration of Spinosad in a pour-on formulation for the control of *Bovicola ovis* on sheep

Aims

To select the dose of spinosad required to eradicate sheep body lice when applied as a pour-on in OP/IPM/OSU, and to assess the efficacy of 0.4 mg/kg spinosad in a suspension concentrate (SC) formulation applied as a pour-on compared to the organic solvent formulation.

Design

Spinosad formulations were applied at 1 mL/5kg and at 0, 0.2, 0.4, 0.8, 1.6 and 3.2 mg/kg to 6 groups of 6 recently shorn sheep housed outdoors for 6 weeks.

Results

At day 41, 3.2 mg/kg, gave 93% efficacy; 0.8 mg/kg gave 78% efficacy; 0.4 mg/kg gave 46% efficacy; 0.2 mg/kg gave 37% efficacy and 1.6 mg/kg gave 37% efficacy in OP/IPM/OSU. The SC at 0.4 mg/kg gave 65% efficacy.

Example 5: Diffusion of ^{14}C -Zeta-cypermethrin on sheep skin in a variety of carriers

Aims

To compare the amount and rate of diffusion of ^{14}C -labelled zeta-cypermethrin from the dorsal midline of sheep, when applied in wool grease, an aqueous formulation and a range of test carriers.

Design

Five formulations containing 10 mg/ml zeta-cypermethrin spiked with 100 μCi [^{14}C] zeta-cypermethrin were prepared using the following carriers: wool grease (1), 100 g/L emulsifiable concentrate diluted 1:10 in water (EC, 2), isopropyl myristate (IPM, 3), octyl stearate (OS, 4) and glyceryl tri caprylate/caprate (GTCC, 5). 1 ml/5kg bodyweight of each formulation was applied to the backline of three sheep. 1, 2, 4, 8, 11 and 14 days after treatment, wool was collected and pooled from three, 12 x 12 mm squares chosen at random, along meridian lines drawn 2, 7.5 and 15 cm down the side of each sheep from the backline. The clipped areas were also swabbed. At day 14 after treatment, the wool at the site of application was collected and back and perirenal fat samples collected. The quantity of zeta-cypermethrin in each sample was measured by liquid scintillation counting.

Results

At most meridians and at most times IPM gave the greatest spread of zeta-cypermethrin and wool grease the least. At the 2 cm meridian only the amount of zeta-cypermethrin present continued to increase with time following wool grease. The quantity of zeta-cypermethrin measured at all meridians increased with time following IPM. OS and GTCC gave modest spread, but the data did not allow determination of whether spread was continuing. The EC gave little spread and movement of zeta-cypermethrin reached a plateau after 2 weeks. IPM caused a severe scabbing/crusting of the skin at the site of application.

The experiment was concluded at 2 weeks post-treatment. Wool grease and the EC formulation gave poor spread, GTCC and OS gave better spread and IPM gave the best spread of zeta-cypermethrin of the vehicles tested.

Example 6: Evaluation of zeta-cypermethrin in a variety of carriers, as a pour-on formulation for the control of *Bovicola ovis* on sheep

Aims

These studies were devised to determine the efficacy of zeta-cypermethrin given at 2 mg/kg body weight OP/IPM, GTCC/OP, WG/C8-10 methyl esters/OP/GTCC, WG/OP/GTCC and a commercial formulation of deltamethrin, on sheep infested with a severely synthetic pyrethroid (SP) resistant (Hartley) strain and a moderately SP resistant (Claremont) strain of *Bovicola ovis*. Some additional studies were undertaken with susceptible and slightly resistant lice to determine whether zeta-cypermethrin was able to kill lice under optimum conditions.

Results

Against lice with high and moderate levels of resistance to the synthetic pyrethroids (SPs), no treatment gave satisfactory lice control. Increasing the volume of formulation applied but keeping the

dose constant led to a slight increase in efficacy against the moderately resistant strain. Zeta-cypermethrin eradicated lice on sheep infested with the susceptible strain and gave excellent control against a mildly resistant strain.

It was unlikely that any formulation was significantly superior. The liquid wool grease containing formulations produced a dirty mark in the wool along the treated area which was very unsightly and which farmers would dislike.

The OP/IPM or GTCC/OP formulations are likely to provide a good starting point for final zeta-cypermethrin sheep pour-on development.

Example 7: Evaluation of zeta-cypermethrin in a variety of carriers, as a pour-on formulation for the control of *Bovicola ovis* on sheep

Aims

Example 6 revealed that 2 mg/kg zeta-cypermethrin did not give adequate control against synthetic pyrethroid (SP) resistant strains of *Bovicola ovis*, but SP susceptible lice were controlled. The aims of this study were to select an effective practical formulation to deliver zeta-cypermethrin to control sheep body lice.

Design

OP/IPM and GTCC/OP delivering 2 and 4 mg/kg zeta-cypermethrin, TPM/WG/GTCC, OP/IPM/OSU and TPM/benzyl alcohol delivering 4 mg/kg zeta-cypermethrin and a commercial suspension concentrate formulation of alphacypermethrin were compared for efficacy to treat moderately SP resistant lice.

Results

No formulation delivering 2 or 4 mg/kg of zeta-cypermethrin eradicated lice. The TPM/benzyl alcohol formulation gave the lowest counts following treatment. OP/IPM at 2 mg/kg and OP/OSU/IPM at 4 mg/kg gave the next best control. OP/IPM and GTCC/OP delivering zeta-cypermethrin at 4 mg/kg gave similar efficacy to 4 mg/kg alpha-cypermethrin in an suspension concentrate formulation.

TPM/benzyl alcohol or OP/IPM/OSU formulations delivering 4 mg/kg zeta-cypermethrin can be expected to give control of strains of lice exhibiting zero to low resistance to SPs. The success of zeta-cypermethrin at 2 mg/kg at eliminating susceptible lice, using an inferior formulation (Example 6), indicate that TPM/benzyl alcohol or OP/IPM/OSU formulations delivering 4 mg/kg zeta-cypermethrin would give excellent control of SP susceptible lice.

Example 8: Small scale trial to evaluate spinosad in a variety of carriers, as a pour-on formulation for the control of *Bovicola ovis* on sheep

Introduction and aims

In Example 3, lousy sheep housed indoors were treated with 0.4 mg/kg spinosad formulated in OP/IPM/OSU and lice numbers declined by 90%. When a similar formulation was made containing 5% oleic and applied to sheep housed outdoors efficacy was only 46% (Example 4). This experiment was designed to explore the effect of outdoors environment and oleic acid on the efficacy of a spinosad containing pour-on formulation against lice.

Design.

Spinosad was formulated at 2 g/L in OP/ IPM/ OSU. Each formulation was applied at 1 mL/5kg or 0.4 mg/kg to groups of two louse infested sheep. There was an untreated control group outside. One indoor and one outdoor group were treated with OP/IPM/OSU as used in Example 3. Another outdoor group was treated with OP/IPM/OSU plus 5% oleic acid as used in Example 4. A fourth outdoor group was treated with OP/IPM/OSU plus 5% oleic acid plus the anti-oxidant BHT.

Results

The indoor treated sheep had a 77% percent reduction in lice numbers after 28 days - similar to that seen in Example 3. The outdoor housed group had 0% reduction in counts. The outdoor groups treated with oleic acid containing formulations both had 40 - 50% reduction in counts which was similar to the efficacy seen in Example 4. BHT had no effect on the efficacy of oleic acid containing formulations.

Example 9: Evaluation of spinosad in a variety of carriers, as a pour-on formulation for the control of *Bovicola ovis* on sheep.

Aim

To assess the OP/IPM/OSU, TPM/benzyl alcohol, suspension concentrate and two other aqueous formulations to control lice outdoors and to confirm outdoor conditions reduces efficacy compared to indoors. To assess the efficacy of UV absorbers/blockers to improve outdoor efficacy.

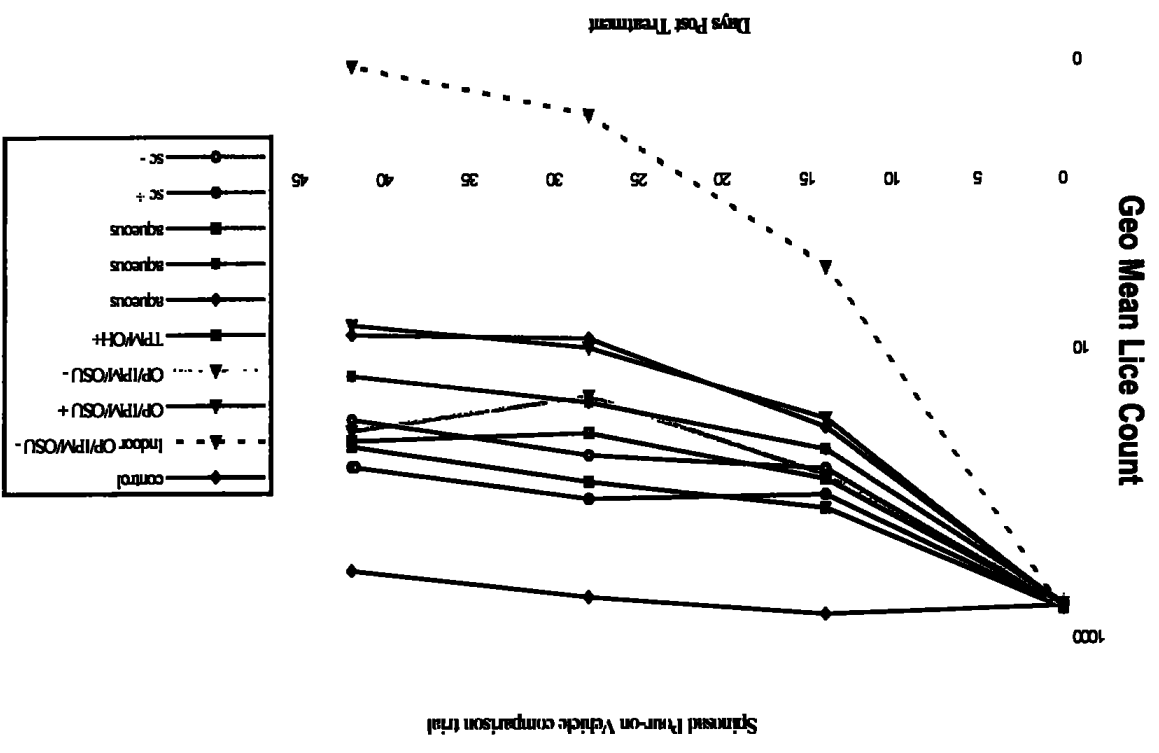
Design

All doses were given at 2 mg/kg spinosad, 1mL/5kg bodyweight. All five formulations were given with UV blocker present. In addition, the OP/IPM/OSU formulation was used indoors and outdoors without UV blocker and the two aqueous formulations were also used without UV blocker outdoors. Merino sheep were used and the study ran for 6 weeks.

Results

OP/IPM/OSU delivering 2mg/kg spinosad gave 99.96% efficacy indoors which was significantly superior to the same formulation outdoors with or without UV blockers. Outdoors each formulation gave similar efficacies although OP/IPM/OSU was the most effective numerically. UV blockers did not significantly increase efficacy. Results are shown below in Figure 1.

Figure 1: Comparison of spinosad formulation on lice



109
102

Example 10: Evaluation of a variety of pour-on carriers with ivermectin and hexaflumuron for the control of *Bovicola ovis* on sheep

Introduction

Several previous experiments (Example 3, Example 4, Example 6, Example 8 and Example 9) have shown that the OP/IPM/OSU formulation is both safe for sheep skins and an effective vehicle to deliver zeta-cypermethrin and spinosad to control lice in sheep. Similarly, carriers based on Dowanol TPM™ such as 80:20 TPM:benzyl alcohol are safe and effective. The aim of this study was to demonstrate the utility of OP/IPM/OSU and TPM/benzyl alcohol to deliver other classes of ectoparasitocides such as macrocyclic lactones (ivermectin) and insect growth regulators (hexaflumuron).

Materials and Methods

Groups of 4 Merino sheep, housed indoors, were treated with 40 mg/sheep ivermectin or 600 mg/sheep hexaflumuron in OP/IPM/OSU or TPM/benzyl alcohol. Sheep were treated with 20 mL of formulation applied to the backline. Six sheep were left untreated as controls. Lice were counted every 2 weeks for 12 weeks.

Results

Ivermectin at 40 mg/sheep in both vehicle mixtures eliminated lice. Hexaflumuron at 600 mg/sheep in OP/IPM/OSU gave 99% control and in TPM/alcohol gave 97% control.

Table 2. Lice counts before treatment and 14, 28, 42, 56 and 85 days after treatment

Sheep ID	Group	Day 0	Day 14	Day 28	Day 42	Day 56	Day 85
Control							
Mean		618.7	540.0	463.7	611.0	562.8	533.0
Geo Mean		608.8	518.4	414.5	586.5	513.8	461.4
OP/IPM/OSU Ivermectin							
Mean		706.0	2.3	0.5	0	0	0
Geo Mean		698.4	1.3	0.3	0	0	0
TPM Benzyl Alcohol Ivermectin							
Mean		606.0	9.5	4.3	0.5	0.5	0
Geo Mean		564.9	6.3	1.9	0.4	0.3	0
OP/IPM/OSU Hexaflumaron							
Mean		690.0	86.3	37.8	14.5	6.0	2.3
GeoMean		683.1	39.0	8.6	3.3	2.9	1.1
TPM Benzyl Alcohol Hexaflumaron							
Mean		672.3	324.5	110.8	46.8	44.3	16.8
GeoMean		656.7	266.9	91.0	31.7	32.4	10.3

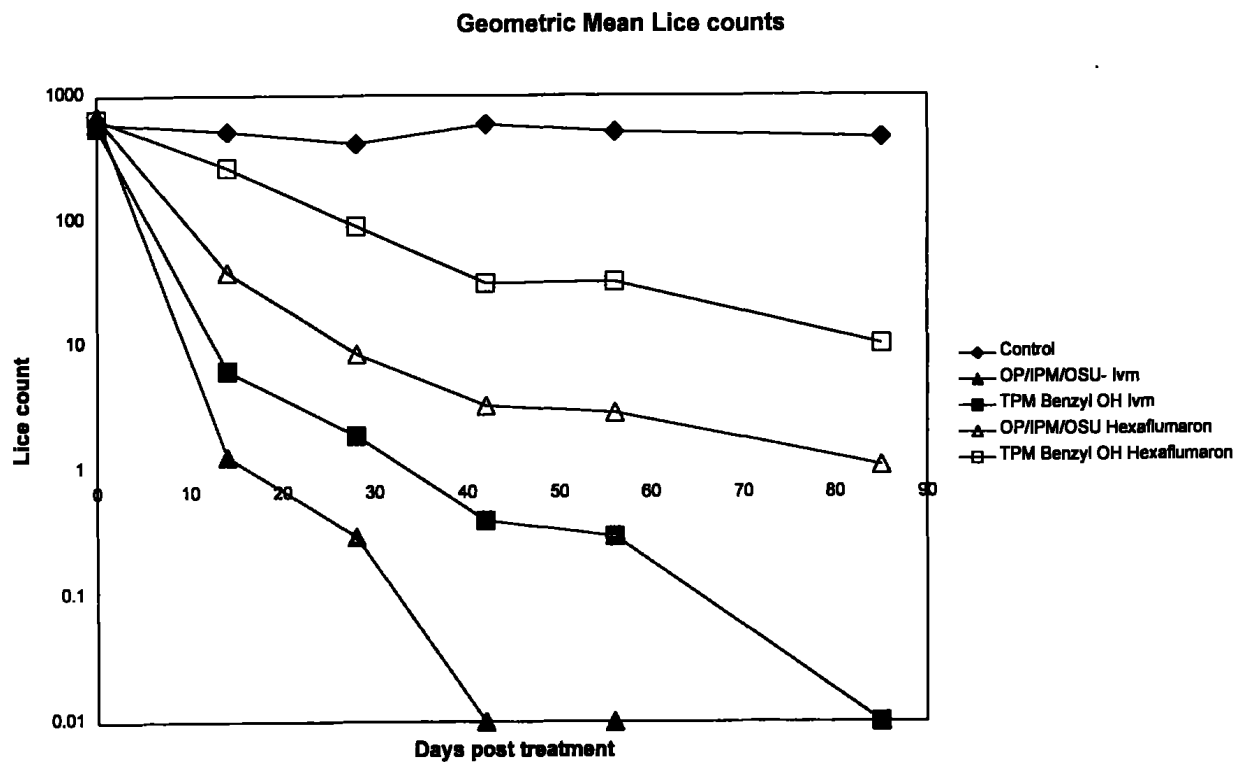


Figure 2: Geometric mean lice counts

Example 11: Evaluation of spinosad in 2 pour-on formulations and ivermectin as a pour-on for the control of *Bovicola ovis* on sheep housed outdoors

Aim

To evaluate the efficacy of spinosad to eradicate lice in two pour-on vehicles, to determine the effect of increasing dose or volume on efficacy, to determine whether the incorporation of UV blockers/absorbers increases efficacy and to evaluate the efficacy of ivermectin outdoors to eradicate lice in a pour-on formulation.

Design

OP/IPM/OSU was used to administer spinosad at 2, and 10 mg spinosad/kg body weight with and without UV blockers at 2 ml/5kg and to administer ivermectin at 40 mg/sheep in 20 mL. An aqueous formulation was used to administer spinosad at 2, 10 and 50 mg/kg without UV blockers at 1mL /5 kg and 2 mg/kg at 1mL/kg. All treatments were applied as a broad band along the backline and the study ran for 6 weeks.

Results

10 mg/kg spinosad in OP/IPM/OSU with or without UV blockers eradicated lice outdoors, 2 mg/kg gave 85 to 98 % efficacy. 50 mg/kg spinosad eradicated lice when applied with an aqueous formulation, 10 mg/kg gave 98% efficacy, 2 mg/kg gave 74% efficacy at 1mL/5kg and 61% efficacy at 1mL/kg. Ivermectin at 40mg/sheep in OP/IPM/OSU gave 96% efficacy and increasing the dose would ensure 100% efficacy. The use of UV blockers or increasing the volume applied did not increase efficacy.

C. Determination of the physical characteristics of each formulation.

Table 3: Summary table of formulations investigated and freezing points

Vehicle	Physical properties
IPM	freeze -2 to -6°C, penetrates + spreads, modifies heavy oils
GTCC	freeze -5 to -13°C, safe, solvent/diluent.
OP/OS	freeze 3 to -4°C, spreads, lubricant
OSU	Freeze 0 to 15°C, good spreader, wets
CAP	Freeze 0°C, water resistant, good wetter + spreader,
Dowanol TPM	Freezes <-15°C,
80% OP/20% IPM	Freezes -4 to -7°C
80%OP/20% OSU	Freezes -7 to -10°C
80% GTCC/20% IPM	Freezes <-10°C
80% TPM/20% 2-octyl do	Freezes -15°C
80% TPM/20% diacetOH	Freezes < -15

Dated 2 December 1999

ELI LILLY AND COMPANY



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
JOSE ANTONIO LLOREDA
Representante

REFERENCIA:	Radicación No.	00-01761
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0684
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 28-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

ALIX CARMERZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

15 MAR. 2001

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia