

QF



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-98927

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO

FORMULACIONES LIQUIDAS PARA APLICACION DERMICA PARA LA

LUCHA CONTRA INSECTOS PARASITANTES EN ANIMALES

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL AG1K31/40, AG1K31/215

71. SOLICITANTE BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO

Leverkusen, República Federal de Alemania.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

Código No. 1092

22. BOGOTÁ, D. C.

07-11-03

SS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 098927 00

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO (COPIA)

Radicación : 03098927 00000000

Folios: 101

Fecha (MM): 2003-11-07 17:39:28

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2828 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO 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: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**sociedad constituida y existente bajo las leyes
de la República Federal de AlemaniaDirección: 51368 Leverkusen, República
Federal de Alemania
Domicilio: Leverkusen, República Federal
de Alemania

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT. ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
APODERADONombre: **EMILIO FERRERO**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax:: 217 92 11

E-mail: clientes@camyp.com.

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT. ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

4

INVENTOR
(ES)
(72)1. **SIRINYAN, Kirkor**
Humperdinckstr. 12,
51467 Bergisch Gladbach,
República Federal de Alemania3. **GILGES, Martin**
Streitzeuggasse 4,
50667 Köln,
República Federal de Alemania2. **DORN, Hubert**
Pahlkestr. 71,
42115 Wuppertal,
República Federal de Alemania4. **HANSEN, Olaf**
Tannenweg 43,
40764 Langenfeld,
República Federal de Alemania

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/EP02/03619

Fecha :

2 de Abril de 2002

Publicación Internacional No.

WO 02/087338 A1

Fecha :

7 de Noviembre de 2002

6

Título (54)**FORMULACIONES LÍQUIDAS PARA APLICACIÓN DÉRMICA PARA LA LUCHA CONTRA INSECTOS**
PARASITANTES EN ANIMALES

7

Clasificación Internacional (51)A01N 51/00// (A01N 51/00, 53:08, 25:02) A61K31/215, A61K31/40

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

9 de Abril de 2001(31) Número de
Solicitud101 17 676.7

9

Comprobante de pago No.:03-78,173**Fecha:**Octubre 27 de 2003

10

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 400.000.00.

☐

Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

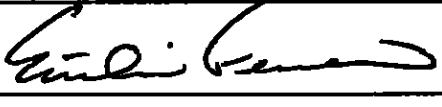
Poderees, si fuere el caso.☐☒☒☒☒☐☐☐☐☐☐☐

11

FIGURA CARACTERISTICA:

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA: 

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

 PRP

0698
6028

CONSULADO DE COLOMBIA

CERTIFICACION

N . 145

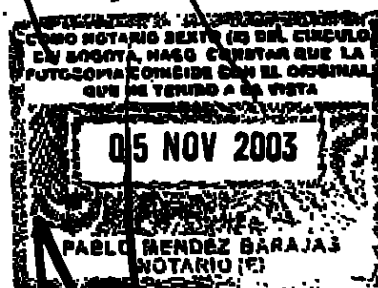
Bonn, 8 de agosto de 1996

El suscrito Segundo Secretario Encargado de las Funciones Consulares de Colombia en Bonn, vistos los documentos presentados por los interesados, CERTIFICA: Que el señor Dirk Heiderhoff quien como Notario en Leverkusen autenticó la firma de los signatarios DR. ROLF BRAUN y DR. JOACHIM GREMM del documento precedente, ejercían en la fecha las funciones indicadas y su firma corresponde a la registrada en este Consulado; que la empresa BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT está constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas según el Registro Comercial HRB 1122 del Tribunal de Primera Instancia de Leverkusen; que los señores BRAUN y GREMM, quienes firmaron el documento precedente, son los representantes legales de la empresa arriba mencionada.

El suscrito Segundo Secretario Encargado de las Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Pagado el impuesto de timbre
y derechos consulares,
Val r US\$106,00 = DM\$169,60

JUAN PABLO GONZALEZ
Segundo Secretario
Encargado de las Funciones Consulares



JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.
1996 AGO 23 A.H.: 58
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

CUYA FIRMA AUTENTICA EN LAS FUNCIONES INDICADAS
DOCUMENTO DESAMPENA
198652
EXEMPLES

Dirk Heiderhoff

REPRESENTACION Y PODER

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

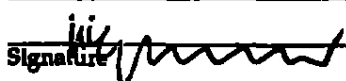
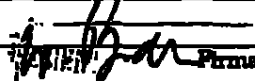
I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BAYER AKTIENGESellschaft
of / domiciliado (s) en **D-51368 Leverkusen,**
GERMANY,

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, o segundo (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtaining of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer; oppositions or observations, administrative and judicial cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this / Dado y firmado hoy
31st July 1996
in/en **Leverkusen**
BAYER AKTIENGESellschaft
Signature  Firma 

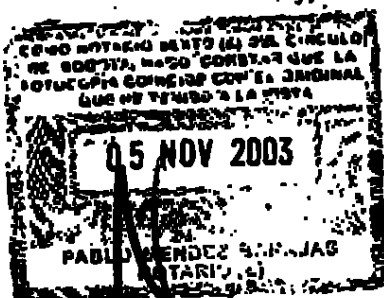
LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate* the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise company purposes, and (3) that the persons who execute Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, show the Consul the evidence to prove the above facts and (3).

10/23/03
JMR.
Ich
Herr



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

URNr. 799/1996

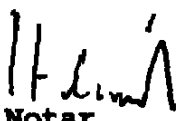
Ich beglaubige die vor mir vollzogenen Unterschriften der Herren :

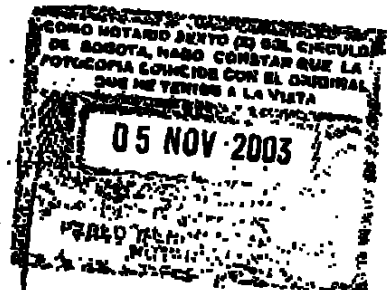
1. Dr. Rolf Braun, geschäftsansässig in D 51368
Leverkusen, Bayerwerk,
2. Dr. Joachim Gremm, geschäftsansässig in D 51368
Leverkusen, Bayerwerk,

- persönlich bekannt -.

Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das Handelsregister des Amtsgerichts Leverkusen - HRB 1122 -, daß die genannten Herren berechtigt sind, die Bayer Aktiengesellschaft in Leverkusen als Prokuristen gemeinschaftlich zu vertreten.

Leverkusen, den 31. Juli 1996


Notar



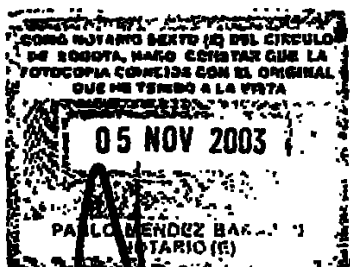
Die Echtheit der vorstehenden Unterschrift des Notars *Dr. Schindler* in Leverkusen sowie die Echtheit des beige-farbenen Dienstempells - siegels werden hiermit bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Notar zur Vornahme der Amtshandlung befugt war.

Köln, den 02. Aug. 1996

Der Präsident des Landgerichts


(Dr. Wöhrling)





7

TRADUCCION OFICIAL No. 5424

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

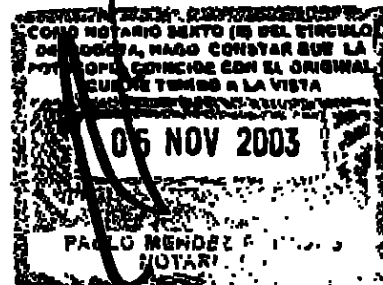
(A continuación de la representación y poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, el 31 de julio de 1996 por los señores Dr. Rolf Braun y Dr. Joachim Gremm, apoderados de la Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen, RFA:)

Protocolo notarial 1799/1996

 Certifico la autenticidad de las firmas puestas ante mí por los señores

1. Dr. Rolf Braun, domiciliado en D 51368 Leverkusen, Bayerwerk,
2. Dr. Joachim Gremm, domiciliado en D 51368 Leverkusen, Bayerwerk,
- a quienes conozco en persona-.

1



Certifico por haber tenido a la vista el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Leverkusen - HRB 1122 - que los señores mencionados están facultados, en su calidad de apoderados, para representar conjuntamente a la Bayer Aktiengesellschaft, domiciliada en Leverkusen.

Leverkusen, 31 de julio de 1996

Fdo.: firma ilegible

Notario

(Hilo y oblea notarial en relieve:)

Dirke Heiderhoff - Notario de Leverkusen

(dorso:)

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del notario de Leverkusen, Dirke Heiderhoff, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Colonia, 02 de agosto de 1996

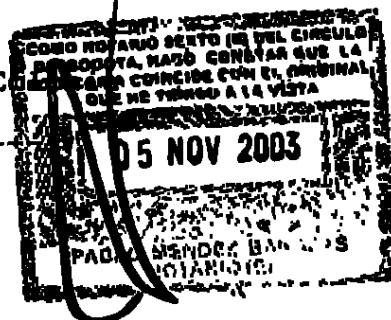
El Presidente del Juzgado Municipal

Fdo.: firma ilegible

(Dr. Wohlmich)

(sello redondo en tinata:)

El Presidente del Juzgado Municipal de C



EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el Consulado de Colombia en Bonn bajo el No. 145 del 08 de agosto de 1996 y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 198692 del 23 de agosto de 1996.

Pagados Impuesto de timbre y derechos consulares US\$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 2 de septiembre de 1996

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

[Firma manuscrita]
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLOS)
EN ESTA NOTARIA.

9 SET. 1996
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

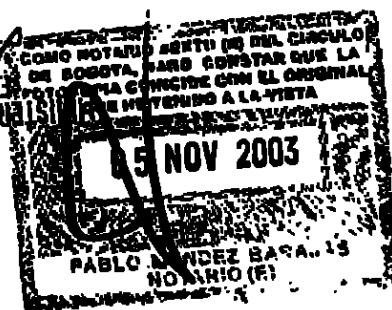
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.
1996 SET 14 12:16
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
NO SE ASUME



DE LEGALIZACION
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑANDO
LAS FUNCIONES INDICADAS

205398
A 27/8/96

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FIRMA COINCIDE CON EL ORIGINAL
DE LA FIRMA QUE SE PRESENTA A LA VISTA



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 41, No. 72-35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFAX: (57) (1) 2368880

CABLES CAVELEYES

TELEX: 45479

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE

TELEFONO: (57) (1) 2120100

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

Poder conferido el: 31-07-96

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

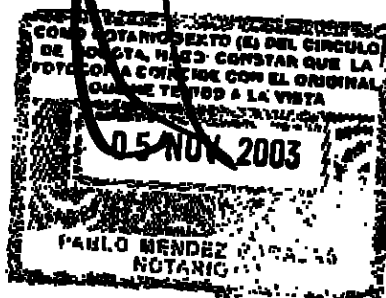
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Santafé de Bogotá D. C. **06 SET 1996**
Ante MT JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(eron) personalmente, [Firma]

[Firma]

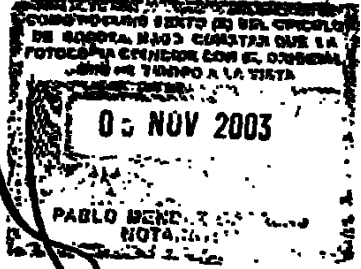
quien(es) exhibió(aron) L(s) C. 417019

y la(s) Libreta(s) milita(les). 2877924

77852 7707929

Identificad(s) en Bogotá, y constancia que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s), y que el contenido es veraz y cierto.
En constancia se firmó esta diligencia.

[Firma]



[Firma]



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. November 2002 (07.11.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/087338 A1 not. JS

(51) Internationale Patentklassifikation: A01N 51/00 //
(A01N 51/00, 53:08, 25:02)

MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/03619

(22) Internationales Anmeldedatum:
2. April 2002 (02.04.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Angaben zur Priorität:
101 17 676.7 9. April 2001 (09.04.2001) DE

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer i) für die
folgenden Bestimmungsstaaten 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, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,
SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,
CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (DE/DE);
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SIRINYAN, Kirkor
[TR/DE]; Humperdinckstr. 12, 51467 Bergisch Gladbach
(DE). DORN, Hubert [DE/DE]; Pahlstr. 71, 42115
Wuppertal (DE). GILGES, Martin [DE/DE]; Streitzeng-
gasse 4, 50667 Köln (DE). HANSEN, Olaf [DE/DE];
Tannenweg 43, 40764 Langenfeld (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(81) Bestimmungsstaaten (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,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

WO 02/087338 A1

(54) Title: LIQUID FORMULATIONS FOR DERMAL APPLICATION IN TREATMENT OF PARASITIC INSECTS IN ANI-
MALS

(54) Bezeichnung: DERMAL APPLIZIERBARE FLÜSSIGE FORMULIERUNGEN ZUR BEKÄMPFUNG VON PARASITIE-
RENDEN INSEKTEN AN TIEREN

(57) Abstract: The invention relates to novel, skin-compatible, fluid formulations for dermal application, containing permethrin
and agonists or antagonists of the nicotinic acetylcholine receptors of insects for the treatment of parasitic insects on animals.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue, hautverträgliche, dermal applizierbare flüssige Formulierungen
enthaltend Permethrin und Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten zur Bekämpfung von
parasitierenden Insekten an Tieren.

Leid 35172

Dermal applizierbare flüssige Formulierungen zur Bekämpfung von parasitierenden Insekten an Tieren

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft neue, hautverträgliche, dermal applizierbare flüssige Formulierungen enthaltend Permethrin und Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten zur Bekämpfung von parasitierenden Insekten an Tieren.
- 10 Die Verwendung von topischen Formulierungen enthaltend Permethrin, (3-phenoxyphenyl) Methyl 3-(2,2-dichloroethenyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate, (CAS No [52645-53-1] zur Bekämpfung von parasitierenden Insekten an Tieren ist bekannt (vgl. z.B. WO 95/17 090, JP-07 247 203, EP-A-567 368, EP-A-461 962, US-5 236 954 und US-5 074 252).
- 15 Agonisten oder Antanogisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten sind bekannt, z.B. aus Agonisten oder Antanogisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten sind bekannt z.B. aus Europäische Offenlegungsschriften Nr. 464 830, 428 941, 425 978, 386 565, 383 091, 375 907, 364 844, 315 826, 259 738,
- 20 254 859, 235 725, 212 600, 192 060, 163 855, 154 178, 136 636, 303 570, 302 833, 306 696, 189 972, 455 000, 135 956, 471 372, 302 389; Deutsche Offenlegungsschriften Nr. 3 639 877, 3 712 307; Japanische Offenlegungsschriften Nr. 03 220 176, 02 207 083, 63 307 857, 63 287 764, 03 246 283, 04 9371, 03 279 359, 03 255 072; US-Patentschriften Nr. 5 034 524, 4 948 798, 4 918 086, 5 039 686,
- 25 5 034 404; PCT-Anmeldungen Nr. WO 91/17 659, 92/4965; Französische Anmeldung Nr. 2 611 114; Brasilianische Anmeldung Nr. 88 03 621. Die Verwendung von Spot-on-Formulierungen enthaltend Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten zur Bekämpfung von parasitierenden Insekten an Tieren ist ebenso bekannt (siehe beispielsweise WO 98/27 817, EP-A-682 869
- 30 und EP 0 976 328).

Im Stand der Technik wurden auch bereits Kombinationen von Permethrin mit Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten zur Bekämpfung von Parasiten beschrieben (vgl. z.B. CN-1 245 637, WO 00/54 591, US-6 080 796, EP-A-981 955, US-6 033 731, JP-07 089 803).

5

Der Nachteil der Spot-on-Formulierungen auf Permethrin-Basis liegt in der geringen Wirksamkeit gegen Zecken und Flöhen.

10

Spot-on-Formulierungen auf Basis von Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren weisen in der Regel sehr gute Flohvirksamkeit auf. Sie haben jedoch den Nachteil, dass sie gegen Zecken unwirksam sind.

15

Die bislang bekannten Kombinationsformulierungen enthaltend Permethrin und Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren sind leider zur Bekämpfung von Parasiten an Tieren, insbesondere Kleintieren, nicht gut geeignet. Sie erfordern den Einsatz von größeren Wirkstoffmengen und führen in vielen Fällen zu Hautirritationen. Permethrin ist eine stark aprotische Verbindung während Agonisten und Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren, insbesondere die Imidaclopridanaloga, protische Verbindungen sind. Es ist daher nicht einfach, eine dermal applizierbare flüssige Formulierung zu finden, die beide Wirkstoffe enthält und folgende Eigenschaften aufweist:

20

- gute Löslichkeit der Wirkstoffe
- gute Hautverträglichkeit
- 25 - geringe Toxizität
- geringe Hautpenetration (da die Wirkstoffe vorzugsweise nicht-systemisch wirken sollen)
- hohe Wirksamkeit.

25

30

Aus diesem Grunde war bislang für eine erfolgreiche Zecken- und Flohbekämpfung eine Doppelbehandlung der Tiere mit den besagten Spot-on-Formulierungen er-

forderlich. Aus-ökologischen und ökonomischen Gründen ist es wünschenswert, diese Formulierungen durch solche zu ersetzen, die gut hautverträglich sowie toxikologisch unbedenklich sind und sich ferner bei einem kleinen Applikationsvolumen z.B. (0,1 ml / 1.0 kg [Körpergewicht des zu behandelnden Tieres]) durch ihre gute Langzeitwirkung von mindestens drei bis vier Wochen, vor allem gegen Zecken und Flöhe, auszeichnen. Weiterhin sollte eine solche Formulierung in allen Klimazonen eine ausreichende Lagerungsstabilität aufweisen, üblicherweise mindestens drei Jahre z.B. in den herkömmlichen Spot-on-Tuben.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war daher die Bereitstellung einer haut- und umweltverträglichen, anwenderfreundlichen, gegen parasitierende Insekten, insbesondere gegen Zecken und Flöhe, wirksamen Formulierung für die dermale Applikation enthaltend Permethrin und Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten.

Diese Aufgabe wird durch die im folgenden beschriebenen erfindungsgemäßen Mittel gelöst.

Die vorliegende Erfindung betrifft

20

1. Mittel enthaltend,

- a) 35 - 60 Gew.-% des Wirkstoffs Permethrin
- b) 2,5 - 12,5 Gew.-% Imidacloprid oder Imidaclopridanalogon
- 25 c) 27,5 - 62,5 Gew.-% N-Methylpyrrolidon
- d) 0 - 5 Gew.-% Wasser
- e) 0 - 0,5 Gew.-% phenolische Antioxidantien und
- f) 0 - 0,5 Gew.-% organische Säuren.

30 Die Angaben in Gewichtsprozent beziehen sich auf das Gesamtgewicht.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Mittel zusätzlich:

g) 2,5 - 10 Gew.-% Co-Lösungsmittel.

5 Die erfindungsgemäßen Mittel sind üblicherweise flüssig und eignen sich für die dermale Applikation, insbesondere als sogenannte Pour-on- oder Spot-on-Formulierungen.

10 Die ektoparasitizide Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Mittel enthaltend Permethrin in Kombination mit Imidacloprid oder einem Imidacloprid-Analogon liegt überraschenderweise höher als von den Wirkungen der Einzelkomponenten zu erwarten war. Durch Anwendung dieser Mittel können daher die Aufwandmengen an Wirkstoff reduziert sowie die Langzeitwirkung erhöht werden. Ihre Anwendung bringt demzufolge ökonomische und ökologische Vorteile.

15 Die erfindungsgemäßen Mittel eignen sich hervorragend für den Einsatz bei der Parasitenbekämpfung.

Als Parasiten seien genannt:

20 Aus der Ordnung der Anoplura z.B. Haematopinus spp., Linognathus spp., Solenopotes spp., Pediculus spp., Pthirus spp.;

aus der Ordnung der Mallophaga z.B. Trimenopon spp., Menopon spp., Eomenacanthus spp., Menacanthus spp., Trichodectes spp., Felicola spp., Damalinae spp., Bovicola spp.;

25 aus der Ordnung der Diptera z.B. Aedes spp., Culex spp., Simulium spp., Phlebotomus spp., Chrysops spp., Tabanus spp., Musca spp., Hydrotaea spp., Muscina spp., Haemato-bosca spp., Haematobia spp., Stomoxys spp., Fannia spp., Glossina spp., Lucilia spp., Calliphora spp., Auchmero-myia spp., Cordylobia spp., Cochliomyia spp., Chrysomyia spp., Sarcophaga spp., Wohlfartia spp., Gasterophilus spp., Oesteromyia spp., Oedemagena spp., Hypoderma spp., Oestrus spp.,
30 Rhinoestrus spp., Melophagus spp., Hippo-bosca spp..

Aus der Ordnung der Siphonaptera z.B. Ctenocephalides spp., Echidnophaga spp., Ceratophyllus spp., Pulex spp.

Aus der Ordnung der Metastigmata z.B. Hyalomma spp., Rhipicephalus spp., Boophilus spp., Amblyomma spp., Haemaphysalis spp., Dermacentor spp., Ixodes spp., Argas spp., Ornithodoros spp., Otobius spp.;

aus der Ordnung der Mesostigmata z.B. Dermanyssus spp., Ornithonyssus spp., Pneumonyssus spp..

Aus der Ordnung der Prostigmata z.B. Cheyletiella spp., Psorergates spp., Myobia spp., Demodex spp., Neotrombicula spp.;

aus der Ordnung der Astigmata z.B. Acarus spp., Myocoptes spp., Psoroptes spp., Chorioptes spp., Otodectes spp., Sarcoptes spp., Notoedres spp., Knemidocoptes spp., Neoknemidocoptes spp., Cyrtodites spp., Lamino-siopes spp..

Die erfindungsgemäßen Mittel eignen sich insbesondere bei der Bekämpfung von Ektoparasiten, vorzugsweise von Zecken und/oder Flöhen, an Tieren, insbesondere warmblütigen Tieren. Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Mittel bei Kleintieren eingesetzt. Unter Kleintieren werden hier insbesondere Hunde, Katzen und andere warmblütige Tiere, die nicht größer als Hunde sind, verstanden; d.h. sie haben ein Körpergewicht von üblicherweise nicht mehr als 90 kg, vorzugsweise nicht mehr als 50 kg. Besonders bevorzugt wurden die erfindungsgemäßen Mittel bei Hunden und Katzen, insbesondere bei Hunden, eingesetzt.

Da die behandelten Tiere in der Regel auch eine gewisse Menge des eingesetzten Mittels in der Umgebung verteilen, z. B. durch Reibung oder mit Debris, tritt die Wirkung der erfindungsgemäßen Mittel gegebenenfalls nicht nur direkt am Tier sondern auch in entsprechendem Maße in deren Umgebung ein.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Flüssigformulierungen können alle üblichen Isomerenmischungen des Permethrin-Wirkstoffes eingesetzt werden. Die bevorzugte Isomerenmischung besteht aus 35 - 45 % cis- sowie 55 - 65 % trans-Permethrin. Die

besonders bevorzugte Isomerenmischung besteht aus 37,5 - 42,5 % cis- sowie 57,5 - 62,5 % trans-Permethrin.

Die Permethrin-Mengen im erfindungsgemäßen Mittel können zwischen 35 - 60 %
5 breit variiert werden. Bevorzugt werden Mengen im Bereich 45 - 60 %, besonders bevorzugt enthält das erfindungsgemäße Mittel Permethrin im Bereich 47,5 - 55 %.

Die Mengen an Imidacloprid oder Imidacloprid-Analogen können zwischen 2,5 - 12,5 % ebenso breit variiert werden, wobei Mengen im Bereich 5,0-10,0 % zu
10 bevorzugen sind. Besonders bevorzugt wird Imidacloprid oder das Imidacloprid-Analogon in den erfindungsgemäßen Mitteln in Mengen im Bereich 7,5 - 10 % eingesetzt.

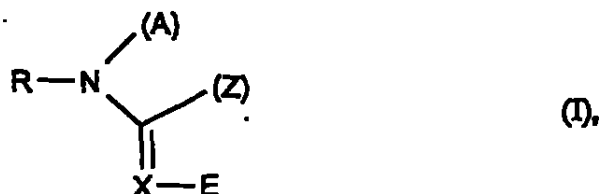
Selbstverständlich können die besagten Formulierungen noch weitere geeignete
15 Wirkstoffe enthalten.

Als Beispiele seien wachstumshemmende Wirkstoffe und Synergisten genannt Pyriproxyfen {2-[1-methyl-2-(4-phenoxyphenoxy)-ethoxy]-pyridine CAS Nr.: 95737-68-1}, Methopren [(E,E)-1-methylethyl 11-methoxy-3,7,11-trimethyl-2,4-
20 dodecadienoate CAS Nr.: 40596-69-8] und Triflumuron {2-chloro-N-[[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino]carbonyl]benzamide CAS Nr.: 64628-44-0}.

Als Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten seien vorzugsweise die Imidaclopridanaloga genannt.

25

Unter Imidaclopridanaloga sollen Verbindungen der Formel (I) verstanden werden:



in welcher

5 R für Wasserstoff, gegebenenfalls substituierte Reste der Gruppe Acyl, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl oder Heteroarylalkyl steht;

A für eine monofunktionelle Gruppe aus der Reihe Wasserstoff, Acyl, Alkyl, Aryl steht oder für eine bifunktionelle Gruppe steht, die mit dem Rest Z verknüpft ist;

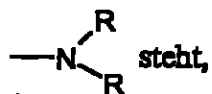
10

E für einen elektronenziehenden Rest steht;

X für die Reste $-\text{CH}=\text{}$ oder $=\text{N}-$ steht, wobei der Rest $-\text{CH}=\text{}$ anstelle eines H-Atoms mit dem Rest Z verknüpft sein kann;

15

Z für eine monofunktionelle Gruppe aus der Reihe Alkyl, $-\text{O}-\text{R}$, $-\text{S}-\text{R}$,



20

oder für eine bifunktionelle Gruppe steht, die mit dem Rest A oder dem Rest X verknüpft ist.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher die Reste folgende Bedeutung haben:

25 R steht für Wasserstoff sowie für gegebenenfalls substituierte Reste aus der Reihe Acyl, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl.

30

Als Acylreste seien genannt Formyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, (Alkyl-)-(Aryl-)-phosphoryl, die ihrerseits substituiert sein können.

Als Alkyl seien genannt C₁₋₁₀-Alkyl, insbesondere C₁₋₄-Alkyl, im einzelnen Methyl, Ethyl, i-Propyl, sec.- oder t-Butyl, die ihrerseits substituiert sein können.

5

Als Aryl seien genannt Phenyl, Naphthyl, insbesondere Phenyl.

Als Aralkyl seien genannt Phenylmethyl, Phenethyl.

10

Als Heteroaryl seien genannt Heteroaryl mit bis zu 10 Ringatomen und N, O, S insbesondere N als Heteroatomen. Im einzelnen seien genannt Thienyl, Furyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Benzthiazolyl.

15

Als Heteroarylalkyl seien genannt Heteroarylmethyl, Heteroarylethyl mit bis zu 6 Ringatomen und N, O, S, insbesondere N als Heteroatomen.

Als Substituenten seien beispielhaft und vorzugsweise aufgeführt:

20

Alkyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl und n-, i- und t-Butyl; Alkoxy mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, Ethoxy, n- und i-Propyloxy und n-, i- und t-Butyloxy; Alkylthio mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methylthio, Ethylthio, n- und i-Propylthio und n-, i- und t-Butylthio; Halogenalkyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen und vorzugsweise 1 bis 5, insbesondere 1 bis 3 Halogenatomen, wobei die Halogenatome gleich oder verschieden sind und als Halogenatome, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, insbesondere Fluor stehen, wie Trifluormethyl; Hydroxy; Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom und Jod, insbesondere Fluor, Chlor und Brom; Cyano; Nitro; Amino; Monoalkyl- und Dialkylamino mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen je Alkyl-

25

30

gruppe, wie Methylamino, Methyl-ethyl-amino, n- und i-Propylamino und Methyl-n-butylamino; Carboxyl; Carbalkoxy mit vorzugsweise 2 bis 4, insbesondere 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, wie Carbomethoxy und Carboethoxy; Sulfo (-SO₃H); Alkylsulfonyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methylsulfonyl und Ethylsulfonyl; Arylsulfonyl mit vorzugsweise 6 oder 10 Arylkohlenstoffatomen, wie Phenylsulfonyl sowie Heteroarylamino und Heteroarylalkylamino wie Chlorpyridylamino und Chlorpyridylmethylamino.

10 A steht besonders bevorzugt für Wasserstoff sowie für gegebenenfalls substituierte Reste aus der Reihe Acyl, Alkyl, Aryl, die bevorzugt die bei R angegebenen Bedeutungen haben. A steht ferner für eine bifunktionelle Gruppe. Genannt sei gegebenenfalls substituiertes Alkyl mit 1-4, insbesondere 1-2 C-Atomen, wobei als Substituenten die weiter oben aufgezählten Substituenten genannt seien und wobei die Alkylengruppen durch Heteroatome aus der Reihe N, O, S unterbrochen sein können.

20 A und Z können gemeinsam mit den Atomen, an welche sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring bilden. Der heterocyclische Ring kann weitere 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Heterogruppen enthalten. Als Heteroatome stehen vorzugsweise Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff und als Heterogruppen N-Alkyl, wobei Alkyl der N-Alkyl-Gruppe vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthält. Als Alkyl seien Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl und 25 n-, i- und t-Butyl genannt. Der heterocyclische Ring enthält 5 bis 7, vorzugsweise 5 oder 6 Ringglieder.

30 Als Beispiele für den heterocyclischen Ring seien Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Hexamethylenimin, Hexahydro-1,3,5-triazin, Morpholin genannt, die gegebenenfalls bevorzugt durch Methyl substituiert sein können.

E steht für einen elektronenziehenden Rest, wobei insbesondere NO_2 , CN , Halogenalkylcarbonyl wie 1,5-Halogen- C_{1-4} -carbonyl, insbesondere COCF_3 genannt seien.

5 X steht für $-\text{CH}=\text{}$ oder $-\text{N}=\text{}$

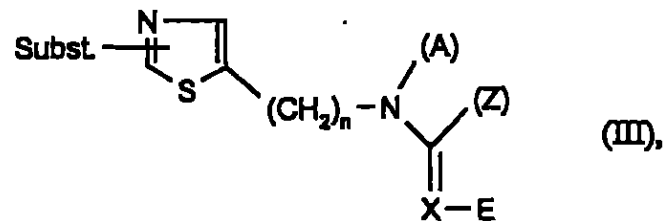
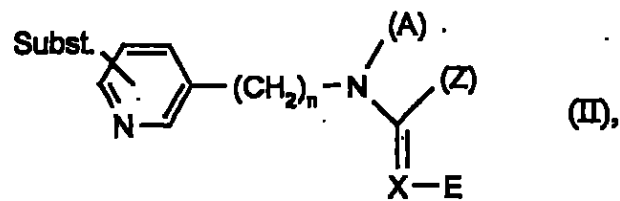
Z steht für gegebenenfalls substituierte Reste Alkyl, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{NRR}$, wobei R und die Substituenten bevorzugt die oben angegebene Bedeutung haben.

10 Z kann außer dem obengenannten Ring gemeinsam mit dem Atom, an welches es gebunden ist und dem Rest $\begin{array}{c} | \\ =\text{C}- \end{array}$

an der Stelle von X einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring bilden. Der heterocyclische Ring kann weitere 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Heterogruppen enthalten. Als Heteroatome stehen vorzugsweise Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff und als Heterogruppen N-Alkyl, wobei die Alkyl oder N-Alkyl-Gruppe vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthält. Als Alkyl seien Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl und n-, i- und t-Butyl genannt. Der heterocyclische Ring enthält 5 bis 7, vorzugsweise 5 oder 6 Ringglieder.

Als Beispiele für den heterocyclischen Ring seien Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Hexamethylenimin, Morpholin und N-Methylpiperazin genannt.

25 Als ganz besonders bevorzugt erfindungsgemäß verwendbare Verbindungen seien Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) und (III) genannt:



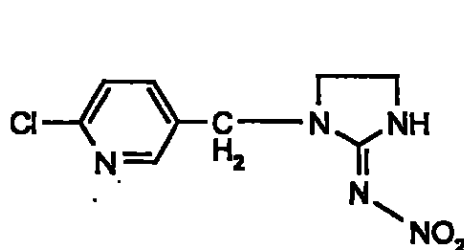
5 in welchen

n für 1 oder 2 steht,

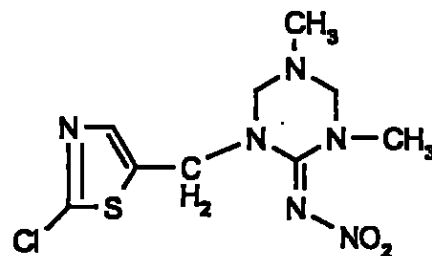
Subst. für einen der oben aufgeführten Substituenten, insbesondere für Halogen, ganz
 10 besonders für Chlor, steht,

A, Z, X und E die oben angegebenen Bedeutungen haben,

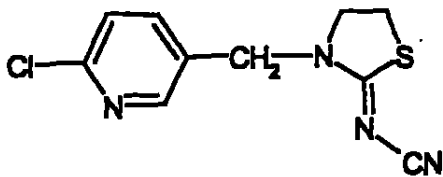
Im einzelnen seien folgende besonders bevorzugte Verbindungen (Imidacloprid und
 15 Analoga) genannt:



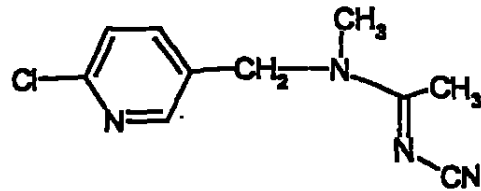
Imidacloprid



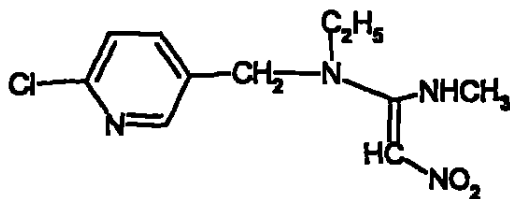
AKD 1022



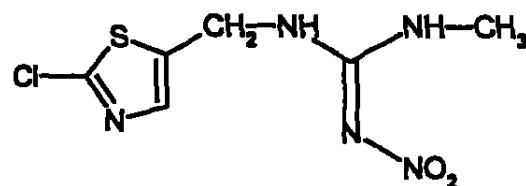
Thiacloprid



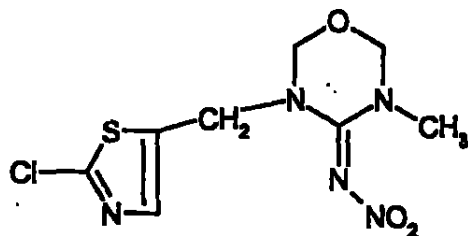
Acetamiprid



Ti 304



Ti 435



Thiamethoxam

- 10 Die N-Methylpyrrolidon-Menge kann im Bereich 27,5 bis 62,5 Gew.-% variiert werden. Bevorzugt liegt sie bei 35 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt 40 bis 45 Gew.-%.

- 15 Die Antioxidantien-Mengen können im Bereich 0 - 0,5 % breit variiert werden, wobei Mengen im Bereich 0,05 - 0,25 % zu bevorzugen sind. Mengen im Bereich 0,05 - 0,15 % werden zur Herstellung der erfindungsgemäßen Mittel besonders bevorzugt eingesetzt. Es kommen alle üblichen Antioxidantien in Frage, bevorzugt phenolische Antioxidantien wie z.B. Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherol.

- 20 Die Menge an organischer Säure kann im Bereich 0 - 0,5 % breit variiert werden, wobei Mengen im Bereich 0,05 - 0,25 % zu bevorzugen sind. Mengen im Bereich

0.05 - 0.15 % werden zur Herstellung der erfindungsgemäßen Mittel besonders bevorzugt eingesetzt. Zum Einsatz in den erfindungsgemäßen Mitteln eignen sich alle pharmazeutisch verträglichen organischen Säuren, insbesondere Carbonsäuren, wie z.B. Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure und Apfelsäure. Besonders bevorzugt sind die organischen Säuren Citronensäure und Apfelsäure. Ganz besonders bevorzugt ist Citronensäure. Ihre Menge kann insbesondere im Bereich 0,05 bis 0,25 breit variiert werden. Wobei die Mengen im Bereich 0,075 - 0,15 % wiederum besonders bevorzugt werden.

Die Co-Lösungsmittel-Mengen können im Bereich 2,5 - 10 Gew.-% breit variiert werden, wobei Mengen im Bereich 2,5 - 7,5 Gew.-% zu bevorzugen sind. Mengen im Bereich 3,5 - 6,0 Gew.-% werden in den erfindungsgemäßen Mitteln besonders bevorzugt eingesetzt.

Als Co-Lösungsmittel kommen organische Lösungsmittel mit einem Siedepunkt $>80^{\circ}\text{C}$ und einem Flammpunkt $>75^{\circ}\text{C}$ in Betracht. Bevorzugt haben die Co-Lösungsmitteln eine spreitende Wirkung. In diesem Zusammenhang sei auf höher-siedende aliphatische sowie aromatische Alkohole, aliphatische Polyether, aliphatische und/oder aromatische Ester, cyclische und/oder acyclische Carbonate hingewiesen.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Mittel werden jedoch vorzugsweise aliphatische acyclische oder cyclische Ether bzw. Polyether sowie Fettsäureester insbesondere Triglyceride eingesetzt.

Zum Einsatz in den erfindungsgemäßen Mitteln eignen sich Ether bzw. Polyether beispielsweise aus der Reihe Diethylenglykolmonoethylther, Dipropylenglykolmonomethylether, Tetrahydrofurfurylalkohol und Tetrahydrofurfurylethoxylat, wobei die beiden letztgenannten besonders zu bevorzugen sind.

Als Fettsäureester sowie Triglyceride seien beispielsweise erwähnt: Isopropylmyristat, Miglyol 810, Miglyol 812, Miglyol 818, Miglyol 829, Miglyol 840 und Miglyol 8810 (zur Definition der Miglyole siehe beispielsweise H.P. Fiedler Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Seiten
5 1008-1009, Bd. 2, Editio Cantor Verlag Aulendorf (1996)).

Den bisherigen Untersuchungen kann entnommen werden, dass die mit den genannten Co-Lösungsmitteln modifizierten, erfindungsgemäßen Mischungen sich durch ihre bessere Haut- und Augenverträglichkeit, bessere biologische Wirksamkeit
10 sowie durch ihr günstigeres Kältestabilitätsverhalten in den üblichen Single-dose-Applikationstuben auszeichnen.

Neben den oben aufgeführten Bestandteilen können die erfindungsgemäße Mittel weitere übliche, pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe enthalten. Als solche seien
15 beispielsweise genannt: Spreitmittel und Tenside.

Spreitmittel sind beispielsweise spreitende Öle wie Adipinsäure-di-2-ethylhexylester, Isopropylmyristat, Dipropylenglykolpelargonat, cyclische und acyclische Silikonöle, wie Dimetikone und ferner deren Co- und Terpolymerisate mit Ethylenoxid,
20 Propylenoxid und Formalin, Fettsäureester, Triglyceride, Fettalkohole.

Als Tenside seien genannt: Nichtionogene Tenside, z.B. polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethyliertes Sorbitan-monocoleat, Sorbitanmonostearat, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylstearat, Alkylphenolpolyglykolether,
25

ampholytische Tenside wie Di-Na-N-lauryl- β -iminodipropionat oder Lecithin;

anionaktive Tenside, wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfate, Mono/Dialkylpolyglykoletherorthophosphorsäureester-monoethanolaminsalz;
30

kationaktive Tenside wie Cetyltrimethylammoniumchlorid.

Die erfindungsgemäßen Mittel können nach üblichen Verfahren hergestellt werden, beispielsweise in dem man die Wirkstoffe unter Rühren mit den weiteren Bestandteilen vermischt und eine Lösung herstellt. Diese kann gegebenenfalls filtriert werden. Zur Abfüllung eignen sich beispielsweise Kunststofftuben.

Die erfindungsgemäßen Flüssigformulierungen zeichnen sich durch ihre hervorragende Lagerungsstabilität von mindestens drei Jahren in allen Klimazonen aus. Aufgrund der sehr guten Wirksamkeit kann das Applikationsvolumen klein gehalten werden. Die bevorzugten Applikationsvolumina liegen bei 0,075-0,25 ml/1,0 kg [Körpergewicht des zu behandelnden Kleintieres], vorzugsweise 0,1-0,15 ml/1,0 kg [Körpergewicht des zu behandelnden Kleintieres].

Sie eignen sich hervorragend zum Abfüllen und Ausbieten in lagerungskritischen Behältern, wie z.B. der "Single dose Polypropylenkunststofftuben" der Wandstärke von 300-500 µm und des Abfüllvolumens 1,0 bis 4,0 ml.

Die erfindungsgemäßen Mittel sind weiterhin ausgezeichnet hautverträglich und weisen eine geringe Toxizität auf.

Schließlich sind sie aufgrund ihrer biologischen Abbaubarkeit umweltverträglich.

Beispiele**Beispiel 1**

Eine homogene Spot-on-Lösung bestehend aus

5

45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil

10 g Imidacloprid (1-[(6-Chlor-3-pyridinyl)methyl]-N-nitro-2-imidazolidinium)
der Fa. Bayer AG

44,8 g N-Methylpyrrolidon

10

0,1 g Citronensäure

0,1 g BHT (Butylhydroxytoluol)

Beispiel 2

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

15

45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil

10 g Imidacloprid

40,8 g N-Methylpyrrolidon

4,0 g Wasser

20

0,1 g Citronensäure

0,1 g BHT

Beispiel 3

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

25

45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil

10 g Ti 435, Chlothianidine Fa. Takeda AG

44,8 g N-Methylpyrrolidon

0,1 g Citronensäure

30

0,1 g BHT

Beispiel 4

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil
- 5 10 g Diaclofen (Thiamethoxam) der Fa. Novartis AG
- 44,8 g N-Methylpyrrolidon
- 0,1 g Citronensäure
- 0,1 g BHT

Beispiel 5

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil
- 7,5 g Imidacloprid
- 15 43,3 g N-Methylpyrrolidon
- 4,0 g Wasser
- 0,1 g Citronensäure
- 0,1 g BHT

Beispiel 6

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 47,5 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil
- 10,0 g Imidacloprid
- 25 38,3 g N-Methylpyrrolidon
- 4,0 g Wasser
- 0,1 g Citronensäure
- 0,1 g BHT (Butylhydroxytoluol)

Beispiel 7

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

47,5 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil

5 10 g Imidacloprid

42,3 g N-Methylpyrrolidon

0,1 g Citronensäure

0,1 g BHT

10 **Beispiel 8**

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil

8 g Imidacloprid

15 46,8 g N-Methylpyrrolidon

0,1 g Milchsäure

0,1 g BHT

Beispiel 9

20 Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil

8 g Imidacloprid

46,8 g N-Methylpyrrolidon

25 0,1 g Milchsäure

0,1 g Butylhydroxyanisol

Beispiel 10

Eine homogene Spot-on-Lösung bestehend aus

- 45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil
5 10 g Imidacloprid (1-[(6-Chlor-3-pyridinyl)methyl]-N-nitro-2-imidazolidinium)
der Fa. Bayer AG
39,8 g N-Methylpyrrolidon
0,1 g Citronensäure
0,1 g BHT (Butylhydroxytoluol)
10 5,0 g Miglyol 812 der Fa. Sasol Germany GmbH, D- 58453 Witten

Beispiel 11

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 15 45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil
10 g Imidacloprid
35,8 g N-Methylpyrrolidon
4,0 g Wasser
0,1 g Citronensäure
20 0,1 g BHT
5,0 g Miglyol 840 der Fa. Sasol Germany GmbH, D- 58453 Witten

Beispiel 12

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 25 45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil
10 g Ti 435, Chlothianidine Fa. Takeda AG
39,8 g N-Methylpyrrolidon
0,1 g Citronensäure
30 0,1 g BHT
5,0 g Tetrahydrofurfurylalkohol

Beispiel 13

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 5 45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil
 10 g Diaclofen (Thiamethoxam) der Fa. Novartis AG
 39,8 g N-Methylpyrrolidon
 0,1 g Citronensäure
 0,1 g BHT
10 5,0 g Tetrahydrofurfurylethoxylat

Beispiel 14

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 15 45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil
 7,5 g Imidacloprid
 40,0 g N-Methylpyrrolidon
 0,1 g Citronensäure
 0,1 g BHT
20 3,3 g Miglyol 812

Beispiel 15

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 25 47,5 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil
 10,0 g Imidacloprid
 33,8 g N-Methylpyrrolidon
 4,0 g Wasser
 0,1 g Citronensäure
30 0,1 g BHT (Butylhydroxytoluol)
 5,0 g Miglyol 812

Beispiel 16

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 5 47,5 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil
 10 g Imidacloprid
 34,3 g N-Methylpyrrolidon
 0,1 g Citronensäure
 0,1 g BHT
10 4,0 g Tetrahydrofurfurylalkohol
 4,0 g Miglyol 812

Beispiel 17

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 15 45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil
 8 g Imidacloprid
 40,8 g N-Methylpyrrolidon
 0,1 g Milchsäure
20 0,1 g BHT
 6,0 g Tetrahydrofurfurylalkohol

Beispiel 18

Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus

- 25 45 g Permethrin mit 40 % cis und 60 % trans-Isomerenanteil
 8 g Imidacloprid
 42,8 g N-Methylpyrrolidon
 0,1 g Milchsäure
30 0,1 g Butylhydroxyanisol
 4,0 g Diethylenglykolmonoethylether

A. Wirksamkeit gegen Flöhe am Hund

Ctenocephalides felis

5 An den Tagen -4 und -1 werden Hunde mit ca. 100 adulten, nüchternen *Ctenocephalides felis* pro Hund infestiert. Dabei werden die Flöhe auf den Nacken des Tieres ausgebracht.

10 Am Tag 0 wird der Infestationserfolg am Hund überprüft, indem am wachen Tier nach Flöhen gesucht wird. Die Zahl der lebenden Flöhe wird protokolliert.

Nach der Zählung der Flöhe werden die Tiere behandelt. Die Hunde der Kontrollgruppe werden nicht behandelt. Die zu prüfenden Arzneimittel gemäß der Beispiele 1 bis 18 werden den Tieren dermal als Spot-on bei einer Applikationsmenge von
15 0,1 ml/kg Körpergewicht verabreicht. Die Applikation erfolgt einmalig am Tag 0. Es werden nur klinisch gesunde Tiere verwendet.

Am Tag 1 werden alle Hunde auf lebende Flöhe überprüft. Die Ergebnisse werden in den Rohdaten festgehalten.

20 Am Tag 7, 14, 21 und 28 werden alle Hunde mit ca. 100 adulten, nüchternen *Ctenocephalides felis* pro Hund reinfestiert. Jeweils einen Tag nach Reinfestation werden alle Hunde auf lebende Flöhe kontrolliert. Die Ergebnisse werden in den Rohdaten protokolliert.

25 Eine Formulierung wird als hochwirksam erachtet, wenn am Tag 1 und jeweils am zweiten Tag nach Reinfestation eine Wirksamkeit >95% festgestellt wird und diese Wirkung über mindestens 3-4 Wochen anhält.

30 Für die Berechnung der Wirksamkeit wird eine modifizierte Formel nach Abbott benutzt:

$$\text{Wirksamkeit \%} = \frac{\text{\textcircled{O}} \text{ Anzahl Flöhe KG} - \text{\textcircled{O}} \text{ Anzahl Flöhe BG}}{\text{\textcircled{O}} \text{ Anzahl Flöhe KG}} \times 100$$

KG: Kontrollgruppe

BG: Behandlungsgruppe

5

Die Arzneimittel gemäß den Formulierungsbeispielen 1 bis 18 in einer Dosierung von 0,1ml/kg als Spot on appliziert, erwiesen sich gegen *Ctenocephalides felis* als hochwirksam.

10

B. Wirksamkeit gegen Zecken (*Rhipicephalus sanguineus*) am Hund

15

Jeweils an den Tagen -4 und -1 werden Hunde mit 2% Rompun® (Bayer AG, Wirkstoff: Xylazinhydrochlorid) (0,1ml/kg Körpergewicht) sediert. Nachdem alle Hunde sediert sind (nach ca. 10-15 Minuten) werden sie in Transportboxen überführt und 50 *Rhipicephalus sanguineus* (25♀, 25♂) pro Hund auf den Nacken des Tieres ausgebracht. Die Tiere werden nach ca. 1 ½ Stunden wieder aus der Transportkiste in den Käfig gesetzt.

20

Am Tag 0 wird der Infestationserfolg am Hund überprüft, indem am wachen Tier nach Zecken gesucht wird. Intensiv wird dabei gesucht im Kopf- und Ohrenbereich inkl. Ohrenfalte, im Bereich des Nackens, am Unterbauch, an der Unterbrust, an der seitlichen Flanke sowie zwischen den Zehen und an den Gliedmaßen. Die Zahl der angesogenen lebenden Zecken wird protokolliert. Tote Zecken werden entfernt.

25

Nach der Zählung der Zecken werden die Tiere behandelt. Die Hunde der Kontrollgruppe werden nicht behandelt. Die zu prüfenden Arzneimittel werden den Tieren dermal als Spot-on verabreicht. Die Applikation erfolgt einmalig am Tag 0. Es werden nur klinisch gesunde Tiere verwendet.

Am Tag 1 und Tag 2 werden alle Hunde auf lebende und tote angesogene Zecken überprüft. Die Ergebnisse werden in den Rohdaten festgehalten. Am Tag 2 werden alle lebenden und toten Zecken vom Hund entfernt.

5

Am Tag 7, 14, 21 und 28 werden alle Hunde mit jeweils 50 *Rhipicephalus sanguineus* (25♀, 25♂) pro Hund reinfestiert. Jeweils einen und zwei Tage nach Reinfestation werden alle Hunde auf lebende und tote angesogene Zecken kontrolliert. Die Ergebnisse werden in den Rohdaten protokolliert. Am zweiten Tag nach Reinfestation werden alle lebenden und toten Zecken vom Hund entfernt.

10

Eine Formulierung wird als hochwirksam erachtet, wenn am Tag 2 und jeweils am zweiten Tag nach Reinfestation eine Wirksamkeit >90 % festgestellt wird und diese Wirkung über mindestens 3 Wochen anhält.

15

Für die Berechnung der Wirksamkeit wird eine modifizierte Formel nach Abbott benutzt:

$$\text{Wirksamkeit \%} = \frac{\text{Ø Anzahl Zecken KG} - \text{Ø Anzahl Zecken BG}}{\text{Ø Anzahl Zecken KG}} \times 100$$

20

KG: Kontrollgruppe

BG:

Behandlungsgruppe

Die Arzneimittel in einer Dosierung gemäß den Formulierungsbeispielen 1 bis 18 von 0,1ml/kg als Spot on appliziert, erwiesen sich gegen *Rhipicephalus sanguineus* als hochwirksam.

25

C. Floh- und Zeckenwirksamkeit über 6 Wochen

Die Floh- und Zeckenwirksamkeit der erfindungsgemäßen Mittel wurde über 6 Wochen getestet. Die Versuchsdurchführung folgte der Beschreibung unter den
5 Punkten A und B

Tabelle 1 Floh- und Zeckenwirksamkeit des Mittels gemäß Beispiel 10

Studien-nummer	Studien-Design/Applikations-volumen 0,1 ml/kg	Floh-Wirksamkeit (geo Mean)-Zecken-Wirksamkeit (geo. mean) 1-2 Tage nach der Behandlung	Floh-Wirksamkeit (geo Mean)-Zecken-Wirksamkeit (geo. mean) 1 Woche nach der Behandlung	Floh-Wirksamkeit (geo Mean)-Zecken-Wirksamkeit (geo. mean) 2 Wochen nach der Behandlung	Floh-Wirksamkeit (geo Mean)-Zecken-Wirksamkeit (geo. mean) 3 Wochen nach der Behandlung	Floh-Wirksamkeit (geo Mean)-Zecken-Wirksamkeit (geo. mean) 4 Wochen nach der Behandlung	Floh-Wirksamkeit (geo Mean)-Zecken-Wirksamkeit (geo. mean) 5 Wochen nach der Behandlung	Floh-Wirksamkeit (geo Mean)-Zecken-Wirksamkeit (geo. mean) 6 Wochen nach der Behandlung
1	Ctenocephalides felis / Rhipicephalus sanguineus	100% / 87,2%	100% / 89,9%	100% / 89,9%	95,3% / 97,6%	95,9% / 91,4%	90,6% / 85,5%	92,3% / 83,6%
2	Ctenocephalides felis / Amblyomma americanum	100% / 38,9%	100% / 100%	100% / 100%	99,7% / 100%	99,0% / 50,0%	96,3% / 92,8%	99,0% / 50,0%
3	Ctenocephalides felis / Rhipicephalus sanguineus	100% / 67,0%	100% / 95,9%	99,8% / 96,8%	98,9% / 94,1 %	94,5% / 85,0%	68,1% / 80,0%	

Patentansprüche

1. Mittel enthaltend,
- 5 a) 35 - 60 Gew.-% des Wirkstoffs Permethrin
 b) 2.5 - 12.5 Gew.-% Imidacloprid oder Imidaclopridanalogen
 c) 27.5 - 62.5 Gew.-% N-Methylpyrrolidon
 d) 0 - 5 Gew.-% Wasser
 e) 0 - 0,5 Gew.-% phenolische Antioxidantien und
10 f) 0 - 0,5 Gew.-% organische Säuren.
2. Mittel gemäß Anspruch 1, zusätzlich enthaltend
- g) 2,5 - 10 Gew.-% Co-Lösungsmittel.
- 15 3. Verfahren zur Herstellung von Mitteln gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man aus Permethrin und Imidacloprid oder Imidacloprid-Analogen mit den übrigen in Anspruch 1 oder 2 genannten Bestandteilen unter Rühren vermischt und eine Lösung herstellt.
- 20 4. Verwendung des Mittels gemäß Anspruch 1 oder 2, zur Bekämpfung von Parasiten an Tieren.
5. Verwendung gemäß Anspruch 4, zur Bekämpfung von Zecken und/oder
25 Flöhen an warmblütigen Tieren.
6. Verwendung gemäß Anspruch 5, zur Bekämpfung von Zecken und/oder Flöhen an Hunden.
- 30 7. Verwendung gemäß Anspruch 5, zur Bekämpfung von Zecken und/oder Flöhen an Katzen.

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen	
0-1	Internationales Aktenzeichen.	
0-2	Internationales Anmeldedatum	
0-3	Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	
0-4	Formular - PCT/RO/101 PCT-Antrag	
0-4-1	erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.92 (aktualisiert 01.01.2001)
0-5	Antragsersuchen Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende Internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die Internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird	
0-6	(Vom Anmelder gewähltes) Anmeldeamt	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)
0-7	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	LaA35172-WO
I	Bezeichnung der Erfindung	DERMAL APPLIZIERBARE FLÜSSIGE FORMULIERUNGEN ZUR BEKÄMPFUNG VON PARASITIERENDEN INSEKTEN AN TIEREN
II	Anmelder	
II-1	Diese Person ist	nur Anmelder
II-2	Anmelder für	Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US
II-4	Name	BAYER AKTIENGESellschaft
II-5	Anschrift:	D-51368 Leverkusen Deutschland
II-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
II-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
II-8	Telefonnr.	0214 30 71166
II-9	Telefaxnr.	0214 30 53482
III-1	Anmelder und/oder Erfinder	
III-1-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-1-2	Anmelder für	Nur US
III-1-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	SIRINYAN, Kirkor
III-1-5	Anschrift:	Humperdinckstr. 12 D-51467 Bergisch Gladbach Deutschland
III-1-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	TR
III-1-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

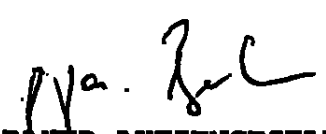
III-2	Anmelder und/oder Erfinder	
III-2-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-2-2	Anmelder für	Nur US
III-2-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	DORN, Hubert
III-2-5	Anschrift:	Pahlkestr. 71 D-42115 Wuppertal Deutschland
III-2-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-2-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-3	Anmelder und/oder Erfinder	
III-3-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-3-2	Anmelder für	Nur US
III-3-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	GILGES, Martin
III-3-5	Anschrift:	Streitzeuggasse 4 D-50667 Köln Deutschland
III-3-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-3-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-4	Anmelder und/oder Erfinder	
III-4-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-4-2	Anmelder für	Nur US
III-4-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	HANSEN, Olaf
III-4-5	Anschrift:	~~Tannenweg 43~~ .Neuenkamp 9a ~~D-40764 Langenfeld~~ D 40764 Leichlingen Deutschland
III-4-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-4-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
IV-1	Anwalt oder gemeinsamer Vertreter; oder besondere Zustellanschrift Die unten bezeichnete Person ist/wird hiermit bestellt, um den (die) Anmelder vor den internationalen Behörden zu vertreten, und zwar als:	gemeinsamer Vertreter
IV-1-1	Name	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
IV-1-2	Anschrift:	D-51368 Leverkusen Deutschland
IV-1-3	Telefonnr.	0214 30 71166
IV-1-4	Telefaxnr.	0214 30 53482

V	Bestimmung von Staaten	
V-1	Regionales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat des Harare-Protokolls und Vertragsstaat des PCT ist EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat der OAPI und Vertragsstaat des PCT ist
V-2	Nationales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZM ZW
V-3	Nationales Patent (Staaten, die dem PCT nach Veröffentlichung dieser PCT-EASY-Version beigetreten sind.)	und alle weiteren Staaten, die am Anmeldetag dem PCT angehören.
V-5	Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen Zusätzlich zu den unter Punkten V-1, V-2 and V-3 vorgenommenen Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der nachstehend unter Punkt V-6 angegebenen Staaten. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt.	
V-6	Staaten, die von der Erklärung über vorsorgliche Bestimmungen ausgenommen werden	KEINE

VI-1	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht		
VI-1-1	Anmeldedatum	09 April 2001 (09.04.2001)	
VI-1-2	Nummer	10117676.7	
VI-1-3	Staat	DE	
VII-1	Gewählte internationale Recherchenbehörde	Europäisches Patentamt (EPA) (ISA/EP)	
VIII	Erklärungen	Anzahl der Erklärungen	
VIII-1	Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders	-	
VIII-2	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten	1	
VIII-3	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen	-	
VIII-4	Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)	-	
VIII-5	Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit	-	

30

VIII-2-1	Erklärung: Berechtigung, ein Patent zu beantragen und zu erhalten Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regeln 4.17 Ziffer II und 51bis.1 Absatz 2 Ziffer II), für den Fall, daß eine Erklärung nach Regel 4.17 Ziffer IV nicht einschlägig ist: Name:	in bezug auf diese internationale Anmeldung BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist kraft des nachfolgend Aufgeführten berechtigt, ein Patent zu beantragen und zu erhalten:
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, SIRINYAN, Kirkor
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, DORN, Hubert
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, GILGES, Martin
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, HANSEN, Olaf
VIII-2-1 (IX)	Diese Erklärung wird abgegeben im Hinblick auf:	alle Bestimmungsstaaten (mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika)

IX	Kontrollliste	Anzahl der Blätter	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-1	Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	6	-
IX-2	Beschreibung	26	-
IX-3	Ansprüche	1	-
IX-4	Zusammenfassung	1	EZABST00.TXT
IX-5	Zeichnung(en)	0	-
IX-7	INSGESAMT	34	
	Beigelegte Unterlagen	Unterlage(n) in Papierform beigelegt	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-8	Blatt für die Gebührenberechnung	✓	-
IX-9	Original einer gesonderten Vollmacht		-
IX-13	Prioritätsbeleg(e)	Unterlage(n) VI-1	-
IX-17	PCT-EASY-Diskette	-	Diskette
IX-19	Nr. der Abb. der Zeichn., die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll		
IX-20	Sprache der Int. Anmeldung	Deutsch	
X-1	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters		
X-1-1	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT	

pps. Dr. Axel Bader

i.V. Dr. Veronika Hornung

VOM ANMELDEAMT AUSZUFÜLLEN

10-1	Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung	
10-2	Zeichnung(en):	
10-2-1	Eingegangen	
10-2-2	Nicht eingegangen	
10-3	Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingeg. Unterlage(n) oder Zeichnung(en) zur Vervollständigung dieser Int. Anmeldung	
10-4	Datum des fristgerechten Eingangs der Berichtigung nach PCT Artikel 11(2)	
10-5	Internationale Recherchenbehörde	ISA/EP
10-6	Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben	

VOM INTERNATIONALEN BÜRO AUSZUFÜLLEN

11-1	Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim internationalen Büro	
------	---	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/03619

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A01N51/00 //(A01N51/00,53:08,25:02)

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 02 43494 A (BAYER AG) 6 June 2002 (2002-06-06) claims page 11, line 15 - line 23 page 13, line 5 - line 14 page 15, line 3 page 21, line 14 - line 20	1-7
A	FR 2 784 011 A (RHONE POULENC AGROCHIMIE) 7 April 2000 (2000-04-07) claims	1
A	EP 0 682 869 A (BAYER AG) 22 November 1995 (1995-11-22) cited in the application claims page 7, line 19 - line 29 page 15, line 16	1-7
-/-		



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 July 2002

Date of mailing of the international search report

29/07/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentian 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Decorte, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/03619

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 17520 A (BAYER AG ;SIRINYAN KIRKOR (DE); DORN HUBERT (DE); KUJANEK RICHARD) 13 June 1996 (1996-06-13) claims page 13, line 1 - line 2	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 02/03619

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0243494	A	06-06-2002	WO 0243494 A2	06-06-2002
FR 2784011	A	07-04-2000	FR 2784011 A1	07-04-2000
EP 0682869	A	22-11-1995	DE 4417742 A1	23-11-1995
			AU 696581 B2	17-09-1998
			AU 2014495 A	30-11-1995
			CA 2149594 A1	21-11-1995
			CZ 9501309 A3	13-05-1998
			EP 0682869 A1	22-11-1995
			FI 952421 A	21-11-1995
			HU 71902 A2	28-02-1996
			IL 113756 A	28-10-1999
			JP 3276808 B2	22-04-2002
			JP 8092091 A	09-04-1996
			NO 951993 A	21-11-1995
			NZ 272141 A	28-10-1996
			PL 308664 A1	27-11-1995
			RU 2166253 C2	10-05-2001
			SK 66395 A3	06-12-1995
			US 2001027201 A1	04-10-2001
			US 2001044456 A1	22-11-2001
			US 2001041723 A1	15-11-2001
			US 6329374 B1	11-12-2001
			US 2001021716 A1	13-09-2001
			US 6232328 B1	15-05-2001
			ZA 9504107 A	19-01-1996
WO 9617520	A	13-06-1996	DE 4443888 A1	13-06-1996
			AT 176383 T	15-02-1999
			AU 701461 B2	28-01-1999
			AU 4256996 A	26-06-1996
			BR 9509873 A	25-11-1997
			CA 2207212 A1	13-06-1996
			CN 1175188 A	04-03-1998
			CZ 9701727 A3	15-10-1997
			DE 59505055 D1	18-03-1999
			DK 796042 T3	20-09-1999
			WO 9617520 A1	13-06-1996
			EP 0796042 A1	24-09-1997
			ES 2126958 T3	01-04-1999
			FI 972387 A	05-06-1997
			GR 3029907 T3	30-07-1999
			HU 77235 A2	02-03-1998
			JP 3257679 B2	18-02-2002
			JP 10510252 T	06-10-1998
			NO 972592 A	04-08-1997
			NZ 297416 A	24-09-1998
			PL 320674 A1	27-10-1997
			SK 71797 A3	08-10-1997
			US 6372765 B1	16-04-2002
			US 6001858 A	14-12-1999
			ZA 9510433 A	18-06-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/03619

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A01N51/00 ///(A01N51/00,53:08,25:02)

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfzettel (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfzettel gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	WO 02 43494 A (BAYER AG) 6. Juni 2002 (2002-06-06) Ansprüche Seite 11, Zeile 15 - Zeile 23 Seite 13, Zeile 5 - Zeile 14 Seite 15, Zeile 3 Seite 21, Zeile 14 - Zeile 20	1-7
A	FR 2 784 011 A (RHONE-POULENC AGROCHIMIE) 7. April 2000 (2000-04-07) Ansprüche	1
A	EP 0 682 869 A (BAYER AG) 22. November 1995 (1995-11-22) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche Seite 7, Zeile 19 - Zeile 29 Seite 15, Zeile 16	1-7
-/-		

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. Juli 2002

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

29/07/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentamt 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Beauftragter

Decorte, D

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

Seite 1 von 2

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 02/03619

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
A	WO 96 17520 A (BAYER AG ; SIRINYAN KIRKOR (DE); DORN HUBERT (DE); KUJANEK RICHARD) 13. Juni 1996 (1996-06-13) Ansprüche Seite 13, Zeile 1 - Zeile 2	1-7

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/03619

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument			Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
WO 0243494	A	06-06-2002	WO	0243494 A2		06-06-2002	
FR 2784011	A	07-04-2000	FR	2784011 A1		07-04-2000	
EP 0682869	A	22-11-1995	DE	4417742 A1		23-11-1995	
			AU	696581 B2		17-09-1998	
			AU	2014495 A		30-11-1995	
			CA	2149594 A1		21-11-1995	
			CZ	9501309 A3		13-05-1998	
			EP	0682869 A1		22-11-1995	
			FI	952421 A		21-11-1995	
			HU	71902 A2		28-02-1996	
			IL	113756 A		28-10-1999	
			JP	3276808 B2		22-04-2002	
			JP	8092091 A		09-04-1996	
			NO	951993 A		21-11-1995	
			NZ	272141 A		28-10-1996	
			PL	308664 A1		27-11-1995	
			RU	2166253 C2		10-05-2001	
			SK	66395 A3		06-12-1995	
			US	2001027201 A1		04-10-2001	
			US	2001044456 A1		22-11-2001	
			US	2001041723 A1		15-11-2001	
			US	6329374 B1		11-12-2001	
			US	2001021716 A1		13-09-2001	
			US	6232328 B1		15-05-2001	
			ZA	9504107 A		19-01-1996	
WO 9617520	A	13-06-1996	DE	4443888 A1		13-06-1996	
			AT	176383 T		15-02-1999	
			AU	701461 B2		28-01-1999	
			AU	4256996 A		26-06-1996	
			BR	9509873 A		25-11-1997	
			CA	2207212 A1		13-06-1996	
			CN	1175188 A		04-03-1998	
			CZ	9701727 A3		15-10-1997	
			DE	59505055 D1		18-03-1999	
			DK	796042 T3		20-09-1999	
			WO	9617520 A1		13-06-1996	
			EP	0796042 A1		24-09-1997	
			ES	2126958 T3		01-04-1999	
			FI	972387 A		05-06-1997	
			GR	3029907 T3		30-07-1999	
			HU	77235 A2		02-03-1998	
			JP	3257679 B2		18-02-2002	
			JP	10510252 T		06-10-1998	
			NO	972592 A		04-08-1997	
			NZ	297416 A		24-09-1998	
			PL	320674 A1		27-10-1997	
			SK	71797 A3		08-10-1997	
			US	6372765 B1		16-04-2002	
			US	6001858 A		14-12-1999	
			ZA	9510433 A		18-06-1996	

Dermally applicable liquid formulations for controlling parasitic insects on animals

5 The present invention relates to novel skin-friendly dermally applicable liquid formulations comprising permethrin and agonists or antagonists of nicotinic acetylcholine receptors of insects for controlling parasitic insects on animals.

10 The use of topical formulations comprising permethrin, i.e. (3-phenoxyphenyl)methyl 3-(2,2-dichloroethenyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylates [CAS No. 52645-53-1], for controlling parasitic insects on animals is known (cf., for example, WO 95/17 090, JP-07 247 203, EP-A-567 368, EP-A-461 962, US-5 236 954 and US-5 074 252).

15 Agonists or antagonists of the nicotinic acetylcholine receptors of insects are known, for example are known from agonists or antagonists of the nicotinic acetylcholine receptors of insects, for example from the European Laid-Open Applications Nos. 464 830, 428 941, 425 978, 386 565, 383 091, 375 907, 364 844, 315 826, 259 738, 254 859, 235 725, 212 600, 192 060, 163 855, 154 178, 136 636, 303 570, 302 833,
20 306 696, 189 972, 455 000, 135 956, 471 372, 302 389; the German Laid-Open Applications Nos. 3 639 877, 3 712 307; the Japanese Laid-Open Publications Nos. 03 220 176, 02 207 083, 63 307 857, 63 287 764, 03 246 283, 04 9371, 03 279 359, 03 255 072; US Patents Nos. 5 034 524, 4 948 798, 4 918 086, 5 039 686, 5 034 404; PCT Applications Nos. WO 91/17 659, 92/4965; the French Application
25 No. 2 611 114; the Brazilian Application No. 88 03 621. Also known is the use of spot-on formulations comprising agonists or antagonists of nicotinic acetylcholine receptors of insects for controlling parasitic insects on animals (see, for example, WO 98/27 817, EP-A-682 869 and EP 0 976 328).

30 Combinations of permethrin with agonists or antagonists of nicotinic acetylcholine receptors of insects for controlling parasites have likewise already been described in

the prior art (cf., for example, CN-1 245 637, WO 00/54 591, US-6 080 796, EP-A-981 955, US-6 033 731, JP-07 089 803).

5 The disadvantage of the permethrin-based spot-on formulations is the low activity against ticks and fleas.

In general, spot-on formulations based on agonists or antagonists of nicotinic acetylcholine receptors are highly active against fleas. However, they have the disadvantage that they are ineffective against ticks.

10

Unfortunately, the known combination formulations comprising permethrin and agonists or antagonists of nicotinic acetylcholine receptors are not particularly suitable for controlling parasites on animals, in particular pets. They require the use of relatively large amounts of active compound and, in many cases, cause skin irritations. Permethrin is a strongly aprotic compound, whereas agonists and

15

antagonists of nicotinic acetylcholine receptors, in particular imidacloprid analogues, are protic compounds. Accordingly, it is not easy to find a dermally applicable liquid formulation which comprises both active compounds and has the following properties:

20

- good solubility of the active compounds
- skin-friendly
- low toxicity
- low skin penetration (since the action of the active compounds should preferably be non-systemic)

25

- high efficacy.

30

For this reason, successful control of ticks and fleas hitherto required a treatment of the animals with both of the said spot-on formulations. For ecological and economic reasons, it is desirable to replace these formulations by formulations which are skin-friendly and toxicologically acceptable and which are furthermore distinguished by

7

good long-term action of at least three to four weeks, especially against ticks and fleas, at a small applicable volume (for example 0.1 ml/1.0 kg [body weight of the animal to be treated]). Furthermore, such a formulation should, in all climate zones, be sufficiently storage-stable, usually for at least three years, for example in the conventional spot-on tubes.

Accordingly, it was an object of the present invention to provide an easy-to-use skin-friendly and environmentally friendly formulation for dermal application active against parasitic insects, in particular against ticks and fleas, which formulation comprises permethrin and agonists or antagonists of nicotinic acetylcholine receptors of insects.

This object is achieved by the compositions according to the invention described below.

15

The present invention relates to

1. compositions, comprising
 - 20 a) 35 - 60% by weight of the active compound permethrin
 - b) 2.5 - 12.5% by weight of imidacloprid or an imidacloprid analogue
 - c) 27.5 - 62.5% by weight of N-methylpyrrolidone
 - d) 0 - 5% by weight of water
 - e) 0 - 0.5% by weight of phenolic antioxidants and
 - 25 f) 0 - 0.5% by weight of organic acids.

The stated percentages by weight are based on the total weight.

According to a preferred embodiment, the compositions according to the invention additionally comprise

30

g) 2.5 - 10% by weight of cosolvent.

The compositions according to the invention are usually liquid and are suitable for dermal application, in particular as pour-on or spot-on formulations.

5

Surprisingly, the ectoparasiticide activity of the compositions according to the invention comprising permethrin in combination with imidacloprid or an imidacloprid analogue is higher than would have been expected from the activities of the individual components. By using these compositions, it is therefore possible to reduce the application rates of active compound and to increase long-term action. As a result, their use has economic and ecological advantages.

10

The compositions according to the invention are highly suitable for use in controlling parasites.

15

Parasites which may be mentioned are:

from the order of the Anoplura e.g. *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp., *Solenopotes* spp., *Pediculus* spp., *Pthirus* spp.;

20 from the order of the Mallophaga e.g. *Trimenopon* spp., *Menopon* spp., *Eomenacanthus* spp., *Menacanthus* spp., *Trichodectes* spp., *Felicola* spp., *Damalinea* spp., *Bovicola* spp.;

from the order of the Diptera e.g. *Aedes* spp., *Culex* spp., *Simulium* spp., *Phlebotomus* spp., *Chrysops* spp., *Tabanus* spp., *Musca* spp., *Hydrotaea* spp., *Muscina* spp., *Haematobosca* spp., *Haematobia* spp., *Stomoxys* spp., *Fannia* spp., *Glossina* spp., *Lucilia* spp., *Calliphora* spp., *Auchmero-myia* spp., *Cordylobia* spp., *Cochliomyia* spp., *Chrysomyia* spp., *Sarcophaga* spp., *Wohlfartia* spp., *Gasterophilus* spp., *Oesteromyia* spp., *Oedemagena* spp., *Hypoderma* spp., *Oestrus* spp., *Rhinoestrus* spp., *Melophagus* spp., *Hippobosca* spp.;

30 from the order of the Siphonaptera e.g. *Ctenocephalides* spp., *Echidnophaga* spp., *Ceratophyllus* spp., *Pulex* spp.;

from the order of the Metastigmata e.g. Hyalomma spp., Rhipicephalus spp., Boophilus spp., Amblyomma spp., Haemaphysalis spp., Dermacentor spp., Ixodes spp., Argas spp., Ornithodoros spp., Otobius spp.;

5 from the order of the Mesostigmata e.g. Dermanyssus spp., Ornithonyssus spp., Pneumonyssus spp.;

from the order of the Prostigmata e.g. Cheyletiella spp., Psorergates spp., Myobia spp., Demodex spp., Neotrombicula spp.;

10 from the order of the Astigmata e.g. Acarus spp., Myocoptes spp., Psoroptes spp., Chorioptes spp., Otodectes spp., Sarcoptes spp., Notoedres spp., Knemidocoptes spp., Neoknemidocoptes spp., Cyrtodites spp., Laminosioptes spp.

The compositions according to the invention are particularly suitable for controlling ectoparasites, preferably ticks and/or fleas, on animals, in particular warm-blooded animals. The compositions according to the invention are preferably used for pets.

15 Here, pets are to be understood as including, in particular, dogs, cats and other warm-blooded animals of a size not greater than that of a dog; i.e. they have a body weight of generally not more than 90 kg, preferably not more than 50 kg. The compositions according to the invention are particularly preferably used for dogs and cats, in particular for dogs.

20

Since the treated animals generally also spread a certain amount of the composition used in the surroundings, for example by scratching or debris, the compositions according to the invention may act not only directly on the animal but, correspondingly, also in their surroundings.

25

To prepare the liquid formulations according to the invention, it is possible to use all customary isomer mixtures of the active permethrin compound. The preferred isomer mixture comprises 35 - 45% of cis- and 55 - 65% of trans-permethrin. The particularly preferred isomer mixture comprises 37.5 - 42.5% of cis- and 57.5 - 62.5% of trans-permethrin.

30

The amounts of permethrin in the composition according to the invention can be varied broadly between 35 and 60%. Preference is given to amounts in the range of 45 - 60%, and, with particular preference, the composition according to the invention comprises permethrin in the range of 47.5 - 55%.

5

Likewise, it is possible to vary the amounts of imidacloprid or imidacloprid analogue broadly between 2.5 and 12.5%, where preference is given to amounts in the range of 5.0 - 10.0%. With particular preference, imidacloprid or the imidacloprid analogue is used in the compositions according to the invention in amounts in the range of 7.5 - 10%.

10

Of course, said formulations may also comprise further suitable active compounds.

15

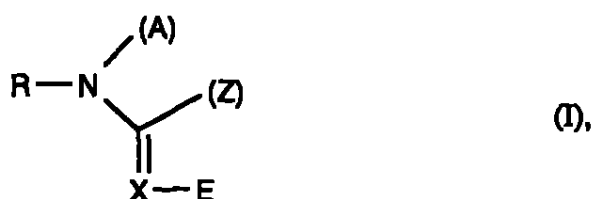
Examples which may be mentioned are growth-inhibiting active compounds and synergists, pyriproxyfen {2-[1-methyl-2-(4-phenoxyphenoxy)ethoxy]pyridine CAS No.: 95737-68-1}, methopren [(E,E)-1-methylethyl 11-methoxy-3,7,11-trimethyl-2,4-dodecadieneoate, CAS No.: 40596-69-8] and triflumuron {2-chloro-N-[[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino]carbonyl]benzamide CAS No.: 64628-44-0}.

20

Agonists or antagonists of the nicotinic acetylcholine receptors of insects which may be mentioned as being preferred are imidacloprid analogues.

Imidacloprid analogues are to be understood as meaning compounds of the formula (I):

25



in which

- R represents hydrogen or optionally substituted radicals from the group consisting of acyl, alkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl and heteroarylalkyl;
- 5 A represents a monofunctional group from the group consisting of hydrogen, acyl, alkyl, aryl or represents a bifunctional group which is attached to the radical Z;
- E represents an electron-withdrawing radical;
- 10 X represents the radicals $-\text{CH}=\text{}$ or $=\text{N}-$, where the radical $-\text{CH}=\text{}$ may be attached to the radical Z instead of a hydrogen atom;
- Z represents a monofunctional group from the group consisting of alkyl, $-\text{O}-\text{R}$, $-\text{S}-\text{R}$, $\text{—}\text{N}\begin{smallmatrix} \text{R} \\ \text{R} \end{smallmatrix}$,
- 15 or represents a bifunctional group which is attached to the radical A or the radical X.

Particular preference is given to compounds of the formula (I) in which the radicals are as defined below:

20

- R represents hydrogen and also represents optionally substituted radicals from the group consisting of acyl, alkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl.

25

Acyl radicals which may be mentioned are formyl, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkylsulphonyl, arylsulphonyl, (alkyl)(aryl)phosphoryl, which for their part may be substituted.

30

Alkyl which may be mentioned is C_{1-10} -alkyl, in particular C_{1-4} -alkyl, specifically methyl, ethyl, isopropyl, sec- or tert-butyl, which for their part may be substituted.

Aryl which may be mentioned are phenyl and naphthyl, in particular phenyl.

Aralkyl which may be mentioned are phenylmethyl and phenethyl.

5 Heteroaryl which may be mentioned is heteroaryl having up to 10 ring atoms and, as heteroatoms, N, O and S, in particular N. Specific mention may be made of thienyl, furyl, thiazolyl, imidazolyl, pyridyl, benzothiazolyl.

10 Heteroarylalkyl which may be mentioned are heteroarylmethyl and heteroarylethyl having up to 6 ring atoms and, as heteroatoms, N, O, S, in particular N.

Exemplary and preferred substituents are:

15 alkyl having preferably 1 to 4, in particular 1 or 2, carbon atoms, such as methyl, ethyl, n- and isopropyl and n-, iso- and tert-butyl; alkoxy having preferably 1 to 4, in particular 1 or 2, carbon atoms, such as methoxy, ethoxy, n- and isopropoxy and n-, iso- and tert-butyloxy; alkylthio having preferably 1 to 4, in particular 1 or 2, carbon atoms, such as methylthio, ethylthio, n- and isopropylthio and n-, iso- and tert-butylthio; haloalkyl having preferably 1 to 4, in particular 1 or 2, carbon atoms and preferably 1 to 5, in particular 1 to 3, halogen atoms, where the halogen atoms are identical or different and are preferably fluorine, chlorine or bromine, in particular fluorine, such as trifluoromethyl; hydroxyl; halogen, preferably fluorine, chlorine, bromine and iodine, in particular fluorine, chlorine and bromine; cyano; nitro; amino; 25 monoalkyl- and dialkylamino having preferably 1 to 4, in particular 1 or 2, carbon atoms per alkyl group, such as methylamino, methylethylamino, n- and isopropylamino and methyl-n-butylamino; carboxyl; carbalkoxy having preferably 2 to 4, in particular 2 or 3, carbon atoms, such as carbomethoxy and carboethoxy; sulpho (-SO₃H); alkylsulphonyl having preferably 1 to 4, in 30 particular 1 or 2, carbon atoms, such as methylsulphonyl and ethylsulphonyl;

arylsulphonyl having preferably 6 or 10 aryl carbon atoms, such as phenylsulphonyl, and also heteroaryl-amino and heteroarylalkyl-amino, such as chloropyridyl-amino and chloropyridylmethyl-amino.

- 5 A particularly preferably represents hydrogen and also represents optionally substituted radicals from the group consisting of acyl, alkyl, aryl, which are preferably as defined under R. A furthermore represents a bifunctional group. Mention may be made of optionally substituted alkylene having 1-4, in particular 1-2, carbon atoms, substituents which may be mentioned being the substituents listed further above, where the alkylene groups may be interrupted by heteroatoms from the group consisting of N, O and S.
- 10

- A and Z together with the atoms to which they are attached may form a saturated or unsaturated heterocyclic ring. The heterocyclic ring may contain a further 1 or 2 identical or different heteroatoms and/or hetero groups. Preferred heteroatoms are oxygen, sulphur or nitrogen and preferred hetero groups are N-alkyl, where the alkyl of the N-alkyl group contains preferably 1 to 4, in particular 1 or 2, carbon atoms. Alkyl which may be mentioned are methyl, ethyl, n- and isopropyl and n-, iso- and tert-butyl. The heterocyclic ring contains 5 to 7, preferably 5 or 6, ring members.
- 15
- 20

Examples of the heterocyclic ring which may be mentioned are pyrrolidine, piperidine, piperazine, hexamethyleneimine, hexahydro-1,3,5-triazine, morpholine, which may optionally be substituted, preferably by methyl.

- 25
- E represents an electron-withdrawing radical, where mention may be made in particular of NO₂, CN, haloalkylcarbonyl, such as 1,5-halo-C₁₋₄-carbonyl, in particular COCF₃.
- 30 X represents -CH= or -N=.

Z represents optionally substituted radicals alkyl, -OR, -SR, -NRR, where R and the substituents preferably have the meaning given above.

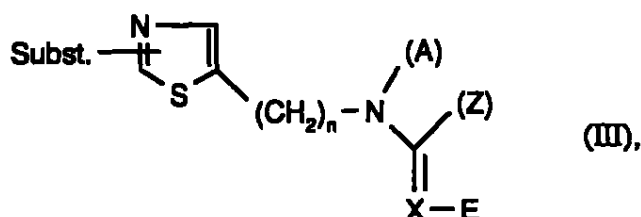
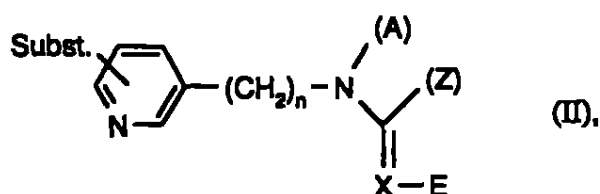
Z can furthermore, in addition to the ring mentioned above, form, together with

5 the atom to which it is attached and the radical $\begin{array}{c} | \\ =C- \end{array}$ instead of X, a saturated or unsaturated heterocyclic ring. The heterocyclic ring may contain a further 1 or 2 identical or different heteroatoms and/or hetero groups. Preferred heteroatoms are oxygen, sulphur or nitrogen and preferred hetero groups are N-alkyl, where the alkyl or N-alkyl group contains preferably 1 to 10 4, in particular 1 or 2, carbon atoms. Alkyl which may be mentioned are methyl, ethyl, n- and isopropyl and n-, iso- and tert-butyl. The heterocyclic ring contains 5 to 7, preferably 5 or 6, ring members.

15 Examples of the heterocyclic ring which may be mentioned are pyrrolidine, piperidine, piperazine, hexamethyleneimine, morpholine and N-methyl-piperazine.

Compounds which can be used according to the invention with very particular preference are compounds of the general formulae (II) and (III):

20



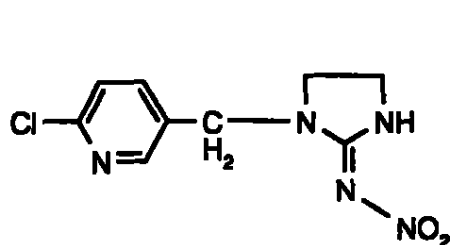
in which

n represents 1 or 2,

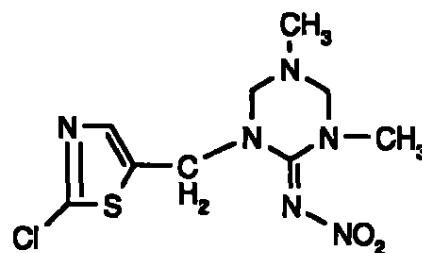
- 5 Subst. represents one of the substituents listed above, in particular halogen, very preferably chlorine,

A, Z, X and E are as defined above.

- 10 The following particularly preferred compounds (imidacloprid and analogues) may be specifically mentioned:

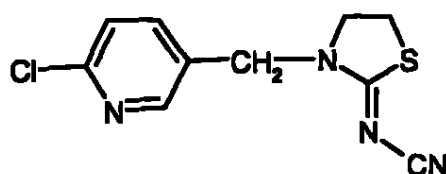


Imidacloprid

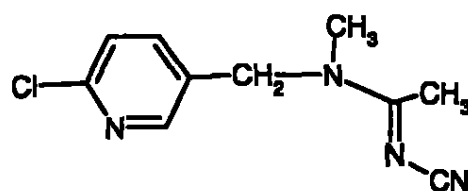


AKD 1022

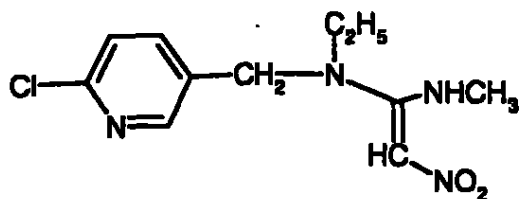
15



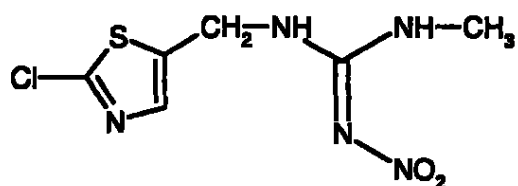
Thiacloprid



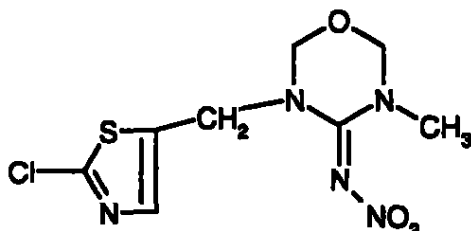
Acetamiprid



Ti 304



Ti 435



Thiamethoxam

5

The amount of N-methylpyrrolidone may be varied in the range of 27.5 to 62.5% by weight. Preferably it is from 35 to 50% by weight, particularly preferably from 40 to 45% by weight.

10

The amounts of antioxidant may be varied broadly in the range of 0 - 0.5%, where preference is given to amounts in the range of 0.05 - 0.25%. With particular preference, amounts in the range of 0.05 - 0.15% are used for preparing the compositions according to the invention. All customary antioxidants are suitable, preferably phenolic antioxidants, such as, for example, butylated hydroxytoluene, butylated hydroxyanisole, tocopherol.

15

The amount of organic acid may be varied broadly in the range of 0 - 0.5%, where preference is given to amounts in the range of 0.05 - 0.25%. With particular preference, amounts in the range of 0.05 - 0.15% are used for preparing the compositions according to the invention. Suitable for use in the compositions according to the invention are all pharmaceutically acceptable organic acids, in particular carboxylic acids, such as, for example, citric acid, tartaric acid, lactic acid, succinic acid and malic acid. Particular preference is given to the organic acids citric acid and malic acid. Very particular preference is given to citric acid. Their amount

20

25

can be varied broadly, in particular in the range of 0.05 to 0.25%, where particular preference is again given to amounts in the range of 0.075 - 0.15%.

5 The amounts of cosolvent may be varied broadly in the range of 2.5 - 10% by weight, where preference is given to amounts in the range of 2.5 - 7.5% by weight. With particular preference, amounts in the range of 3.5 - 6.0% by weight are used in the compositions according to the invention.

10 Suitable cosolvents are organic solvents having a boiling point $>80^{\circ}\text{C}$ and a flash point $>75^{\circ}\text{C}$. The cosolvents preferably have a spreading action. In this context, reference may be made to relatively high-boiling aliphatic and also aromatic alcohols, aliphatic polyethers, aliphatic and/or aromatic esters and cyclic and/or acyclic carbonates.

15 However, for preparing the compositions according to the invention, preference is given to using aliphatic acyclic or cyclic ethers or polyethers and also fatty acid esters, in particular triglycerides.

20 Suitable for use in the compositions according to the invention are ethers or polyethers, for example from the group consisting of diethylene glycol monoethyl ether, dipropylene glycol monomethyl ether, tetrahydrofurfuryl alcohol and tetrahydrofurfuryl ethoxylate, where the two last-mentioned compounds are particularly preferred.

25 Fatty acid esters and triglycerides which may be mentioned are, for example: isopropyl myristate, Miglyol 810, Miglyol 812, Miglyol 818, Miglyol 829, Miglyol 840 and Miglyol 8810 (for the definition of the miglyols see, for example, H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Encyclopaedia of Auxiliaries for Pharmacy, Cosmetics and Related Fields],
30 pages 1008-1009, Vol. 2, Publisher Cantor Verlag Aulendorf (1996)).

From the experiments carried out so far, it can be seen that the mixtures according to the invention modified with the cosolvents mentioned are distinguished by their better skin- and eye-friendliness, better biological activity and by their more favourable stability properties under cold conditions in the customary single-dose application tubes.

In addition to the components listed above, the compositions according to the invention may comprise further pharmaceutically acceptable auxiliaries. Auxiliaries which may be mentioned are, for example: spreaders and surfactants.

Spreaders are, for example, spreading oils, such as di-2-ethylhexyl adipate, isopropyl myristate, dipropylene glycol pelargonate, cyclic and acyclic silicone oils, such as dimethicone, and further co- and terpolymers thereof with ethylene oxide, propylene oxide and formaldehyde, fatty acid esters, triglycerides, fatty alcohols.

Surfactants which may be mentioned are: nonionic surfactants, for example polyethoxylated castor oil, polyethoxylated sorbitan monooleate, sorbitan monostearate, glycerol monostearate, polyoxyethyl stearate, alkylphenol polyglycol ethers;

ampholytic surfactants, such as di-Na N-lauryl- β -iminodipropionate or lecithin;

anionic surfactants, such as Na lauryl sulphate, fatty alcohol ether sulphates, mono/dialkyl polyglycol ether orthophosphoric acid ester monoethanolamine salt;

cationic surfactants, such as cetyltrimethylammonium chloride.

The compositions according to the invention can be prepared by customary processes, for example by mixing the active compounds with stirring with the other components and preparing a solution. The solution may, if appropriate, be filtered. Suitable containers are, for example, plastic tubes.

The liquid formulations according to the invention are distinguished by their excellent storage stability of at least three years in all climate zones. Owing to the high efficacy, the application volume may be kept small. Preferred application volumes are 0.075-0.25 ml/1.0 kg [body weight of the pet to be treated], preferably
5 0.1-0.15 ml/1.0 kg [body weight of the pet to be treated].

The formulations are highly suitable for being filled into and sold in storage-critical containers, such as, for example, single dose polypropylene tubes having a wall
10 thickness of 300-500 μ m and a filling volume of 1.0-4.0 ml.

Moreover, the compositions according to the invention are highly skin-friendly and have low toxicity.

Finally, owing to their biological degradability, they are environmentally friendly.

Examples**Example 1**

A homogeneous spot-on solution comprising

5

45 g permethrin comprising 40% cis and 60% trans isomers

10 g imidacloprid (1-[(6-chloro-3-pyridine)methyl]-N-nitro-2-imidazolidinium)
from Bayer AG

44.8 g N-methylpyrrolidone

10

0.1 g citric acid

0.1 g BHT (butylated hydroxytoluene)

Example 2

A homogeneous spot-on solution comprising

15

45 g permethrin comprising 40% cis and 60% trans isomers

10 g imidacloprid

40.8 g N-methylpyrrolidone

4.0 g water

20

0.1 g citric acid

0.1 g BHT

Example 3

A homogeneous spot-on solution comprising

25

45 g permethrin comprising 40% cis and 60% trans isomers

10 g Ti 435, Chlothianidine from Takeda AG

44.8 g N-methylpyrrolidone

0.1 g citric acid

30

0.1 g BHT

- 17 -

Example 4

A homogeneous spot-on solution comprising

- 45 g permethrin comprising 40% cis and 60% trans isomers
5 10 g Diaclofen (thiamethoxam) from Novartis AG
44.8 g N-methylpyrrolidone
0.1 g citric acid
0.1 g BHT

10 **Example 5**

A homogeneous spot-on solution comprising

- 45 g permethrin comprising 40% cis and 60% trans isomers
7.5 g imidacloprid
15 43.3 g N-methylpyrrolidone
4.0 g water
0.1 g citric acid
0.1 g BHT

20 **Example 6**

A homogeneous spot-on solution comprising

- 45 g permethrin comprising 40% cis and 60% trans isomers
10.0 g imidacloprid
25 38.3 g N-methylpyrrolidone
4.0 g water
0.1 g citric acid
0.1 g BHT (butylated hydroxytoluene)

Example 7

A homogeneous spot-on solution comprising

- 47.5 g permethrin comprising 40% cis and 60% trans isomers
5 10 g imidacloprid
42.3 g N-methylpyrrolidone
0.1 g citric acid
0.1 g BHT

10 **Example 8**

A homogeneous spot-on solution comprising

- 45 g permethrin comprising 40% cis and 60% trans isomers
8 g imidacloprid
15 46.8 g N-methylpyrrolidone
0.1 g lactic acid
0.1 g BHT

Example 9

20 A homogeneous spot-on solution comprising

- 45 g permethrin comprising 40% cis and 60% trans isomers
8 g imidacloprid
46.8 g N-methylpyrrolidone
25 0.1 g lactic acid
0.1 g butylated hydroxyanisole

Example 10

A homogeneous spot-on solution comprising

- 30 45 g permethrin comprising 40% cis and 60% trans isomers

- 10 g imidacloprid (1-[(6-chloro-3-pyridinyl)methyl]-N-nitro-2-imidazolidinium)
from Bayer AG
39.8 g N-methylpyrrolidone
0.1 g citric acid
5 0.1 g BHT (butylated hydroxytoluene)
5.0 g Miglyol 812 from Sasol Germany GmbH D- 58453 Witten

Example 11

- A homogeneous spot-on solution comprising
10
45 g permethrin comprising 40% cis and 60% trans isomers
10 g imidacloprid
35.8 g N-methylpyrrolidone
4.0 g water
15 0.1 g citric acid
0.1 g BHT
5.0 g Miglyol 840 from Sasol Germany GmbH D- 58453 Witten

Example 12

- 20 A homogeneous spot-on solution comprising

45 g permethrin comprising 40% cis and 60% trans isomers
10 g Ti 435, Chlothianidine from Takeda AG
39.8 g N-methylpyrrolidone
25 0.1 g citric acid
0.1 g BHT
5.0 g tetrahydrofurfuryl alcohol

Example 13

- 30 A homogeneous spot-on solution comprising

10 g Diaclofen (thiamethoxam) from Novartis AG

0.1 g citric acid

0.1 g BHT

5.0 g tetrahydrofurfuryl ethoxylate

Example 14

A homogeneous spot-on solution comprising

10

45 g permethrin comprising 40% cis and 60% trans isomers

7.5 g imidacloprid

40.0 g N-methylpyrrolidone

0.1 g citric acid

15 0.1 g BHT

3.3 g Miglyol 812

Example 15

A homogeneous spot-on solution comprising

20

47.5 g permethrin comprising 40% cis and 60% trans isomers

10.0 g imidacloprid

33.8 g N-methylpyrrolidone

4.0 g water

25 0.1 g citric acid

0.1 g BHT (butylated hydroxytoluene)

5.0 g Miglyol 812

Example 16

30 A homogeneous spot-on solution comprising

- 21 -

- 47.5 g permethrin comprising 40% cis and 60% trans isomers
- 10 g imidacloprid
- 34.3 g N-methylpyrrolidone
- 0.1 g citric acid
- 5 0.1 g BHT
- 4.0 g tetrahydrofurfuryl alcohol
- 4.0 g Miglyol 812

Example 17

- 10 A homogeneous spot-on solution comprising
 - 45 g permethrin comprising 40% cis and 60% trans isomers
 - 8 g imidacloprid
 - 40.8 g N-methylpyrrolidone
- 15 0.1 g lactic acid
- 0.1 g BHT
- 6.0 g tetrahydrofurfuryl alcohol

Example 18

- 20 A homogeneous spot-on solution comprising
 - 45 g permethrin comprising 40% cis and 60% trans isomers
 - 8 g imidacloprid
 - 42.8 g N-methylpyrrolidone
- 25 0.1 g lactic acid
- 0.1 g butylated hydroxyanisole
- 4.0 g diethylene glycol monoethyl ether

A. Activity against fleas on dogs**Ctenocephalides felis**

- 5 On days -4 and -1, dogs are infested with about 100 adult unfed *Ctenocephalides felis* per dog. The fleas are placed on the neck of the animal.

On day 0, the success of the infestation on the dog is examined by checking the awake animal for fleas. The number of live fleas is noted.

10

After the fleas have been counted, the animals are treated. The dogs of the control group are not treated. The medicaments to be examined according to Examples 1 to 18 are administered to the animals dermally as a spot-on in an application rate of 0.1 ml/kg of body weight. The application is carried out once on day 0. Only animals

15

that are clinically healthy are used.

On day 1, all dogs are examined for live fleas. The results are noted with the crude data.

20

On days 7, 14, 21 and 28, all dogs are reinfested with about 100 adult unfed *Ctenocephalides felis* per dog. In each case one day after the reinfestation, all dogs are checked for live fleas. The results are noted with the crude data.

25

A formulation is considered to be highly active if, on day 1 and in each case on the second day after reinfestation, an efficacy of >95% is found, and this action persists for at least 3-4 weeks.

The efficacy is calculated using a modified formula according to Abbott:

$$\text{Efficacy \%} = \frac{\text{Ø number of fleas} - \text{Ø number of fleas TG}}{\text{Ø number of fleas CG}} \times 100$$

CG: Control group

TG: Treatment group

5 The medicaments of Formulation Examples 1 to 18, applied as a spot-on at a dosage of 0.1 ml/kg, were found to be highly effective against *Ctenocephalides felis*.

B. Efficacy against ticks (*Rhipicephalus sanguineus*) on dogs

10 In each case on days -4 and -1, dogs are sedated using 2% Rompun® (Bayer AG, active compound: xylazine hydrochloride) (0.1 ml/kg of body weight). Once all dogs have been sedated (after about 10-15 minutes), they are transferred to transport boxes, and 50 *Rhipicephalus sanguineus* (25♀, 25♂) per dog are applied to the neck of the animal. After about 1½ hours, the animals are retransferred from the transport box into the cage.

15

On day 0, the success of the infestation on the dog is examined by checking the awake animal for ticks. An intensive search is carried out in the region of the head and the ears, including the folds of the ears, in the region of the neck, on the lower abdomen, on the lower breast, on the flank and in between the toes and the limbs.

20

The number of sucking live ticks is noted. Dead ticks are removed.

25

After the ticks have been counted, the animals are treated. The dogs of the control group are not treated. The medicaments to be examined are administered to the animals dermally, as a spot-on. Application is carried out once on day 0. Only animals which are clinically healthy are used.

30

On day 1 and day 2, all dogs are checked for living and dead sucking ticks. The results are noted with the crude data. On day 2, all living and dead ticks are removed from the dog.

On days 7, 14, 21 and 28, all dogs are reinfested with in each case 50 *Rhipicefalus sanguineus* (25♀, 25♂) per dog. In each case one and two days after the reinfestation, all dogs are checked for living and dead sucking ticks. The results are noted with the crude data. On the second day after the reinfestation, all living and dead ticks are removed from the dog.

A formulation is considered to be highly active if, on day 2 and in each case on the second day after reinfestation, an efficacy of >90% is found, and this action persists for at least 3 weeks.

For calculating the efficacy, a modified formula according to Abbott is used:

$$\text{Efficacy \%} = \frac{\text{Ø number of ticks CG} - \text{Ø number of ticks TG}}{\text{Ø number of ticks CG}} \times 100$$

CG: Control group

TG: Treatment group

The medicaments according to Formulation Examples 1 to 18, applied as a spot-on at a dosage of 0.1 ml/kg, were found to be highly effective against *Rhipicefalus sanguineus*.

C. Activity against fleas and ticks over a period of 6 weeks

The activity of the compositions according to the invention against fleas and ticks was tested over a period of 6 weeks. The test was carried out analogously to the description given under items A and B.

Table 1 Activity of the composition according to Example 10 against fleas and ticks

Number of the study	Design of the study/application volume 0.1 ml/kg	Activity against fleas (geo. mean)/ Activity against ticks (geo. mean) 1-2 days after treatment	Activity against fleas (geo. mean)/ Activity against ticks (geo. mean) 1 week after treatment	Activity against fleas (geo. mean)/ Activity against ticks (geo. mean) 2 weeks after treatment	Activity against fleas (geo. mean)/ Activity against ticks (geo. mean) 3 weeks after treatment	Activity against fleas (geo. mean)/ Activity against ticks (geo. mean) 4 weeks after treatment	Activity against fleas (geo. mean)/ Activity against ticks (geo. mean) 5 weeks after treatment	Activity against fleas (geo. mean)/ Activity against ticks (geo. mean) 6 weeks after treatment
1	Ctenocephalides felis / Rhipicephalus sanguineus	100% / 87.2%	100% / 89.9%	100% / 89.9%	95.3% / 97.6%	95.9% / 91.4%	90.6% / 85.5%	92.3% / 83.6%
2	Ctenocephalides felis / Amblyomma americanum	100% / 38.9%	100% / 100%	100% / 100%	99.7% / 100%	99.0% / 50.0%	96.3% / 92.8%	99.0% / 50.0%
3	Ctenocephalides felis / Rhipicephalus sanguineus	100% / 67.0%	100% / 95.9%	99.8% / 96.8%	98.9% / 94.1 %	94.5% / 85.0%	68.1% / 80.0%	

8

Patent claims

1. Compositions, comprising
 - 5 a) 35 - 60% by weight of the active compound permethrin
 - b) 2.5 - 12.5% by weight of imidacloprid or an imidacloprid analogue
 - c) 27.5 - 62.5% by weight of N-methylpyrrolidone
 - d) 0 - 5% by weight of water
 - e) 0 - 0.5% by weight of phenolic antioxidants and
 - 10 f) 0 - 0.5% by weight of organic acids.
2. Compositions according to Claim 1, additionally comprising
 - 15 g) 2.5 - 10% by weight of cosolvent.
3. Process for preparing compositions according to Claim 1 or 2, characterized in that permethrin and imidacloprid or imidacloprid analogue are mixed, with stirring, with the other components mentioned in Claim 1 or 2, and a solution is prepared.
20
4. Use of the composition according to Claim 1 or 2 for controlling parasites on animals.
5. Use according to Claim 4 for controlling ticks and/or fleas on warm-blooded
25 animals.
6. Use according to Claim 5 for controlling ticks and/or fleas on dogs.
7. Use according to Claim 5 for controlling ticks and/or fleas on cats.

Dermally applicable liquid formulations for controlling parasitic insects on animals

Abstract

The present invention relates to novel skin-friendly dermally applicable liquid formulations comprising permethrin and agonists or antagonists of nicotinic acetylcholine receptors of insects for controlling parasitic insects on animals.

**FORMULACIONES LÍQUIDAS PARA APLICACIÓN DÉRMICA PARA LA
LUCHA CONTRA INSECTOS PARASITANTES EN ANIMALES**

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevas formulaciones líquidas, compatibles
5 con la piel, para la aplicación dérmica, que contienen Permethrin y agonistas o
antagonistas de los receptores nicotínicos de la acetilcolina de insectos para la lucha
contra insectos parásitos en animales.

Descripción de la técnica anterior

Se conoce el empleo de formulaciones tópicas que contienen Permethrin, (3-
10 fenoxifenil) metil 3-(2,2-dicloroetenil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato, (CAS No
[52645-53-1] para la lucha contra los insectos parásitos en animales (véanse, por
ejemplo, las WO 95/17 0909, JP.07 247 203, EP-A-567 368, EP-A-461 962, US-5
236 954 y US-5 074 252)

Los agonistas y antagonistas de los receptores nicotínicos de la acetilcolina
15 de los insectos son conocidos, ejemplo de agonistas o de antagonistas de los
receptores de la acetilcolina nicotínicos de insectos son conocidos por ejemplo por
las solicitudes de patente europeas publicadas, no examinadas Nr. 464 830, 428 941,
425 978, 386 565, 383 091, 375 907, 364 844, 315 826, 259 738, 254 859, 235 725,
212 600, 192 060, 163 855, 154 178, 136 636, 303 570, 302 833, 306 696, 189 972,
20 455 000, 135 956, 471 372, 302 389; solicitudes de patente alemanas publicadas, no
examinadas Nr. 3 639 877, 3 712 307; solicitudes de patente japonesas publicadas, no
examinadas Nr. 03 220 176, 02 207 083, 63 307 857, 63 287 764, 03 246 283, 04
9371, 03 279 359, 03 255 072; memorias descriptivas de las patentes norteamericanas
US Nr. 5 034 524, 4 948 798, 4 918 086, 5 039 686, 5 034 404; solicitudes PCT Nr.
25 WO 91/17 659, 92/4965; solicitud francesa Nr. 2 611 114; solicitud brasileña Nr. 88

03 621. Igualmente se conoce el empleo de formulaciones spot-on que contienen agonistas o antagonistas de los receptores nicotínicos de la acetilcolina de insectos para la lucha contra los insectos parasitantes en animales (véanse, por ejemplo, las WO 98/27 817, EP-A-682 869 y EP 0976 3428).

5 En el estado de la técnica se han descrito, también combinaciones de Permethrin con agonistas o antagonistas de los receptores nicotínicos de la acetilcolina de insectos para la lucha contra parasitantes (véanse, por ejemplo, las CN-1 245 637, WO 00/54 591, US-6 080 796, EP-A-981 955, US-6 033 731, JP-07 089 803.

10 El inconveniente de las formulaciones Spot-on a base de Permethrin reside en la baja actividad contra garrapatas y contra pulgas.

 Las formulaciones Spot-on a base de agonistas o de antagonistas de los receptores nicotínicos de la acetilcolina presentan, por regla general, una actividad contra pulgas muy buena. Sin embargo tiene el inconveniente de que son inactivas
15 frente a las garrapatas.

 Las formulaciones en combinación, conocidas hasta el presente, que contienen Permethrin y agonistas o antagonistas de los receptores nicotínicos de la acetilcolina no son adecuadas, infelizmente, para la lucha contra los parásitos en animales, especialmente en el caso de los animales pequeños. Estas requieren el
20 empleo de grandes cantidades de productos activos y conducen, en muchos casos, a irritaciones cutáneas. El Permethrin es un compuesto fuertemente aprótico mientras que los agonistas y los antagonistas de los receptores nicotínicos de la acetilcolina, especialmente los análogos del Imidacloprid, son compuestos próticos. Por lo tanto no es sencillo encontrar una formulación líquida aplicable de manera dérmica, que
25 contenga ambos productos activos y que presente las propiedades siguientes:

- una buena solubilidad de los productos activos,
- una buena compatibilidad para con la piel,
- baja toxicidad,
- pequeña penetración en la piel (puesto que los productos activos deben actuar preferentemente de manera no sistémica)
- elevada actividad.

Por estos motivos era necesario, hasta el presente para luchar con éxito contra las garrapatas y contra las pulgas, un tratamiento doble de los animales con las formulaciones Spot-on indicadas. Por motivos ecológicos y económicos es deseable substituir estas formulaciones por aquellas que sean perfectamente compatibles con la piel así como inocuas desde el punto de vista toxicológico y que además se caractericen por un pequeño volumen de aplicación por ejemplo (0,1 ml/1,0 kg [peso corporal del animal a ser tratado]) por su buen efecto a largo plazo de al menos 3 hasta 4 semanas, ante todo contra garrapatas y pulgas. Además una formulación de este tipo debe presentar una estabilidad al almacenamiento suficiente en todas las zonas climáticas, usualmente de al menos 3 años por ejemplo en los tubos Spot-on tradicionales.

Sumario de la invención

La tarea de la presente invención consistía, por lo tanto, en poner a disposición una formulación compatible con la piel y con el medio ambiente, adecuada desde el punto de vista de su aplicación, activas contra insectos parásitos, especialmente contra garrapatas y pulgas, para la aplicación dérmica, que contienen Permethrin y agonistas o antagonistas de los receptores nicotínicos de la acetilcolina de los insectos.

Esta tarea se resuelve por medio de los agentes según la invención, descritos a

continuación.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere

1. a agentes que contienen,
 - 5 a) 35 - 60 % en peso del producto activo Permethrin
 - b) 2,5 - 12,5 % en peso de Imidacloprid o de análogos de Imidacloprid
 - c) 27,5 - 62,5 % en peso de N-metilpirrolidona
 - d) 0 - 5 % en peso de agua
 - e) 0 - 0,5 % en peso de antioxidantes fenólicos y
 - 10 f) 0 - 0,5 % en peso de ácidos orgánicos.

Los datos en porcentaje en peso se refieren al peso total.

Según una forma preferente de realización, los agentes según la invención contienen, de manera adicional:

- g) 2,5 - 10 % en peso de codisolvente.
- 15 Los agentes según la invención son usualmente líquidos y son adecuados para la aplicación dérmica, especialmente a modo de formulaciones denominadas pour-on o spot-on.

La actividad ectoparasitocida de los agentes según la invención, que contienen Permethrin en combinación con Imidacloprid o con un análogo de Imidacloprid es, sorprendentemente, mayor que las actividades esperables de los componentes individuales. Así pues, mediante el empleo de estos agentes pueden reducirse las cantidades aplicadas de producto activo y así mismo se aumenta el efecto a largo plazo. Por lo tanto, su aplicación supone ventajas económicas y ecológicas.

25 Los agentes según la invención son adecuados de manera excelente para el

empleo en la lucha contra los parasitantes.

Como parasitantes pueden citarse:

del orden de los anopluros por ejemplo *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp.,
Solenopotes spp., *Pediculus* spp., *Pthirus* spp.;

- 5 del orden de los malofágos por ejemplo *Trimenopon* spp., *Menopon* spp.,
Eomenacanthus spp., *Menacanthus* spp., *Trichodectes* spp., *Felicio la* spp.,
Damalinea spp., *Bovicola* spp.;

del orden de los dípteros por ejemplo *Aedes* spp., *Culex* spp., *Simulium* spp.,
Phlebotomus spp., *Chrysops* spp., *Tabanus* spp., *Musca* spp., *Hydrotaea* spp.,

- 10 *Muscina* spp., *Haemato-bosca* spp., *Haematobia* spp., *Stomoxys* spp., *Fannia* spp.,
Glossina spp., *Lucilia* spp., *Calliphora* spp., *Auchmeromyia* spp., *Cordylobia* spp.,
Cochliomyia spp., *Chrysomyia* spp., *Sarcophaga* spp., *Wohlfartia* spp.,
Gasterophilus spp., *Oesteromyia* spp., *Oedemagena* spp., *Hypoderma* spp., *Oestrus*
spp., *Rhinoestrus* spp., *Melophagus* spp., *Hippobosca* spp..

- 15 Del orden de los sifonápteros por ejemplo *Ctenocephalides* spp.,
Echidnophaga spp., *Ceratophyllus* spp., *Pulex* spp.

Del orden de los metastigmatos por ejemplo *Hyalomma* spp., *Rhipicephalus*
spp., *Boophilus* spp., *Amblyomma* spp., *Haemaphysalis* spp., *Dermacentor* spp.,
Ixodes spp., *Argas* spp., *Ornithodoros* spp., *Otobius* spp.;

- 20 del orden de los mesostigmatos por ejemplo *Dermanyssus* spp., *Ornithonyssus*
spp., *Pneumonyssus* spp..

Del orden de los prostigmatos por ejemplo *Cheyletiella* spp., *Psorergates*
spp., *Myobia* spp., *Demodex* spp., *Neotrombicula* spp.;

- del orden de los astigmatos por ejemplo *Acarus* spp., *Myocoptes* spp., *Psoroptes*
25 spp., *Chorioptes* spp., *Otodectes* spp., *Sarcoptes* spp., *Notoedres* spp.,

Knemidocoptes spp., Neoknemidocoptes spp. Cytodites spp., Laminosioptes spp..

Los agentes según la invención son adecuados, especialmente, para la lucha contra ectoparasitantes, preferentemente contra garrapatas y/o pulgas, en animales, especialmente en animales de sangre caliente. Preferentemente se emplearán los
5 agentes según la invención en animales pequeños. Se entenderán en este caso por animales pequeños, especialmente, perros, gatos y otros animales de sangre caliente, que no sean mayores que los perros; es decir que tengan un peso corporal, usualmente, no mayor que 90 kg, preferentemente no mayor que 50 kg. Los agentes según la invención han sido empleados, de forma especialmente preferente,
10 en perros y gatos, especialmente en perros.

Puesto que los animales tratados esparcen, por regla general, también una cierta cantidad del agente empleado en el medio ambiente, por ejemplo por rozamiento o por desprendimiento, el efecto de los agentes según la invención no solamente se presenta, en caso dado, de manera directa sobre el animal, sino
15 también en una magnitud correspondiente en su medio ambiente.

Para la obtención de las formulaciones líquidas, según la invención pueden emplearse todas las mezclas usuales de los isómeros del producto activo Permethrin. La mezcla de isómeros preferente está constituida por 35 - 45 % de cis-Permethrin así como por 55 - 65 % de trans-Permethrin. La mezcla de
20 isómeros especialmente preferente está constituida por 37,5 - 42,5 % de cis-Permethrin así como por 57,5-62,5 % de trans-Permethrin.

Las cantidades de Permethrin en el agente según la invención pueden variar ampliamente entre 35 - 60 %. Preferentemente están contenidas cantidades en el intervalo de 45 - 60 %, de forma especialmente preferente los agentes según la
25 invención contienen el Permethrin en el intervalo de 47,5 - 55 %.

Las cantidades de Imidacloprid o del análogo de Imidacloprid pueden variar ampliamente, también, entre 2,5-12,5 %, siendo preferentes cantidades en el intervalo de 5,0-10,0 %. De manera especialmente preferente se empleará el Imidacloprid o el análogo de Imidacloprid en los agentes según la invención en

5 cantidades comprendidas en el intervalo de 7,5 - 10 %.

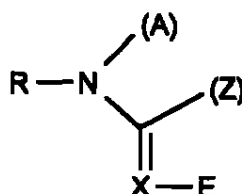
Evidentemente las formulaciones citadas pueden contener otros productos activos.

Como ejemplos de productos activos inhibidores del crecimiento y sinérgicos, pueden citarse Pyriproxyfen {2-[1-metil-2-(4-fenoxifenoxi)-etoxi]-piridina CAS Nr.: 95737-68-1}, Methopren [(E,E)-1-metiletil 11-metoxi-3,7,11-trimetil-2,4-dodecadienoato CAS Nr.: 40596-69-8] y Triflumuron {2-cloro-N-[[[4-(trifluórmetoxi)fenil]amino]carbonil]benzamida CAS Nr.: 6428-44-0}

10

Como agonistas o antagonistas de los receptores nicotínicos de la acetilcolina de insectos pueden citarse, preferentemente, los análogos de Imidacloprid.

15 Se entenderán por análogos de Imidacloprid los compuestos de la fórmula (I)

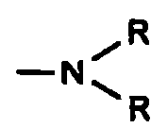


en la que

R significa hidrógeno, restos acilo, alquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heteroarilo o heteroarilalquilo en caso dado substituidos;

20 A significa un grupo monofuncional de la serie constituida por hidrógeno, acilo, alquilo, arilo o significa un grupo bifuncional, que está enlazado con el resto Z;

- E significa un resto electrófilo;
- X significa el resto $-\text{CH}=\text{O}$ o $=\text{N}-$, donde el resto $-\text{CH}=\text{O}$ puede estar enlazado, en lugar de un átomo de H, con el resto Z;
- Z significa un grupo monofuncional de la serie alquilo, $-\text{O}-\text{R}$, $-\text{S}-\text{R}$,



5

o significa un grupo bifuncional, que está enlazado con el resto A o con el resto X.

Son especialmente preferente los compuestos de la fórmula (I), en la que los restos tienen el significado siguiente:

- 10 R significa hidrógeno, así como restos, en caso dado substituidos, del grupo formado por acilo, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo.
A modo de restos acilo pueden citarse formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, (alquil)-(aril)-fosforilo, que, por su parte, pueden estar substituidos.
- 15 Como alquilo pueden citarse alquilo con 1 a 10 átomos de carbono, especialmente alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, en particular metilo, etilo, i-propilo, sec.- o t-butilo, que, por su parte, pueden estar substituidos.
Como arilo pueden citarse fenilo, naftilo, especialmente fenilo.
Como aralquilo pueden citarse fenilmetilo, feniletilo.
- 20 Como heteroarilo pueden citarse heteroarilo con hasta 10 átomos en el anillo y como heteroátomos N, O, S, especialmente N. En particular pueden citarse tienilo, furilo, tiazolilo, imidazolilo, benzotiazolilo.

□

Como heteroarilalquilo pueden citarse heteroarilmetilo, heteroariletilo con hasta 6 átomos en el anillo y como heteroátomos N, O, S, especialmente N.

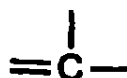
Como sustituyentes pueden citarse de manera ejemplificativa y preferentemente:

- 5 alquilo con preferentemente 1 a 4, especialmente 1 a 2 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n- e i-propilo y n-, i- y t-butilo; alcoxi con preferentemente 1 a 4, especialmente 1 o 2 átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, n- e i-propiloxi y n-, i- y t-butiloxi; alquiltio con preferentemente 1 a 4, especialmente 1 a 2 átomos de carbono, tal como
- 10 metiltio, etiltio, n- e i-propiltio y n-, i- y t-butiltio; halógenoalquilo con preferentemente 1 a 4, especialmente 1 o 2 átomos de carbono y preferentemente 1 a 5, especialmente 1 a 3 átomos de halógeno, siendo los átomos de halógeno iguales o diferentes y significando los átomos de halógeno, preferentemente flúor, cloro o bromo, especialmente flúor, tal como
- 15 trifluórmtilo; hidroxí, halógeno, preferentemente flúor, cloro, bromo y yodo, especialmente flúor, cloro y bromo; ciano; nitro; amino; monoalquil- y dialquilamino con preferentemente 1 a 4, especialmente 1 o 2 átomos de carbono en cada grupo alquilo, tales como metilamino, metil-etil-amino, n- e i-propilamino y metil-n-butilamino; carboxilo; carbalcoxi con preferentemente
- 20 2 a 4, especialmente 2 o 3 átomos de carbono, tales como carbometoxi y carboetoxi; sulfo (-SO₃H); alquilsulfonilo con preferentemente 1 a 4, especialmente 1 o 2 átomos de carbono, tales como metilsulfonilo y etilsulfonilo; arilsulfonilo con preferentemente 6 o 10 átomos de carbono en el arilo, tal como fenilsulfonilo así como heteroarilamino y heteroarilalquilamino
- 25 tales como cloropiridilamino y cloropiridilmetilamino.

- A significa, de forma especialmente preferente, hidrógeno así como significa restos, en caso dado substituidos, del grupo formado por acilo, alquilo, arilo, que tienen preferentemente los significados indicados en el caso de R, A significa además un grupo bifuncional. Puede citarse alquilenos, en caso dado substituido, con 1 a 4, especialmente 1 a 2 átomos de carbono, citándose como substituyentes los substituyentes enumerados anteriormente y pudiendo estar interrumpidos los grupos alquilenos por heteroátomos de la serie formada por N, O, S.
- A y Z pueden formar junto con el átomo, con el que están enlazados, un anillo heterocíclico saturado o insaturado. El anillo heterocíclico puede contener además 1 o 2 heteroátomos y/o heterogrupos iguales o diferentes. Como heteroátomos significan preferentemente oxígeno, azufre o nitrógeno y como heterogrupos N-alquilo, donde alquilo del grupo N-alquilo contiene preferentemente de 1 a 4, especialmente 1 o 2 átomos de carbono. Como alquilo pueden citarse metilo, etilo, n- e i-propilo y n-, i- y t-butilo. El anillo heterocíclico contiene 5 a 7, preferentemente 5 o 6 miembros del anillo.
- Como ejemplos de los anillos heterocíclicos pueden citarse pirrolidina, piperidina, piperazina, hexametenimina, hexahidro-1,3,5-triazina, morfolina, que pueden estar substituidos, en caso dado, preferentemente por metilo.
- 20 E significa un resto electrófilo, pudiéndose citar especialmente NO_2 , CN , halógenoalquilcarbonilo tal como 1,5-halógeno-carbonilo con 1 a 4 átomos de especialmente COCF_3 .
- X significa $-\text{CH}=\text{O}$ o $-\text{N}=\text{O}$.
- Z significa un resto, substituido en caso dado, del grupo formado por alquilo, -
- 25 OR,

-SR, -NRR, teniendo R y los substituyentes preferentemente los significados anteriormente indicados.

Z puede formar, además del anillo anteriormente citado junto con el átomo, con el que está enlazado, y con el resto



5

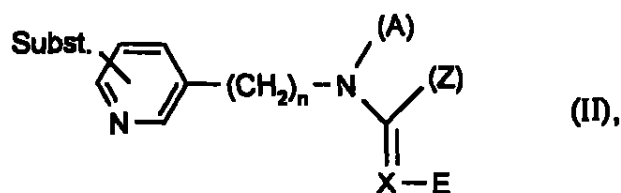
en lugar de X, un anillo, heterocíclico saturado o insaturado. El anillo heterocíclico puede contener 1 o 2 heteroátomos y/o heterogrupos más, iguales o diferentes. Como heteroátomos pueden citarse preferentemente oxígeno, azufre o nitrógeno y como heterogrupos N-alquilo, conteniendo el alquilo o el grupo N-alquilo preferentemente de 1 a 4, especialmente 1 o 2 átomos de carbono. Como alquilo pueden citarse metilo, etilo, n- e i-propilo y n-, i- y t-butilo. El anillo heterocíclico contiene de 5 a 7, preferentemente 5 o 6 miembros de anillo.

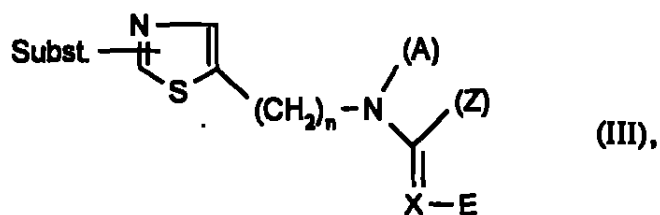
10

Como ejemplos de anillo heterocíclico pueden citarse pirrolidina, piperidina, piperazina, hexametenimina, morfolina y N-metilpiperazina.

15

Como compuestos, empleables de forma muy especialmente preferente, pueden citarse los compuestos de las fórmulas (II) y (III):





en las que

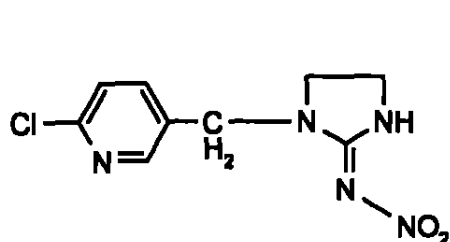
n significa 0, 1 o 2,

Subst. significa uno de los substituyentes anteriormente indicados, especialmente

5 significa halógeno, de forma muy especial significa cloro,

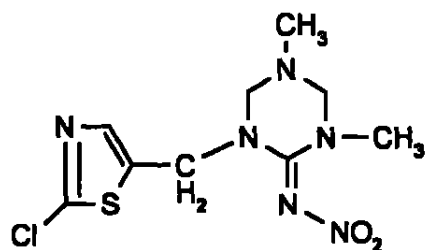
A, Z, X y E tienen los significados anteriormente indicados.

En particular pueden citarse, de manera especialmente preferente, los compuestos siguientes (Imidacloprid y análogos):

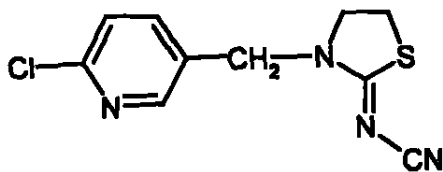


10

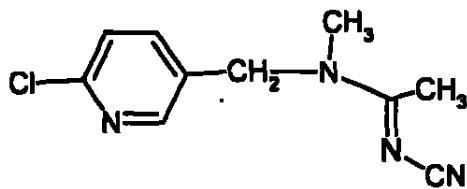
Imidacloprid



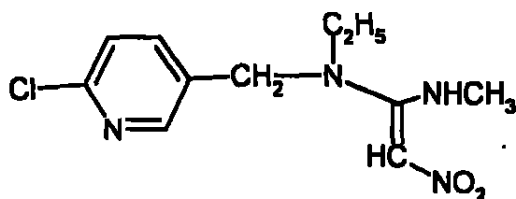
AKD 1022



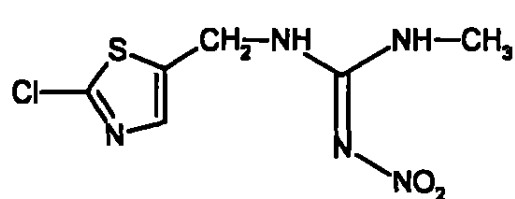
Thiacloprid



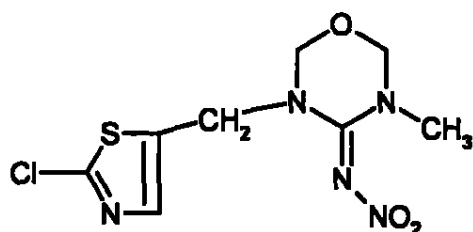
Acetamiprid



Ti 304



Ti 435



Thiamethoxam

La cantidad de N-metilpirrolidona puede variar en el intervalo desde 27,5 hasta 62,5 % en peso. Preferentemente se encuentra comprendida desde 35 hasta 50 % en peso, de manera especialmente preferente desde 40 hasta 45 % en peso.

Las cantidades de los antioxidantes pueden variar ampliamente en el intervalo de 0 - 0,5 %, siendo preferentes cantidades en el intervalo de 0,05 - 0,25 %. Se emplearán de manera especialmente preferente cantidades en el intervalo de 0,05-0,15 % para la preparación de los agentes según la invención. Entran en consideración todos los antioxidantes usuales, preferentemente antioxidantes fenólicos tales como por ejemplo butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, tocoferol.

La cantidad de ácidos orgánicos puede variar ampliamente en el intervalo de 0-0,5 %, siendo preferentes cantidades en el intervalo de 0,05-0,25 %. Se emplearán de forma especialmente preferente cantidades en el intervalo de 0,05-0,15 % para la obtención de los agentes según la invención. Para el empleo en los agentes según la invención son adecuados todos los ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables, especialmente ácidos carboxílicos, tales como por ejemplo ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido succínico y ácido málico. Son especialmente preferentes los ácidos orgánicos constituidos por el ácido cítrico y el ácido málico. Es muy especialmente preferente el ácido cítrico. Su cantidad puede variar ampliamente, especialmente, en el intervalo desde 0,05 hasta 0,25. Siendo también especialmente preferentes cantidades en el intervalo de

0,075-0,15 %.

Las cantidades de codisolventes pueden variar ampliamente en el intervalo de 2,5-10 %, siendo preferentes cantidades en el intervalo de 2,5-7,5 % en peso.

Se emplearán de manera especialmente preferente en los agentes según la invención
5 cantidades en el intervalo de 3,5-6,0 % en peso.

A modo de codisolventes entran en consideración disolventes orgánicos con un punto de ebullición $>80^{\circ}\text{C}$ y con un punto de inflamación $>75^{\circ}\text{C}$. Preferentemente los codisolventes tienen un efecto entendedor. En este contexto se
10 hará referencia a los alcoholes alifáticos así como aromáticos de elevado punto de ebullición, a los poliéteres alifáticos, a los ésteres alifáticos y/o aromáticos, a los carbonatos cíclicos y/o acíclicos.

Para la obtención de los agentes según la invención se emplearán sin embargo, preferentemente, éteres o bien poliéteres alifáticos, acíclicos o cíclicos, así como ésteres de ácidos grasos, especialmente triglicéridos.

15 Para el empleo en los agentes según la invención son adecuados éteres o bien poliéteres, por ejemplo de la serie formada por dietilenglicol monoetiléter, dipropilenglicol monometiléter, alcohol tetrahydrofurfurílico y etoxilato de tetrahydrofurfurilo, siendo especialmente preferentes los dos que se han citado en último lugar.

20 Como ésteres de los ácidos grasos así como a modo de triglicéridos pueden citarse, por ejemplo: miristato de isopropilo, Miglyol 810, Miglyol 812, Miglyol 818, Miglyol 829, Miglyol 840 y Miglyol 8810 (para la definición de los Miglyoles véase por ejemplo la publicación H.P. Fiedler Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, páginas 1008-1009, tomo 2, Editio
25 Cantor Verlag Aulendorf (1996)).

Los ensayos llevados a cabo hasta el presente permiten deducir que las mezclas según la invención, modificadas con los codisolventes citados, se caracterizan por su compatibilidad para con la piel y para con los ojos mejorada, por una actividad biológica mejorada así como por un comportamiento más favorable en cuanto a la estabilidad en frío en los tubos de aplicación usuales de dosis simple.

Además de los componentes, anteriormente indicados, los agentes según la invención pueden contener otros productos auxiliares usuales, farmacéuticamente aceptables. Como tales pueden citarse por ejemplo: extendedores y tensioactivos.

10 Los extendedores son, por ejemplo, aceites extendedores tales como adipato de di-2-etilhexilo, miristato de isopropilo, pelargonato de dipropilenglicol, aceites de silicona cíclicos y acíclicos, tales como dimeticonas y, además, sus co- y terpolímeros con óxido de etileno, óxido de propileno y formalina, ésteres de ácidos grasos, triglicéridos, alcoholes grasos.

15 A modo de tensioactivos pueden citarse: tensioactivos no iónicos, por ejemplo aceite de ricino polioxietilenado, monooleato de sorbitán polioxietilenado, monoestearato de sorbitán, monoestearato de glicerina, estearato de polioxietilo, alquilfenolpoliglicoléteres;

20 Tensioactivos anfólicos tales como N-lauril- β -iminodipropionato de di-Na o lecitina;

Tensioactivos aniónicos, tales como laurilsulfato de Na, éter sulfato de alcoholes grasos, sal de monoetanolamina de ortofosfatos de mono/dialquilpoliglicol-éteres;

Tensioactivos catiónicos tal como el cloruro de cetiltrimetilamonio.

25 Los agentes según la invención pueden prepararse según métodos usuales.

por ejemplo con mezclado de los productos activos, bajo agitación, con los otros componentes y preparación de una solución. Esta puede filtrarse en caso dado. Para el envasado son adecuados por ejemplo tubos de material sintético.

5 Las formulaciones líquidas según la invención se caracterizan por su excelente estabilidad al almacenamiento de al menos tres años en todas las zonas climáticas. Debido a su actividad muy buena puede mantenerse pequeño el volumen de aplicación. Los volúmenes de aplicación preferentes se encuentran entre 0,075-0,25 ml/1,0 kg [peso corporal del animal pequeño a ser tratado], preferentemente entre 0,1-0,15 ml/1,0 kg [peso corporal del animal pequeño a ser tratado].

10 Estos son adecuados de una manera excelente para el envasado y para ser comercializados en recipientes críticos desde el punto de vista del almacenamiento, tales como por ejemplo los "tubos de material sintético de polipropileno de dosis única" con un espesor de pared de 300-500 µm y con un volumen de envasado de 1,0 hasta 4,0 ml.

15 Los agentes según la invención son, además, excelentemente compatibles para con la piel y presentan una baja toxicidad.

Finalmente son compatibles con el medio ambiente debido a su capacidad de biodegradación.

Ejemplos

20 Ejemplo 1

Una solución homogénea Spot-on, constituida por

45 g de Permethrin con una proporción de 40 % de isómero cis y de 60 % de isómero trans

10 g de Imidacloprid (1-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-N-nitro-2-imidazolidi-
25 nium) de la Fa. Bayer AG

44,8 g de N-metilpirrolidona
0,1 g de ácido cítrico
0,1 g de BHT (butilhidroxitolueno)

Ejemplo 2

5 Una solución homogénea Spot on, constituida por

45 g de Permethrin con una proporción de 40 % de isómero cis y de 60 %
de isómero trans

10 g de Imidacloprid

40,8 g de N-metilpirrolidona

10 4,0 g de agua

0,1 g de ácido cítrico

0,1 g de BHT

Ejemplo 3

Una solución homogénea Spot on, constituida por

15 45 g de Permethrin con una proporción de 40 % de isómero cis y de 60 %
de isómero trans

10 g de Ti 435, Chlothianidine Fa. Takeda AG

44,8 g de N-metilpirrolidona

0,1 g de ácido cítrico

20 0,1 g de BHT

Ejemplo 4

Una solución homogénea Spot on, constituida por

45 g de Permethrin con una proporción de 40 % de isómero cis y de 60 %
de isómero trans

25 10 g de Diaclofen (Thiamethoxam) der Fa. Novartis AG

44,8 g de N-metilpirrolidona
0,1 g de ácido cítrico
0,1 g de BHT

Ejemplo 5

5 Una solución homogénea Spot on, constituida por

45 g de Permethrin con una proporción de 40 % de isómero cis y de 60 %
de isómero trans
7,5 g de Imidacloprid
43,3 g de N-metilpirrolidona
10 4,0 g de agua
0,1 g de ácido cítrico
0,1 g de BHT

Ejemplo 6

Una solución homogénea Spot on, constituida por

15 47,5 g de Permethrin con una proporción de 40 % de isómero cis y de 60 %
de isómero trans
10,0 g de Imidacloprid
38,3 g de N-metilpirrolidona
4,0 g de agua
20 0,1 g de ácido cítrico
0,1 g de BHT (butilhidroxitolueno)

Ejemplo 7

Una solución homogénea Spot on, constituida por

47,5 g de Permethrin con una proporción de 40 % de isómero cis y de 60 %
25 de isómero trans

10 g de Imidacloprid
 42,3 g de N-metilpirrolidona
 0,1 g de ácido cítrico
 0,1 g de BHT

5 Ejemplo 8

Una solución homogénea Spot on, constituida por

45 g de Permethrin con una proporción de 40 % de isómero cis y de 60 %
 de isómero trans
 8 g de Imidacloprid
 10 46,8 g de N-metilpirrolidona
 0,1 g de ácido láctico
 0,1 g de BHT

Ejemplo 9

Una solución homogénea Spot on, constituida por

15 45 g de Permethrin con una proporción de 40 % de isómero cis y de 60 %
 de isómero trans
 8 g de Imidacloprid
 46,8 g de N-metilpirrolidona
 0,1 g de ácido láctico
 20 0,1 g de butilhidroxianisol

Ejemplo 10

Una solución homogénea Spot-on, constituida por

45 g de Permethrin con una proporción de 40 % de isómero cis y de 60 %
 de isómero trans

10 g	de Imidacloprid (1-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-N-nitro-2-imidazolidi-
	nium) de la Fa. Bayer AG
39,8 g	de N-metilpirrolidona
0,1 g	de ácido cítrico
5	0,1 g de BHT (butilhidroxitolueno)
	5,0 g de Miglyol 812 de la Fa. Sasol Germany GmbH, D- 58453 Witten

Ejemplo 11

Una solución homogénea Spot on, constituida por

45 g	de Permethrin con una proporción de 40 % de isómero cis y de 60 %
10	de isómero trans
10 g	de Imidacloprid
35,8 g	de N-metilpirrolidona
4,0 g	de agua
0,1 g	de ácido cítrico
15	0,1 g de BHT
	5,0 g de Miglyol 840 de la Fa. Sasol Germany GmbH, D- 58453 Witten

Ejemplo 12

Una solución homogénea Spot on, constituida por

45 g	de Permethrin con una proporción de 40 % de isómero cis y de 60 %
20	de isómero trans
10 g	de Ti 435, Chlothianidine Fa. Takeda AG
39,8 g	de N-metilpirrolidona
0,1 g	de ácido cítrico
0,1 g	de BHT
25	5,0 g de alcohol tetrahidrofurfúrico

Ejemplo 13

Una solución homogénea Spot on, constituida por

- | | |
|--------|--|
| 45 g | de Permethrin con una proporción de 40 % de isómero cis y de 60 % de isómero trans |
| 5 10 g | de Diaclofen (Thiamethoxam) de la Fa. Novartis AG |
| 39,8 g | de N-metilpirrolidona |
| 0,1 g | de ácido cítrico |
| 0,1 g | de BHT |
| 5,0 g | de etoxilato de tetrahydrofurfurilo |

10 **Ejemplo 14**

Una solución homogénea Spot on, constituida por

- | | |
|-----------|--|
| 45 g | de Permethrin con una proporción de 40 % de isómero cis y de 60 % de isómero trans |
| 7,5 g | de Imidacloprid |
| 15 40,0 g | de N-metilpirrolidona |
| 0,1 g | de ácido cítrico |
| 0,1 g | de BHT |
| 3,3 g | de Miglyol 812 |

Ejemplo 15

20 Una solución homogénea Spot on, constituida por

- | | |
|----------|--|
| 47,5 g | de Permethrin con una proporción de 40 % de isómero cis y de 60 % de isómero trans |
| 10,0 g | de Imidacloprid |
| 33,8 g | de N-metilpirrolidona |
| 25 4,0 g | de agua |

- 0,1 g de ácido cítrico
- 0,1 g de BHT (butilhidroxitolueno)
- 5,0 g de Miglyol 812

Ejemplo 16

- 5 Una solución homogénea Spot on, constituida por
- 47,5 g de Permethrin con una proporción de 40 % de isómero cis y de 60 %
- de isómero trans
- 10 g de Imidacloprid
- 34,3 g de N-metilpirrolidona
- 10 0,1 g de ácido cítrico
- 0,1 g de BHT
- 4,0 g de alcohol tetrahydrofurfurílico
- 4,0 g de Miglyol 812

Ejemplo 17

- 15 Una solución homogénea Spot on, constituida por
- 45 g de Permethrin con una proporción de 40 % de isómero cis y de 60 %
- de isómero trans
- 8 g de Imidacloprid
- 40,8 g de N-metilpirrolidona
- 20 0,1 g de ácido láctico
- 0,1 g de BHT
- 6,0 g de alcohol tetrahydrofurfurílico

Ejemplo 18

Una solución homogénea Spot on, constituida por

- 45 g de Permethrin con una proporción de 40 % de isómero cis y de 60 % de isómero trans
- 5 8 g de Imidacloprid
- 42,8 g de N-metilpirrolidona
- 0,1 g de ácido láctico
- 0,1 g de butilhidroxianisol
- 4,0 g de dietilenglicolmonoetiléter
- 10 A. Actividad contra pulgas en perros.

Ctenocephalides felis.

Se infestan perros los días -4 y -1 aproximadamente con 100 *Ctenocephalides felis* adultos, en ayunas, por perro. En este caso se disponen las pulgas sobre el lomo del animal.

- 15 El día 0 se verifica el éxito de la infestación en el perro, buscándose las pulgas en el animal consciente. Se protocoliza el número de pulgas vivas.

- Tras el conteo de las pulgas se tratan los animales. Los perros del grupo de control no son tratados. El medicamento a ser ensayado según los ejemplos 1 hasta 18 se administran a los animales de forma dérmica a modo de Spot-on con una cantidad de aplicación de 0,1 ml/kg de peso corporal. La aplicación se lleva a cabo una sola vez el día 0. Únicamente se utilizan animales clínicamente sanos.
- 20

El día 1 se controlan todos los perros con relación a las pulgas vivas. Los resultados se retienen en los datos en bruto.

- Los días 7, 14, 21 y 28 se infestan de nuevo todos los perros con aproximadamente 100 *Ctenocephalides felis* adultos, en ayunas, por perro.
- 25

Respectivamente un día después de la nueva infestación se controlan todos los perros con relación a las pulgas vivas. Los resultados se protocolizan en los datos en bruto.

Se considerará que una formulación es altamente activa si el día 1 y
5 respectivamente el segundo día tras la nueva infestación se observa una actividad > 95 % y este efecto se mantiene al menos durante 3-4 semanas.

Para el cálculo de la actividad se utiliza una fórmula de Abbott modificada:

$$\text{Actividad \%} = \frac{\text{Ø número de pulgas KG} - \text{Ø número de pulgas BG}}{\text{Ø número de pulgas KG}} \times 100$$

10

KG : Grupo de control

BG: Grupo del tratamiento.

Los medicamentos según los ejemplos de formulación 1 hasta 18 aplicados
en una dosis de 0,1 ml/kg a modo de Spot on, se han revelado altamente activos
15 contra *Ctenocephalides felis*.

B. Actividad contra garrapatas (*Rhipicephalus sanguineus*) en perros.

Se anestesian respectivamente los días -4 y -1 perros con un 2 % de Rompun® (Bayer AG, producto activo: hidrocloreuro de xilazina) (0,1 ml/kg de peso corporal). Una vez que están anestesiados todos los perros (aproximadamente al
20 cabo de 10-15 minutos) se transfieren a jaulas de transporte y se disponen 50 *Rhipicephalus sanguineus* (25 , 25) por perro sobre el lomo del animal. Los animales se transfieren de nuevo aproximadamente al cabo de 1 ½ horas nuevamente hasta las jaulas.

El día 0 se verifica el éxito de la infestación en el perro, buscándose las
25 pulgas en el animal consciente. En este caso se busca intensamente en la zona de la

cabeza y de las orejas con inclusión de los pliegues de las orejas, en la zona del lomo, en el bajo vientre y en el abdomen, en los flancos laterales así como entre los dientes y en los miembros. El número de garrapatas vivas hinchadas se protocoliza. Las garrapatas muertas son retiradas.

- 5 Tras el conteo de las garrapatas se tratan los animales. Los perros del grupo de control no son tratados. Los medicamentos a ser ensayados se administran a los animales de manera dérmica a modo de Spot-on. La aplicación se lleva a cabo una sola vez el día 0. Únicamente se utilizan animales clínicamente sanos.

El día 1 y el día 2 se controlan todos los perros con respecto a garrapatas hinchadas vivas y muertas. Los resultados se retienen en los datos en bruto. El día 2 se retiran del perro todas las garrapatas vivas y muertas.

El día 7, 14, 21 y 28 se infestan de nuevo todos los perros respectivamente con 50 *Rhipicephalus sanguineus* (25, 25) por perro. Todos los perros son controlados un día y dos días, respectivamente, tras la nueva infestación con respecto a garrapatas hinchadas vivas y muertas. Los resultados se protocolizan en los datos en bruto. El segundo día desde la nueva infestación se retiran del perro todas las garrapatas vivas y muertas.

Una formulación se considera como altamente activa cuando el día 2 y respectivamente el segundo día después de la nueva infestación, se observa una actividad > 90 % y este efecto se mantiene al menos durante 3 semanas.

Para el cálculo de la actividad se utiliza una fórmula de Abbott modificada:

$$\text{Actividad \%} = \frac{\text{Ø número de garrapatas KG} - \text{Ø número de garrapatas BG}}{100} \times \text{Ø número de garrapatas KG}$$

KG : Grupo de control

BG: Grupo del tratamiento.

Los medicamentos aplicados en una dosis según los ejemplos de formulación 1 hasta 18 de 0,1 ml/kg a modo de Spot on, se han revelado altamente eficaces contra *Rhipicephalus sanguineus*.

5 C. Actividad contra pulgas y garrapatas durante 6 semanas.

Se ensayó la actividad contra pulgas y garrapatas de los agentes según la invención durante 6 semanas. La conducción de los ensayos se llevó a cabo de acuerdo con la descripción dada en los puntos A y B.

Tabla 1 Actividad contra pulgas y garrapatas del agente según el ejemplo 10

Número del ensayo	Diseño del ensayo /volumen de aplicación 0,1 ml/kg	Actividad contra pulga (geo Mean)/actividad contra garrapatas (geo. mean) 1-2 días desde el tratamiento	Actividad contra pulga (geo Mean)/actividad contra garrapatas (geo. mean) 1 semana desde el tratamiento	Actividad contra pulga (geo Mean)/actividad contra garrapatas (geo. mean) 2 semanas desde el tratamiento	Actividad contra pulga (geo Mean)/actividad contra garrapatas (geo. mean) 3 semanas desde el tratamiento	Actividad contra pulga (geo Mean)/actividad contra garrapatas (geo. mean) 4 semanas desde el tratamiento	Actividad contra pulga (geo Mean)/actividad contra garrapatas (geo. mean) 5 semanas desde el tratamiento	Actividad contra pulga (geo Mean)/actividad contra garrapatas (geo. mean) 6 semanas desde el tratamiento
1	Ctenocephalides felis / Rhipicephalus sanguineus	100% / 87,2%	100% / 89,9%	100% /89,9%	95,3% / 97,6%	95,9% /91,4%	90,6% / 85,5%	Actividad contra pulga (geo Mean)/actividad contra garrapatas (geo. mean) 5 semanas desde el tratamiento
2	Ctenocephalides felis / Amblyomma americanum	100% / 38,9%	100% / 100%	100% / 100%	99,7% / 100%	99,0% / 50,0%	96,3% / 92,8%	99,0% / 50,0%
3	Ctenocephalides felis / Rhipicephalus sanguineus	100% / 67,0%	100% / 95,9%	99,8% / 96,8%	98,9% / 94,1 %	94,5% / 85,0%	68.1 % / 80,0%	

-28-

Se hace constar que, con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

Habiéndose descrito la invención como antecede se reclama como propiedad lo
5 contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

1.- Agentes, que contienen

- 5 a) 35 - 60 % en peso del producto activo Permethrin
b) 2,5 - 12,5 % en peso de Imidacloprid o de análogos de Imidacloprid
c) 27,5 - 62,5 % en peso de N-metilpirrolidona
d) 0 - 5 % en peso de agua
e) 0 - 0,5 % en peso de antioxidantes fenólicos y
f) 0 - 0,5 % en peso de ácidos orgánicos.

2.- Agentes según la reivindicación 1, que contienen, adicionalmente,

- 10 g) 2,5 - 10 % en peso de codisolvente.

3.- Procedimiento para la obtención de agentes según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque se mezclan Permethrin e Imidacloprid o análogo de Imidacloprid con los restantes componentes indicados en las reivindicaciones 1 o 2, bajo agitación y se prepara una solución.

- 15 4.- Empleo del agente según las reivindicaciones 1 o 2, para el tratamiento de parásitos en animales.

5.- Empleo según la reivindicación 4, para la lucha contra las garrapatas y/o las pulgas en animales de sangre caliente.

- 20 6.- Empleo según la reivindicación 5, para la lucha contra las garrapatas y/o las pulgas en perros.

7.- Empleo según la reivindicación 5, para la lucha contra garrapatas y/o pulgas en gatos.

En testimonio de lo cual, firmo la presente en esta Ciudad de México, D.F.

Por: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

R E S U M E N

La invención se refiere a las formulaciones líquidas, compatibles con la piel, aplicables de manera dérmica, que contienen Permethrin, compatibles con la piel, aplicables de manera dérmica, que contienen Permethrin, y agonistas o antagonistas de
5 los receptores nicotinérgicos de la acetilcolina de los insectos para la lucha contra insectos parasitantes en animales.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

93

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

(Rationalisierter Bericht gemäß Beschluß des Präsidenten des EPA veröffentlicht im ABI 11/2001)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Le A 35 172-WO Sto	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/ 03619	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 02/04/2002
	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 09/04/2001
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A01N51/00	
Anmelder BAYER AKTIENGESELLSCHAFT et al.	

1. Der internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 2 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften zum PCT)

Diese Anlagen umfassen insgesamt _____ Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben und die entsprechenden Seiten zu folgenden Punkten:

I ☒ Grundlage des Berichts

II ☐ Priorität

III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen

VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 01/10/2002	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 18/11/2002
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Bevollmächtigter Bediensteter FLETCHER A S Tel. (+49-89) 2399 2828

Formblatt PCT/IPEA/409 (Deckblatt) P20478 (Oct 2002)



I. Grundlage des Berichts

Grundlage dieses Berichtes sind die Anmeldungsunterlagen in der ursprünglich eingereichten Fassung.

V. Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit

In Anbetracht der im internationalen Recherchenbericht angeführten Unterlagen wird festgestellt, daß die Erfindung, wie sie in den Ansprüchen gekennzeichnet ist, die in Artikel 33(1) PCT aufgeführten Kriterien erfüllt, d.h. als neu, als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend und als gewerblich anwendbar anzusehen ist.

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

95

Applicant's or agent's file reference LeA35172-WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP02/03619	International filing date (day/month/year) 02 April 2002 (02.04.02)	Priority date (day/month/year) 09 April 2001 (09.04.01)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A01N 51/00		
Applicant BAYER AKTIENGESELLSCHAFT		

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 <u>2</u> 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 consist 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 October 2002 (01.10.02)	Date of completion of this report 18 November 2002 (18.11.2002)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (July 1998)

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP02/03619

I. Basis of the report

The basis of international preliminary examination report 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 the claims meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. it appears to be novel and to involve an inventive step.

TRADUCCIÓN

TRATADO DE COOPERACIÓN SOBRE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

PCT, Artículo 36 y Regla 70

Referencia del archivo del agente o solicitante: LeA35172-WO

Para acción ulterior: Ver notificación de transmisión del Informe de examen preliminar internacional (Forma PCT/IPEA/416)

Solicitud internacional PCT/EP02/03619. Fecha de radicación internacional: 2 de abril de 2002

Fecha de prioridad: 9 de abril de 2001

Clasificación internacional de patente o clasificación nacional e Informe preliminar internacional : A01N 51/00

Solicitante: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta autoridad examinadora preliminar internacional y se transmite al solicitante de acuerdo con el Artículo 36.
2. Este informe está formado por 2 hojas, incluyendo esta portada

1.

☐ Este informe está también acompañado por anexos, o sea hojas de la descripción, reivindicaciones y o dibujos que han sido reformados y que constituyen la base de este informe y o las hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta autoridad (Ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones administrativas bajo el PCT)

Estos anexos están formados por (espacio en blanco) hojas.

3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes puntos:

I ☒ Fundamento del informe

II ☐ Prioridad

III ☐ No establecimiento de informe con respecto a novedad, actividad inventiva, y aplicabilidad industrial

IV ☐ Carencia de unidad de la invención

V ☒ Declaración motivada, de acuerdo con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, actividad inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones de apoyo a dicha declaración

VI ☐ Ciertos documentos citados

VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional

VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda: 1 de octubre de 2002

Fecha de culminación de este informe: 18 de noviembre de 2002

Nombre y dirección postal de la Autoridad examinadora preliminar internacional:

(DATO EN BLANCO)

Funcionario autorizado: (DATO EN BLANCO)

Teléfono número (DATO EN BLANCO)

Solicitud internacional Número PCT/EP02/03619

I. Fundamento del informe:

El fundamento de este examen preliminar internacional es la solicitud tal como fue presentada originalmente.

V. Declaración motivada de acuerdo con la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial.

Con base en los documentos citados en el informe de investigación internacional, se considera que el invento tal como se define en las reivindicaciones cumple con los criterios mencionados en el Artículo 33 (1) PCT, o sea parece ser novedoso, implicar nivel inventivo y ser aplicable industrialmente.

COLO-00698-841-020-2

WPCL002G ID 4876

Bogotá, 26 de septiembre de 2003.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

101

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO (COPIA)
NIT : 80017 Radicacion : 83898927 00000000 Folios: 181
Fecha (AMD): 2003-11-07 17:39:28
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INICI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2028 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 78,173
FECHA : OCTUBRE 27 DE 2003

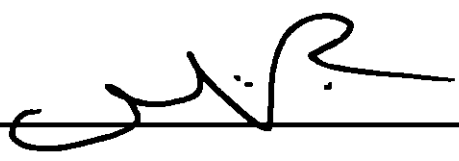
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	15534392	27/10/2003	38,496,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.
	TOTAL :	\$ 400,000.

SOM: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Pdo 00698-841-020-2

**Images Description and Claims (84 Kb)****(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)****(11) WO 02/087338****(13) A1****(21) PCT/EP02/03619****(22) 02 April 2002 (02.04.2002)****(25) German****(26) German****(30) 101 17 676.7****09 April 2001
(09.04.2001)****DE****(43) 07 November 2002 (07.11.2002)****(51) A 01N 51:00 A, A 01N 51:00 C, 01N 53:08 C, 01N 25:02 C)****(54) LIQUID FORMULATIONS FOR DERMAL APPLICATION IN TREATMENT OF PARASITIC INSECTS IN ANIMALS****(71) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).****(72) SIRINYAN, Kirkor [TR/DE]; Humperdinckstr. 12, 51467 Bergisch Gladbach****(75) (DE). DORN, Hubert [DE/DE]; Pahlkestr. 71, 42115 Wuppertal (DE).****GILGES, Martin [DE/DE]; Streitzeuggasse 4, 50667 Köln (DE). HANSEN, Olaf [DE/DE]; Tannenweg 43, 40764 Langenfeld (DE).****(74) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, 51368 Leverkusen (DE).****(81) 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, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW****(84) ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian 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, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)****For information on time limits for entry into the national phase please click here****Declaration under Rule 4.17**

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations 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, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ,**

103

TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian 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, LU, 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*

(57) The invention relates to novel, skin-compatible, fluid formulations for dermal application, containing permethrin and agonists or antagonists of the nicotinerbic acetylcholine receptors of insects for the treatment of parasitic insects on animals.



1 of 1

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:

ANDREA ROSSE

Fecha:



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
EMILIO FERRERO
Apoderado
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

Oficio N°
11188

ASUNTO:	Radicación N°	03-88927
	Solicitud internacional	PCT/EP02/03619
	Fecha inicio fase nacional	08/11/2003
	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. 28-k) Decisión 486).

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.

19 DIC. 2003

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