



**SOLICITUD DE
PATENTE DE
INVENCION**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 0291761 00000000
Fecha (AMB) : 2000-11-30 16:57:05
Trámite : 032 PATENTES D : REGISTRO : 411 PRESEN
Dependencia: 3330 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social ELI LILLY AND COMPANY sociedad existente y organizada de
conformidad con las leyes del Estado de Indiana, Estados Unidos de América

No. de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio Estados Unidos de América

Departamento o Estado Indiana

Dirección Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, Estados Unidos de
América

Ciudad Indianapolis Teléfono 1 317 2763425

(74) DATOS DEL REPRESENTANTE LEGAL

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Bogotá, Colombia

Ciudad Bogotá D.C. Teléfono 57 1 3264270

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Kristina Clare Hackett, Lionel Barry Lowe y James Terrence Rothwell

Identificación 59 Euroka Street, North Sydney, New South Wales 2060; 3 Mitchell Road,

Dirección Dural, New South Wales 2158 y 9 Havelock Street, South Turramurra, New
South Wales 2074, Australia

Ciudad New South Wales Teléfono 1 317 2763425

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención "FORMULACIONES DE VERTIDO"

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País AU (32) Fecha 02-12-99 (31) No. Solicitud PQ4416

Para Publicar a los ☒ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A.61 K 9/10

2 JUN. 2001

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Un portador tópicamente aceptable no irritante seleccionado entre el grupo consistente en:

- a) i) al menos uno entre tripropilen glicol metil éter y dipropilen glicol metil éter, y
ii) al menos uno entre alcohol, grasa de lana y propilen glicol,
donde (i) está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 60% del portador,
b) i) al menos uno entre palmitato de octilo, estearato de octilo y gliceril tri caprilato/caprato, y
ii) al menos uno entre dioctil succinato, miristato de isopropilo, octanoato de cetearlio,
propilen glicol 2 miristil éter propionato, palmitato de isopropilo, laurato de isopropilo,
estearato de isocetilo, ácido oléico y oleato de metilo, y opcionalmente incluyendo
iii) al menos uno entre alcohol, grasa de lana y propilen glicol,
donde (ii) está presente en una cantidad hasta de aproximadamente 40% en peso del portador, y
c) i) al menos uno entre palmitato de octilo, estearato de octilo y gliceril tri caprilato/caprato, y
ii) al menos uno entre alcohol, grasa de lana y propilen glicol,
donde (i) está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 60% en peso del portador.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica ☐
- El documento de representación legal debidamente otorgado, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 11.271 ☒
- Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00 ☒
- Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación ☐
- Si se reivindica prioridad Andina: ☐
- Copia de la primera solicitud ☐
- Traducción oficial ☐
- Si se reivindica prioridad Unionista: ☐
- Copia certificada de la primera solicitud: ☐
- Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior
- Traducción Simple ☐
- Capítulo descriptivo ☒
- Dibujos, planos necesarios ☐
- Capítulo reivindicatorio ☒
- Tarjeta archivo propietarios según formato ☒
- Tarjeta archivo temático según formato ☒
- Extracto para publicación según formato ☒
- Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms ☐
- Otros Documentos ☐
- Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería ☒

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO FLOREDA

C.C. 17.159.881 de Bogotá TP No. 10.784

2

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 63391761 06303233 Folios: 43
Fecha (REC): 2000-11-30 16:57:05
Trámite : 632 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAR
Dependencia: 2329 DIVISION DE NUEVOS COMERCIOS

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 72,305
FECHA : NOVIEMBRE 23 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	3037345	6,156,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

✓

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4—

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 11.271. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

5 8

FORMULACIONES DE VERTIDO

Resumen: Objeto y Finalidad de la Invención

Un portador tópicamente aceptable no irritante seleccionado entre el grupo consistente en:

- a) i) al menos uno entre tripropilen glicol metil éter y dipropilen glicol metil éter, y
- ii) al menos uno entre alcohol, grasa de lana y propilen glicol,

donde (i) está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 60% del portador,

- b) i) al menos uno entre palmitato de octilo, estearato de octilo y gliceril tri caprilato/caprato, y
- ii) al menos uno entre dioctil succinato, miristato de isopropilo, octanoato de cetearilo, propilen glicol 2 miristil éter propionato, palmitato de isopropilo, laurato de isopropilo, estearato de isocetilo, ácido oléico y oleato de metilo, y opcionalmente incluyendo
- iii) al menos uno entre alcohol, grasa de lana y propilen glicol,

donde (ii) está presente en una cantidad hasta de aproximadamente 40% en peso del portador, y

- c) i) al menos uno entre palmitato de octilo, estearato de octilo y gliceril tri caprilato/caprato, y
- ii) al menos uno entre alcohol, grasa de lana y propilen glicol,

donde (i) está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 60% en peso del portador.

FORMULACIONES DE VERTIDO

La presente invención se relaciona con portadores no irritantes o mezclas de portadores adecuados para el uso en formulaciones de vertido, las formulaciones mismas y para el uso de aquellas formulaciones de vertido en el control de parásitos en animales de valor agrícola incluyendo ovejas, vacunos, cerdos, cabras, camélidos, caballos y otros rumiantes pequeños.

Los animales de valor agrícola, tales como las ovejas, vacunos, caballos, cabras, cerdos, otros rumiantes y camélidos, son casi que invariablemente sujetos a la actividad de ectoparásitos tales como moscas, garrapatas, piojos y pulgas. Tales parásitos externos irritan los animales y pueden ocasionar pérdidas económicas en forma de piel, lana o piel de oveja de mala calidad, una ganancia reducida de peso y aun la muerte como resultado del animal cargando parásitos dañinos.

Ha sido una práctica común para controlar los parásitos externos en ovejas, vacunos y otros animales incluyendo cabras, cerdos y caballos mediante la aplicación tópica localizada de una formulación de vertido que contenga un insecticida/parasitario y un portador/vehículo. Una formulación de vertido es normalmente un líquido y usualmente se aplica al exterior de un animal como una línea o en un lugar, el cual después actúa para proteger la superficie externa del animal contra parásitos externos tales como piojos, garrapatas falsas, ácaros, garrapatas y moscas.

Idealmente, cuando se aplica una formulación tópicamente a un área localizada, el ectoparasitario migra sobre la superficie del animal para proteger su área de superficie externa completa.

7

3

El portador (también referido aquí como "vehículo") presente en dichas formulaciones de vertido está formulado para lograr una buena expansión alrededor de la piel y/o penetración de la epidermis del animal. Hasta la fecha, las formulaciones comerciales de vertido son suspensiones, concentrados emulsificables o soluciones y a menudo comprenden al menos un solvente orgánico. Los solventes comúnmente usados como portadores en dichas formulaciones de vertido incluyen propilen glicol, parafinas, isoparafinas, aromáticos, minitato de isopropilo (IPM), éteres glicoles y alcoholes tales como alcohol n-propilo. La Patente U.S. No. 4,672,072 revela un portador no acuoso que contiene uno o más solventes orgánicos tales como xileno, tolueno, ciclohexanona y glicol - tales como etilen glicol, polietilen glicoles, polipropilen glicoles, propilen glicol, copolímeros de etilen glicol - propilen glicol y los éteres de alquilo de los mismos. Un sistema solvente preferido revelado en la Patente U.S. No. 4,672,072 contiene 30-70 % en peso de xileno, 20-40% en peso de ciclohexanona y 5-25% en peso de aceite vegetal. La Patente U.S. 5,045,536 revela una formulación de vertido en la cual el sistema solvente contiene 80-98% en peso/volumen de un aceite no volátil y 2 - 20% en peso/volumen de una silicona volátil.

Desafortunadamente, los sistemas solventes usados como portadores/vehículos en formulaciones de vertido comercialmente disponibles pueden resultar en incomodidad para el animal y en muchos casos, daños en la piel, la piel de oveja o la lana y la resultante pérdida económica. En particular, algunas razas de ovejas tales como la Merino tienen pieles muy sensibles que reaccionan a los sistemas solventes en algunas formulaciones de vertido comercialmente disponibles. Por ejemplo, los aromáticos tales como el xileno y las parafinas producen reacciones del tejido como sequedad, enrojecimiento y cuarteamiento de la piel.



La Patente REINO UNIDO GB 2 110 091 B intenta resolver los problemas de las reacciones en ovejas tratadas con formulaciones de vertido formulando una composición en la cual el portador/vehículo contiene un primer solvente seleccionado entre el grupo consistente en alcoholes C_1-C_4 alcoxilados y un segundo solvente seleccionado entre el grupo consistente en di (alquilo C_1-C_8) ésteres de ácidos dicarboxílicos C_2-C_8 o alcoholes dihidricos C_2-C_8 y ésteres carboxilatos C_2-C_8 de alcohol alcoxilatos. Sin embargo, la sensible piel del animal puede aun reaccionar contrariamente a dichas formulaciones.

De igual manera, la Publicación de Patente Europea No. 0 120 286 B1 se enfoca en la irritación o la toxicidad ocasionada a los animales por los sistemas solventes en las formulaciones de vertido suministrando un ectoparasitario activo en un glicol o un éster glicerol de un ácido graso C_8-C_{10} . Sin embargo, tales formulaciones basadas en aceite pueden aun causar reacciones epidérmicas adversas en animales tópicamente tratados con dichas formulaciones.

La Publicación de Patente Europea No. 0 137 627 B1 revela una formulación de vertido en la cual el activo es un ectoparasitario y el portador contiene al menos un éster alifático saturado de un éter mono alquilo de un mono- o poli alquilen glicol tal como acetato 1-etoxiprop-2-il y butirato 2-(n-butoxi)etil. Aunque la especificación reivindica que dichas formulaciones están libres de reacción adversa de la piel en las ovejas o vacunos tratados, se nota que las reacciones epidérmicas adversas pueden aún observarse, particularmente en ovejas con piel sensible.

5

Acordemente, se ha encontrado por parte de los actuales inventores que las formulaciones de vertido de la técnica anterior – aún aquellas promocionadas como no irritantes – ocasionan dolor y daños en la piel y daños en la lana en el caso de las ovejas y otros animales portadores de lana. Dichas formulaciones ocasionan daños en la piel, especialmente en las ovejas, las cuales tienen una piel muy delgada y son muy susceptibles a daños químicos de la piel.

Adicionalmente, en las formulaciones de vertido convencionales, entre el 95 - 98% del ingrediente activo aplicado se mantiene en el sitio de la aplicación ligado a la lana del animal o al pelo, lo cual resulta en una falta de eficacia.

Esta invención suministra portadores no tóxicos y no irritantes que pueden ser usados para preparar formulaciones ectoparasitarias de vertido, mejoradas. La invención también suministra esas formulaciones mejoradas, las cuales son esencialmente benéficas debido a que son aplicadas tópicamente a los animales de valor agrícola para controlar ectoparásitos sin ocasionar reacción epidérmica adversa en los animales. La invención también suministra un método para controlar ectoparásitos en un animal de valor agrícola aplicando tópicamente una de estas formulaciones de vertido, ectoparasitarias no irritantes en el animal.

La palabra "portador" se usa a lo largo de la presente especificación para incluir mezclas de portadores, esto es, mezclas de más de una sustancia.

El término "controlar" como se usa en esta especificación se refiere a prevenir, mejorar o erradicar el ectoparásito objetivo.

Ciertos acrónimos y abreviaciones usadas a lo largo de esta especificación son comúnmente usados en este arte y tienen los siguientes significados:

✓

El término "Alcohol" se refiere a alcohol bencílico, alcohol propílico, alcohol diacetona u otro alcohol adecuado;

COI es una mezcla de miristato de isopropilo y octanoato cetearilo, los cuales son ésteres de cadena ramificada; actúa como un agente emoliente y de expansión.

DB es éter n-butilo dietilen glicol

DPM es éter metilo dipropilen glicol

GTCC es tri caprilato/caprato de glicerilo, el cual es un excelente portador o vehículo para los agentes activos;

ICS es estearato de isocetilo, el cual puede ser usado como un agente emoliente, lubricante y de expansión;

IPM es miristato de isopropilo, el cual tiene excelentes cualidades de expansión y emolientes;

IPL es laurato de isopropilo;

IPP es palmitato de isopropilo;

OP; es palmitato de octilo o palmitato de 2-etilhexilo, el cual es un lubricante;

OS es estearato de octilo o estearato de 2-etilhexilo, el cual es también un lubricante;

OSU es succinato de dioctilo o succinato de di-2-etilhexilo, el cual promueve la humidificación y la expansión de las sustancias lipofílicas sobre la piel.;

PG es propilen glicol;

PMP es, el cual se expande rápidamente y promueve la humidificación de otro material;



SC es un concentrado en suspensión;

TPM es éter metil de tripropilen glicol; y

WG es grasa de lana.

En un primer aspecto, la invención suministra un portador tópicamente aceptable no irritante seleccionado entre el grupo consisten en:

- a) i) al menos uno entre TPM y DPM, y**
- ii) al menos uno entre alcohol, WG y PG,**

donde (i) está presente en una cantidad al menos de aproximadamente 60% en peso del portador,

- b) i) al menos uno entre OP, OS y GTCC, y**
- ii) al menos uno entre OSU, IPM, COI, PMP, IPP, IPL, ICS, ácido oléico y oleato de metilo y opcionalmente incluyendo:**
- iii) al menos uno entre alcohol, WG y PG**

donde (ii) está presente en una cantidad de hasta aproximadamente 40% en peso del portador; y

- c) i) al menos uno entre OP, OS y GTCC, y**
- ii) al menos uno entre alcohol, WG y PG,**

donde (i) está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 60% en peso del portador.

En un segundo aspecto, la invención suministra una formulación de vertido no irritante para controlar un parásito externo en un animal de valor agrícola, dicha formulación incluye una cantidad ectoparasitaria de un agente activo y un portador tópicamente aceptable del primer aspecto de la invención.

8

Un tercer aspecto de esta invención suministra un método para controlar un parásito externo en un animal de valor agrícola, dicho método incluye la aplicación tópica de un volumen ectoparasitariamente efectivo de una formulación de vertido de acuerdo al segundo aspecto de la invención en un área localizada de la superficie externa del animal.

Otro aspecto de esta invención se relaciona con el uso de un portador del primer aspecto en una formulación de vertido no irritante para controlar un parásito externo en un animal de valor agrícola donde de la formulación incluye también una cantidad efectiva de un agente ectoparasitario.

La invención está establecida sobre una aproximación novedosa para el desarrollo de portadores adecuados para el uso en formulaciones de vertido no irritantes y no tóxicas que serán usadas para animales de valor agrícola tales como ovejas, vacunos, caballos, cabras y cerdos. Esta aproximación involucra la determinación de los efectos de un ingrediente de vertido potencial en la piel usando una metodología histopatológica antes que depender en la observación clínica. Dicha aproximación histopatológica ha resultado en las formulaciones de vertido significativamente mejoradas de esta invención.

Los portadores del primer aspecto de esta invención tienen varias ventajas. Son no irritantes y efectivos. También tienen un punto de congelación satisfactorio, una viscosidad adecuada y son efectivos en costos. Pueden disolver fácilmente cualquier agente, son fáciles de usar y suministran mas seguridad al operario.

Las formulaciones preparadas usando estos portadores (o vehículos) representan un gran avance sobre las formulaciones de vertido actualmente disponibles que han sido desarrolladas sobre una base *ad hoc*. Dicha aproximación histopatológica ha permitido la identificación y la eliminación de ingredientes (incluyendo aquellos usados en las

actuales formulaciones de vertido) que ocasionan daños en la piel/cuero en un nivel patológico y también ha permitido la determinación precisa de que porcentaje del ingrediente irritante no ocasionará daños.

Además, los portadores y las formulaciones de esta invención promueven la expansión del agente activo alrededor del cuerpo y por consiguiente aumentando la eficacia contra ectoparásitos que pueden estar presentes en cualquier parte del cuerpo.

Finalmente, las formulaciones de esta invención requieren la presencia de un agente menos activo, por consiguiente reduciendo los residuos en la lana y en el tejido y la contaminación ambiental.

Una realización preferida del primer aspecto de esta invención es un portador tópicamente aceptable, no irritante seleccionado entre el grupo consistente en:

- a) i) al menos uno entre TPM y DPM, y
- ii) al menos uno entre alcohol, WG y PG,

donde (i) está presente en una cantidad al menos de aproximadamente 60% en peso del portador,

- b) i) al menos uno entre OP, OS y GTCC, y
- ii) al menos uno entre OSU, IPM, COI, PMP, IPP, IPL, ICS, ácido oléico y oleato de metilo ,

donde (ii) está presente en una cantidad de hasta aproximadamente 40% en peso del portador.

En el portador (a), el solvente (i) está normalmente presente en una cantidad de al menos el 70% en peso del portador.

10

Cuando (a) (ii) es un alcohol, es normalmente alcohol bencílico o alcohol diacetona.

Un ejemplo de un portador (a) es TPM/alcohol donde el TPM está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 60% en peso del portador. Un portador TPM/alcohol particularmente adecuado es TPM/alcohol bencílico. Normalmente, un portador TPM/alcohol se formula teniendo una proporción TPM:alcohol dentro del rango 60-95:40-5, y más típicamente 80:20.

En el portador (b), la sustancia (ii) está normalmente presente en una cantidad hasta de aproximadamente 30% en peso del portador.

Ejemplos del portador (b) son: OP o OS/IPM/OSU donde la cantidad combinada de IPM y OSU es hasta aproximadamente 40% en peso del portador; y GTCC/IPM/COI donde la cantidad combinada del IPM y COI es hasta aproximadamente 40% en peso del portador. Cuando el portador es OP/IPM/OSU, la proporción preferida está entre un rango de OP:IPM:OSU de 60-90:20-5:20-5, más preferiblemente 70:15:15. Cuando el portador es una combinación de GTCC/IPM/COI, la proporción preferida de GTCC:IPM:COI está dentro del rango de 60-90:20-5:20-5, más preferiblemente 70:15:15.

Opcionalmente, el portador (b) puede incluir: iii) al menos un alcohol, WG y PG.

Una realización del segundo aspecto de la invención, p.e., una formulación de vertido para el control de un parásito externo en un animal de valor agrícola, es una formulación que incluye:

(a) de 0.1 a 40% en peso de al menos un agente activo seleccionado entre el grupo consistente en piretroides sintéticos, organofosfatos, lactonas macrocíclicas (avermectinas/milbemicinas), benzoilfenilureas (y otros reguladores de crecimiento de insectos) y espinosinas; y

21

(b) de 60-99.9% en peso de un portador del primer aspecto de la invención.

Más específicamente, esta realización suministra una formulación de vertido para el control de un parásito externo en un animal de valor agrícola, dicha formulación incluye:

(a) de 0.1 a 40% en peso de al menos un agente activo seleccionado entre el grupo consistente en piretroides sintéticos, organofosfatos, lactonas macrocíclicas (avermectinas/milbemicinas), benzoilfenilureas (y otros reguladores de crecimiento de insectos) y espinosinas; y

(b) de 60-99.9% en peso de un portador seleccionado entre el grupo consistente en (1) TPM/alcohol, donde el TPM está presente en una cantidad de al menos 60% en peso del portador; (2) OP/IPM/OSU donde la cantidad combinada de IPM/OSU es al menos 40% en peso del portador; y (3) GTCC/IPM/COI donde la cantidad combinada de IPM/COI es al menos 40% en peso del portador.

Las formulaciones de vertido de esta invención pueden ser en forma de un líquido, polvo, emulsión, espuma, pasta, aerosol, ungüento, pomada o gel. Normalmente, la formulación de vertido es líquida.

Estas formulaciones de vertido pueden ser efectivamente aplicadas a ovejas, vacunos, cabras, otros rumiantes, camélidos, cerdos y caballos. Las formulaciones son particularmente adecuadas para ser aplicadas en ovejas, especialmente ovejas de lana corta.

Las formulaciones de vertido se aplican localmente a la superficie externa de un animal. Aunque pueden ser aplicadas en cualquier momento, ciertos regímenes son preferidos. Por ejemplo, cuando las formulaciones se aplican en ovejas, son normalmente aplicadas dentro de 24 horas después del esquileo. Las ovejas son entonces

usualmente tratadas anualmente después del esquileo. Los animales fibrosos como las cabras y los camélidos también son tratados después del esquileo. Los vacunos son tratados dependiendo de la peste concerniente, tales como en otoño/invierno para piojos y en verano para las moscas.

La formulación de vertido es normalmente aplicada vertiendo en una o varias líneas o en un lugar en la línea media dorsal (espalda) o en el hombro de un animal. Más normalmente, la formulación se aplica vertiéndola a lo largo de la línea del animal, siguiendo a la espina. La formulación también puede ser aplicada al animal mediante otros métodos convencionales, incluyendo enjuague con material impregnado sobre al menos una pequeña área del animal o aplicándola usando un aplicador comercialmente disponible, por medio de una jeringa, rociado o usando una carrera de rocío.

Una cantidad efectiva de la formulación de vertido para una aplicación tópica dependerá de varios factores, p.e. el animal que está siendo tratado, el agente activo en la formulación y la formulación específica que está siendo usada. Generalmente, la formulación debe suministrar aproximadamente 0.1 - 2000 mg del agente efectivo/kg del peso corporal del animal.

La cantidad efectiva de la formulación variará dependiendo del animal que está siendo tratado. Por ejemplo, cuando la formulación va a ser aplicada a una vaca, debe suministrar aproximadamente 100 - 2000 mg del agente activo. Cuando va a ser aplicada a una oveja, debe suministrar aproximadamente 20 - 1000 mg del agente activo.

La cantidad efectiva del agente activo (ectoparasitario) en la formulación dependerá de tanto el agente como del portador. Ejemplos de las cantidades preferidas de agentes activos (por kg de peso

corporal del animal) son: aproximadamente 300 mg de espinosad o 100 mg de ivermectina o 600 mg de benzoilfenilurea o 80 mg de zeta-cipermetrina, cuando estos agentes se formulan con en OP/IPM/OSU o TPM/alcohol o GTCC/IPM/COI.

Una formulación de vertido de esta invención es generalmente formulada de tal manera que el agente activo esté presente en una concentración de aproximadamente 0.1 - 20% peso/volumen, preferiblemente aproximadamente 0.5 a 5%, dependiendo de la potencia del agente activo. Normalmente, la formulación contendrá uno o más de los agentes activos preferidos en las siguientes concentraciones (peso/volumen):

zeta-cipermetrina: aproximadamente 0.5%

ivermectina: aproximadamente 0.6%

hexaflumuron: aproximadamente 4-5%; y

espinosad: aproximadamente 2%.

Normalmente, solo un pequeño volumen de una formulación de vertido, como en el orden de 1-80 mL, se requiere para ser efectivo contra los parásitos externos. Para animales más grandes como vacunos, un volumen de 10-60 mL es preferido; y para animales más pequeños tales como ovejas, un volumen de 5-20 mL es adecuado.

En las formulaciones de vertido de esta invención el agente activo/ectoparasitario puede ser un único compuesto insecticida/ectoparasitario o una combinación de dos o más compuestos insecticidas/ectoparasitarios. El agente activo es normalmente seleccionado entre el grupo consistente en espinocinas, piretroides sintéticos, lactonas macrocíclicas, diamididas (formamidinas) tales como amitraz, tiazoles, dursban, carbamatos, bezimidazoles, fipronil, imidacloprida, triazinas, compuestos organofosfatos insolubles en agua, propoxur, cabaril, maldison,

14

dimetoato, rotenona, butóxido de piperonilo, *Bacillus thuringensis*, ronel, crufomato, benzoilfenilureas y otros reguladores de crecimiento de insectos (IGR) tales como hexaflumuron o inhibidores de desarrollo de insectos (IDI), o análogos de hormonas de insectos juveniles relacionados, incluyendo ciromazina y diciclanil.

Una espinocina particularmente útil es espinosad.

Ejemplos de los piretroides sintéticos son cihalotrina, bioresmetrina, bifentrina, piretrinas, permetrina, bio permetrina, fenotrina, alfametrina, bartrina, deltametrina, flaltrina, cipermetrina, dimetrina, flumetrina, resmetrina, fluvalinato, aletrina, cismetrina, ciflutrina, indotrina, cifenotrina, ciclotrina, tetrametrina, tralometrina, sumitrina, tralocitrina, fenpropanato y fenvalerato. Piretrinas particularmente útiles son la alfa cipermetrina y la zeta- cipermetrina.

Ejemplos de las lactonas macrocíclicas son ivermectina, abamectina, moxidectina, doramectina, eprinomectina y milbemicina.

Ejemplos de compuestos organofosfatos insolubles en agua son tetraclovinfos, clorpirifos metil, pirimifos metil, clorpirifos, diazinona, triclofos, fenclorfos, coumafos, crotoxfos, clofenvinefos, diclofenvinfos, diclorfention, quintiofos, propetamfos, famfur, bromofos etilo, etion y dioxation.

Ejemplos de benzoilfenilureas son lufenuron, diflubazuron, triflumuron y fluazuron.

Más normalmente, el agente activo es seleccionado entre el grupo consistente en espinosad, zeta-cipermetrina, ivermectina y hexaflumuron.

Los portadores de esta invención son no acuosos.

El agente activo está suspendido, disuelto o disperso en el portador. El portador promueve la penetración del agente activo a través de la piel del animal y expande el agente sobre la piel.

Además del portador y al agente activo, las formulaciones de vertido de esta invención también pueden incluir uno o más ingredientes adicionales. Ejemplos de ingredientes adicionales adecuados son estabilizadores tales como antioxidantes, agentes espesores, preservativos, promotores de adhesión, solubilizadores activos tales como ácido oléico, modificadores de viscosidad, bloqueadores o absorbentes de UV y colorantes. Los agentes activos de superficie, incluyendo agentes activos de superficies aniónicos, catiónicos, no iónicos y amfolíticos también pueden ser incluidos en estas formulaciones.

Las formulaciones de esta invención normalmente incluyen un antioxidante, tal como BHT (hidroxitolueno butilado). El antioxidante está generalmente presente en cantidades de 0.1-5% (peso/volumen).

Algunas de las formulaciones requieren un solubilizante, tal como ácido oléico para disolver el agente activo, particularmente si se usa espinosad.

Los agentes espesores comunes usados en estas formulaciones de vertido son: IPM, IPP, ésteres de ácido caprílico/cáprico de alcoholes grasos saturados C_{12} - C_{18} , ácido oléico, éster oleil, oleato de etilo, triglicéridos, aceites de silicona y DPM.

Las formulaciones de vertido de esta invención son preparadas de acuerdo a técnicas conocidas. Cuando el vertido es una solución, el

parasitario/insecticida se mezcla con el portador o el vehículo, usando calor y agitando cuando se requiera. Los ingredientes auxiliares o adicionales pueden ser agregados a la mezcla del agente activo y el portador, o pueden ser mezclados con el agente activo antes de la adición del portador. Si el vertido es una emulsión o una suspensión, estas formulaciones pueden ser similarmente preparadas usando técnicas conocidas.

Un procedimiento general para la preparación de estas formulación involucra estos pasos:

- 1) Pesar el peso deseado del agente activo técnico;
- 2) Agregar 0.1 - 1% p/v de BHT u otro antioxidante apropiado;
- 3) Si el agente es espinosad, agregar ácido oléico (4 veces el peso del espinosad usado) y disolver agitando;
- 4) Armar el volumen deseado agregando un portador de esta invención,
- 5) Mezclar agitando y calentando suavemente si es necesario - hasta 50 grados C; y
- 6) Envasar en contenedores impermeables y protegidos de la luz.

Esta invención además suministra un método para controlar un parásito externo en un animal de valor agrícola, dicho método incluye la aplicación tópica de un volumen ectoparasitariamente efectivo de una formulación de vertido de acuerdo al segundo aspecto de la invención en un área localizada de la superficie externa del animal.

Los parásitos externos objetivo incluyen piojos, garrapatas, ácaros, moscas picadoras, moscas carnívoras y pulgas. Los animales de valor agrícola incluyen vacunos, ovejas, cabras, cerdos, caballos, camélidos y otros rumiantes.

17

Más específicamente, el método de esta invención puede ser usada

en ovejas: para controlar garrapata falsa (*Melophagus ovinus*), piojo masticador (*Bovicola ovis*), piojo chupador (*Linognathus pedalis*, *L. africanus*, *L. stenopsis*), ácaro de roña ovejera (*Psoroptes ovis*), ácaro de la sarna (*Psorergates ovis*), ácaro de sarna (*Chorioptes ovis*), gusanos roscados (*Cochliomyia* spp., *Chrysomya* spp., *Wohlfahrtia* spp.), garrapatas (*Boophilus* spp., *Ixodes* spp., *Haemophysalis* spp., *Amblyomma* spp., *Dermacentor* spp., *Hyalomma* spp., *Rhipicephalus* spp.), moscardones nasales (*Oestrus ovis*) y moscas azules (*Lucilia*, *Calliphora*, *Phormia*, *Protophormia* spp.);

en cabras: para controlar el piojo masticador (*Bovicola limbata*, *B. crassiceps*, *B. caprae*) y especies de piojo chupador (*Linognathus* spp.);

en camélidos: para controlar el piojo masticador (*Bovicola breviceps*);

en vacunos: para controlar el piojo chupador (*Linognathus vituli*, *Haematopinus eurysternus*, *Solenopotes capillatus*) y el piojo masticador (*Bovicola bovis*), moscas (p.e. *Musca domestica*, *Haematobia irritans*, *Stomoxys calcitrans*), gusanos roscados (*Chrysomya bezziana*, *Cochliomyia hominivorax*), jején, mosquitos, ácaros (*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*);

en caballos: para controlar garrapatas, ácaros (*Chorioptes equi*, *Psoroptes equi*, *Sarcoptes equi*, *Demodex equi*), piojo masticador y chupador (*Bovicola equi*, *Haematopinus asini*), sepa de pulgas Difteranas (*Culicoides* spp., *Simulium* spp y otras moscas); y

en cerdos: para controlar garrapatas, ácaros, (incluyendo *Sarcoptes suis*, *Demodex suis*), piojos (*Haematopinus spp*), pulgas y las sepas de moscas Difteranas.

La formulación se aplica a la línea media dorsal del animal, desde la nuca hasta la base de la cola. Preferiblemente, la formulación se aplica usando un aplicador, usualmente una pistola dosificadora de auto llenado con una punta para dispensar una banda estrecha o amplia o líneas de la formulación a lo largo de la espalda. La formulación se aplica en 0.2 a 1 mL por kilogramo de peso corporal o unidad de área de superficie.

Alternativamente, un volumen determinado se aplica a cada clase de peso corporal, p.e. 10 mL para ovejas o animales menores a 30 kg, 15 mL para animales que pesen entre 31 - 50 kg y 20 mL para animales que pesen 51+ kg. En animales más grandes, por ejemplo en los vacunos, un volumen típico será de 30 mL para animales de menos de 250 kg, 45 mL para animales que pesen entre 250 y 400 kg y 60 mL para animales de 400+ kg de peso. La formulación también puede ser aplicada de otros contenedores o vehículos según se requiera.

Las ovejas y otros animales productores de fibras debe ser tratados dentro de 24 horas después del esquilado o la recolección de la fibra. Los vacunos, los caballos y otros animales deben ser tratados para asegurar el máximo impacto en la peste a ser controlada. Por ejemplo, los vacunos deben ser tratados para control de piojos en otoño y/o invierno. El tratamiento de la mosca molesta o picadora se aplica cuando las moscas comienzan a ocasionar irritación. Esta invención se ilustra de una manera no limitante por referencia a los siguientes Ejemplos.

Ejemplo 1: Estudios de irritación en la piel de ovejas del portador/vehículo de vertido

Se condujeron estudios para investigar y caracterizar los cambios ocurridos en la piel de ovejas Merino después de la aplicación de un rango de componentes candidatos para formulaciones de vertido para identificar los portadores seguros. Los químicos, emolientes, los derivados de grasa de lana y un amplio rango de formulaciones fueron aplicadas (en volúmenes de 1 mL) a cada uno de 18 sitios en la espalda y el dorso de 15 ovejas recientemente esquiladas.

En el primer estudio, se recogieron muestras de piel en necropsia 3 ½ semanas después de la aplicación. En los estudios subsecuentes, las muestras de piel fueron recogidas 2 semanas después de la aplicación. Se prepararon secciones coloreadas de haematoxilina y eosina estándar de cada una de las piezas de la piel tratada. Un sistema de calificación histológica se diseñó para permitir la comparación de los tratamientos. Cada piel fue evaluada para el grado de hiperqueratosis, acantosis e infiltrado de célula inflamatorio en la dermis superficial y se le dio un puntaje de clasificación entre 0 - 15. Un puntaje de 0= a ningún cambio hasta un puntaje de 15 para un daño muy severo. La piel normal se clasificó 2-4, > 4 era anormal y >7 era muy anormal. Los tratamientos que generaron un puntaje de ≤ 4.5 se consideraron seguros.

La Tabla 1 resume los resultados de estos estudios.

Tabla 1. Puntajes promedio de irritación de la piel

Químico	Puntaje
PMP	9
octanoato de cetearilo	4.3
IPM	8
OP	3.3
OSU	4.8
GTCC	2
aceite de lanolina/IPM (80:20)	7.5
GTCC/IPM (80:20)	2.5
OP/IPM (80:20)	2.5
GTCC/COI (80:20)	3
OP/OSU (80:20)	4.5
DB	7
DPM	4
TPM	3
Alcohol Diacetona	2
TPM/alcohol diacetona (80:20)	2.5
OP/IPM/OSU (70:15:15)	3.2
TPM /alcohol bencílico (80:20)	2.7
Sin tratamiento	2.5

Un pequeño experimento se realizó para investigar la patología en el tiempo que siguió a la aplicación de IPM. Se aplicó en 2 sitios separados en 1 oveja a los 1, 2, 4, 7, 10 y 14 días antes del sacrificio.

Estos estudios mostraron que, sin importar la observación diaria cuidadosa de la piel, algunos químicos ocasionaron dermatitis histológica severa en la ausencia de cambios generalmente observables. El IPM ocasionó una dermatitis severa. Agregar pequeños porcentajes de otros emolientes o grasa de lana falló en hacer el IPM no irritante. Reducir el porcentaje de IPM hasta el 20% podía producir una formulación no irritante siempre y cuando los otros componentes no fueran irritantes - tales como PMP, ésteres de metilo C₈ - C₁₀, oleato de metilo, DB, 2-octil-dodecanol y propilen glicol dicaprilato dicaprato. Otros excipientes y mezclas de excipientes ocasionaron una dermatitis suave hasta moderada - tales como octanoato de cetearilo, DPM, alcohol propoxi 15 estearilo, ICS y OSU. Algunas mezclas fueron no irritantes - tales como OP/IPM (80:20); GTCC/OP (80:20); OP/IPM/OSU

21

(70:15:15); GTCC/IPM/COI (70:15:15); TPM/alcohol bencílico (80:20) y varias mezclas que incorporaban derivados de grasa de lana.

GTCC, OP, alcohol diacetona, grasa líquida de lana, aceite de lanolina y TPM fueron no irritantes.

Una formulación comercial de deltametrina en ciclohexano ocasionó dermatitis moderada. Se reportó que esta formulación causaba formación de costras en la piel, conduciendo a un daño detectable en las pieles de lana teñidas (Britt, Cotton, Trask y Pitman, 1984, *Aust vet J*, 61 329-330). La patología descrita en ese informe fue similar en tipo y patrón a la asociada con la misma formulación en estos estudios, pero fue más suave que la dermatitis severa asociada con varios vehículos investigados en estos estudios.

Ejemplos 2-11 describen los estudios de comparación y eficacia de una formulación *in vivo*.

Se realizaron pruebas para evaluar la eficiencia comparativa de ciertas formulaciones de vertido de esta invención y formulaciones de vertido comercialmente disponibles 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* usando zeta-cipermetrina y espinosad.

Los propósitos de este estudio fueron evaluar la grasa de lana como una formulación para suministrar espinosad, determinar la dosis requerida para matar el 100% de piojos en ovejas y evaluar que tan adecuada era la formulación para suministrar zeta - cipermetrina, comparado con una formulación de miristato de isopropilo (IPM).

Ovejas fueron muy infestadas con la sepa de piojos Hartley, altamente resistente al piretroide sintético (SP). Se esquilan las ovejas, se contaron los piojos y las ovejas fueron distribuidas en 10 grupos de seis ovejas, cada uno dividido en tres grupos de dos ovejas por tratamiento. Todas las ovejas fueron tratadas a la tasa de 2 mL de formulación de prueba/10 kg de peso corporal. Los tratamientos fueron respectivamente: solo grasa de lana; 2 mg/kg de deltametrina y 4 mg/kg de alfacipermetrina en formulaciones comerciales; espinosad en grasa de lana a 0.08 mg/kg, 0.4 mg/kg, 2 mg/kg y 10 mg/kg; y espinosad en IPM a 0.4 mg/kg. Se contó semanalmente el número de piojos durante ocho semanas.

Pasadas las ocho semanas: 2 mg/kg de deltametrina dio 8% de eficacia; 4 mg/kg de alfacipermetrina dio un 9% de eficacia; 0.66 mg/kg de zeta-cipermetrina dio 0% de eficacia; 2 mg/kg de zeta-cipermetrina dio 43% de eficacia; 0.08, 0.4, 2 y 10 mg/kg de espinosad en grasa de lana dieron 42%, 54%, 98% y 99,9% de eficacia, respectivamente; y 0.4 mg/kg de espinosad en IPM dio 85% de eficacia.

No hubo diferencias significativas en la eficacia después de ocho semanas en la zeta-cipermetrina en grasa de lana y la deltametrina y alfacipermetrina en los vertidos comerciales probados; sin embargo, la zeta-cipermetrina (2 mg/kg) en grasa de lana dio un mejor control de piojos que los vertidos comerciales en las primeras 5 semanas. El espinosad en IPM dio un mejor control de los piojos de ovejas que el de el espinosad en grasa de lana en tasas de dosis comparables.

Ejemplo 3: Evaluación del espinosad en una variedad de portadores como una formulación de vertido para el control de *Bovicola ovis* en ovejas

El objetivo de este estudio era seleccionar la más eficaz entre un rango de ocho formulaciones que fueron seleccionadas sobre una base de seguridad, propiedades físicas, eficacia, costo y teorías de expansión dérmica del insecticida.

Cada formulación fue preparada para suministrar espinosad en una dosis de 4 mg/kg y aplicada a una rata de 1mL/5 kg de peso corporal. Grupos de ovejas infestadas con piojos guardadas bajo techo (6 ovejas por grupo). fueron tratadas con espinosad formulado en estos portadores: IPM que contenía 0.6% de ácido oléico (IPM), GTCC/IPM/COI (70:15:15), OP/IPM/OSU (70:15:15), TPM/WG/GTCC (60:20:20), OP/IPM (80:20), TPM/OSU (80:20), GTCC/OP 80:20), y una formulación acuosa.

Cinco de las formulaciones, IPM, GTCC/IPM/COI, OP/IPM/OSU, TPM/WG/GTCC y la formulación acuosa, dieron todas cerca del 90% de eficacia al final del estudio. El OP/IPM fue inferior a los otros y fue eliminado. TPM/OSU y el GTCC/OP también fueron algo menos efectivos que el resto. La formulación del TPM/WG/OSU fue eliminada por que las formulaciones que contienen WG- ocasionan una decoloración sucia de la lana en la oveja en el exterior. El IPM solo no era una formulación práctica debido a la irritación de la piel.

Las mejores formulaciones, en orden de costo de la más barata a la más costosa fueron: acuosa, OP/IPM/OSU y GTCC/IPM/COI.

Ejemplo 4: Determinación de la eficacia terapéutica y la titulación de la dosis de espinosad en una formulación de vertido para el control de *Bovicola ovis* en ovejas.

Este estudio fue realizado para seleccionar la dosis de espinosad requerida para erradicar los piojos corporales de las ovejas cuando se aplica como un vertido en OP/IPM/OSU (70:15:15) que contiene 5% de ácido oléico y para comparar la eficacia del espinosad en 0.4 mg/kg en una formulación de concentrado en suspensión (SC) aplicada como un vertido con aquella de una formulación de vertido de solvente orgánico. Las formulaciones de espinosad fueron aplicadas a 1mL/5 kg y a 0.2 ,0.4, 0.8, 1.6 y 3.2 mg/kg a 6 grupos de 6 ovejas recientemente esquiladas que fueron guardadas bajo techo durante 6 semanas. Los resultados observados con la formulación de OP/IPM/OSU/ácido oléico se resumen en la **Tabla 2:**

Tabla 2: Comparación de la Eficacia de Varios Niveles de Dosificación de Espinosad Administrado en una Formulación de vertido de OP/IPM/OSU

Dosificación de Espinosad mg/kg	Eficacia (%) en el 41Día
0.2	37
0.4	46
0.8	78
1.6	37
3.2	93

En la formulación SC el espinosad a 0.4 mg/kg dio una eficacia del 6%.

Ejemplo 5: Difusión de la zeta cipermetrina ^{14}C en la piel de oveja en una variedad de portadores.

Este estudio comparó la cantidad y la tasa de difusión de zeta-cipermetrina - marcada - ^{14}C desde la línea media dorsal de las ovejas, cuando se aplicó en grasa de lana, en una formulación acuosa y en un rango de portadores de prueba.

Cinco formulaciones que contenían 10 mg/mL de zeta cipermetrina marcada con $\mu 100\text{ Ci}$ ($3.7 \times 10^9\text{ Bq}$)(zeta- cipermetrina [^{14}C]) fueron preparadas usando los siguientes portadores: grasa de lana (1), 100 g/L de concentrado emulsificable (EC) diluido en 1:10 en agua (2), IPM (3), OS (4) y GTCC (5).

Cada formulación fue aplicada a la línea dorsal de tres ovejas a 1mL/5kg de peso corporal. Se recogió la lana en tres cuadrados de 12 x 12 - mm escogidos al azar, a lo largo de las líneas meridianas dibujadas a 2, 7.5 y 15 cms hacia abajo del lado de cada oveja desde la línea dorsal. Las muestras de lana fueron recogidas a los 1, 2, 4, 8, 11 y 14 días después del tratamiento y se agruparon. Las áreas cortadas también fueron hisopadas. En el día 14 después del tratamiento, la lana en el sitio de la aplicación fue recogida y también se recogieron muestras de grasa de la espalda y perirrenal. La cantidad de zeta - cipermetrina en cada muestra se midió mediante conteo de cintilación líquida.

En la mayoría de los meridianos y en la mayoría de los casos, el IPM dio la mayor expansión de la zeta - cipermetrina y la grasa de lana la menor. En las formulaciones de grasa de lana, la cantidad de zeta-cipermetrina presente continuó aumentando con el tiempo solo a 2 cm meridiano. La cantidad de zeta-cipermetrina medida en todos los

26

meridianos aumentó con el tiempo que siguió al IPM. El OS y el GTCC dieron una expansión modesta, pero los datos no permitieron determinar si la expansión continuaba. El EC dio poca expansión y el movimiento de la zeta-cipermetrina alcanzó la meseta después de 2 semanas. El IPM ocasionó costras/cuarTEAMIENTO severos de la piel en el sitio de la aplicación.

El experimento se concluyó después de 2 semanas de pos tratamiento. La formulación de grasa de lana y de EC dio una pobre expansión, el GTCC y el OS dieron una mejor expansión y el IPM dio la mejor expansión de zeta-cipermetrina de los vehículos probados.

Ejemplo 6: La evaluación de la zeta-cipermetrina en una variedad de portadores, como una formulación de vertido para el control de *Bovicola ovis* en ovejas.

Estos estudios fueron diseñados para determinar la eficacia de la zeta-cipermetrina (a 2 mg/kg de peso corporal) en varias formulaciones no acuosas y una formulación comercial de deltametrina, en ovejas infestadas con una sepa severamente resistente a piretroides sintético (SP) (Hartley) y una sepa moderadamente resistente al SP (Claremont) de *Bovicola ovis*. Algunos estudios adicionales se realizaron con piojos susceptibles y ligeramente resistentes para determinar si la zeta-cipermetrina era capaz de matar piojos bajo condiciones óptimas.

Las formulaciones no acuosas probadas fueron: OP/IPM (80:20), 2) GTCC/OP (80:20); 3) WG/ésteres de metilo C₈-C₁₀/OP/GTCC 0% en peso WG, 20% ésteres y 60% de OP/GTCC (80:20); 4) 20% WG y 80% GTCC/OP (80:20); y 5) 85% de GTCC/OP (80:20) y 15% WG.

Ningún tratamiento dio control satisfactorio contra piojos de altos y moderados niveles de resistencia contra los SPs. Aumentar el volumen

27

de la formulación aplicada, pero mantener la dosis constante, condujo a un ligero aumento en la eficacia contra la sepa moderadamente resistente. La zeta-cipermetrina erradicó los piojos en ovejas infestadas con la sepa susceptible y dio un excelente control contra una sepa medianamente resistente.

Ninguna de las formulaciones fue significativamente superior. Las formulaciones que contenían grasa de lana líquida produjeron una marca sucia muy visible en la lana a lo largo del área tratada que sería inaceptable por los granjeros.

Las formulaciones de OP/IPM o de GTCC/OP suministraron un buen punto de partida para encontrar una formulación de vertido en ovejas de zeta-cipermetrina.

Ejemplo 7: Evaluación de la zeta-cipermetrina en una variedad de portadores, como una formulación de vertido para el control de *Bovicola ovis* en ovejas.

El ejemplo 6 reveló que la zeta-cipermetrina a 2 mg/kg no dio un control adecuado contra las sepas de *Bovicola ovis* resistentes contra el SP, pero si controló los piojos susceptibles al SP. Este estudio evaluó varias formulaciones de zeta-cipermetrina para su efectividad en el control de piojos corporales de ovejas.

Se comparó la eficacia de cinco formulaciones de zeta-cipermetrina (Tratamientos 3-9) con una formulación de concentrado en suspensión (SC) química de alfacipermetrina para tratar piojos moderadamente resistentes al SP en ovejas. Las formulaciones se probaron como sigue:

<u>Tratamiento</u>	<u>Portador</u>	<u>Dosificación (mg/kg)^a</u>
1	Control	0
2	Alfacipermetrina SC	4
3	OP/IPM (80:20)	2
4	"	4
5	GTCC/OP (80:20)	2
6	"	4
7	TPM/WG/GTCC (80:20:20)	4
8	OP/IPM/OSU (70:15:15)	4
9	TPM/alcohol bencílico (80:20)	4

^a La dosificación de 2 mg/kg fue aplicada a 10 g/L; y la dosificación de 4 mg/kg fue aplicada a 20 g/L.

Ninguna de las formulaciones de zeta-cipermetrina probadas erradicó los piojos. La formulación de TPM/ alcohol bencílico dio el conteo inferior después del tratamiento. Las formulaciones de OP/IPM a 2 mg/kg y de OP/IPM/OSU a 4 mg/kg dieron el siguiente mejor control. Las formulaciones de OP/IPM y de GTCC/OP a 4 mg/kg fueron similares en eficacia a la de la formulación de concentrado en suspensión de alfa-cipermetrina.

Estos resultados indicaron que las formulaciones de TPM/alcohol bencílico o de OP/IPM/OSU que suministran 4 mg/kg de zeta-cipermetrina pueden controlar las sepas de piojos que exhiben cero resistencia a baja resistencia contra los SPs. Debido a que la zeta-cipermetrina a 2 mg/kg en una formulación inferior (Ejemplo 6) eliminó los piojos susceptibles, una formulación de TPM/alcohol bencílico o de OP/IPM/OSU que suministre 4 mg/kg de zeta-cipermetrina debe dar un excelente control de los piojos susceptibles al SP.

Ejemplo 8: Prueba a pequeña escala para evaluar la espinosad en una variedad de portadores, como una formulación de vertido para el control de *Bovicola ovis* en ovejas.

En el Ejemplo 3, las ovejas infestadas con piojos guardadas bajo techo fueron tratadas con 0.4 mg/kg de espinosad formulada en OP/IPM/OSU y los números de piojos declinaron en un 90%. Cuando una formulación similar que contenía 5% de ácido oléico fue aplicada a las ovejas guardadas en el exterior, la eficacia fue únicamente del 46% (Ejemplo 4). Este experimento exploró los efectos de un ambiente externo y el ácido oléico en la eficacia de una formulación de vertido conteniendo espinosad contra los piojos.

El espinosad fue formulado a 2 g/L en OP/IPM/OSU (70:15:15). Cada formulación fue aplicada a 1 mL/5 kg (o 0.4 mg/kg) a grupos de dos ovejas infestadas de piojos. Había un grupo control sin tratar en el exterior. Un grupo interior y un grupo exterior fueron tratados con la OP/IPM/OSU como en el Ejemplo 3. Otro grupo externo fue tratado con OP/IPM/OSU mas 5% de ácido oléico como en el Ejemplo 4. Un cuarto grupo externo fue tratado con OP/IPM/OSU mas 5% de ácido oléico mas el antioxidante BHT.

Las ovejas internas tratadas tenían una reducción del 77% en el número de piojos después de 28 días; este resultado fue similar al efecto observado en el Ejemplo 3. El grupo exterior no tratado tuvo un 0% de reducción en el conteo. Los dos grupos exteriores tratados con formulaciones que contenían ácido oléico tuvieron una reducción de 40 -50% en el conteo, lo que fue similar a la eficacia mostrada en el Ejemplo 4. El BHT no tuvo efecto sobre la eficacia.

Ejemplo 9: Evaluación del espinosad en una variedad de portadores como una formulación de vertido para el control de *Bovicola ovis* en ovejas.

Este estudio evaluó la efectividad del espinosad en una formulación OP/IPM/OSU, en una formulación de TPM/alcohol bencílico, un concentrado en suspensión y otras dos formulaciones acuosas para controlar los piojos bajo techo. Otro propósito fue confirmar que las condiciones exteriores reducen la eficacia de cualquier formulación, según se compara a las condiciones bajo techo. El estudio también evaluó la eficacia de los absorbentes/bloqueadores de UV en la eficacia en exteriores. Se usaron ovejas Merino y el estudio duró 6 semanas.

Todas las formulaciones contenían espinosad a 2 mg/kg (1 mL/5 kg de peso corporal). Cada una de las cinco formulaciones fue dada con un bloqueador UV presente. Adicionalmente, la formulación OP/IPM/OSU sin bloqueador UV fue probada bajo techo y en el exterior.

Las formulaciones no acuosas contenían 1% de espinosad y fueron formuladas y probadas como sigue:

<u>Grupo</u>	<u>Guardado</u>	<u>Portador</u>	<u>Proporción</u>
2	Bajo Techo	OP/IPM/OSU	70:15:15
3	Exterior	OP/IPM/OSU/óxido de cinc/IPP/BHT	63:13:13:6.6:2.9:1
4	Exterior	OP/IPM/OSU	70:15:15
5	Exterior	TPM/alcohol bencílico/óxido de cinc/IPM/BHT	73:18:6.6:2.9:1

La formulación OP/IPM/OSU que suministra 2 mg/kg de espinosad dio una eficacia de 99.96% bajo techo; este resultado fue significativamente superior al visto en la misma formulación en el exterior con o sin bloqueador UV. En los grupos guardados en el exterior, cada formulación fue similar en efectividad, aunque la formulación OP/IPM/OSU fue la más efectiva. Los bloqueadores UV no aumentaron significativamente la eficacia.

Ejemplo 10: Evaluación de una variedad de portadores de vertido con ivermectina y hexaflumuron para el control de *Bovicola ovis* en ovejas.

Varios experimentos previos (Ejemplos 3, 4, 6, 8 y 9) han mostrado que una formulación OP/IPM/OSU (70:15:15) es segura para las pieles de las ovejas y un vehículo efectivo para suministrar zeta-cipermetrina y espinosad para el control de piojos en ovejas. De manera similar, los portadores basados en TPM, tales como TPM/alcohol bencílico (80:20) son seguros y efectivos. El objetivo de este estudio era demostrar que estas formulaciones pueden suministrar otras clases de ectoparasitarios, tales como lactonas macrocíclicas (ivermectina) y reguladores de crecimiento de insectos (hexaflumuron).

En el estudio, grupos de 4 ovejas Merino, guardadas bajo techo, fueron tratados con ivermectina (40 mg/oveja) o hexaflumuron (600 mg/oveja) en OP/IPM/OSU (70:15:15) o en TPM/alcohol bencílico (80:20). Las ovejas fueron tratadas con 20 mL de la formulación aplicada a la línea dorsal. Se dejaron seis ovejas sin tratar como controles. Se contaron los piojos cada 2 semanas durante 12 semanas.

Las Tablas 3 y 4 resumen los resultados de estos estudios.

32

Tabla 3: Coneo de piojos en ovejas en el día 0 y 14, 28, 42, 56 y 85 días después del tratamiento con ivermectina^a.

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	533.0
Media Geo	608.8	518.4	414.5	586.5	513.8	461.4
OP/IPM/OSU ^b						
Media	706.0	2.3	0.5	0	0	0
Media Geo	698.4	1.3	0.3			
TPM/Alcohol bencilico ^c						
Media	606.0	9.5	4.3	0.5	0.5	0
Media Geo	584.9	6.3	1.9	0.4	0.3	

^a 40 mg/oveja

^b 70:15:15

^c 80:20

Tabla 4: Coteos de piojos en ovejas en el día 0 y 14, 28, 42, 56 y 85 días después del tratamiento con hexaflumuron^a.

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	533.0
Media Geo	608.8	518.4	414.5	586.5	513.8	461.4
OP/IPM/OSU ^b						
Media	690.0	66.3	37.8	14.5	6.0	2.3
Media Geo	683.1	39.0	8.6	3.3	2.9	1.1
TPM/Alcohol bencilico ^c						
Media	672.3	324.5	110.8	46.8	44.3	16.8
Media Geo	656.7	266.9	91.0	31.7	32.4	10.3

^a 600 mg/oveja

^b 70:15:15

^c 80:20

Ejemplo 11: Evaluación del espinosad en dos formulaciones de vertido y de ivermectina como un vertido para el control de *Bovicola ovis* en ovejas guardadas en el exterior.

Este estudio evaluó la eficacia del espinosad para erradicar piojos en ovejas cuando se administra en dos vehículos de vertido. También se determinó el efecto de aumentar la dosis o el volumen en la eficacia y si la incorporación de bloqueadores/absorbentes de UV aumenta la eficacia. El estudio además evaluó la eficacia de la ivermectina para erradicar piojos cuando se administra en una formulación de vertido a ovejas guardadas en el exterior.

El espinosad fue administrado en OP/IPM/OSU (70:15:15) a 2 y 10 mg de espinosad/kg de peso corporal, con o sin bloqueadores UV y aplicada a 2 mL/5 kg de peso corporal.

La ivermectina fue administrada a 40 mg/oveja en 20 mL de OP/IPM/OSU (70:15:15). El espinosad también fue administrado en una formulación acuosa a 2, 10 y 50 mg/kg con y sin bloqueador UV y aplicada a 1 mL/5 kg. Adicionalmente, la formulación de 2 mg/kg fue aplicada a 1 mL/kg. Todos los tratamientos fueron aplicados como una banda ancha a lo largo de la línea dorsal. El estudio duró 6 semanas.

Se observaron estos resultados:

- A) El espinosad en OP/IPM/OSU: a 10 mg/kg, con o sin bloqueadores UV, erradicó los piojos en el exterior, a 2 mg/kg dio entre un 85 a 98% de eficacia.
- B) El espinosad en una formulación acuosa: a 50 mg/kg, erradicó los piojos; a 10 mg/kg dio un 98% de eficacia, a 2 mg/kg, dio un 74% de

34

eficacia cuando se aplicó a 1 mL/5 kg y 61% de eficacia cuando se aplicó a 1 mL/kg.

- C) Ivermectina en OP/IPM/OSU: a 40 mg/oveja, dio una eficacia del 96%.
- D) El uso de bloqueadores UV o el aumento del volumen aplicado no aumentó la eficacia.

Ejemplo 12: Características físicas de varias formulaciones

Las características físicas de varios solventes individuales y combinaciones de solventes fueron determinadas. La Tabla 5 resume los resultados de estas determinaciones.

Tabla 5: Resumen de las propiedades de las formulaciones y los puntos de congelación.

Vehículo	Propiedades Físicas
IPM	Congelación -2 a -6°C, penetra + expande, modifica aceites pesados
GTCC	Congelación -5 a -13°C, seguro, solvente/diluyente
OP ó OS	congelación 3 a -4°C, expande, lubricante
OSU	Congelación 0 a 15°C, buen esparsor, humedece
COI	Congelación 0°C, resistente al agua, buen humidificador + esparsor
TPM	Congelación <-15°C
OP/IPM (80:20)	Congelación -4 a -7°C
OP/OSU (80:20)	Congelación -7 a -10°C
GTCC/IPM (80:20)	Congelación <-10°C
TPM/2-octil dodecanol(80:20)	Congelación -15°C
TPM/ alcohol diacetona (80:20)	Congelación -15°C

REIVINDICACIONES

1. Un portador tópicamente aceptable no irritante seleccionado entre el grupo consistente en:

- a) i) al menos uno entre tripropilen glicol metil éter y dipropilen glicol metil éter, y
- iii) al menos uno entre alcohol, grasa de lana y propilen glicol,

donde (i) está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 60% del portador,

- b) i) al menos uno entre palmitato de octilo, estearato de octilo y gliceril tri caprilato/caprato, y
- ii) al menos uno entre dioctil succinato, miristato de isopropilo, octanoato de cetearlio, propilen glicol 2 miristil éter propionato, palmitato de isopropilo, laurato de isopropilo, estearato de isocetilo, ácido oléico y oleato de metilo, incluyendo opcionalmente
- iii) al menos uno entre alcohol, grasa de lana y propilen glicol,

donde (ii) está presente en una cantidad hasta de aproximadamente 40% en peso del portador; y

- c) i) al menos uno entre palmitato de octilo, estearato de octilo y gliceril tri caprilato/caprato, y
- ii) al menos uno entre alcohol, grasa de lana y propilen glicol,

donde (i) está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 60% en peso del portador.

2. Un portador de la Reivindicación 1 donde el portador es seleccionado entre (a), (i) es éter metil de tripropilen glicol, y (ii) es un alcohol seleccionado entre alcohol bencílico y alcohol diacetona.
3. Un portador de la Reivindicación 2 donde la proporción de éter metil de tripropilen glicol:alcohol está dentro del rango de 60-95:40-5.
4. Un portador de la Reivindicación 1 donde el portador es seleccionado de (b).
5. Un portador de la reivindicación 4 en donde (i) es palmitato de octilo y (ii) comprende miristato de isopropilo y succinato de dioctilo, y la proporción de palmitato de octilo : miristato de isopropil : succinato de dioctilo es 60-90:20-5:20-5.
6. Un portador de la reivindicación 4 en donde (i) es gliceril tricaprilato/caprato y (ii) comprende miristato de isopropilo y cetearil octanoato.
7. Una formulación de vertido no irritante para el control de un parásito externo en un animal de valor agrícola, en donde dicha formulación incluye un portador de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y una cantidad actonparasitida de un agente activo seleccionado de el grupo

macrocíclicas, diamididas, tiazoles, dursban, carbamatos, bencimidazoles, fipronil, imidacloprida, triazinas, compuestos organofosfatos insolubles en agua, propoxur, cabaril, maldison, dimetoato, rotenona, butóxido de piperonilo, *bacillus thuringensis*, ronel, cruformato, benzoilfenilureas y otros reguladores del crecimiento de insectos, inhibidores del desarrollo de insectos o análogos de hormonas de insectos juveniles.

8. Una formulación de la reivindicación 7 en donde el agente activo es una espinosina, y la espinosina es espinosad; un piretroide sintético, y el piretroide es una cipermitrina; una lactona macrocíclica, y la lactona macrocíclica es ivermectina; o un regulador del crecimiento de insectos, y el regulador del crecimiento de insectos es hexaflumuron.
9. Una formulación de la reivindicación 7 en donde el animal de valor agrícola es una oveja.

Nota: se retira el extracto para
publicación, Folio 41.
14-09-2002
202046

Folios 42 y 43
tarjetas
Cis

44
42

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [☒]	MODELO DE UTILIDAD [☐]
• Nombre e identificación del Solicitante (1)	[☒]
• Nombre e identificación del Inventor (1)	[☒]
• Título o nombre de la invención (1)	[☒]
• Descripción (6)	[☒]
• Reivindicaciones (39)	[☒]
• Resumen (5)	[☒]
• Comprobante de Pago (2)	[☒]
COMPLETA [☒]	INCOMPLETA [☐]

DISEÑO INDUSTRIAL [☐]

• Nombre e identificación del peticionario	[☐]
• Nombre e identificación del inventor o diseñador	[☐]
• Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse	[☐]
• Representación gráfica	[☐]
• Comprobante de pago	[☐]
COMPLETA [☐]	INCOMPLETA [☐]

Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 63391761 00000000 Folios: 43
Fecha (UTC): 2023-11-30 16:57:05
Tramite : 002 PATENTES D I REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2320 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia