



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE Nº

03-67907

54. TÍTULO

COMPOSICIONES PARASITICIDAS Y METODOS DE USO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/015, A61K31/215

71. SOLICITANTE

SCHERING PLOUGH LTD.

DOMICILIO

TOEPFERSTRASSE 3, CH-6004 LUCERNE, SUIZA

74. APODERADO

ALVARO CORREA ORDONEZ

X Carlos Dorte

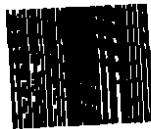
22. BOGOTÁ, D. C.

AGOSTO 8, 2003

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 067907 00



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03067907 00000000

Folios: 95

Fecha (AMD): 2003-04-04 16:13:53

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NDCI 411 PRESENTACIÓN

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE :

①

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SCHERING - PLOUGH LTD.

Dirección: Toepferstrasse 5, CH-6004 Lucerne, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avda 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 6341500

Fax: 3762211

E-Mail: patents.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.143.366

TP 20.281

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: ENDRIS, Richard G.; ROSE, Wayne B.

Dirección: 492 Foothill Road, Bridgewater, New Jersey 08807, Estados Unidos de América; Fallecido

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense; Fallecido

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/IB 02/ 01404

Fecha Febrero 8, 2002

Publicación Internacional No. WO02/062326 A1

Fecha Agosto 15, 2002

⑥ Título (54)

COMPOSICIONES PARASITICIDAS Y METODOS DE USO

⑦ Clasificación Internacional (51)

A61K 31/015

A61K 31/215

⑧ Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

ESTADOS UNIDOS

(32) Fecha

Febrero 8, 2001

(31) Número de Solicitud

60/267.373

⑨ Comprobante de pago No. 33820

Fecha MAYO 15, 2003

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

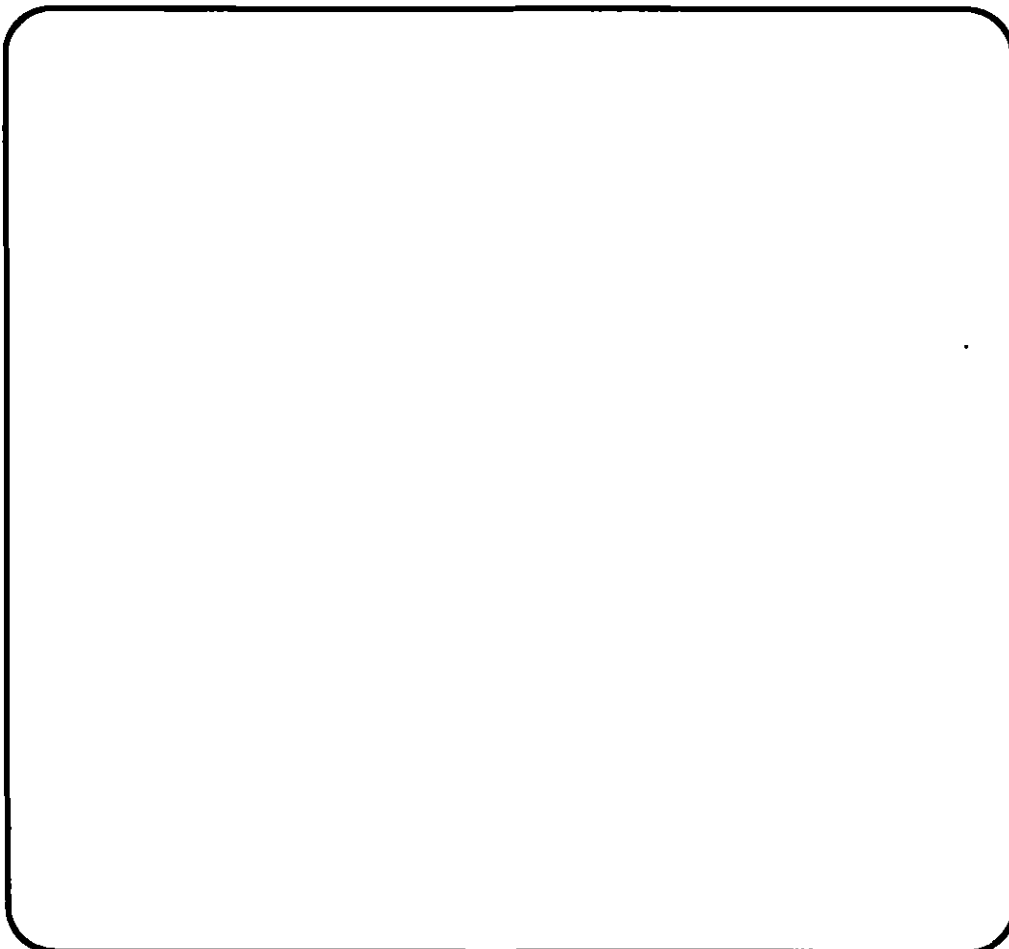
ANEXOS

2

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, al fuere el caso y sustitución de poder
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros:

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366

T.P. 20.281

3 X

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 83067907 00000000 Folios: 95
Fecha (AMD): 2003-05-06 16:13:53
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 33,820
FECHA : MAYO 15 DE 2003

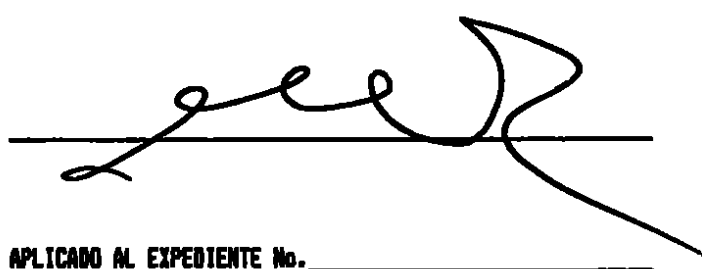
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS BONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13227941	15/05/2003	25,300,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
		TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

1-2-3-4-5-6-7-8-9-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-100-101-102-103-104-105-106-107-108-109-110-111-112-113-114-115-116-117-118-119-120-121-122-123-124-125-126-127-128-129-130-131-132-133-134-135-136-137-138-139-140-141-142-143-144-145-146-147-148-149-150-151-152-153-154-155-156-157-158-159-160-161-162-163-164-165-166-167-168-169-170-171-172-173-174-175-176-177-178-179-180-181-182-183-184-185-186-187-188-189-190-191-192-193-194-195-196-197-198-199-200-201-202-203-204-205-206-207-208-209-210-211-212-213-214-215-216-217-218-219-220-221-222-223-224-225-226-227-228-229-230-231-232-233-234-235-236-237-238-239-240-241-242-243-244-245-246-247-248-249-250-251-252-253-254-255-256-257-258-259-260-261-262-263-264-265-266-267-268-269-270-271-272-273-274-275-276-277-278-279-280-281-282-283-284-285-286-287-288-289-290-291-292-293-294-295-296-297-298-299-300-301-302-303-304-305-306-307-308-309-310-311-312-313-314-315-316-317-318-319-320-321-322-323-324-325-326-327-328-329-330-331-332-333-334-335-336-337-338-339-340-341-342-343-344-345-346-347-348-349-350-351-352-353-354-355-356-357-358-359-360-361-362-363-364-365-366-367-368-369-370-371-372-373-374-375-376-377-378-379-380-381-382-383-384-385-386-387-388-389-390-391-392-393-394-395-396-397-398-399-400-401-402-403-404-405-406-407-408-409-410-411-412-413-414-415-416-417-418-419-420-421-422-423-424-425-426-427-428-429-430-431-432-433-434-435-436-437-438-439-440-441-442-443-444-445-446-447-448-449-450-451-452-453-454-455-456-457-458-459-460-461-462-463-464-465-466-467-468-469-470-471-472-473-474-475-476-477-478-479-480-481-482-483-484-485-486-487-488-489-490-491-492-493-494-495-496-497-498-499-500-501-502-503-504-505-506-507-508-509-510-511-512-513-514-515-516-517-518-519-520-521-522-523-524-525-526-527-528-529-530-531-532-533-534-535-536-537-538-539-540-541-542-543-544-545-546-547-548-549-550-551-552-553-554-555-556-557-558-559-560-561-562-563-564-565-566-567-568-569-570-571-572-573-574-575-576-577-578-579-580-581-582-583-584-585-586-587-588-589-590-591-592-593-594-595-596-597-598-599-600-601-602-603-604-605-606-607-608-609-610-611-612-613-614-615-616-617-618-619-620-621-622-623-624-625-626-627-628-629-630-631-632-633-634-635-636-637-638-639-640-641-642-643-644-645-646-647-648-649-650-651-652-653-654-655-656-657-658-659-660-661-662-663-664-665-666-667-668-669-670-671-672-673-674-675-676-677-678-679-680-681-682-683-684-685-686-687-688-689-690-691-692-693-694-695-696-697-698-699-700-701-702-703-704-705-706-707-708-709-710-711-712-713-714-715-716-717-718-719-720-721-722-723-724-725-726-727-728-729-730-731-732-733-734-735-736-737-738-739-740-741-742-743-744-745-746-747-748-749-750-751-752-753-754-755-756-757-758-759-760-761-762-763-764-765-766-767-768-769-770-771-772-773-774-775-776-777-778-779-780-781-782-783-784-785-786-787-788-789-790-791-792-793-794-795-796-797-798-799-800-801-802-803-804-805-806-807-808-809-810-811-812-813-814-815-816-817-818-819-820-821-822-823-824-825-826-827-828-829-830-831-832-833-834-835-836-837-838-839-840-841-842-843-844-845-846-847-848-849-850-851-852-853-854-855-856-857-858-859-860-861-862-863-864-865-866-867-868-869-870-871-872-873-874-875-876-877-878-879-880-881-882-883-884-885-886-887-888-889-890-891-892-893-894-895-896-897-898-899-900-901-902-903-904-905-906-907-908-909-910-911-912-913-914-915-916-917-918-919-920-921-922-923-924-925-926-927-928-929-930-931-932-933-934-935-936-937-938-939-940-941-942-943-944-945-946-947-948-949-950-951-952-953-954-955-956-957-958-959-960-961-962-963-964-965-966-967-968-969-970-971-972-973-974-975-976-977-978-979-980-981-982-983-984-985-986-987-988-989-990-991-992-993-994-995-996-997-998-999-1000-1001-1002-1003-1004-1005-1006-1007-1008-1009-1010-1011-1012-1013-1014-1015-1016-1017-1018-1019-1020-1021-1022-1023-1024-1025-1026-1027-1028-1029-1030-1031-1032-1033-1034-1035-1036-1037-1038-1039-1040-1

1

1

1

—

2

08-46072003

DA FE

1. Que Richard J. Grochala, mayor y domiciliado en 50 Dyckman Place, Basking Ridge, Nueva Jersey 07920, E.U.A., suscribió de su puño y letra el documento que anteceda.
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de Apoderado (Prokurist) de la persona jurídica Schering-Plough Ltd.
4. Que la persona jurídica Schering Plough Ltd., con sede en Toepferstrasse 5, CH 6004 Lucerna, Suiza, está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia: Resolución de la Junta Directiva de Schering-Plough Ltd., Toepferstrasse 5, 6004 Lucerna, Suiza, del 31 de enero de 2000

(Fdo.) Marguerite La Corte

Notario Público de Nueva Jersey

MI comisión expira el 7 de octubre de 2003

(Sello notarial
en relieve)

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE
AÑO HE CONOCIDO AL
OTOCOPIA CONOCE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

08 AGO 2003

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
Dr. NANCY DE PAUTISTA
CARIA ONCE (11)

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

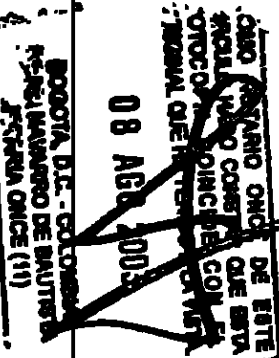
1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por: Marguerite La Corte
3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
4. lleva el sello de: Marguerite La Corte, Notario

CERTIFICADO

5. en Trenton, Nueva Jersey
6. el día 30 de enero de 2001
7. por: Roland M. Machold, Tesorero de Nueva Jersey
8. No. A127194
9. Sello/Estampilla
10. Firma

(Sello del Estado
de Nueva Jersey)

(Fdo.) Roland M. Machold



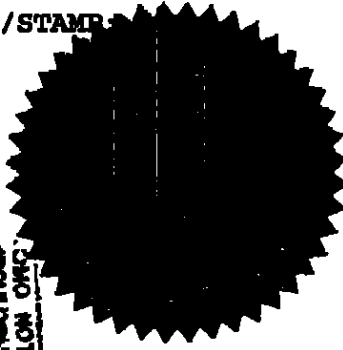
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARGUERITE LA CORTE
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARGUERITE LA CORTE, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 30TH DAY OF JANUARY 2001
7. BY: Roland M Machold, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A127194
9. SEAL/STAMP
10. SIGNATURE



Roland M Machold

NOTARY PUBLIC
STATE OF NEW JERSEY
MARGUERITE LA CORTE
NOTARY PUBLIC
08 ABO 2703

EN 1204 2177

BARBURY, LARA, RODRIGUEZ & NIEIDA
MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & MCKENZIE

CALLE 35 No. 7-25, Piso 4
Teléfono: (57-1) 332-2800
Bogotá, D.C. COLOMBIA
WWW.BAKERINFO.COM
OFFICE.BOGOTA@BAKERMKT.COM

8 10

POWER OF ATTORNEY

PODER

The undersigned.

La abajo firmada.

Schering-Plough Ltd.

located in

donada en

Teopferstrasse 5

CH 6004 Incense, Switzerland

declares that I hereby grant to

declaro por el presente otorgar a

CARLOS REINALDO OLARTE

CARLOS REINALDO OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

poter especial amplio y bastante para recibir de las oficinas y autoridades nacionales que corresponden, la obtención de:

Patents of Invention, Patents for Utility Models, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address

Patentes de Invención, Patentes de Modelo de Utilidad, fusiones, cambios de nombre, cesiones, presentación y trámite de oposiciones, cambios de dirección

to which and I empower them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the patents, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y recursos, obtener impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados manditarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes veyan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las patentes se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Done and subscribed in Kew-Forest, New Jersey, U.S.A. and signed in

On the 25th day of January

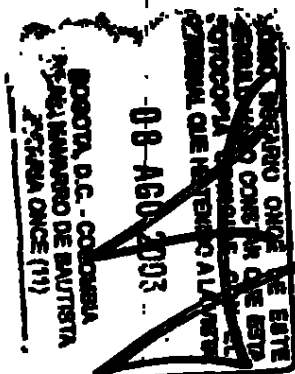
A los días del mes de

20 01

20

Richard J. Grochala
Richard J. Grochala
Procurist

Signature of the person issuing the Power



RAJIBREK, LARA, ROYALTY & REEDA
MEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & MCKENZIE

CALLE 35 No. 7-28, Piso 4
Teléfono: (57-1) 332-2600
Bogotá, D.C. COLOMBIA
WWW.BAKERINFO.COM
OFFICE.BOGOTA@BAKERMCK.COM

NOTARIAL CERTIFICATION

CERTIFICACION NOTARIAL

On this **25th** day of **January**
2001, the undersigned Notary

A los **25** día del mes de
de **20**, el suscrito Notario

CERTIFIES

DA FE

1. That **Richard J. Grochala**

1. Que

of legal age and domiciled in
50 Dyckman Place
and his name on the foregoing document,
Jersey 07920, U.S.A.

mayor y domiciliado en
suscrito de su parte y letra el documento que antecede.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has
legal capacity to execute the instrument.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal
para el otorgamiento.

3. That the grantor has executed the foregoing document as

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su
carácter de

Prokurist

de la persona jurídica

of the juridical person

Schering-Plough Ltd.

4. Que la persona jurídica

4. That the juridical person
Schering-Plough Ltd.

having its home office in
Tespienstrasse 5
CH 6004 Lucerne, Switzerland
is duly organized, has present legal existence and that the purposes for
which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate
purposes.

con sede en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que
el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre
los que constituyen su objeto social.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that holder
representation is legal.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que
otorga, y que ésta es legítima.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authority
documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically,
giving their dates and their origin or source:

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los
siguientes documentos exhibidos que al efecto me son exhibidos y
que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su
origen o procedencia:

Resolution of the Board of Directors of
Schering-Plough Ltd., Tespienstrasse 5,
6004 Lucerne, Switzerland, of January 31, 2000.

Marguerite La Corte
Marguerite La Corte

Notary Public of New Jersey
My Commission Expires October 7, 2003

El Notario Público

BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA
-AL SEÑOR DE BAPTISTA
-CARA ONCE (11)

08 AGO 2003

BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA
-AL SEÑOR DE BAPTISTA
-CARA ONCE (11)

RAISBECK, LARA, RODRÍGUEZ & RUEDA
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE

10 12

Avenida 82 No. 10-62, 6° Piso
Teléfono: (57-1) 634-1500
Bogotá, D.C. COLOMBIA
www.bakernet.com
office.bogota@bakernet.com

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref.: SOLICITU DE PATENTE
TITULO: COMPOSICIONES PARASITICIDAS Y
METODOS DE USO

SUSTITUCIÓN DE PODER

CARLOS R. OLARTE, mayor y vecino de Bogotá, D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que SUSTITUYO el poder a mi conferido por la mencionada sociedad en el doctor ALVARO CORREA ORDÓÑEZ, identificado con la Cédula de Ciudadanía número 79.143.366 de Usaquén y con la Tarjeta Profesional número 20.281, para que sea él quien en adelante, asuma el trámite de la presente solicitud.

El apoderado sustituto queda con las mismas facultades del principal.

Atentamente,



CARLOS R OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T. P. No. 74.295 del Consejo Superior de la Judicatura

**DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Y PRESENTACION PERSONAL**

Ante el Notario Once del Circulo de Santafé de Bogotá, compareció

Quien exhibió la C.C. No. 132062-16
expedido en Bogotá y.P. 11295

y declaró que la firma y huella que aparece en
el presente memorial son suyas y que el conte-
nido del mismo es cierto.

Memorial dirigido a interesado

Santafé de

Firma del Declarante

HUELLA

Autorizó la anterior Diligencia

NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ

REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIO DEL CIRCULO DE
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, D.C.

MANABARRO DE BAUTISTA
NOTARIO ONCE

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 August 2002 (15.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/062326 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/015, 31/215

(21) International Application Number: PCT/IB02/01404 ✓

(22) International Filing Date: 8 February 2002 (08.02.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/267,373 8 February 2001 (08.02.2001) US

(71) Applicant: SCHERING-PLOUGH LTD. [CH/CH];
Toepferstrasse 5, CH-6004 Lucerne (CH).

(72) Inventors: ENDRIS, Richard, G., 492 Foothill Road,
Bridgewater, NJ 08807 (US). ROSE, Wayne, B. (de-
ceased).

(74) Agents: RITTER, Stephen, David et al.; Mathys &
Squire, 100 Grays Inn Road, London WC1X 8AL (GB).

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KI, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PI, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KI, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
African patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/062326 A1

(54) Title: PARASITICIDAL COMPOSITIONS AND METHODS OF USE

(57) Abstract: A solvent system for pyrethroids and pyrethrins comprises a terpene or a terpene derivative such as a terpene alcohol, aldehyde or ketone. In a preferred embodiment, the solvent system further comprises an alkylene glycol ether. Compositions comprising pyrethroids and/or pyrethrins in such a solvent system do not crystallize at cold temperatures and have increased efficacy compared to formulations containing conventional solvents.

12
15

PARASITICIDAL COMPOSITIONS AND METHODS OF USE

Field of the Invention

The invention relates to compositions for controlling ectoparasites. Specifically, the invention provides parasiticide- and pyrethrin-containing formulations comprising solvent systems containing glycol ethers and/or terpenes.

Background of the Invention

Pyrethrins are natural compounds extracted from tropical strains of chrysanthemum flowers (*Pyrethrum cinerariaefolium*). Pyrethroids are synthetic analogs of pyrethrins. Both pyrethrins and pyrethroids have been used as insecticides for controlling ectoparasites (e.g., fleas, flies and ticks) infestations on animals as described e.g., U.S. Patent No. 4,020,181. A preferred pyrethroid for this purpose is permethrin.

For purpose of administration, the pyrethroid or pyrethrin typically is formulated in a liquid carrier and then applied topically to an animal in need of relief from fleas or other ectoparasites. Desirable carrier substances are solvents that can be mixed with the active agent to provide formulations that can be poured onto an animal. Carrier substances for pyrethroids and pyrethrins have included, for example, aromatic petroleum products such as xylene and toluene, cyclohexamine, alcohols, corn oil, eucalyptus oil and alkyl glycol ethers. While most prior art pyrethroid-containing insecticidal formulations contain only up to 50% by weight of pyrethroid, U.S. Patent No. 5,236,954 discloses pyrethroid formulations, in particular permethrin formulations, containing permethrin concentrations greater than 50% by using an alkyl glycol ether such as diethylene glycol monomethyl ether. An insecticidal composition having such a high concentration of active ingredient allows for small, easily applied and yet effective doses.

Concentrations of more than 50% by weight active ingredients make topical application more convenient and more aesthetically acceptable. The higher the concentration, the smaller the dose for effective ectoparasite control. A small dose can be applied to a relatively small region of the skin, thus preventing the host from being covered with solvent. This formula and method of application is particularly useful for treating domestic companion animals such as dogs because the animal will not drip solvent or feel sticky when

13
16

- 2 -

petting occurs immediately after application. Such small doses can be applied without the treated animal being made aware thus easing administration. Although the composition is applied as one or more small doses to a localized region on the animal, the pyrethroid translocates to effectively control ectoparasite infestation over relatively all of the animal.

- 5 Formulations containing more than 50% by weight of a pyrethroid thus obtain many advantages not present in formulations having a maximum concentration of only up to 50% by weight of the total formulation.

With a larger concentration of active ingredient, such as for example a 65% or greater solution of permethrin, there is not a large amount of solvent present in the formulation, and it has been discovered that pyrethroids and pyrethrins can crystallize out of solution at lower temperatures, e.g., below about 20°C. This is problematic, as it means that the concentration of the pyrethroid or pyrethrin in solution and available for administration to the animal is lessened. Accordingly, there is a need for a solvent system that prevents or minimizes the crystallization of pyrethroids or pyrethrins at lower temperatures.

- 15 There is also a need to develop formulations that have a longer period of efficacy than is available from products currently on the market. Products that are efficacious for longer periods of time obviously are desirable as they are more cost effective and will require fewer applications over time to provide effective protection.

Summary of the Invention

- 20 The present invention fulfills this need by providing materials and methods for controlling ectoparasite infestations.

One aspect of the invention provides a parasitocidal composition for topical application to an animal that comprises a pyrethroid or a pyrethrin and a carrier, wherein said carrier comprises a terpene, such as d-limonene. In another embodiment of the invention, the carrier also comprises an alkyl glycol ether. Preferred alkyl glycol ethers include propylene glycol monomethyl ether, dipropylene glycol monomethyl ether, and/or diethylene glycol monomethyl ether. Particularly preferred compositions contain a pyrethroid or pyrethrin in an amount greater than 50% by weight of the total composition. Even more preferred are compositions containing a pyrethroid or pyrethrin in an amount at least about 65% by weight of the total composition. Preferably the pyrethroid is permethrin.

Detailed Description of the Invention

All references cited herein are hereby incorporated in their entirety by reference.

The invention provides compositions for controlling ectoparasites that can be found on animals, in particular domestic animals including dogs and cats, but also horses, as well as on food-producing animals such as cattle, sheep and swine. The compositions can be used to treat ectoparasites including fleas, ticks, manges, mites, mosquitoes, nuisance and biting flies, lice, arthropod vectors of disease, as well as internal parasites, e.g., heartworms, hookworms and helminths.

The compositions of the invention comprise a pyrethroid or a pyrethrin and a carrier comprising a terpene or terpene derivative or a combination of a terpene or terpene derivative and another carrier such as an alkyl glycol ether. Surprisingly, it has been found that when a terpene, such as d-limonene (CAS #5989-27-5), is used as the carrier, crystallization can be minimized and/or avoided. In a preferred embodiment, the carrier comprises a combination of a terpene and propylene glycol monomethyl ether, or a combination of a terpene and dipropylene glycol monomethyl ether (CAS #107-98-2). Preferably the composition comprises from about 30% to about 70% by weight of the terpene or the terpene-alkyl glycol ether combination.

Pyrethroids that can be used to practice the invention include permethrin, phenothrin, acrinathrin, allethrin, bioallethrin, bifenthrin, bioresmethrin, cycloprothrin, cypermethrin, cyhalothrin, lambda cyhalothrin, cyfluthrin, cyphenothrin, tralomethrin, tralocyttrin, deltamethrin, espenethrin, fenpropathrin, kadethrin, prallethrin, pyrethrins, resmethrin, aluvalinate, tefluthrin, tetramethrin, transfluthrin, fluvinate, flumethrin and fenvalerate. The most preferred pyrethroid for use in this invention is permethrin (CAS # 52645-53-1). Permethrin has a molecular weight of 391.28 grams/mole and technical permethrin comprises from about 25 to 80% cis isomer and from about 20 to 75% trans isomer by weight. In the insecticidal composition of the invention, technical permethrin is suitable and it preferably has a minimum amount of the trans isomer of about 45% by weight and a minimum amount of cis isomer of about 35% by weight.

The ectoparasiticide compositions according to the invention, the concentration of permethrin or other pyrethroid typically is from about 30 about 95% by weight, with

preferred level being at least about 45%, even more preferred from 50-75% (by weight). The remaining portion of the composition is the carrier substance.

In addition to *d*-limonene, other terpenes suitable for use in the claimed invention include α -pinene, β -pinene, β -myrcene and terpinolene. In addition, terpene derivatives, or terpenoids, may also be used as the carrier or as one component of the carrier. As used herein, the terms "terpene derivative" or "terpenoid" include terpene alcohols such as geraniol, terpineol and linalool, terpene aldehydes such as citronellal, and terpene ketones such as pulegone, all of which are suitable for use as the carrier or as one component of the carrier in the compounds of the claimed invention.

The terpene, or the terpene alcohol, aldehyde or ketone, can be used as the sole liquid carrier in the compositions of this invention. Alternatively, the carrier can comprise a combination of the terpene or terpene derivative and another carrier, such as hexylene glycol or an alkyl glycol ether. Preferred alkyl glycol ethers include propylene glycol monomethyl ether, dipropylene glycol monomethyl ether and diethylene glycol methyl ether. If a mixture of terpene or terpene derivative and alkyl glycol ether is used, the mixture desirable contains at least 10% by weight of the terpene component. Preferably, the ratio of terpene to alkyl glycol ether is from about 3:1 to about 1:3. More preferably, the ratio of terpene to alkyl glycol ether is from about 2:1 to about 1:2. Other conventional carriers can also be used in combination with the terpene or terpene derivative.

The compositions of the present invention are effective against ectoparasites while remaining non-irritating and non-toxic to the host. Inasmuch as the compositions can be formulated with a high concentration of active ingredient they can be easily applied in small yet effective doses. A particularly effective method of application consists of applying the composition to one or more localized regions on the host, such as by applying a small spot of the composition on an animal at the region between its shoulder blades. Larger animals can be treated with a second small spot of the composition at the rump region. It is believed that the pyrethroid component translocates within a relatively short period of time to effectively cover the entire surface of the host's body. No special expertise is required to apply the treatment so animal owners may do so without the assistance of a health care professional and without special equipment.

- 5 -

Other inert ingredients can be added to the present composition, as desired. Such ingredients include spreading agents, synergists, attractants, repellents, adhesion promoters, surface active agents, stabilizers, skin conditioners, perfumes, odor masking agents, taste deterrents, coat sheeners and coloring agents. Additional active ingredients, such as other
5 insecticides and insect growth regulators can also be included in the composition of the present invention.

Suitable spreading agents are liquids that distribute themselves particularly readily on the skin. Isopropyl myristate is commonly used spreading agent. The desirable properties of spreading agents, sometimes referred to as spreading oils, are generally well known to those
10 skilled in the art. Attractants include pheromones such as 2,6-dichlorophenol. Repellents include citronellol, diethyl toluimide, dimethyl phthalate, and the like.

Of the other inert ingredients that can be utilized with the present invention there are adhesion promoters. Adhesion promoters include carboxymethyl-cellulose, methylcellulose and other cellulose derivatives and starch derivatives, polyacrylates, alginates, gelatin, gum
15 arabic, polyvinylpyrrolidone, polyvinyl alcohol, copolymers of methyl vinyl ether and maleic anhydride, polyethylene glycols, paraffins, oils, waxes and hydrogenated castor oil, colloidal silicic acid or mixtures of these substances.

The compositions of the present invention do not normally contain surface active agents, but these may be included if desired. Surface active agents (comprising emulsifiers
20 and wetting agents) include (i) anionic surface active agents, such as sodium lauryl sulfate, fatty alcohol ether-sulfates and monoethanolamine salts of mono-dialkylpolyglycol ether orthophosphoric acid esters, (ii) cationic surface active agents, such as cetyltrimethyl-ammonium chloride, (iii) amphophilic surface active agents, such as di-sodium-N-lauryl-amino-dipropionate or lecithin, and (iv) non-ionic surface active agents,
25 for example, polyoxyethylated castor oil, polyoxyethylated sorbitane monooleate, sorbitan monostearate, ethyl alcohol, glycerol monostearate, polyoxyethylene stearate and alkylphenol polyglycol ethers.

For preventing chemical degradation that occurs in the case of some active compounds, stabilizers may also be used and include, for example, antioxidants such as
30 tocopherols, butyl-hydroxyanisole, butylhydroxytoluene and carbodiimides, e.g.,

2,2,6,6-tetraisopropylidiphenylcarbodiimide), and scavengers such as epichlorohydrin. Coloring agents include conventional dyes that are soluble in the carrier of the present invention, such as Sudan Red or Oil Golden Yellow.

In order to prepare the insecticidal composition of the present invention, a pyrethroid is heated to 65-80°C until any crystals present are liquified. The liquid is then mixed until uniform. A liquid carrier solvent is placed into a separate unheated vessel. The permethrin is then added to the vessel. The permethrin and carrier solvent are then mixed to uniformity. Additives, such as those listed above (e.g., skin conditioners, perfumes, coat sheeners, and spreading agents), may also be included in the vessel and mixed into the formulation.

In the preferred embodiment of this invention, permethrin is heated to about 65°C. A 2:1 to 1:2 mixture of d-limonene and propylene glycol monomethyl ether is placed in a clean tank and the permethrin added and mixed until uniform. After the permethrin has been formulated into this simple liquid mixture, the mixture may serve as a starting point for the formulation of topical preparations in other physical states. For instance, gelling agents may be added to create topical preparations in the form of gels and sols. Gases may be added to create topical preparations that can be delivered as aerosols. Other formulating agents may be added to the liquid mixture to create ointments and pastes.

The insecticidal composition of the present invention is suitable for use on most mammals including humans, horses, cattle, giraffes and domesticated companion animals such as dogs. Because it is so non-toxic, it may be used on young animals, e.g., 3 weeks of age, as well as adult animals. It is also effective against a variety of parasites including ticks, fleas, flies, keds, and mites.

The composition according to the present invention is particularly useful for horses and other large mammals because the doses required are much smaller as compared to the pyrethroid compositions of 50% by weight or lesser concentrations. The insecticidal composition of this invention is useful for the control of arthropods, insects and acarine ectoparasites such as fleas, ticks, flies, keds, and mites. Its most preferred use is for the control of ticks and fleas on dogs.

The composition may be applied to the host animal by any conventional method for the localized application of compositions, for example by dropping a small volume of liquid

composition on the mammal's body. One advantage of the use of a highly concentrated composition is that only a small volume is necessary. The composition applied in this manner appears to exhibit migration, wherein the pyrethroid component is translocated to other regions on the animal body. This migration or spreading effect enables administration of the pyrethroid to relatively all of the animal body surface for ectoparasitic control.

Formulations with pyrethroid concentrations in excess of 50% by weight can be packaged in a single dose package. For example, a single 1 cubic centimeter (cc) dose of a liquid formulation comprised of permethrin and solvent ethanol can be packaged in a collapsible 1 cc tube. Because the formulation avoids the use of strong organic solvents like xylene, cyclohexanone, and toluene, there is greater choice of tube material. Single dose containers make storage and disposal more convenient for animal owners. Multiple dose liquid formulations can be packaged in containers of more than 1 cc capacity. The high concentration composition also decreases container size requirements for multiple dose containers as well as the container size requirements for single dose containers for larger animals. A package assembly of the type described in U.S. Patent No. 5,344,018 can conveniently be used.

Since the composition has a high concentration of pyrethroid, this small application of a spot or line on the animal will effectively control insect and arachnid parasite infestations on mammals from within three to twenty four hours post administration and for up to four weeks post administration. This method is non-toxic and the concentrated composition does not irritate the animals skin. While a necessary amount of the composition of the present invention needed to be applied for effective insecticidal activity depends upon the size of the animal and the precise concentration and delivery capabilities of the particular composition, a 1 cubic centimeter (cc) volume of the preferred liquid composition has been found to be effective on dogs weighing less than 15 kg. A 1 to 2 milliliter volume of the preferred 65% by weight permethrin delivers 65-130 mg permethrin. On dogs larger than 15 kg, it has been found to be effective to apply 1 cc of 65% by weight permethrin composition between the shoulder blades in conjunction with another 1 mL at the tailhead. In a preferred embodiment, for every kilogram of the host body weight, about 33 or more milligrams of the composition should be applied.

19
22

- 8 -

The present invention is more particularly described in the following examples which are intended as illustrative only since numerous modifications and variations therein will be apparent to those skilled in the art.

EXAMPLES**Example 1**

Ingredient	% wt.	A	% wt.	B
		Quantity (g)		Quantity (g)
permethrin (0.955% pure)	65.00	680.63	65.00	680.63
d-limonene	35.00	319.37 ^a	11.55	115.50
propylene glycol monomethyl ether	—	—	23.45	203.87 ^a
	100.00	1000.00	100.00	1000.00

^aThe products were formulated at 100% of the active ingredient. Adjustments for purity were made with the major inert of the product.

5

Permethrin was charged to the container, followed by the solvent ingredient(s). Stirring was then begun, and continued for five minutes, or until the solution appeared uniform, with warming as necessary to solubilize the permethrin. The contents of the container were packaged into glass containers, sealed, and labeled appropriately.

Example 2

Ingredient	% wt.	A	% wt.	B	% wt.	C
		Quantity (g)		Quantity (g)		Quantity (g)
permethrin (0.946% pure)	65.00	68.71	65.00	68.71	65.00	68.71
geraniol	35.00	31.29 ^a	23.35	23.35	17.50	17.5
propylene glycol mono- methyl ether	—	—	11.65	7.95 ^a	17.50	13.79 ^a
	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

^aThe product was formulated at 100% of the active ingredient. Adjustment for purity was made with geraniol.

- 9 -

These products were formulated at 100% of the active ingredient. Adjustments for purity were made with propylene glycol monomethyl ether.

These formulas were prepared by the method of Example 1.

Example 3

Studies were conducted to see whether certain solvent or solvent mixture that had better solvent properties for permethrin than methyl carbitol.

Several solvent types were evaluated. Those solvents that appeared to have good solubility at refrigerator [4°C] and freezer temperatures [-10°C] were chosen for evaluation, as were solvents that have been accepted by the EPA for use on animals (40 C.F.R. §180.1001(e)).

Solvent Evaluated	Source
Hexylene glycol [2-methyl-2,4-pentanediol]	Shell Chemical
Methyl Carbitol® (diethylene glycol monomethyl ether)	Union Carbide
Dowanol® FM [propylene glycol monomethyl ether]	Dow Chemical
Dowanol® DPM [dipropylene glycol monomethyl ether]	Dow Chemical
d-Limonene [1-methyl-4-isopropenyl-1-cyclohexene]	Florachem Corp.

Solvents were obtained from their basic manufacturer or through Ashland Chemical.

In each of the following Examples 3A-3D, permethrin was dissolved in the solvent or solvent mixtures according to the method of Example 1. These solutions were poured into 100 mL tubes with screw top caps. These tubes were placed in the cold water bath and allowed to come to equilibrium at the temperature of the bath. After the solutions had reached equilibrium in the bath, the preparations were seeded with crystals of permethrin. The seeded preparations were then thoroughly shaken, replaced in the bath and allowed to remain in the bath for a 24 hour period. The preparations were then examined for crystallization, then again thoroughly agitated and replaced in the bath for an additional time period. Samples of the supernatant were removed after additional crystallization had occurred. The supernatant samples were analyzed for their permethrin concentration and the trans/cis isomer ratio.

- 10 -

Example 3A

To determine the relative solubility of permethrin in the different solvents, a cold temperature bath was obtained, and was set initially at 25°C. (The water bath contained a mixture of ethylene glycol and water but had a freeze point below -15°C.)

5 The original solutions of permethrin were made to be 70% permethrin. Compensation was made for the purity of the permethrin, so the typical ratio of technical permethrin to solvent was 74.3% permethrin to 25.7% solvent, by weight.

10 When no crystallization occurred, additional permethrin was charged to the solution to bring the permethrin concentration to 75% and the temperature of the bath was lowered to 20°C. At both temperatures, the solutions were seeded with crystals of permethrin. After 24 hours the tubes were examined for the relative amount of crystallization that may have occurred in each of the solutions. Where crystallization had occurred, samples of the supernatant were pulled from the vials and the temperature of the bath was lowered to 15°C.

15 The samples were analyzed to determine the concentration of permethrin and the trans/cis isomer ratios. When some of the samples became completely solid at 15°C, the temperature of the bath was raised to 17.5°C. Samples were again taken for assay from the solutions of hexylene glycol and methyl Carbitol® (diethylene glycol monomethyl ether).

20 The results of the initial study (Table 1) demonstrated that d-limonene was the superior solvent for permethrin in that there were less crystals in the d-limonene solutions. The solvents propylene glycol monomethyl ether and dipropylene glycol monomethyl ether had better solubility than methyl Carbitol® for permethrin. These two glycol ethers demonstrated good solubility for permethrin, but propylene glycol monomethyl ether had fewer crystals in the low temperature studies than dipropylene glycol monomethyl ether (Table 3).

Table 1

d-limonene

Temperature	Permethrin	Trans Isomer	Cis Isomer	Trans/Cis Ratio	Comments
Initial	70.43%	40.89%	29.54%	1.38	No crystallization occurred at 25°C, so an additional 5% permethrin was charged to the product. Crystallization still did not occur so permethrin crystals were added to the solution twice at 25°C and then once at 20°C. At the lowest temperature, 15°C crystals remained in the solution.
25°C	75.29%	43.76%	31.53%	1.39	
20°C	74.84%	43.37%	31.47%	1.38	
17.5°C	NA	NA	NA	NA	
15°C	NA	NA	NA	NA	

Hexylene Glycol

Temperature	Permethrin	Trans Isomer	Cis Isomer	Trans/Cis Ratio	Comments
Initial	71.09%	41.32%	29.77%	1.39	No crystallization occurred at 25°C, so an additional 5% permethrin was charged to the product. Crystallization still did not occur so permethrin crystals were added to the solution twice at 25°C. Crystals remained in the solution at 25° after the second addition of the permethrin crystals. The solution completely solidified at 20°. Samples were pulled after tubes were held for 24 hours at 17.5°C. The product was mostly solid at 17.5°C. The product was solid at 15°C.
25°C	75.02%	43.67%	31.35%	1.39	
20°C	NA	NA	NA	NA	
17.5°C	74.37%	48.47%	25.90%	1.87	
15°C	NA	NA	NA	NA	

5 Dipropylene Glycol Monomethyl Ether

Temperature	Permethrin	Trans Isomer	Cis Isomer	Trans/Cis Ratio	Comments
Initial	70.35%	40.94%	29.41%	1.39	No crystallization occurred at 25°C, so an additional 5% permethrin was charged to the product. Crystallization still did not occur, so permethrin crystals were added to the solution twice at 25°C. Crystals remained in the solution at 25°C after the second addition of permethrin crystals. The product became solid at 15°C. No assay was made at this temperature.
25°C	75.39%	43.74%	31.66%	1.38	
20°C	75.15%	43.60%	31.55%	1.38	
17.5°C	NA	NA	NA	NA	
15°C	73.83%	43.79%	30.03%	1.46	

- 12 -

Propylene Glycol Monomethyl Ether

Temperature	Permethrin	Trans Isomer	Cis Isomer	Trans/Cis Ratio	Comments
Initial	70.78%	40.22%	29.55%	1.40	No crystallization occurred at 25°C, so an additional 5% permethrin was charged to the product. Crystallization still did not occur so permethrin crystals were added to the solution twice at 25°C and then once at 20°C. At the lower temperature, crystals remained in the solution. The product was mostly solid at 15°C, but there was enough liquid to pull a sample for assay.
25°C	75.66%	43.88%	31.79%	1.38	
20°C	74.84%	43.78%	31.06%	1.41	
17.5°C	NA	NA	NA	NA	
15°C	74.85%	43.54%	31.31%	1.39	

Diethylene Glycol Monomethyl Ether

Temperature	Permethrin	Trans Isomer	Cis Isomer	Trans/Cis Ratio	Comments
Initial	69.70%	40.91%	28.79%	1.42	No crystallization occurred at 25°C, so an additional 5% permethrin was charged to the product. Crystallization still did not occur, so permethrin crystals were added to the solution twice at 25°C. Crystals remained in the solution at 25°C after the second addition of permethrin crystals. The solution showed quite a bit of crystallization at 20°C and at 15°C it became solid. The product was sampled after being held at 17.5°C for 24 hours. The product was mostly solid. No sample was taken at the 15°C temperature.
25°C	74.90%	43.56%	31.34%	1.39	
20°C	75.02%	43.81%	31.22%	1.40	
17.5°C	74.44%	45.73%	28.71%	1.59	
15°C	NA	NA	NA	NA	

Example 3B

After the relative solubility of permethrin in the various neat solvents had been determined, a second study was initiated to determine if a mixture of the better solvents would enhance the solubility of permethrin in solution. The solvent mixtures tested were: dipropylene glycol monomethyl ether/d-limonene and propylene glycol monomethyl ether/d-limonene.

These solvent mixtures were evaluated at ratios of 2:1, 1:1, 1:2, and then at 8:2 and 9:1 (the first number refers to one of the glycol ethers, the second number refers to

OK

d-limonene). The concentration of the permethrin in these mixtures was varied from 55% to 75% permethrin w/w. In all cases, the purity of the permethrin was taken into consideration, so that the actual concentration of pure permethrin was at the percentages given above.

These solutions of permethrin were placed in a water bath at low temperatures (0, 5, 10, 20 and 25°C) and seeded. This resulted in saturated solutions of permethrin in the given solvent mixture at that particular temperature. These data then were used to determine the formulation with the best low temperature solubility of permethrin.

The mixed solvent studies [Tables 2 through 5] revealed that the mixtures of d-limonene with either of the glycol ethers resulted in solutions in which permethrin had better solubility at low temperatures than in any single solvent in this study. The data also showed that as the temperature was lowered, the amount of the cis isomer that remained in solution was greater in solvent mixtures of d-limonene and propylene glycol monomethyl ether and d-limonene and dipropylene glycol monomethyl ether than any of these solvents alone.

15: **Table 2** Solubility of permethrin in Propylene glycol monomethyl ether [PM] and Diethylene glycol monomethyl ether [DM].

Original% permethrin	PM			DM		
	% permethrin remaining in solution	25°C trans/cis isomer ratio	Crystals**	% permethrin remaining in solution	25°C trans/cis isomer ratio	Crystals
50	51.28	1.28	None	49.43	1.24	None
55	56.19	1.28	None	53.98	1.23	None
60	60.99	1.24	None	61.10	1.22	None
65	66.71	1.22	None	64.25	1.25	None
75	75.82	1.21	None	74.53	1.30	None
	% permethrin remaining in solution	20°C trans/cis isomer ratio	Crystals	% permethrin remaining in solution	20°C trans/cis isomer ratio	Crystals
50	50.60	1.28	None	50.55	1.24	None
55	55.54	1.29	None	55.14	1.23	None
60	61.27	1.25	None	60.05	1.31	None
65	66.25	1.23	None	64.85	1.31	None
75	76.84	1.23	None	74.20	1.39	Crystals

27

25

- 14 -

	% permethrin remaining in solution	10°C trans/cis isomer ratio	Crystals	% permethrin remaining in solution	10°C trans/cis isomer ratio	Crystals
50	No Assay	No Assay	None	46.80	1.82	1/4
55	No Assay	No Assay	Few	50.72	2.08	1/2
60	59.08	1.51	1/3	56.17	1.97	2/3
65	61.63	1.99	1/2	No Assay	No Assay	2/3
75	72.22	2.05	2/3	No Assay	No Assay	3/4
	% permethrin remaining in solution	5°C trans/cis isomer ratio	Crystals	% permethrin remaining in solution	5°C trans/cis isomer ratio	Crystals
50	46.61	1.77	None	46.00	1.90	1/4
55	52.71	1.60	Few	51.74	1.82	1/2
60	56.69	1.94	1/3	55.09	2.24	>90%
65	61.50	1.98	1/2	60.22	2.26	>90%
75	70.89	2.21	>90%	No Assay	No Assay	>90%

Table 3 Solubility of permethrin in mixtures of glycol ethers/d-limonene at 0°C.

70% permethrin in PM* / d-limonene				
% d-limonene of solvent mixture	% Trans Isomer	% Cis Isomer	% Total Permethrin	Isomer Ratio Trans/Cis
100%	47.35	17.26	64.61	2.74
67%	46.85	18.51	65.94	2.50
50%	47.10	18.84	65.36	2.53
33%	48.05	17.15	65.20	2.80
0%	41.31	16.60	57.91	2.49
65% permethrin in PM* / d-limonene				
% d-limonene of solvent mixture	% Trans Isomer	% Cis Isomer	% Total Permethrin	Isomer Ratio Trans/Cis
100%	42.85	17.42	60.27	2.46
67%	42.56	18.89	61.45	2.25
50%	42.04	19.70	61.74	2.13
33%	42.89	16.53	59.42	2.60
0%	38.96	13.70	52.65	2.85
70% permethrin in DPM** / d-limonene				
% d-limonene of solvent mixture	% Trans Isomer	% Cis Isomer	% Total Permethrin	Isomer Ratio Trans/Cis
100%	47.35	17.26	64.61	2.74
67%	46.28	19.77	66.05	2.34

26

50%	46.47	19.19	65.66	2.42
33%	No Data	No Data	No Data	No Data
0%	48.53	15.71	64.24	3.09
65% permethrin in DPM** / d-limonene				
% d-limonene of solvent mixture	% Trans Isomer	% Cis Isomer	% Total Permethrin	Isomer Ratio Trans/Cis
100%	42.85	17.42	60.27	2.46
67%	41.62	19.77	61.33	2.11
50%	42.64	18.91	61.55	2.26
33%	42.48	19.17	61.65	2.22
0%	43.33	14.92	58.25	2.90

Table 4 Solubility of permethrin in mixtures of glycol ethers/d-limonene at 5°C.

70% permethrin in PM* / d-limonene				
% d-limonene of solvent mixture	% Trans Isomer	% Cis Isomer	% Total Permethrin	Isomer Ratio Trans/Cis
100%	45.98	20.06	66.05	2.29
67%	42.93	25.40	68.33	1.69
50%	43.83	25.82	69.65	1.70
33%	44.48	22.89	67.36	1.94
0%	47.00	17.79	64.79	2.64
65% permethrin in PM* / d-limonene				
% d-limonene of solvent mixture	% Trans Isomer	% Cis Isomer	% Total Permethrin	Isomer Ratio Trans/Cis
100%	39.89	23.33	62.73	1.71
67%	38	26.13	64.86	1.48
50%	73	24.22	64.05	1.65
33%	39.82	22.53	63.08	1.8
0%	40.55	16.24	59.51	2.66
70% permethrin in DPM** / d-limonene				
% d-limonene of solvent mixture	% Trans Isomer	% Cis Isomer	% Total Permethrin	Isomer Ratio Trans/Cis
100%	45.98	20.06	66.05	2.29
67%	43.23	26.15	69.38	1.65
50%	43.33	25.16	68.48	1.72
33%	44.17	24.98	69.64	1.77
0%	47.52	18.04	65.56	2.64
65% permethrin in DPM* / d-limonene				
% d-limonene of solvent mixture	% Trans Isomer	% Cis Isomer	% Total Permethrin	Isomer Ratio Trans/Cis
100%	39.89	23.33	62.73	1.71
67%	38.43	27.11	65.55	1.42
50%	39.36	25.47	64.83	1.55
33%	39.40	24.52	63.92	1.61
0%	42.89	17.64	60.53	2.43

29

Table 5 Solubility of permethrin in mixtures of glycol ethers/d-limonene at 10°C.

70% permethrin in PM* / d-limonene				
% d-limonene of solvent mixture	% Trans Isomer	% Cis Isomer	% Total Permethrin	Isomer Ratio Trans/Cis
100%	41.18	28.12	69.30	1.46
67%	43.87	25.17	69.04	1.74
50%	44.59	23.82	68.40	1.87
33%	45.07	22.74	67.80	1.98
20%	45.56	22.76	66.92	1.94
10%	45.66	21.04	66.70	2.17
0%	NA	NA	NA	NA
65% permethrin in PM* / d-limonene				
% d-limonene of solvent mixture	% Trans Isomer	% Cis Isomer	% Total Permethrin	Isomer Ratio Trans/Cis
100%	38.32	27.56	65.88	1.39
67%	38.14	27.82	65.95	1.37
50%	38.95	25.51	64.45	1.53
33%	40.13	23.77	63.89	1.70
20%	39.03	25.33	64.35	1.54
10%	40.43	21.65	62.08	1.87
0%	NA	NA	NA	NA
70% permethrin in DPM** / d-limonene				
% d-limonene of solvent mixture	% Trans Isomer	% Cis Isomer	% Total Permethrin	Isomer Ratio Trans/Cis
100%	41.18	28.12	69.30	1.46
67%	44.62	23.36	67.98	1.91
50%	44.50	22.29	66.70	2.00
33%	45.26	22.12	67.38	2.05
20%	45.69	22.02	67.71	2.08
10%	46.10	20.85	66.95	2.21
0%	46.54	20.04	66.58	2.32
65% permethrin in DPM** / d-limonene				
% d-limonene of solvent mixture	% Trans Isomer	% Cis Isomer	% Total Permethrin	Isomer Ratio Trans/Cis
100%	38.32	27.56	65.88	1.39
67%	39.43	25.50	64.92	1.55
50%	39.27	25.04	64.30	1.60
33%	41.55	23.39	64.93	1.78
20%	40.37	23.10	63.46	1.75
10%	41.06	20.36	61.42	2.02
0%	41.29	21.61	62.90	1.91

* PM - propylene glycol monomethyl ether

** DPM - dipropylene glycol monomethyl ether

A30

- 17 -

Example 3C

A third study was initiated to determine if there would be increased solubility of lower concentrations of permethrin in the solvent mixtures. This study was conducted with solvent mixtures of d-limonene and propylene glycol monomethyl ether at -15°C. Solutions of 30% permethrin were prepared in the solvent mixtures of d-limonene and propylene glycol monomethyl ether and placed in the cold temperature bath.

The solvent systems used were:

- 100% d-limonene
- 2:1 d-limonene/propylene glycol monomethyl ether;
- 1:1 d-limonene/propylene glycol monomethyl ether;
- 1:2 d-limonene/propylene glycol monomethyl ether;
- 1:4 d-limonene/propylene glycol monomethyl ether; and
- 100% propylene glycol monomethyl ether.

The temperature was regulated to -15°C. The solutions were placed in the bath and allowed to crystallize and reach equilibrium. The supernatant solution was sampled and analyzed to determine the concentration of permethrin and isomer ratio.

The results of this study (Table 6), show that the solubility phenomenon observed with permethrin concentrations greater than 50% was also observed at this initial concentration of 30% permethrin at -15°C. That is, there is an increased solubility of the cis isomer in the mixed solvents when compared to the same initial concentration with either of the solvents alone at the lower temperature of -15°C. This increase of the cis isomer gives rise to an increase in the overall solubility of permethrin in these solvent mixtures, even though the overall solubility of permethrin at this temperature was shown to be less than the initial 30%.

31

- 18 -

Table 6

% d-limonene in formula	% permethrin in solution	Isomer Ratio Trans/Cis
100	25.93	2.05
67	27.51	1.66
50	27.20	1.75
33	25.52	2.05
20	24.78	2.33
0	23.57	2.83

Example 3D

The purpose of this study was to determine the solubility of permethrin at 20°C. A 70% solution of permethrin in propylene glycol monomethyl ether was prepared. The technical permethrin and original 70% solution were sampled for determination of permethrin concentration and the trans/cis ratio. The solution was placed in the bath, and continually stirred. The bath temperature was lowered to 0°C. After crystallization occurred in the solution, the bath temperature setting was raised to 20°C and the stirred slurry was allowed to equilibrate over a three-day period. After this time, samples of the supernatant were pulled on consecutive days. The crystals were separated from the liquid layer by filtration, and the crystals were washed with petroleum ether. All resulting samples, of both supernatant and crystals, were analyzed for both total permethrin content and the trans/cis isomer ratio. The crystals were washed to remove any residual solution that might contaminant their analysis.

The results of the study are shown in Table 7. These data show that permethrin has good solubility in propylene glycol monomethyl ether. However, as with all solutions of permethrin that have been observed, the cis isomer will crystallize and precipitate from solution if the temperature is low enough. The result of this experiment indicates that permethrin has a solubility of greater than 70% at 20°C, but the isomer ratio shifts in favor of the trans isomer, with the cis isomer coming out of solution at this temperature.

32

- 19 -

Table 7

	% Permethrin	Isomer Ratio Trans/Cis
Assay of Technical Permethrin	96.89	1.34
Initial Assay of 70% Solution	72.86	1.34
Assay after Equilibrium Reached	72.93	1.41
2 nd Day after Equilibrium Reached	72.96	1.41
Assay of Crystals	100% as the cis isomer	0

The results of Examples 3A-3D at low temperatures, demonstrates that permethrin shows the greatest solubility in d-limonene. The order of decreasing solubility in the tested solvents was:

- 5 (a) d-limonene
- (b) propylene glycol monomethyl ether
- (c) dipropylene glycol monomethyl ether
- (d) diethylene glycol monomethyl ether
- (e) 2-methyl-2, 4-pentanediol (hexylene glycol)

- 10 The permethrin cis isomer demonstrated an unusual and unexpected increase in solubility at temperatures in the mixed solvent systems. At concentrations less than 50%, permethrin continued to show increased solubility in mixed solvents, as compared to its solubility in the same solvents individually.

- 15 Permethrin was soluble in propylene glycol monomethyl ether at a level greater than 70%, but the cis isomer crystallized at 0°C and remained crystalline at 20°C at a concentration of about 70% permethrin in solution.

The trans isomer of permethrin has a very high solubility in the selected solvents. The cis isomer has increased solubility in the solvent mixtures when compared to the solutions of neat solvents.

20

Example 4

The efficacy of 65% permethrin was evaluated in 5 solvents or solvent mixtures. Six dogs (3 < 15 kg and 3 ≥ 15 kg) were randomly assigned to each of the following 7 treatment groups.

- 20 -

<u>Treatment Group</u>	<u>Formulation</u>
1	65% permethrin in d-limonene.
2	65% permethrin in a mixture (2:1) of d-limonene and Dowanol® PM (propylene glycol monomethyl ether).
5	3 65% permethrin in a mixture (1:1) of d-limonene and Dowanol® PM.
	4 65% permethrin in a mixture (1:2) of d-limonene and Dowanol® PM.
	5 65% permethrin in Dowanol® PM.
10	6 65% permethrin in methyl Carbitol® (Defend EXspot® Insecticide for Dogs).
	7 Untreated control.

Each treatment group contained 3 dogs that weighed < 15 kg and 3 dogs that weighed ≥ 15 kg. One treatment application was made to each dog. Each dog that weighed < 15 kg received 1.0 mL of a test formulation applied to the skin on the dorsum of the neck. Each dog that weighed ≥ 15 kg received 2.0 mL of a test formulation with 1.0 mL applied to the skin on the dorsum of the neck and 1.0 mL applied to the dorsum of the rump.

Fleas (100 unfed, adult cat fleas, *Ctenocephalides felis*) were applied to each dog on Study Days -6, -1, 4, 11, 18, 25 and 32. Ticks (50 unfed, adult *Amblyomma americanum*) were applied to each dog on Study Days -1, 3, 9, 16, 23 and 30. Fleas were counted on Study Days 3, 7, 14, 21, 28, and 35. Ticks were located, counted and removed from the dogs. Thereafter dogs were combed with an extra-fine flea comb and live fleas were removed and counted while combing each dog for at least 5 minutes or until no live fleas or ticks were found.

The individual(s) who performed fleas and tick counts were "blinded" regarding the treatment group to which each dog was assigned. No signs of dermal irritation were observed after treatment with any of the formulations.

Efficacy was determined using Abbott's formula with geometric means:

B4

% Efficacy =
$$\frac{\text{Mean \# of parasites per control animal} - \text{Mean \# of parasites per treated animal}}{\text{Mean \# of parasites/control animal}} \times 100$$

The efficacy of the various formulations against *Ctenocephalides felis*, is shown in
5 Table 8.

Table 8

Solvent	% Efficacy (Fleas)					
	Day 3	Day 7	Day 14	Day 21	Day 28	Day 35
d-limonene	90	100	100	90	88	49
PM/d-l 1:2	95	98	100	96	98	63
PM/d-l 1:1	90	99	100	95	97	75
PM/d-l 2:1	90	100	99	98	95	81
Dowanol® PM	94	100	100	99	98	81
Methyl Carbitol	89	100	98	96	48	Dropped
Control	(81)	(82)	(81)	(80)	(82)	(77)

PM = Dowanol® PM (propylene glycol monomethyl ether)

d-l = d-limonene

10 () - indicates the geometric mean number of parasites/control dog (n=6)

The formulations that contained Dowanol® PM demonstrated an initial efficacy of 90%-95% within 3 days after treatment. High levels of efficacy (93%-100%) for formulations that contained Dowanol® PM were observed for 28 days after treatment, then the efficacy declined to 63%-81% 35 days after treatment. No significant differences in the
15 log mean number of fleas/dog were observed between the various formulations that contained Dowanol® PM after 35 days (p > 0.05).

The permethrin formulation that contained only d-limonene exhibited an efficacy profile similar to that of the Dowanol® PM formulations but the efficacy declined to 88% after 4 weeks. The log mean number of fleas/dog that received permethrin in the d-limonene
20 formulation was not significantly different (p > 0.05) from the control 5 weeks after treatment.

35

- 22 -

In contrast, the initial efficacy of 65% permethrin in methyl carbitol (Defend[®] EXspot[®] Insecticide for Dogs) against fleas was approximately 90% 3 days after treatment. The efficacy against fleas was 96%-100% through 3 weeks after treatment. However, the log mean number of fleas/dog treated with 65% permethrin in methyl carbitol was not
5 significantly ($p > 0.05$) different from the control 4 weeks after treatment.

Lone star ticks (*Amblyomma americanum*) were exposed to the permethrin formulations for either 3 days (Day 3 count), 4 days (Day 7 count) or 5 days (day 14, 21 and 28 counts). As shown in Table 9, approximately 58% (range: 49%-65%) of ticks exposed to the various permethrin formulations were killed within 3 days. Nearly all ticks exposed to
10 the various formulations for 4 or 5 days were killed for a 2 week period after the dogs were treated. The efficacy of the Dowanol[®] PM and d-limonene formulations declined to approximately 87% (range: 78%-94%) 3 weeks after treatment and further to approximately 62% (range: 45%-72%) 4 weeks after treatment.

The efficacy of the Dowanol[®] PM, Dowanol[®] PM/d-limonene 2:1 and Dowanol[®]
15 PM/d-limonene 1:1 formulations against the lone star tick was 88%, 94% and 88%, respectively, 3 weeks after treatment. However, the efficacy of the Dowanol[®] PM and the Dowanol[®] PM/d-limonene 1:1 formulation was not significantly different from 90% 3 weeks after treatment.

The efficacy of the methyl Carbitol[®] formulation against the lone star tick after 4 days
20 of tick exposure to the formulation of the dog (day 7 count) was 98%. The efficacy declined to 87% 2 weeks after dogs were treated. However, the 87% efficacy observed 2 weeks after dogs were treated was not significantly different ($p > 0.10$) from 90%.

34

- 23 -

Table 2

Solvent	% Efficacy (Lone Star Ticks)				
	Day 3	Day 7	Day 14	Day 21	Day 28
d-limonene	65	96	97	88	46
PM/d-l 1:2	59	99	91	78	64
PM/d-l 1:1	61	98	95	88*	59
PM/d-l 2:1	57	97	87	94	68
Dowanol® PM	56	95	98	88*	72
Methyl Carbitol	49	98	87*	78	8
Control	(31)	(27)	(22)	(29)	(21)

PM = Dowanol® PM (propylene glycol monomethyl ether)

d-l = d-limonene

() - indicates the geometric mean number of parasites/control dog (n=6)

5 * indicates the % efficacy is not significantly different from 90% ($p > 0.10$)**Example 3**

This study compared, on dogs, the duration of efficacy of various insecticidal formulations, against the cat flea, *Ctenocephalides felis* and the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus*, when applied as a spot on, under field use conditions.

- 10 Forty dogs of various breeding ranging in weight from 2.2 kg to 31.5 kg and both sexes were randomly assigned to four groups of ten dogs each. The four treatment groups were as follows:

65% permethrin in 35% Dowanol® PM (propylene glycol monomethyl ether)

Negative control: Untreated dogs

- 15 Positive control: Defend® EXspot® (65% permethrin in methyl Carbitol)

65% permethrin in (1:1) 35% Dowanol PM® and d-limonene

- 20 One treatment application was made to each dog in Treatment Groups 1, 3 and 4 on Study Day 0. Each dog that weighed <15 kg received 1.0 mL of the Test formulation (topical spot on insecticide) applied to the skin of the dog's back between the shoulder blades. Each dog that weighed ≥15 kg received 2.0 mL of the Test formulation with 1.0 mL applied to the skin of the dog's back between the shoulder blades and 1.0 mL applied to the skin of the dog's back directly in front of the base of tail.

37

Dogs were infested with 100 unfed, adult fleas (both sexes) and with 50 unfed adult brown dog ticks (both sexes) on Study Days -5, -1, 5, 12, 19, 26, 33 and 40.

The fleas and ticks were counted and removed two days after treatment and weekly at two days following each infestation. Ticks were located, counted and removed from the dogs. Then, dogs were combed with an extra-fine flea comb and live fleas were removed and counted while combing each dog for at least five minutes or until no live fleas were found. The individuals performing flea and tick counts were "blinded" regarding the treatment group to which each dog was assigned. Blinding was assured by the use of two persons: one person brought the dog from the treatment groups for observations by the second person, the investigator.

The dogs' health was checked daily for signs of illness or adverse reactions. Treatment sites were observed at each infestation and count for signs of irritation.

Efficacy was determined using Abbott's formula (see Example 4). Results are shown in Tables 10 and 11.

15

Table 10

Solvent	% Efficacy (Cat Fleas)						
	Day 2	Day 7	Day 14	Day 21	Day 28	Day 35	Day 42
PM ^a	93.1	99.1	99.0	99.5	96.2	94.1	82.2
Pm/d-l ^b 1:1	93.0	98.4	96.7	92.4	74.9	64.6	-
MC ^c	91.5	98.3	99.2	94.5	92.4	83.9	68.6

Table 11

Solvent	% Efficacy (Brown Dog Ticks)						
	Day 2	Day 7	Day 14	Day 21	Day 28	Day 35	Day 42
PM ^a	85.4	99.3	99.1	95.3	92.6	13.4	91.7
Pm/d-l ^b 1:1	89.4	99.6	100	98.4	91.8	90.0	75.5
MC ^c	100	98.6	98.8	95.0	94.3	94.3	91.7

a - propylene glycol monomethyl ether

b - d-limonene

c - methyl carbitol

20

The high order efficacy yielded by the combination solvent against fleas persisted through 21 days after treatment and declined unexpectedly between 21 and 28 days.

- 25 -

Similarly in this example, the high order efficacy against the brown dog tick yielded by the combination solvent persisted through 35 days after treatment before gradually declining. The results shown in Tables 8-11 indicate that combination solvents for permethrin provide effective ectoparasite control in addition to advantages in cold solubility.

- 5 Many modifications and variations of this invention can be made without departing from its spirit and scope, as will be apparent to those skilled in the art. The specific embodiments described herein are offered by way of example only, and the invention is to be limited only by the terms of the appended claims, along with the full scope of equivalents to which such claims are entitled.

32

- 26 -

CLAIMS

1. A parasitocidal composition for topical application to an animal which comprises a pyrethroid or a pyrethrin and a carrier, wherein said carrier comprises a terpene or terpene derivative.
- 5 2. The composition of claim 1, wherein said carrier further comprises an alkyl glycol ether.
3. The composition of claim 2, wherein said terpene is d-limonene.
4. The composition of claim 2, wherein said alkyl glycol ether is selected from the group consisting of propylene glycol monomethyl ether dipropylene glycol monomethyl ether and diethylene glycol monomethyl ether.
- 10 5. The composition of claim 4, wherein said alkyl glycol ether is propylene glycol monomethyl ether.
6. The composition of claim 4, wherein said alkyl glycol ether is dipropylene glycol monomethyl ether.
- 15 7. The composition of claim 5 or 6, wherein said pyrethroid is permethrin.
8. The composition of claim 7, wherein said carrier comprises a mixture of d-limonene and propylene glycol monomethyl ether.
9. The composition of claim 7, wherein said carrier comprises a mixture of d-limonene and dipropylene glycol monomethyl ether.
- 20 10. The composition of any of claims 2-9, wherein said carrier comprises from about 30% to about 70% by weight of said composition.
11. The composition of claim 7, wherein said permethrin is present in an amount greater than 50% by weight of the total composition.
12. A method of controlling an ectoparasite infestation on an animal comprising
- 25 topically administering the parasitocidal composition of claim 1.
13. The method of claim 12, wherein the animal is a dog.

40

Memoria Descriptiva

de la

Patente de Invención

Sobre

"COMPOSICIONES PARASITICIDAS Y METODOS DE USO"

Solicitada por:

SCHERING-PLOUGH LTD., residente en
Toepferstrasse 5, CH-6004 Lucerne, SUIZA

COMPOSICIONES PARASITICIDAS Y MÉTODOS DE USO

Campo de la Invención

La invención se refiere a composiciones para controlar los ectoparásitos. Específicamente, la invención suministra formulaciones para parásitos que contienen piretroide y piretrina que comprenden sistemas solventes que contienen éteres glicólicos y/o terpenos.

Fundamento de la Invención

Las piretrinas son compuestos naturales extraídos de cepas trópicas de las flores de crisantemo (*Pyrethrum cinerariaefolium*). Los piretroides son análogos sintéticos de las piretrinas. Tanto las piretrinas como los piretroides se han utilizado como insecticidas para controlar las infecciones de ectoparásitos (por ejemplo, las pulgas, las moscas y las garrapatas) en animales, como se describe, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos No. 4.020.181. Un piretroide preferido para este fin es la permetrina.

Para fines de administración, el piretroide o la piretrina se formulan normalmente en un vehículo líquido y luego se aplican por vía tópica a un animal que necesita alivio de las pulgas u otros ectoparásitos. Las sustancias vehículo deseables son solventes que pueden mezclarse con el agente activo para suministrar formulaciones que pueden verse sobre el animal. Las sustancias vehículo para los piretroides y las piretrinas han incluido, por ejemplo, productos de petróleo aromático, como xileno y tolueno, ciclohexamina, alcoholes, aceite de maíz, aceite de eucalipto y éteres alquilglicólicos. Mientras que la mayoría de las formulaciones insecticidas que contienen piretroides del arte previo contienen sólo hasta el 50% en peso de piretroide, la Patente de los Estados Unidos No. 5.236.954 describe formulaciones de piretroide, en particular formulaciones de permetrina, que contienen concentraciones de permetrina superiores al 50% mediante el uso de un éter alquilglicólico como éter monometílico de

dietilenglicol. Una composición insecticida que posee dicha concentración elevada de ingrediente activo permite dosis pequeñas, aplicadas de un modo fácil y que aún resultan efectivas.

Las concentraciones de más del 50% en peso de ingredientes activos hacen que la aplicación tópica sea más conveniente y más aceptable a nivel estético. Cuanto mayor es la concentración, menor es la dosis para lograr el control efectivo del ectoparásito. Una dosis pequeña puede aplicarse a una región relativamente pequeña de la piel, evitando, así, que el huésped se cubra con solvente. Esta fórmula y el método de aplicación son particularmente útiles para el tratamiento de animales domésticos de compañía como los perros, ya que el animal no chorreará solvente ni se sentirá pegajoso cuando tienen lugar caricias inmediatamente después de la aplicación. Dichas dosis pequeñas pueden aplicarse sin que el animal tratado se de cuenta, con lo cual se facilita la administración. Aunque la composición se aplica como una o más dosis pequeñas a una región localizada del animal, el piretroide se traslada al control efectivo de la infestación con ectoparásitos sobre relativamente todo el animal. Las formulaciones que contienen más del 50% en peso de un piretroide obtienen, así, muchas ventajas no presentes en las formulaciones que tienen una concentración máxima de sólo hasta el 50% en peso de la formulación total.

Con una concentración mayor de ingrediente activo, como por ejemplo, una solución al 65% o superior de permetrina, no existe una gran cantidad de solvente presente en la formulación, y se ha descubierto que los piretroides y las piretrinas pueden cristalizarse a partir de la solución a temperaturas reducidas, por ejemplo, debajo de los 20°C. Esto resulta problemático, ya que significa que la concentración del piretroide o la piretrina en la solución y disponible para administración al animal se reduce. Por consiguiente, existe una necesidad de

obtener un sistema solvente que evite o minimice la cristalización de los piretroides o las piretrinas a bajas temperaturas.

Además, existe la necesidad de desarrollar formulaciones que tienen un período más extenso de eficacia que el disponible para los productos que actualmente se encuentran en el mercado. Los productos que sean más eficaces durante períodos más extensos obviamente son deseables ya que son más efectivos económicamente y requerirán menos cantidad de aplicaciones con el tiempo para suministrar una protección efectiva.

Breve Descripción de la Invención

La presente invención cumple con esta necesidad al suministrar materiales y métodos para controlar las infestaciones con ectoparásitos.

Un aspecto de la invención suministra una composición parasitocida para aplicación tópica a un animal que comprende un piretroide o una piretrina y un vehículo, en la cual dicho vehículo comprende un terpeno, como d-limoneno. Aún en otra realización de la invención, el vehículo comprende, además, un éter alquilglicólico. Los éteres alquilglicólicos preferidos incluyen éter monometílico de propilenglicol, éter monometílico de dipropilenglicol y/o éter monometílico de dietilenglicol. Las composiciones que se prefieren en particular contienen un piretroide o una piretrina en una cantidad superior al 50% en peso de la composición total. Aún más preferidas son las composiciones que contienen un piretroide o piretrina en una cantidad de por lo menos aproximadamente el 65% en peso de la composición total. Con preferencia, el piretroide es permetrina.

Descripción Detallada de la Invención

Todas las referencias aquí citadas se incorporan a la presente a modo de referencia en su totalidad.

La invención suministra composiciones para controlar los ectoparásitos que pueden encontrarse en los animales, en particular en animales domésticos,

entre los que se incluyen perros y gatos, aunque también en caballos, como en animales productores de alimentos, como ganado, ovejas y cerdos. Las composiciones pueden utilizarse para el tratamiento de ectoparásitos que incluyen pulgas, garrapatas, roña, termitas, mosquitos, moscas molestas y mordedoras, piojos, vectores artrópodos de enfermedades, como también parásitos internos, por ejemplo, gusano del corazón, alquilóstomos y helmintos.

Las composiciones de la invención comprenden un piretroide o una piretrina y un vehículo que comprende un terpeno o derivado del terpeno o una combinación de un terpeno o derivado del terpeno y otro vehículo como un éter alquilglicólico. De un modo sorprendente, se ha descubierto que cuando un terpeno, como d-limoneno (CAS # 5989-27-5), se utiliza como vehículo, la cristalización puede minimizarse y/o evitarse. En una realización preferida, el vehículo comprende una combinación de un terpeno y un éter monometílico de propilenglicol, o una combinación de un terpeno y un éter monometílico de dipropilenglicol (CAS # 107-98-2). Con preferencia, la composición comprende de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 70% en peso de terpeno o la combinación de terpeno-éter alquilglicólico.

Los piretroides que pueden utilizarse para poner en práctica la invención incluyen permetrina, fenotrina, acrinatrina, aletrina, bioaletrina, fibentrina, bioresmetrina, cicloprotina, cipermetrina, cihalotrina, cihalotrina lambda, ciflutrina, cifenotrina, tralometrina, tralocitrina, deltametrina, empentrina, fenpropatrina, cadetrina, praletrina, piretrinas, resmetrina, sluvalinato, feflutrina, tetrametrina, transflutrina, fluvinato, flumetrina y fenvalerato. El piretroide más preferido para utilizar en esta invención es la permetrina (CAS # 52645-53-1). La permetrina tiene un peso molecular de 391,28 gramos/ mol y la permetrina técnica comprende de aproximadamente 25 a 80% de cis isómero y de aproximadamente 20 a 75% de trans isómero en peso. En la composición insecticida de la

invención, la permetrina técnica es apropiada y, con preferencia, tiene una cantidad mínima del trans isómero de aproximadamente 45% en peso y una cantidad mínima de cis isómero de aproximadamente 35% en peso.

Las composiciones ectoparasitcidas de acuerdo con la invención, la concentración de permetrina u otro piretroide normalmente es de aproximadamente 30 a aproximadamente 95% en peso, siendo el nivel preferido de por lo menos aproximadamente 45%, aún más preferido de 50-70% (en peso). La porción restante de la composición es la sustancia vehículo.

Además de d-limoneno, otros terpenos apropiados para usar en la invención que se reivindica incluyen α -tirpeno, β -pineno, β -mirceno y terpinoleno. Además, los derivados del terpeno, o terpinoides, pueden utilizarse también como el vehículo o como un componente del vehículo. Según se los utiliza aquí, los términos "derivado del terpeno" o "terpenoide" incluyen alcoholes de terpeno como geraniol, terpineol y linalool, aldehídos de terpeno como citronela, y cetonas de terpeno como pulegona, todos apropiados para utilizar como vehículo o como componente del vehículo en los compuestos de la presente invención.

El terpeno, o el alcohol, el aldehído o la cetona de terpeno, pueden utilizarse como único vehículo líquido en las composiciones de esta invención. En forma alternativa, el vehículo puede comprender una combinación del terpeno o derivado del terpeno y otro vehículo, como hexilenglicol o un éter alquilglicólico. Los éteres alquilglicólicos preferidos incluyen éter monometílico de propilenglicol, éter monometílico de dipropilenglicol y éter metílico de dietilenglicol. Si se utiliza una mezcla de terpeno o derivado del terpeno y un éter alquilglicólico, la mezcla deseable contiene, por lo menos, un 10% en peso del componente de terpeno. Con preferencia, la relación de terpeno a éter alquilglicólico es de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3. Con mayor preferencia, la relación de terpeno a éter alquilglicólico es de aproximadamente 2:1 a

aproximadamente 1:2. Pueden utilizarse, además, otros vehículos convencionales en combinación con el terpeno o el derivado de terpeno.

Las composiciones de la presente invención son efectivas contra los ectoparásitos mientras que aún resultan no irritantes y no tóxicos para el huésped. Por cuanto las composiciones pueden formularse con una elevada concentración de ingrediente activo, pueden aplicarse fácilmente en dosis pequeñas aunque efectivas. Un método particularmente efectivo de aplicación consiste en la aplicación de la composición a una o más regiones localizadas en el huésped, como por medio de la aplicación de una pequeña cantidad de la composición en un animal en la región entre sus omóplatos. Los animales más grandes pueden tratarse con una segunda cantidad de la composición en la región de la nalga. Se considera que el componente piretroide se traslada en un período relativamente corto para cubrir en forma efectiva la superficie completa del cuerpo del huésped. No se requiere ninguna práctica especial para aplicar el tratamiento de modo que los dueños de animales pueden realizar esta tarea sin la ayuda de un profesional de la salud y sin un equipo especial.

Pueden agregarse otros ingredientes inertes a la presente composición, si se desea. Dichos ingredientes incluyen agentes de distribución, sinérgicos, atractivos, repelentes, promotores de adhesión, agentes que se activan en la superficie, estabilizadores, acondicionadores para la piel, perfumes, agentes de enmascaramiento de olores, agentes de disuasión del gusto, lustres de recubrimiento y agentes colorantes. Pueden incluirse, además, en la composición de la presente invención, ingredientes activos adicionales, como otros insecticidas y reguladores del crecimiento de insectos.

Los agentes de distribución apropiados son líquidos que se distribuyen con particular facilidad en la piel. El miristato de isopropilo es un agente de distribución utilizado comúnmente. Las propiedades deseables de los agentes de

distribución, denominados en ocasiones como aceites de distribución, son, en general, conocidos por aquellas personas con experiencia en el arte. Los atrayentes incluyen feromonas como 2,6-diclorofenol. Los repelentes incluyen citronela, dietil toluimida, ftalato de dimetilo y similares.

De los otros ingredientes inertes que pueden utilizarse con la presente invención existen promotores de adhesión. Los promotores de adhesión incluyen carboximetilcelulosa, metilcelulosa y otros derivados de la celulosa y derivados del almidón, poliacrilatos, alginatos, gelatina, goma arábiga, polivinilpirrolidona, alcohol de polivinilo, copolímeros de éter metilvinílico y anhídrido maleico, polietilenglicoles, parafinas, aceites, ceras y aceite de ricino hidrogenado, ácido de sílice coloidal o mezclas de estas sustancias.

Las composiciones de la presente invención no contienen normalmente agentes que se activan en la superficie, aunque éstos pueden incluirse si se desea. Los agentes que se activan en la superficie (que comprenden emulsificantes y agentes humectantes), incluyen (i) agentes aniónicos que se activan en la superficie, como lauril sulfato de sodio, éter-sulfatos de alcohol graso, y sales de monoetanolamina de ésteres de éter mono-dialquilpoliglicólico del ácido ortofosfórico, (ii) agentes catiónicos que se activan en la superficie, como cloruro de cetiltrimetil-amonio, (iii) agentes anfóteros que se activan en la superficie, como di-sodio-N-lauril-amino-dipropirionato o lecitina, y (iv) agentes no iónicos que se activan en la superficie, por ejemplo, aceite de ricino polioxietilado, monooleato sorbitano polioxietilado, monoestearato sorbitano, alcohol etílico, monoestearato de glicerol, estearato de polioxietileno y éteres alquifenol poliglicólicos.

Para evitar la degradación química que ocurre en el caso de algunos compuestos activos, también pueden utilizarse estabilizadores que incluyen, por ejemplo, antioxidantes como los tocoferoles, butil-hidroxianisol,

butilhidroxitolueno y carbodiimidas, por ejemplo, 2,2-6,6-tetraisopropildifenilcarbodiimida), y depuradores como epiclorhidrina. Los agentes colorantes incluyen colorantes convencionales que son solubles en el vehículo de la presente invención, como Sudan Red o Oil Golden Yellow.

Para preparar la composición insecticida de la presente invención, se calienta un piretroide hasta 65-80°C hasta que se licue cualquier cristal presente. Luego se mezcla el líquido hasta que resulte uniforme. Se coloca un solvente vehículo líquido en un recipiente separado sin calentar. Luego se agrega la permetrina al recipiente. Luego se mezclan la permetrina y el solvente vehículo hasta lograr la uniformidad. Pueden incluirse, además, aditivos, como los mencionados con anterioridad (por ejemplo, acondicionadores para la piel, perfumes, lustres de recubrimiento y agentes de dispersión), en el recipiente y se mezclan en la formulación.

En la realización preferida de esta invención, la permetrina se calienta hasta aproximadamente 65°C. Se coloca una mezcla al 2:1 a 1:2 de d-limoneno y éter monometílico de propilenglicol en un tanque limpio y se agrega la permetrina y se mezcla hasta que resulte uniforme. Luego de que la permetrina se ha formulado en esta mezcla líquida que sirve de muestra, la mezcla puede servir como punto inicial para la formulación de preparaciones tópicas en forma de geles y coloides líquidos. Pueden incorporarse, además, gases, para crear preparaciones tópicas que pueden aplicarse como aerosoles. Pueden incorporarse otros agentes de formulación a la mezcla líquida para crear ungüentos y pastas.

La composición insecticida de la presente invención es apropiada para usar en la mayoría de los mamíferos, entre los que se incluyen humanos, caballos, ganado, jirafas, y animales domésticos de compañía como los perros. Dado que es no tóxica, puede utilizarse en animales de escasa edad, por

ejemplo, de tres semanas, como también en animales adultos. Además, es efectiva contra una variedad de parásitos que incluyen garrapatas, pulgas, moscas, garrapatas de las ovejas (keds), y termitas.

La composición de acuerdo con la presente invención es particularmente útil para caballos y otros mamíferos grandes, porque las dosis requeridas son mucho más pequeñas comparadas con las composiciones de piretroides de concentraciones al 50% en peso o menores. La composición insecticida de esta invención es útil para el control de los artrópodos, insectos y ectoparásitos acarinos como las pulgas, las garrapatas, las moscas, las garrapatas de las ovejas (keds), y las termitas. Su uso más preferido es para el control de las garrapatas y las pulgas en los perros.

La composición puede aplicarse en el animal huésped mediante cualquier método convencional para la aplicación localizada de las composiciones, por ejemplo, colocando un pequeño volumen de composición líquida en el cuerpo del mamífero. Una ventaja del uso de una composición altamente concentrada es que sólo se necesita un pequeño volumen. La composición aplicada de este modo muestra migración, donde el componente piretroide se traslada a otras regiones del cuerpo del animal. Esta migración o efecto de dispersión permite la administración del piretroide a relativamente toda la superficie del cuerpo del animal para el control de ectoparásitos.

Las formulaciones con concentraciones de piretroide que exceden el 50% en peso pueden envasarse en un envase de una sola dosis. Por ejemplo, una única dosis de 1 centímetro cúbico (cc) de una formulación líquida que comprende permetrina y el solvente etanol puede envasarse en un tubo comprimible de 1 cc. Dado que la formulación evita el uso de solventes orgánicos fuertes como xileno, ciclohexanona, y tolueno, existe una elección mayor de materiales para el tubo. Los recipientes de dosis individuales hacen

que el almacenamiento y el descarte sean más convenientes para los dueños de animales. Las formulaciones líquidas de múltiples dosis pueden envasarse en recipientes de capacidad superior a 1 cc. La composición de elevada concentración disminuye, además, los requerimientos de tamaño del recipiente para recipientes de múltiples dosis como también los requerimientos de tamaño del recipiente para recipientes de dosis únicas para animales más grandes. Una disposición de envase del tipo que se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 5.344.018 puede utilizarse de un modo conveniente.

Dado que la composición tiene una elevada concentración de piretroide, esta pequeña aplicación de un punto o línea en el animal controlará en forma efectiva las infestaciones de parásitos aracnoides y de insectos en los mamíferos desde tres hasta veinte horas posteriores a la administración y durante hasta cuatro semanas después de la administración. Este método es no tóxico y la composición concentrada no irrita la piel de los animales. Mientras que una cantidad necesaria de la composición de la presente invención que necesita aplicarse para lograr la actividad insecticida efectiva depende del tamaño del animal y la concentración precisa y las capacidades de distribución de la composición en particular, un volumen de 1 centímetro cúbico (cc) de la composición líquida preferida resulta efectiva en los perros que pesan menos de 15 kg. Un volumen de 1 a 2 mililitros de la permetrina preferida al 65% en peso aplica 65-130 mg de permetrina. En los perros de más de 15 kg, se ha descubierto como efectiva la aplicación de 1 cc de composición de permetrina al 65% en peso entre los omóplatos en conjunción con 1 mL en la cola. En una realización preferida, para cada kilogramo de peso corporal del huésped, se deben aplicar aproximadamente 33 miligramos o más de la composición.

La presente invención se describe más particularmente en los siguientes ejemplos que tienen la intención de ser ilustrativas dado que numerosas

modificaciones y variaciones de la invención resultarán aparentes para aquellos con experiencia en el arte.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

<u>Ingrediente</u>	<u>% en peso</u>	<u>A</u>	<u>Cantidad (g)</u>	<u>% en peso</u>	<u>B</u>
					<u>Cantidad (g)</u>
permetrina	65,00		680,63	65,00	680,63
(0,955% pura)					
d-limoneno	35,00		319,37*	11,55	115,50
éter monometílico	—		—	23,45	203,87*
de propilenglicol					
	100,00		1000,00	100,00	1000,00

* Los productos se formularon al 100% del ingrediente activo. Los ajustes para lograr la pureza se realizaron con el inerte principal del producto.

Se cargó la permetrina al recipiente, seguido de los ingredientes solventes. Se comenzó la agitación, y se continuó durante cinco minutos, o hasta que la solución resultó uniforme, con calor según fue necesario para solubilizar la permetrina. Los contenidos del recipiente se envasaron en recipientes de vidrio, se sellaron y se etiquetaron en forma apropiada.

Ejemplo 2

<u>Ingrediente</u>	<u>% en peso</u>	<u>A</u>	<u>% en peso</u>	<u>B</u>	<u>% en peso</u>	<u>C</u>
		<u>Cantidad d (g)</u>		<u>Cantidad (g)</u>		<u>Cantidad (g)</u>
permetrina	65,00	68,71	65,00	68,71	65,00	68,71
(0,946% pura)						
geraniol	35,00	31,29*	23,35	23,35	17,50	17,50
éter	—	—	11,65	7,95**	17,50**	13,79**
monometílico						
de						
propilenglicol						
	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

* Los productos se formularon al 100% del ingrediente activo. Los ajustes para lograr la pureza se realizaron con geraniol.

** Estos productos se formularon al 100% de ingrediente activo. Los ajustes para lograr la pureza se realizaron con éter monometílico de propilenglicol.

Estas fórmulas se prepararon a través del método del Ejemplo 1.

Ejemplo 3

Se condujeron estudios para ver si ciertos solventes o mezclas de solvente tenían mejores propiedades solventes para la permetrina que para el metil carbitol.

Se evaluaron varios tipos de solventes. Aquellos solventes que parecían tener buena solubilidad en las temperaturas de la heladera [4°C] y el congelador [-10°C] se eligieron para la evaluación, como los solventes aceptados por la EPA para utilizar en animales (40 C.F.R. § 180.1001(e)).

Solvente Evaluado	Fuente
Hexilenglicol [2-metil-2,4-pentanodiol]	Shell Chemical
Metil Carbitol® [éter monometílico de dietilenglicol]	Union Carbide
Dowanol® PM [éter monometílico de propilenglicol]	Dow Chemical
Dowanol® DPM [éter monometílico de dipropilenglicol]	Dow Chemical
d-Limoneno [1-metil-4-isopropenil-1-ciclohexeno]	Florachem Corp.

Los solventes se obtuvieron de su fabricante básico o a través de Ashland Chemical.

En cada uno de los siguientes Ejemplos 3A-3D, se disolvió permetrina en el solvente o mezclas de solvente de acuerdo con el método del Ejemplo 1. Estas soluciones se vertieron en tubos de 100 mL con tapas superiores a rosca. Estos tubos se colocaron en el baño de agua fría y se los dejó equilibrar a la temperatura del baño. Luego de que las soluciones alcanzaron el equilibrio en el baño, las preparaciones se cosecharon con cristales de permetrina. Las preparaciones cultivadas se agitaron minuciosamente, se colocaron nuevamente en el baño y se las dejó permanecer en el baño durante un período de 24 horas. Las preparaciones se examinaron entonces para evaluar la cristalización, luego se agitaron minuciosamente y se colocaron en nuevamente en el baño durante un

período adicional. Las muestras del sobrenadante se eliminaron luego de ocurrir la cristalización adicional. Las muestras de sobrenadante se analizaron para evaluar su concentración de permetrina y la relación tras/ cis isómero.

Ejemplo 3A

Para determinar la solubilidad relativa de la permetrina en los diferentes solventes, se obtuvo un baño a temperatura fría, y se fijó inicialmente a 25°C. (El baño de agua contenía una mezcla de etilenglicol y agua pero tenía un punto de congelamiento por debajo de -15°C).

Las soluciones originales de permetrina se realizaron para que contengan permetrina al 70%. La compensación se realizó para evaluar la pureza de la permetrina, de modo que la relación típica de permetrina técnica a solvente fue de 74,3% de permetrina a 25,7% de solvente, en peso.

Cuando no ocurrió cristalización, se cargó permetrina adicional a la solución para llevar la concentración de permetrina al 75% y la temperatura del baño se redujo a 20°C. A ambas temperaturas, las soluciones se llenaron de cristales de permetrina. Luego de 24 horas, se examinaron los tubos para evaluar la cantidad relativa de cristalización que podría haber ocurrido en cada una de las soluciones. En los casos en que ocurrió cristalización, las muestras de sobrenadante se extrajeron de los frascos ampolla (vials) y la temperatura del baño se redujo a 15°C.

Los resultados del estudio inicial (Tabla 1) demostraron que el d-limoneno fue el solvente superior para la permetrina y que hubo menos cristales en las soluciones de d-limoneno. Los solventes éter monometílico de propilenglicol y éter monometílico de dipropilenglicol presentaron una mejor solubilidad que el Cartibol® para la permetrina. Estos dos éteres de glicerol demostraron una buena solubilidad para la permetrina, aunque el éter monometílico de

52

propilenglicol presentó menos cristales en los estudios de baja temperatura que el de dipropilenglicol (Tabla 3).

Tabla 1

d-limoneno

Temperatura	Permetrina	Trans Isómero	Cis Isómero	Relación Trans/ Cis	Comentarios
Inicial	70,43%	40,89%	29,54%	1,38	No ocurrió cristalización a 25°C, de modo que se cargó un adicional de permetrina al 5% al producto. Aún no ocurrió cristalización de modo que los cristales de permetrina se agregaron a la solución dos veces a 25°C y luego una vez a 20°C. A la temperatura más baja, 15°C, los cristales permanecieron en la solución.
25°C	75,29%	43,76%	31,53%	1,39	
20°C	74,84%	43,37%	31,47%	1,38	
17,5°C	NA	NA	NA	NA	
15°C	NA	NA	NA	NA	

56

Hexilenglicol

Temperatura	Permetrina	Trans Isómero	Cis Isómero	Relación Trans/ Cis	Comentarios
Inicial	71,09%	41,32%	29,77%	1,39	No ocurrió cristalización a 25°C, de modo que se cargó un adicional de permetrina al 5% al producto. Aún no ocurrió cristalización de modo que los cristales de permetrina se agregaron a la solución dos veces a 25°C. Los cristales permanecieron en la solución a 25° luego de la segunda adición de los cristales de permetrina. La solución solidificó completamente a 20°C. Se extrajeron las muestras luego de que los tubos se mantuvieron durante 24 horas a 17,5°C. El producto estuvo bastante sólido a 17,5°C. El producto estuvo sólido a 15°C.
25°C	75,02	43,67%	31,35%	1,39	
20°C	NA	NA	NA	NA	
17,5°C	74,37%	48,47%	25,90%	1,87	
15°C	NA	NA	NA	NA	

54

Éter Monometílico de Dipropilenglicol

Temperatura	Permetrina	Trans Isómero	Cis Isómero	Relación Trans/ Cis	Comentarios
Inicial	70,35%	40,94%	29,41%	1,39	No ocurrió cristalización a 25°C, de modo que se cargó un adicional de permetrina al 5% al producto. Aún no ocurrió cristalización de modo que los cristales de permetrina se agregaron a la solución dos veces a 25°C. Los cristales permanecieron en la solución luego de la segunda adición de cristales de permetrina. El producto se tomó sólido a 15°C. No se realizó ningún ensayo a esta temperatura.
25°C	75,39%	43,74%	31,66%	1,38	
20°C	75,15%	43,60%	31,55%	1,38	
17,5°C	NA	NA	NA	NA	
15°C	76,83%	43,79%	30,03%	1,48	

58

Éter Monometílico de Propilenglicol

Temperatura	Permetrina	Trans Isómero	Cis Isómero	Relación Trans/ Cis	Comentarios
Inicial	70,78%	40,22%	29,55%	1,40	No ocurrió cristalización a 25°C, de modo que se cargó un adicional de permetrina al 5% al producto. Aún no ocurrió cristalización de modo que los cristales de permetrina se agregaron a la solución dos veces a 25°C y luego una vez a 20°C. A la temperatura más baja los cristales permanecieron en la solución. El producto resultó en su mayor parte sólido a 15°C, aunque había suficiente líquido para extraer una muestra para ensayo.
25°C	75,68%	43,88%	31,79%	1,38	
20°C	74,84%	43,78%	31,08%	1,41	
17,5°C	NA	NA	NA	NA	
15°C	74,85%	46,54%	31,31%	1,39	

56

Éter Monometílico de Dietilenglicol

Temperatura	Permetrina	Trans Isómero	Cis Isómero	Relación Trans/ Cis	Comentarios
Inicial	69.70%	40.91%	28.79%	1.42	No ocurrió cristalización a 25°C, de modo que se cargó un adicional de permetrina al 5% al producto. Aún no ocurrió cristalización de modo que los cristales de permetrina se agregaron a la solución dos veces a 25°C. Los cristales permanecieron en la solución a 25°C luego de la segunda adición de cristales de permetrina. La solución mostró un poco de cristalización a 20°C y a 15°C se tomó sólida. Se obtuvo muestra de producto luego de mantenerlo a 17,5°C durante 24 horas. El producto estuvo prácticamente sólido. No se tomó ninguna muestra en la temperatura de 15°C
25°C	74.80%	43.56%	31.34%	1.39	
20°C	75.02%	43.81%	31.22%	1.40	
17,5°C	74.44%	45.73%	28.71%	1.59	
15°C	NA	NA	NA	NA	

Ejemplo 3B

Luego de determinar la solubilidad relativa de la permetrina en los varios solventes puros, se inició un segundo estudio para determinar si una mezcla de los mejores solventes intensificaría la solubilidad de la permetrina en la solución. Las mezclas de solvente fueron: éter monometílico de dipropilenglicol/ d-limoneno y éter monometílico de propilenglicol/ d-limoneno.

60

Estas mezclas de solvente se evaluaron en relaciones de 2:1, 1:1, 1:2 y luego a 8:2 y 9:1 (el primer número se refiere a uno de los éteres glicólicos, el segundo número se refiere a l d-limoneno). La concentración de la permetrina en esta mezclas se varió de 55% a 75% de permetrina p/p. En todos los casos, se tomó en cuenta la pureza de la permetrina, de modo tal que la concentración actual de la permetrina pura fue en todos los porcentajes suministrados anteriormente.

Estas soluciones de permetrina se colocaron en un baño de agua a temperaturas bajas (0, 5, 10, 20 y 25°C) y se sellaron. Esto produjo soluciones saturadas de permetrina en la mezcla de solvente determinada a la temperatura particular. Estos datos se utilizaron luego para determinar la formulación con la mejor solubilidad de permetrina a baja temperatura.

Los estudios de solventes mezclados [Tablas 2 a 5] revelaron que las mezclas de d-limoneno con cualquiera de los éteres glicólicos produjeron soluciones en las cuales la permetrina presentaba una mejor solubilidad a bajas temperaturas que cualquier solvente individual en este estudio. Los datos también mostraron que a medida que se reducía la temperatura, la cantidad de cis isómero que permanecía en la solución fue superior en las mezclas de solvente de d-limoneno y éter monometílico de propilenglicol y de d-limoneno y éter monometílico de dipropilenglicol que cualquiera de estos solventes utilizado solo.

Tabla 2. Solubilidad de la permetrina en éter monometílico de Propilenglicol [PM] y éter monometílico de Dipropilenglicol [DM].

% Original de Permetrina	PM			DM		
	% de permetrina restante en la solución	Relación trans/ cis isómero a 25°C	Cristales ^{***}	% de permetrina restante en la solución	Relación trans/ cis isómero a 25°C	Cristales
50	51,28	1,28	Ninguno	49,43	1,24	Ninguno
55	56,19	1,28	Ninguno	53,98	1,23	Ninguno
60	60,99	1,24	Ninguno	61,10	1,22	Ninguno
65	66,71	1,22	Ninguno	64,25	1,25	Ninguno
75	75,82	1,21	Ninguno	74,53	1,30	Ninguno
% Original de Permetrina	% de permetrina restante en la solución	Relación trans/ cis isómero a 20°C	Cristales	% de permetrina restante en la solución	Relación trans/ cis isómero a 20°C	Cristales
50	50.60	1.28	Ninguno	50.55	1.24	Ninguno
55	55.54	1.29	Ninguno	55.14	1.23	Ninguno
60	61.27	1.25	Ninguno	60.05	1.31	Ninguno
65	66.25	1.23	Ninguno	64.85	1.31	Ninguno
75	76.84	1.23	Ninguno	74.20	1.39	Cristales

% Original de Permetrina						
	% de permetrina restante en la solución	Relación trans/ cis isómero a 10°C	Cristales	% de permetrina restante en la solución	Relación trans/ cis isómero a 10°C	Cristales
50	Ningún Ensayo	Ningún Ensayo	Ninguno	46.80	1.82	1/4
55	Ningún Ensayo	Ningún Ensayo	Poco	50.72	2.08	1/2
60	59.08	1.51	1/3	46.17	1.97	2/3
65	61.63	1.99	1/2	Ningún Ensayo	Ningún Ensayo	2/3
75	72.22	2.05	2/3	Ningún Ensayo	Ningún Ensayo	3/4
% Original de Permetrina						
	% de permetrina restante en la solución	Relación trans/ cis isómero a 5°C	Cristales	% de permetrina restante en la solución	Relación trans/ cis isómero a 5°C	Cristales
50	48.81	1.77	Ninguno	46.00	1.90	1/4
55	52.71	1.60	Pocos	51.74	1.82	1/2
60	56.69	1.94	1/3	55.09	2.24	>90%
65	61.50	1.98	1/2	60.22	2.28	>90%
75	70.89	2.21	>90%	Ningún Ensayo	Ningún Ensayo	>90%

Tabla 3 Solubilidad de permetrina en mezclas de éteres glicólicos/ d-limoneno a 0°

permetrina al 70% en PM* / d-limoneno				
% de d-limoneno de la mezcla de solvente	% de Trans Isómero	% de Cis Isómero	% Total de Permetrina	Relación Trans/ Cis Isómero
100%	47,35	17,26	64,61	2,74
67%	46,85	18,51	65,94	2,50
50%	47,10	18,84	65,36	2,53
33%	48,05	17,15	65,20	2,80
0%	41,31	16,60	57,91	2,49
permetrina al 65% en PM* / d-limoneno				
% de d-limoneno de la mezcla de solvente	% de Trans Isómero	% de Cis Isómero	% Total de Permetrina	Relación Trans/ Cis Isómero
100%	42,85	17,42	60,27	2,46
67%	42,56	18,89	61,45	2,25
50%	42,04	19,70	61,74	2,13
33%	42,89	16,53	59,42	2,60
0%	38,96	13,70	52,65	2,85
permetrina al 70% en DPM* / d-limoneno				
% de d-limoneno de la mezcla de solvente	% de Trans Isómero	% de Cis Isómero	% Total de Permetrina	Relación Trans/ Cis Isómero
100%	47,35	17,26	64,61	2,74
67%	46,28	19,77	66,05	2,34
50%	46,47	19,19	65,66	2,42
33%	No hay datos	No hay datos	No hay datos	No hay datos
0%	48,53	15,71	64,24	3,09
permetrina al 65% en DPM* / d-limoneno				
% de d-limoneno de la mezcla de solvente	% de Trans Isómero	% de Cis Isómero	% Total de Permetrina	Relación Trans/ Cis Isómero
100%	42,85	17,42	60,27	2,46
67%	41,62	19,77	61,33	2,11
50%	42,64	18,91	61,55	2,26
33%	42,48	19,17	61,65	2,22
0%	43,33	14,92	58,25	2,90

CU

Tabla 4 Solubilidad de permetrina en mezclas de éteres glicólicos/ d-limoneno a 5°C.

permetrina al 70% en PM* / d-limoneno				
% de d-limoneno de la mezcla de solvente	% de Trans Isómero	% de Cis Isómero	% Total de Permetrina	Relación Trans/ Cis Isómero
100%	45,98	20,06	66,05	2,29
67%	42,93	25,40	68,33	1,89
50%	43,83	25,82	69,65	1,70
33%	44,48	22,89	67,36	1,94
0%	47,00	17,79	64,79	2,64
permetrina al 65% en PM* / d-limoneno				
% de d-limoneno de la mezcla de solvente	% de Trans Isómero	% de Cis Isómero	% Total de Permetrina	Relación Trans/ Cis Isómero
100%	39,89	23,33	61,73	1,71
67%	38	26,13	64,88	1,48
50%	73	24,22	64,05	1,65
33%	39,82	22,53	63,08	1,8
0%	40,55	18,24	59,51	2,66
permetrina al 43,27716,240% en DPM* / d-limoneno				
% de d-limoneno de la mezcla de solvente	% de Trans Isómero	% de Cis Isómero	% Total de Permetrina	Relación Trans/ Cis Isómero
100%	45,98	20,06	66,05	2,29
67%	43,23	26,15	69,38	1,65
50%	43,33	25,16	68,48	1,72
33%	44,17	24,98	69,64	1,77
0%	47,52	18,04	65,56	2,64
permetrina al 65% en DPM* / d-limoneno				
% de d-limoneno de la mezcla de solvente	% de Trans Isómero	% de Cis Isómero	% Total de Permetrina	Relación Trans/ Cis Isómero
100%	39,89	23,33	62,73	1,71
67%	38,43	27,11	65,55	1,42
50%	39,38	25,47	64,83	1,55
33%	39,40	24,52	63,92	1,81
0%	42,89	17,64	60,53	2,43

Tabla 5 Solubilidad de permetrina en mezclas de éteres glicólicos/ d-limoneno a 10°C.

permetrina al 70% en PM* / d-limoneno				
% de d-limoneno de la mezcla de solvente	% de Trans Isómero	% de Cis Isómero	% Total de Permetrina	Relación Trans/ Cis Isómero
100%	41,18	28,12	69,30	1,46
67%	43,87	25,17	69,04	1,74
50%	44,59	23,82	68,40	1,87
33%	45,07	22,74	67,80	1,98
20%	45,56	22,76	68,92	1,94
10%	45,66	21,04	66,70	2,17
0%	NA	NA	NA	NA
permetrina al 65% en PM* / d-limoneno				
% de d-limoneno de la mezcla de solvente	% de Trans Isómero	% de Cis Isómero	% Total de Permetrina	Relación Trans/ Cis Isómero
100%	38,32	27,56	65,88	1,39
67%	38,14	27,82	65,95	1,37
50%	38,95	25,51	64,45	1,53
33%	40,13	23,77	63,89	1,70
20%	39,03	25,33	64,35	1,54
10%	40,43	21,65	62,08	1,87
0%	NA	NA	NA	NA
permetrina al 70% en DPM* / d-limoneno				
% de d-limoneno de la mezcla de solvente	% de Trans Isómero	% de Cis Isómero	% Total de Permetrina	Relación Trans/ Cis Isómero
100%	41,18	28,12	69,30	1,46
67%	44,62	23,36	67,98	1,91
50%	44,50	22,29	66,70	2,00
33%	45,26	22,12	67,38	2,05
20%	45,69	22,02	67,71	2,08
10%	46,10	20,85	66,95	2,21
0%	46,54	20,04	66,58	2,32
permetrina al 65% en DPM* / d-limoneno				
% de d-limoneno de la mezcla de solvente	% de Trans Isómero	% de Cis Isómero	% Total de Permetrina	Relación Trans/ Cis Isómero
100%	38,32	27,56	65,88	1,39
67%	39,43	25,50	64,92	1,55
50%	39,27	25,04	64,30	1,60
33%	41,55	23,39	64,93	1,78
20%	40,37	23,10	63,46	1,75
10%	41,06	20,36	61,42	2,02
0%	41,29	21,61	62,90	1,91

* PM - éter monometílico de propilenglicol

** DPM - éter monometílico de dipropilenglicol

Ejemplo 3C

Se inició un tercer estudio para determinar si habría una solubilidad mayor de concentraciones menores de permetrina en las mezclas de solventes. Este estudio se condujo con mezclas de solvente de d-limoneno y éter monometílico de propilenglicol a -15°C . Se prepararon soluciones al 30% de permetrina en las mezclas de solvente de d-limoneno y éter monometílico de propilenglicol y se colocaron en el baño a temperatura fría.

Los sistemas de solvente fueron:

d-limoneno al 100%

d-limoneno/ éter monometílico de propilenglicol al 2:1;

d-limoneno/ éter monometílico de propilenglicol al 1:1;

d-limoneno/ éter monometílico de propilenglicol al 1:2;

d-limoneno/ éter monometílico de propilenglicol al 1:4 y

éter monometílico de propilenglicol al 100%.

La temperatura se reguló hasta -15°C . Las soluciones se colocaron en el baño y se las dejó cristalizar y alcanzar el equilibrio. Se tomó una muestra de solución sobrenadante y se analizó para determinar la concentración de permetrina y la relación de isómeros.

Los resultados de este estudio (Tabla 6), muestran que el fenómeno de solubilidad observado con las concentraciones de permetrina superiores al 50% también se observó en esta concentración inicial de permetrina al 30% a -15°C . Es decir, existe una solubilidad mejorada de cis isómero en los solventes mezclados cuando se compara con la misma concentración inicial con cualquiera de los solventes solos a la temperatura más baja de -15°C . Este aumento en el cis isómero produce un aumento en la solubilidad general de la permetrina en estas mezclas de solvente, aunque se demostró que la solubilidad general de la permetrina a esta temperatura es menor que la inicial al 30%.

Tabla 6

% de d-limoneno en la fórmula	% de permetrina en la solución	Relación de Isómero Trans/ Cis
100	25,93	2,05
67	27,51	1,66
50	27,20	1,75
33	25,52	2,05
20	24,78	2,33
0	23,57	2,83

Ejemplo 3D

El fin de este estudio fue determinar la solubilidad de la permetrina a 20°C. Se preparó una solución al 70% de permetrina en éter monometílico de propilenglicol. Se tomó muestra de la permetrina técnica y la solución original al 70% para la determinación de la concentración de permetrina y la relación trans/ cis. La solución se colocó en el baño, y se agitó en forma continua. La temperatura del baño se redujo a 0°C. Luego de ocurrir la cristalización en la solución, la temperatura del baño se elevó a 20°C y la suspensión de sólido en líquido agitada se dejó equilibrar durante un período de tres días. En este momento, las muestras del sobrenadante se extrajeron en días consecutivos. Los cristales se separaron de la capa líquida por filtración y los cristales se lavaron con éter de petróleo. Todas las muestras resultantes, tanto de sobrenadante como de cristales, se analizaron para evaluar tanto el contenido de permetrina como la relación de trans/ cis isómero. Los cristales se lavaron para remover cualquier solución residual que pudiera ser contaminante para su análisis.

Los resultados del estudio se muestran en la Tabla 7. Estos datos muestran que la permetrina posee buena solubilidad en éter monometílico de propilenglicol. Sin embargo, como con todas las soluciones de permetrina que se

han observado, el cis isómero se cristalizará y precipitará a partir de la solución si la temperatura es lo suficientemente baja. El resultado de este experimento indica que la permetrina tiene una solubilidad de más del 70% a 20°C, aunque la relación isomérica se deslice a favor del trans isómero, con el cis isómero que sale de la solución a esta temperatura.

Tabla 7

	% de Permetrina	Relación de Isómero Trans/ Cis
Ensayo de Permetrina Técnica	96,89	1,34
Ensayo Inicial de Solución al 70%	72,86	1,34
Ensayo luego de lograr el Equilibrio	72,93	1,41
2do día después de alcanzar el equilibrio	72,96	1,41
Ensayo de Cristales	100% como isómero cis	0

Los resultados de los Ejemplos 3A-3D a bajas temperaturas, demuestran que la permetrina muestra la mayor solubilidad en d-limoneno. El orden de solubilidad decreciente en los solventes sometidos a prueba fue:

- (a) d-limoneno
- (b) éter monometílico de propilenglicol
- (c) éter monometílico de dipropilenglicol
- (d) éter monometílico de dietilenglicol
- (e) 2-metil-2,4-pentanodiol (hexilenglicol)

El cis isómero de permetrina demostró un aumento inusual e inesperado en la solubilidad a temperaturas en los sistemas solventes mezclados. En concentraciones inferiores al 50%, la permetrina aún continuó mostrando solubilidad en solventes mezclados, comparado con su solubilidad en los mismos solventes en forma individual.

La permetrina fue soluble en éter monometílico de propilenglicol a un nivel superior que el 70%, aunque el cis isómero se cristalizó a 0°C y permaneció cristalino a 20°C a una concentración de aproximadamente 70% de permetrina en solución.

El trans isómero de permetrina tiene una solubilidad muy alta en los solventes seleccionados. El cis isómero ha aumentado la solubilidad en las mezclas de solvente cuando se compara con las soluciones de los solventes puros.

Ejemplo 4

Se evaluó la eficacia de permetrina al 65% en 5 solventes o mezclas de solventes. Se asignaron en forma aleatoria seis perros (3 < 15 kg y 3 = 15 kg) a cada uno de los siguientes 7 grupos de tratamiento.

<u>Grupo de Tratamiento</u>	<u>Formulación</u>
1	permetrina al 65% en d-limoneno
2	permetrina al 65% en una mezcla (2:1) de d-limoneno y Dowanol® PM (éter monometílico de propilenglicol)
3	permetrina al 65% en una mezcla (1:1) de d-limoneno y Dowanol® PM
4	permetrina al 65% en una mezcla (1:2) de d-limoneno y Dowanol® PM
5	permetrina al 65% en Dowanol® PM
6	permetrina al 65% en Carbitol® (Insecticida Defend EXport® para Perros)
7	Control sin tratamiento

Cada grupo de tratamiento contenía 3 perros que pesaban < 15 kg y 3 perros que pesaban = 15 kg. A cada perro se realizó una aplicación del tratamiento. Cada perro que pesaba < 15 kg recibió 1,0 mL de una formulación de prueba aplicada a la piel del dorso del cuello. Cada perro que pesaba = 15 kg recibió 2,0 mL de una formulación de prueba con 1,0 mL aplicado en la piel del dorso del cuello y 1,0 mL aplicado en el dorso de la nalga.

Se aplicaron pulgas (100 pulgas de gato adulto, sin alimentar, *Ctenocephalides felis*) a cada perro en los Días del Estudio -6, -1, 4, 11, 18, 25 y 32. Se aplicaron garrapatas (50 *Amblyomma americanum* adultas sin alimentar) a cada perro en los Días del Estudio -1, 3, 9, 16, 23 y 30. Se contaron las pulgas en los Días del Estudio 3, 7, 14, 21, 28 y 35. Las garrapatas se ubicaron, se contaron y se quitaron de los perros. A partir de entonces, los perros se peinaron con un peine extra fino para pulgas y se removieron las pulgas vivas y se las contó mientras se peinaba a cada perro durante por lo menos 5 minutos o hasta que no se encontraron pulgas o garrapatas vivas.

Los individuos que realizaron el recuento de pulgas y garrapatas estaban "ciegos" con respecto al grupo de tratamiento al cual se había asignado cada perro. No se observaron signos de irritación dérmica luego del tratamiento con cualquiera de las formulaciones.

Se determinó la eficacia con el uso de la fórmula de Abbott con significado geométrico:

$$\% \text{ de Eficacia} = \frac{\# \text{ promedio de parásitos por animal de control} - \# \text{ promedio de parásitos por animal tratado}}{\# \text{ promedio de parásitos / animal de control}} \times 100$$

La eficacia de varias formulaciones contra *Ctenocephalides felis* se muestra en la Tabla 8.

Tabla 8

Solvente	% de Eficacia (Pulgas)					
	Día 3	Día 7	Día 14	Día 21	Día 28	Día 35
d-limoneno	90	100	100	90	88	49
PM/ D-I 1:2	95	98	100	96	98	63
PM/ D-I 1:1	90	99	100	95	97	75
PM/ D-I 2:1	90	100	99	98	95	81
Dowanol® PM	94	100	100	99	98	81
Metil Carbitol	89	100	98	96	48	Disminuy ó
Control	(81)	(82)	(81)	(80)	(82)	(77)

PM = Dowanol® PM (éter monometílico de propilenglicol)

d-I = d-limoneno

() - indica el número geométrico promedio de parásitos/ perro de control (n = 6)

Las formulaciones que contenían Dowanol® PM demostraron una eficacia inicial del 90%-95% dentro de los 3 días posteriores al tratamiento. Niveles elevados de eficacia (93% - 100%) para las formulaciones que contenían Dowanol® se observaron para 28 días luego del tratamiento, entonces la eficacia declinó al 63%-81% 35 días después del tratamiento. No se observaron diferencias significativas en el número log promedio de pulgas/ perros entre las diferentes formulaciones que contenían Dowanol® PM luego de 35 días (p > 0,05).

La formulación de permetrina que contenía sólo d-limoneno exhibió un perfil de eficacia similar al de las formulaciones de Dowanol® PM aunque la eficacia disminuyó al 88% luego de 4 semanas. El número log promedio de pulgas/ perro que recibieron permetrina en la formulación de d-limoneno no fue significativamente diferente (p > 0,05) del control 5 semanas después del tratamiento.

En contraste, la eficacia inicial del 65% de permetrina en metil carbitol Insecticida Defend® EXport® para Perros) contra las pulgas fue de aproximadamente el 90% 3 días después del tratamiento. La eficacia contra las pulgas fue del 96%-100% durante las 3 semanas del tratamiento. Sin embargo, el número log promedio de pulgas/ perro tratado con permetrina al 65% en metil carbitol no fue significativamente diferente ($p > 0,05$) del control 4 semanas después del tratamiento.

Se expusieron garrapatas tipo Lone star (de la Estrella Solitaria) (*Amblyomma americanum*) a formulaciones de permetrina durante 3 días (recuento del Día 3), 4 días (recuento del Día 4) o 5 días (recuentos del día 14, 21 y 28). Como se muestra en la Tabla 9, aproximadamente el 58% (rango: 49%-65%) de las garrapatas expuestas a las varias formulaciones murieron dentro de los 3 días. Casi todas las garrapatas expuestas a las varias formulaciones durante 4 o 5 días murieron durante un período de 2 semanas luego del tratamiento a los perros. La eficacia de las formulaciones de Dowanol® PM y d-limoneno declinó a aproximadamente el 87% (rango: 78%-94%) 3 semanas después del tratamiento y en forma adicional al 62% (rango: 45%-72%) 4 semanas después del tratamiento.

La eficacia de las formulaciones de Dowanol® PM, Dowanol® PM/ d-limoneno al 2:1 y Dowanol® PM/ d-limoneno al 1:1 contra la garrapata *lone star* (de la Estrella Solitaria) fue del 88%, 94% y 88%, respectivamente, 3 semanas después del tratamiento. Sin embargo, la eficacia de la formulación de Dowanol® PM y Dowanol® PM/ d-limoneno al 1:1 no fue significativamente diferente del 90% 3 semanas después del tratamiento.

La eficacia de la formulación de metil Carbitol® contra la garrapata *lone star* (de la Estrella Solitaria) luego de 4 días de exposición de la garrapata a la formulación del perro (recuento del día 7) fue del 98%. La eficacia declinó al

87% 2 semanas después del tratamiento a los perros. Sin embargo, el 87% de eficacia observada 2 semanas después del tratamiento a los perros no fue significativamente diferente ($p > 0,10$) del 90%.

Tabla 9

Solvente	% de Eficacia (Garrapatas Lone Star (de la Estrella Solitaria))				
	Día 3	Día 7	Día 14	Día 21	Día 28
d-limoneno	65	98	97	88	46
PM/ D-I 1:2	59	99	91	78	64
PM/ D-I 1:1	61	98	95	88*	59
PM/ D-I 2:1	57	97	87	94	68
Dowanol® PM	56	95	98	88*	72
Metil Carbitol	49	98	87*	78	8
Control	(31)	(27)	(22)	(29)	(21)

PM = Dowanol® PM (éter monometílico de propilenglicol)

d-I = d-limoneno

() - indica el número geométrico promedio de parásitos/ perro de control ($n = 6$)

* indica que el % de eficacia no es significativamente diferente de 90% ($p > 0,10$).

Ejemplo 5

Este estudio comparó, en los perros, la duración de la eficacia de varias formulaciones de insecticidas, contra las pulgas de los gatos, *Ctenocephalides felis* y la garrapata de perro marrón, *Rhipicephalus sanguineus*, cuando se aplica como un punto, bajo condiciones de uso en el campo.

Se asignaron en forma aleatoria cuarenta perros de diferente raza que variaban en peso de 2,2 kg a 31,5 kg y de ambos sexos, a cuatro grupos de diez perros cada uno. Los cuatro grupos de tratamiento fueron de la siguiente manera:

permectrina al 65% en Dowanol® al 35% PM (éter monometílico de propilenglicol)

Control negativo: Perros no tratados

Control Positivo: Defend® EXport® (permetrina al 65% en metil Carbitol) permetrina al 65% en (1:1) Dowanol PM® al 35% y d-limoneno.

Una aplicación del tratamiento se realizó a cada perro en los Grupos de Tratamiento 1, 3 y 4 en el Día del Estudio 0. Cada perro que pesaba < 15 kg recibió 1,0 mL de formulación de Prueba (punto tópico en el insecticida) aplicado en la piel del lomo del perro entre los omóplatos. Cada perro que pesaba = 15 kg recibió 2,0 mL de la formulación de Prueba, 1,0 mL aplicado en la piel del lomo del perro entre los omóplatos y 1,0 mL aplicado en la piel del lomo del perro directamente en la parte frontal de la base de la cola.

Se infestaron los perros con 100 pulgas adultas, no alimentadas (ambos sexos) y con 50 garrapatas de perro marrón adultas no alimentadas (ambos sexos) en los Días del estudio -5, -1, 5, 12, 19, 26, 33 y 40.

Se realizó un recuento de las pulgas y las garrapatas y las quitó dos días después del tratamiento y semanalmente a los dos días posteriores a cada infestación. Las garrapatas se colocaron, se contaron y se removieron de los perros. Luego se peinó a los perros con un peine extra fino para pulgas y se removieron las pulgas vivas y se las contó mientras se peinaba a cada perro durante al menos cinco minutos o hasta que no se encontraron pulgas vivas. Los individuos que realizaban los recuentos de pulgas y garrapatas estaban "ciegos" con respecto al grupo de tratamiento al cual se había asignado cada perro. Se aseguró el diseño ciego mediante el uso de dos personas: una persona trajo al perro de los grupos de tratamiento para que la segunda persona, el investigador, realice las observaciones.

La salud de los perros se revisó a diario para evaluar signos de enfermedad o reacciones adversas. Los sitios de tratamiento se observaron en cada infestación y recuento para evaluar signos de irritación.

La eficacia se determinó con el uso de la fórmula de Abbott (ver Ejemplo 4). Los resultados se muestran en las Tablas 10 y 11.

Tabla 10

Solvente	% de Eficacia (Pulgas de los Gatos)						
	Día 2	Día 7	Día 14	Día 21	Día 28	Día 35	Día 42
PM ^a	93,1	99,1	99,0	99,2	96,2	94,1	82,2
Pm/ d-l ^b 1:1	93,0	98,4	96,7	92,4	74,9	64,6	-
MC ^c	91,5	98,3	99,2	94,5	92,4	83,9	68,6

Tabla 11

Solvente	% de Eficacia (Garrapatas de Perro Marrón)						
	Día 2	Día 7	Día 14	Día 21	Día 28	Día 35	Día 42
PM ^a	85,4	99,3	99,1	95,3	92,6	13,4	91,7
Pm/ d-l ^b 1:1	89,4	99,8	100	98,4	91,8	90,0	75,5
MC ^c	100	98,6	98,8	95,0	94,3	94,3	91,7

- a - éter monometílico de propilenglicol
- b - d-limoneno
- c - metil carbitol

La eficacia de alto orden producida por la combinación de solventes contra las pulgas persistió durante 21 días luego del tratamiento y declinó inesperadamente entre los días 21 y 28. En forma similar, en este ejemplo, la eficacia de alto orden contra la garrapata de perro marrón producida por la combinación de solventes persistió durante 35 días luego del tratamiento antes de declinar en forma gradual. Los resultados que se muestran en las Tablas 8-11 indican que la combinación de solventes para permetrina suministran efectivo control de ectoparásitos además de las ventajas de la solubilidad en frío.

Pueden realizarse muchas modificaciones y variaciones de esta invención sin alejarse de su espíritu y alcance, como resultará aparente para aquellas personas expertas en el arte. Las realizaciones específicas que se describen

aquí se ofrecen sólo a modo de ejemplo, y la invención sólo se limitará por los términos de las reivindicaciones anexas, junto con el alcance completo de equivalentes a los cuales se capaciten dichas reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo.

1. Una composición parasitocida para aplicación tópica a un animal que comprende un piretroide o una piretrina y un vehículo, en la cual dicho vehículo comprende un terpeno o un derivado del terpeno.
2. La composición de la reivindicación 1, en la cual dicho vehículo comprende, además, un éter alquilglicólico.
3. La composición de la reivindicación 2, en la cual dicho terpeno es d-limoneno.
4. La composición de la reivindicación 2, en la cual dicho éter alquilglicólico se selecciona del grupo que consiste de éter monometílico de propilenglicol, éter monometílico de dipropilenglicol, y éter monometílico de dietilenglicol.
5. La composición de la reivindicación 4, en la cual dicho éter alquilglicólico es éter monometílico de propilenglicol.
6. La composición de la reivindicación 4, en la cual dicho éter alquilglicólico es éter monometílico de dipropilenglicol.
7. La composición de la reivindicación 5 ó 6, en la cual dicho piretroide es permetrina.
8. La composición de la reivindicación 7, en la cual dicho vehículo comprende una mezcla de d-limoneno y éter monometílico de propilenglicol.
9. La composición de la reivindicación 7, en la cual dicho vehículo comprende una mezcla de d-limoneno y éter monometílico de dipropilenglicol.
10. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 2-9, en la cual dicho vehículo comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 70% en peso de dicha composición.

11. La composición de la reivindicación 7, en la cual dicha permetrina está presente en una cantidad superior al 50% en peso de la composición total.
12. Un método para controlar una infestación de ectoparásitos en un animal, que comprende la administración tópica de la composición parasitocida de la reivindicación 1.
13. El método de la reivindicación 12, en el cual el animal es un perro.

p. : SCHERING - PLOUGH LTD.

Resumen de la Invención

Un sistema solvente para piretroides y piretrinas comprende un terpeno o un derivado del terpeno como un alcohol, aldehído o cetona de terpeno. En una realización preferida, el sistema solvente comprende, además, un éter alquilenglicólico. Las composiciones que comprenden piretroides y/o piretrinas en dicho sistema solvente no se cristalizan a temperaturas frías y tienen una eficacia mejorada comparada con las formulaciones que contienen solventes convencionales.

PATENT COOPERATION TREATY

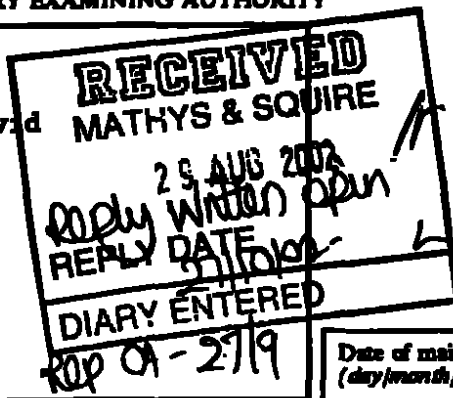
77
82

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

RITTER, Stephen, David
Mathys & Squire
100 Grays Inn Road
London WC1X 8AL
GRANDE BRETAGNE



WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Date of mailing
(day/month/year)

27/08/2002

Applicant's or agent's file reference
SDR/24309

REPLY DUE

within 2 / 00 months/days
from the above date of mailing

International application No.

PCT/IB 02/ 01404

International filing date (day/month/year)

08/02/2002

Priority date (day/month/year)

08/02/2001

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

A61K31/015

Applicant

SCHERING-PLOUGH LTD. et al.

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

2. This opinion contains indications relating to the following items:

I ☒ Basis of the opinion

II ☐ Priority

III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

IV ☐ Lack of unity of invention

V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

VI ☐ Certain documents cited

VII ☐ Certain defects in the international application

VIII ☐ Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 08/05/2003

Name and mailing address of the IPEA/

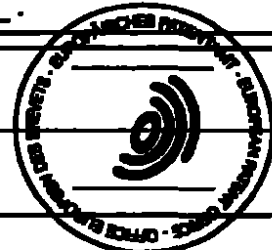


European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

Examiner

Formalities officer
(incl. extension of time limits)
Tel. (+49-89) 2399 2828



I. Basis of the opinion

1. The basis of this written opinion is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

1. In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claims references).
2. If amendments are filed, the applicant should comply with the requirements of Rule 66.8 PCT and indicate the basis of the amendments in the documents of the application as originally filed (Article 34 (2) (b) PCT) otherwise these amendments may not be taken into consideration for the establishment of the international preliminary examination report. The attention of the applicant is drawn to the fact that if the application contains an unnecessary plurality of independent claims, no examination of any of the claims will be carried out.

NB: Should the applicant decide to request detailed substantive examination, then an international preliminary examination report will normally be established directly. Exceptionally the examiner may draw up a second written opinion, should this be explicitly requested.

Teresa Lara R.
MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 81979
DE MINISTERIA 364/03

PATENT CO PERATI N TREATY

29
54

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

RECEIVED
MATHYS & SQUIRE
25 NOV 2002
REPLY DATE
DIARY ENTERED

PCT

To:

RITTER, Stephen, David
Mathys & Squire
100 Grays Inn Road
London WC1X 8AL
GRANDE BRETAGNE

**NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

22/11/2002

Applicant's or agent's file reference

SDR/24309

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/IB 02/01404

International filing date (day/month/year)

08/02/2002

Priority date (day/month/year)

08/02/2001

Applicant

SCHERING-PLOUGH LTD. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

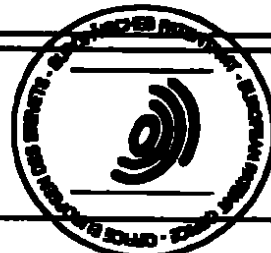
Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

VELEZ M
Tel. (+49-89) 2399 2828



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalized Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference SDR/24309	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/IB 02/ 01404	International filing date (day/month/year) 08/02/2002	Priority date (day/month/year) 08/02/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/015		
Applicant SCHERING-PLOUGH LTD. et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

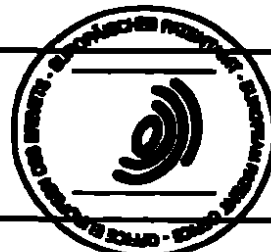
These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 01/08/2002	Date of completion of this report 19/11/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80398 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Te: 523656 eprnm d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer F RSTER W K Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/IB 02/01404

86

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

Teresa Lara

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION N°: 3122
DE MINISTERIO

363/03

B2
ss

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 364/03 de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 6 de agosto de 2003 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Notificación de Envío de Informe de Examen Preliminar Internacional conforme al Tratado de Cooperación en Materia de Patentes, referente a solicitud de patente de SCHERING-PLOUGH LTD.

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

De la
AUTORIDAD EXAMINADORA
PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para: RITTER, Stephen David Mathys & Squire 100 Grays Inn Road Londres WC1X 8AL GRAN BRETAÑA		PCT OPINIÓN ESCRITA (PCT Norma 66)	
		Fecha de envío (día/mes/año) 27/08/2002	
Referencia del expediente del solicitante o agente SDR/24309		PLAZO PARA RESPONDER dentro de los 2 meses siguientes a la fecha de envío señalada	
Solicitud Internacional No. PCT/IB 02/01404	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 08/02/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 08/02/2001	
Clasificación de Patente Internacional (IPC) o clasificación e IPC nacionales A61K31/015			
Solicitante SCHERING-PLOUGH LTD. et al.			

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

1. Esta opinión escrita es la primera elaborada por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional.

2. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

I ☒ Base de la opinión

II ☐ Prioridad

III ☐ No establecimiento de opinión con respecto a novedad, altura inventiva o aplicabilidad industrial

IV ☐ Falta de unidad del invento

V ☒ Declaración motivada conforme a la Norma 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, altura inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones para respaldar dicha declaración

VI ☐ Ciertos documentos citados

VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud Internacional

VIII ☐ Ciertas observaciones acerca de la solicitud internacional

3. Por la presente se invita al solicitante a responder a esta opinión.

Cuando? Véase el plazo señalado anteriormente. El solicitante podrá, antes del vencimiento de dicho plazo, solicitar a esta Autoridad el otorgamiento de una prórroga. Véase la Norma 66.2(d).

Cómo? Presentando una respuesta por escrito, acompañada, cuando corresponda, por modificaciones, según la Norma 66.3. Para la forma y el idioma de las modificaciones, véanse las Reglas 66.8 y 66.9

Además Para una oportunidad adicional de presentar modificaciones, véase la Regla 66.4.

Para la obligación del examinador de considerar modificaciones y/o argumentos, véase la Regla 66.4bis.

Para una comunicación informal con el examinador, véase la Regla 66.6.

En caso de no presentarse respuesta alguna, se establecerá el Informe de examen preliminar con base en esta opinión.

4. La fecha final para la cual deberá haberse establecido el Informe de examen preliminar Internacional según la Norma 69.2 es: 08/06/2003


 MARIA TERESA LARA R.
 TRADUCTORA OFICIAL
 RESOLUCION No. 01016
 DE MINISTERIO

Nombre y dirección postal de la IPEA Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel (+49-89) 2399-0, Tx 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Funcionario autorizado Examinador Funcionario de formalidades (Incl. prórroga de plazos) Tel. (+49-89) 2399 2828
--	---

84

OPINIÓN ESCRITA

Solicitud internacional No.

40

PCT/IB 02/01404

I. Base de la opinión

1. La base de esta opinión escrita es la solicitud según se presentó originalmente.

V. Declaración motivada conforme a la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, altura inventiva o aplicabilidad Industrial

1. A la luz de los documentos citados en el Informe de búsqueda Internacional, se considera que el invento, tal como se define en al menos algunas de las reivindicaciones, no parece cumplir con los criterios mencionados en el Artículo 33(1) PCT, v.g., no parece ser novedoso y/o Involucrar altura inventiva (véase el Informe de búsqueda internacional, en particular los documentos citados X y/o Y y correspondientes a referencias de las reivindicaciones).
2. Si se presentan modificaciones, el solicitante deberá cumplir con los requisitos de la Norma 66.8 PCT e Indicar la base de las modificaciones en los documentos de la solicitud según fueron presentados originalmente (Artículo 34 (2)(b) PCT); de lo contrario estas modificaciones podrían no ser tenidas en cuenta para el establecimiento del Informe de examen preliminar Internacional. Se pide al solicitante tomar nota del hecho que si la solicitud contiene una pluralidad Innecesaria de reivindicaciones Independientes, no se realizará ningún examen de ninguna de las reivindicaciones.

NB: En el evento de que el solicitante decida solicitar un examen sustantivo detallado, entonces normalmente se establecerá un Informe de examen preliminar Internacional en forma directa. Por excepción, el examinador podrá elaborar una segunda opinión escrita, pero ésta deberá solicitarse de manera explícita.

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.



María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 363/03 de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 6 de agosto de 2003 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Notificación de Envío de Informe de Examen Preliminar Internacional conforme al Tratado de Cooperación en Materia de Patentes, referente a solicitud de patente de SCHERING-PLOUGH LTD.

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 81816
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

De la
AUTORIDAD EXAMINADORA
PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para: RITTER, Stephen David
Mathys & Squire
100 Grays Inn Road
Londres WC1X 8AL
GRAN BRETAÑA

PCT
NOTIFICACIÓN DE ENVÍO DE
INFORME DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Norma 71.1)

Fecha de envío
(día/mes/año)

22/11/2002

Referencia del expediente del solicitante o agente

SDR/24309

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud Internacional No. PCT/IB 02/01404	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año) 08/02/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 08/02/2001
--	---	--

Solicitante

SCHERING-PLOUGH LTD. et al.

1. Se notifica al solicitante que esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional transmite por el presente el Informe de examen preliminar Internacional y sus anexos, en caso de haberlos, establecidos para la solicitud internacional.

2. Una copia del Informe y de sus anexos, en caso de haberlos, se está transmitiendo a la Oficina Internacional para su comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Cuando lo exija cualquiera de las Oficinas elegidas, la Oficina Internacional elaborará una traducción al Inglés del Informe (pero no de los anexos) y transmitirá dicha traducción a tales Oficinas.

4. RECORDATORIO

El solicitante deberá ingresar la fase nacional ante cada Oficina elegida realizando ciertos actos (presentando traducciones y pagando derechos nacionales) dentro de los 30 meses siguientes a la fecha de prioridad (o más tarde en algunas Oficinas)(Artículo 39(1))(véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional junto con el Formulario PCT/IB/301).

Cuando deba suministrarse una traducción de la solicitud Internacional a una Oficina elegida, dicha traducción deberá contener una traducción de cualquier anexo al Informe de examen preliminar internacional. Es responsabilidad del solicitante elaborar y suministrar dicha traducción directamente a cada una de las respectivas Oficinas elegidas.

Para mayores detalles acerca de los plazos aplicables y los requerimientos de las Oficinas elegidas, véase el Volumen II de la Guía del Solicitante del PCT.

Se pide al solicitante tomar nota del Artículo 33(5), el cual dispone que los criterios de novedad, altura inventiva y aplicabilidad Industrial descritos en el Artículo 33(2) a (4) simplemente sirven para efectos del examen preliminar Internacional y que "cualquier Estado Contratante podrá aplicar criterios adicionales o diferentes con el propósito de decidir si, en ese Estado, el invento reivindicado es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden relacionarse, por ejemplo, con exenciones de patentabilidad, requisitos para permitir la divulgación, claridad y apoyo de las reivindicaciones.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01010
DE MEXICO

Nombre y dirección postal de la IPAE	Funcionario autorizado
Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel (+49-89) 2399-0, Tx 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	VELEZ M Tel. (+49-89) 2399 2828

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

(Informe Racionalizado según la Notificación del Presidente de la OEP publicado en la OJ11/2001)

Referencia del expediente del solicitante o agente SDR/24309	PARA ACCIÓN ADICIONAL Véase Notificación de Envío de Informe de Examen Preliminar Internacional (Formulario PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/IB 02/01404	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año) 08/02/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 08/02/2001
Clasificación de Patente Internacional (IPC) o clasificación e IPC nacionales A61K31/015		
Solicitante SCHERING-PLOUGH LTD. et. al.		

1. Este Informe de examen preliminar internacional ha sido elaborado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y es transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36.
2. Este INFORME consta de un total de 2 hojas, incluida esta cubierta.

[] Este Informe también va acompañado de ANEXOS, v.g., hojas con la descripción, reivindicaciones y/o ilustraciones que han sido modificados y constituyen la base de este Informe y/u hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (véase Norma 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos constan de un total de 0 hojas.

3. Este Informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

I ☒ Base del InformeII ☐ PrioridadIII ☐ No establecimiento de Informe con respecto a novedad, altura inventiva o aplicabilidad IndustrialIV ☐ Falta de unidad del InventoV ☒ Declaración motivada conforme al Artículo 35(2) con respecto a novedad, altura Inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones para respaldar dicha declaraciónVI ☐ Ciertos documentos citadosVII ☐ Ciertos defectos en la solicitud InternacionalVIII ☐ Ciertas observaciones acerca de la solicitud Internacional


 MARIA TERESA LARA R.
 TRADUCTORA OFICIAL
 RESOLUCION No. 0189
 DE MUNICH

Fecha de presentación de la solicitud 01/08/2002	Fecha de conclusión de este Informe 19/11/2002
Nombre y dirección postal de la IPEA/US Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel (+49-89) 2399-0, Tx 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Funcionario autorizado FORESTER W K Tel. (+49-89) 2399 2828

INFORME DE EXAMEN
 PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/IB 02/01404

I. Base del informe

La base de este examen preliminar internacional es la solicitud según se presentó originalmente.

V. Declaración motivada conforme a la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, altura inventiva o aplicabilidad industrial

A la luz de los documentos citados en el Informe de búsqueda internacional, se considera que el invento, tal como se define en al

menos algunas de las reivindicaciones, no parece cumplir con los criterios mencionados en el Artículo 33(1) PCT, V.G., no parece ser novedoso y/o Involucrar altura Inventiva (véase el informe de búsqueda internacional, en particular los documentos citados X y/o Y y correspondientes a referencias de las reivindicaciones).

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.



María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia



MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial () ()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. () ()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño. () ()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas () ()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado. () ()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. () ()
- Representación gráfica del esquema de trazado () ()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. () ()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03067987 00000000

Folios: 95

Fecha (MM/DD): 2003-06-08 16:13:53

Fecha: Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNC1 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
ALVARO CORREA ORDOÑEZ
Apoderado
SCHERING PLOUGH LTD

Oficio N° 09716

ASUNTO:	Radicación N°	03-67907
	Solicitud Internacional	PCT/IB02/01404-
	Fecha inicio fase nacional	08-09-2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	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, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).
- ☐ El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos 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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

07 NOV. 2003

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