

SOLICITUD

PATENTE DE INVI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-020347-A-00000-0000

Fecha: 2013-03-01 11:56:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 67

09-20347-A

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO Formulaciones que contienen indoxacarb
y uno ó más pesticidas adicionales

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A01N 47/; A01N 25/02

71. SOLICITANTE E. I. Dupont De Nemours and Company

DOMICILIO Delaware UoA

74. APODERADO Alvaro Correa Ordóñez

22. BOGOTÁ, D. C.,

Duando

(FORMA P-10)

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____

DOMICILIO _____

74. APODERADO _____

22. BOGOTÁ, D. C., _____

(FORMA P-10)

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLI

PCT

ENTRADA EN FA
SOLICI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-020347-00000-0000

Fecha: 2009-02-27 16:46:22 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 108

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-020347-A-00000-0000

Fecha: 2013-03-01 11:56:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 67

1

X

Patente de Invención

X

Capítulo I.

2

SOLICITANTE

(71)

Nombre: E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

Dirección: 1007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898,
Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

NIT

C.E.

Otro

Cual

Número

3

REPRESENTANTE

O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 6341500

Fax: 3762211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

NIT

C.E.

Otro

Cual

Número 79.143.366 Usaquén TP 28281

4

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: GUERINO, Frank; FREEMAN, Keith, Alan; SARGENT, Roger, Mervyn O'NEIL; Peter, Andrew; SIMMONS, Robert, D.; WANG, Chen-Chao;

Dirección: 3 Brandy Place, Monroe Township, New Jersey 08831, Estados Unidos de América; 24 Reading Road, Stockton, New Jersey 08559, Estados Unidos de América; 29 Southdown Road, Camden, N5W2570 (AU), 55 The Lanes, Kirkham, N5W2570 (AU), 7 Weaver Drive, Martinsville, New Jersey 08836 Estados Unidos de América. 20 Highmont Drive, West Windsor, New Jersey 08550 Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

5 PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/019096

Publicación Internacional No. WO/2008/030385

Fecha 30.08.2007

Fecha 13.03.2008

6 Título (54)

FORMULACIONES PARA ADMINISTRACION TOPICA LOCAL QUE CONTIENEN INDOXACARB

7

Clasificación Internacional (51)

A01N 47/; A01N 25/02; A01P 7/00

8

Prioridad

(33) Pais de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI

X

NO

.US

01.09.2006

60/841,846

9

Comprobante de pago No.

09-5904

09-2270

09-2271

08-100.692

09-2070

Fecha

26-ENE-2009

13-ENE-2009

13-ENE-2009

DIC-26-2008

ENE-09-2009

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

10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARATERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDONEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

Formulario Solicitud Divisional

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

- ☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión
- ☒ Patente de Invención
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa

Micro ☐

Pequeña ☐

Mediana ☐

Otra ☐

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro

Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	1007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898,	Wilmington
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
alvaro.correa@bakermckenzie.com	3762211	6341500



Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Correa Ordoñez, Alvaro

79.143.366

20.281

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio		Ciudad
AV. 82 No. 10 62 Piso 6		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
alvaro.correa@bakermckenzie.com	3762211	6341500

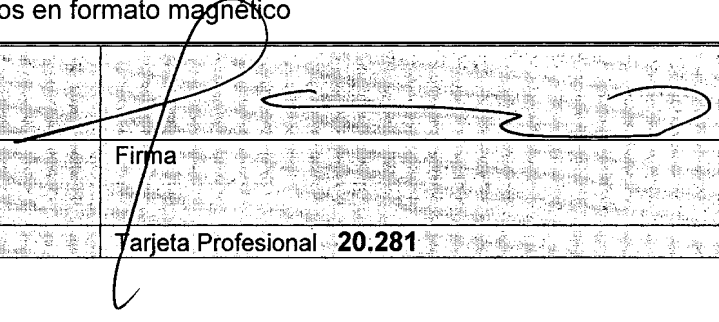
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

28
5

4. Datos del trámite		
CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente _____ _____ _____ De: _____ A: _____	Expediente 09.020.347 De: _____ A: _____	Expediente _____ _____ _____ De: _____ A: _____

5. Comprobante de Pago No. 12-118,025	Fecha: 14/11/2012
---------------------------------------	-------------------

6. Anexos
☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Alvaro Correa Ordoñez	
Nombre y apellidos	Firma
C.C. 79.143.366	Tarjeta Profesional 20.281

**Descripción y reivindicaciones de la
Solicitud Divisional**

TÍTULOFORMULACIONES PARA ADMINISTRACIÓN TÓPICA LOCAL QUE CONTIENENINDOXACARB

5

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

10

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional U.S. No. 60/841846, presentada en Septiembre 1, 2006, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

ANTECEDENTE DE LA INVENCION

15

20

Los animales son frecuentemente susceptibles a infestaciones por ectoparásitos (por ejemplo pulgas y piojos), e infecciones por endoparásitos (por ejemplo nemátodos intestinales y filariae). Los animales domésticos, tal como perros y gatos, se infestan frecuentemente con uno o más de los siguientes ectoparásitos: pulgas de perros y gatos (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides canis*, y similares), garrapatas (*Rhipicephalus* spp., *Ixodes* spp., *Dermacentor* spp., *Amblyoma* spp. y similares), y ácaros (*Demodex* spp., *Sarcoptes scabiei*, *Otodectes cynotis*. y similares).

25

Las pulgas son un problema particular debido a que no solo ellas afectan adversamente la salud del animal o humano, sino que también ellas originan un gran problema de tensión psicológica. Más aún, las pulgas también son vectores de agentes patógenos en

25
8

animales, tal como tenia de perro (*Dipylidium caninum*), que incluye humanos.

De manera similar, las garrapatas también son perjudiciales para la salud física y psicológica del animal o humano. Sin embargo, el problema más serio asociado con las garrapatas es que ellas son vectores de agentes patógenos, agentes que pueden originar enfermedades en humanos y animales. Las mayores enfermedades que se originan por las garrapatas incluyen borreliosis (borreliosis de Lyme por *Borrelia burgdorferi*), babesiosis (o piroplasmosis originada por *Babesia* sp.) y rickettsiosis (también conocida como fiebre manchada de las montañas rocosas). Las garrapatas también liberan toxinas que originan inflamación o parálisis en el anfitrión. Ocasionalmente, estas toxinas son fatales para el anfitrión. Más aún, los ácaros son particularmente difíciles de combatir ya que existen muy pocas sustancias activas que actúen sobre estos parásitos y ellos requieren tratamiento frecuente.

De la misma manera, los animales de campo también son susceptibles a infestaciones por parásitos. Por ejemplo, el ganado se afecta por un gran número de parásitos. Un parásito que es muy prevalente entre los animales de campo es la garrapata del género *Boophilus*, especialmente *B. microplus* (garrapata del ganado), *B. decoloratus* y *B. anulatus*. Las garrapatas, tal como *Boophilus microplus*, son particularmente difíciles de controlar debido a que ellos viven en el pasto en donde los animales de campo pastan. Otros parásitos importantes del ganado incluye las moscas que producen miiasis tal como *Dermatobia hominis* (conocida como

Berne en Brasil) y *Cochlyomia hominivorax* (gusano barrenador) cuyas larvas infestan el tejido del animal anfitrión. Adicionalmente, las especies *Lucilia sericata* (mosca azul), *Lucilia cuprina* (el daño originado por esta mosca se conoce

5 comúnmente como ataque de mosca azul en Australia, Nueva Zelanda y Sur África) son casos importantes de la miasis en ovejas. Los insectos cuyas etapas adultas constituyen el parásito incluyen: *Haematobia irritans* (mosca de los cuernos); piojos tal como *Linognathus vituli*, etc.; y ácaros tal como *Sarcoptes scabiei* y
10 *Psoroptes ovis*. La anterior lista no es exhaustiva y otros ectoparásitos son bien conocidos en la técnica por ser perjudiciales para los animales y humanos. Estos incluyen, por ejemplo larvas de dípteros migratorios tal como *Hypoderma* spp. y *Oestrus ovis*.

15 El control de ectoparásitos en animales domésticos se ha intentado utilizando collares para pulgas que contienen varios insecticidas. Los ectoparásitos, sin embargo permanecen presentes en la vecindad general del animal, tal como dentro de la casa del
20 propietario de una mascota. La erradicación de ectoparásitos dentro del medio ambiente animal es difícil a menos que el medio ambiente este cubierto permanentemente de una sustancia insecticida, en cuyo caso la toxicidad y la reinfestación son problemáticos. Así, subsiste la necesidad en la técnica de
25 agentes efectivos y persistentes para la erradicación de ectoparásitos sobre un animal doméstico con el fin de reducir la periodicidad y el costo de los agentes antiectoparásitos, en donde tales agentes deben ser adecuados para almacenar, aplicar y presentar mínimo riesgo de toxicidad a tales animales domésticos
30 y su ambiente.

La Patente U.S. No. 5,462,938 describe composiciones artropodidas novedosas y métodos que se relacionan con compuestos carboxanilidas oxadiazinilo que tienen eficacia contra plagas en el hogar, plagas foliares y agronómicas que habitan en el suelo y plagas no agronómicas. Un compuesto descrito allí, (S)-metil 7-cloro-2,5-dihidro-2-[[metoxicarbonil] [4 (trifluorometoxi) fenil]amino] carbonil] indeno [1,2-e] [1,3,4] oxadiazina-4a(3H)-carboxilato; nombre común: Indoxacarb, o DPX-KN128 se ha registrado por el EPA como un pesticida de "riesgo reducido", código químico 067710, CAS No. 173584-44-6, U.S. EPA PC 067710 (isómero S). *British Journal of Pharmacology* (2001) 132, 587-595;doi:10.1038/sj.bjp.0703853 titulado "Indoxacarb, an Oxadiazine Insecticide, Blocks Insect Neuronal Sodium Channels", describe un estudio que investiga el modo de acción del Indoxacarb como un inhibidor del canal de sodio neuronal en *Periplaneta Americana*. *Research Disclosure*, Mayo de 1997, Número 39786 titulado "Mixtures of Arthropodicides and Fungicides" describe el uso de Indoxacarb en combinación con otros artropodidas en tierra o formulaciones pesticidas aplicadas al aire para la protección de plantas contra plagas artrópodos. La Patente U.S. No. 6,395,765 B1 se relaciona con composiciones para el tratamiento y la protección de plagas parásitas en animales domésticos que utilizan aplicación tópica a una región localizada del cuerpo de animales domésticos.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición y método para el control de ectoparásitos en un

30
11

animal doméstico, que incluye la erradicación de ectoparásitos en un animal doméstico, reduciendo el número de ectoparásitos sobre un animal doméstico, y/o evitando la infestación ectoparásita sobre un animal doméstico. El método incluye aplicar tópicamente a una región o regiones localizadas que tienen una área de superficie acumulada de menos de o igual al 10% del área de superficie total del animal doméstico una cantidad ectoparasíticamente efectiva de una formulación tópica que comprende Indoxacarb y portador veterinariamente aceptable. La presente composición también puede incluir opcionalmente un pesticida adicional.

En un aspecto preferido, la presente invención proporciona una composición y método para el control de la infestación ectoparásita en un animal doméstico que comprende aplicar a una región o regiones localizadas que tienen un área de superficie de menos de o igual al 10% del área de superficie total del animal doméstico una cantidad ectoparasíticamente efectiva de una formulación tópica local que comprende Indoxacarb en un disolvente veterinariamente aceptable y opcionalmente comprende además un inhibidor de cristalización.

Se describen los disolventes preferidos, los inhibidores de cristalización, las formas de aplicación y dosificaciones en tal Formulación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

9/12

Los solicitantes incorporan específicamente el contenido completo de todas las referencias citadas en esta descripción. Adicionalmente, cuando una cantidad, concentración, u otro valor o parámetro se dan como un rango, rango preferido, o una lista de valores superiores preferibles y valores inferiores preferibles, esto se entiende que describe específicamente todos los rangos formados desde cualquier par de cualquier límite de rango superior o valor preferido y cualquier límite de rango inferior o valor preferido, independiente de si los rangos se describen separadamente. Cuando un rango de valores numéricos se menciona aquí, a menos que se establezca otra cosa, el rango está destinado a incluir sus criterios de valoración y todos los enteros y fracciones dentro del rango. El alcance de la invención no está destinado a ser limitado a los valores específicos mencionados cuando se define un rango.

El solicitante ha encontrado que es posible controlar efectivamente infestación ectoparásita de animales domésticos utilizando un tipo específico de la Formulaci3n Indoxacarb: una Formulaci3n t3pica aplicada a una regi3n o regiones localizadas que tienen un 3rea de superficie de menos de o igual 10% del 3rea de superficie total del animal dom3stico. Las Formulaciones y m3todos son especialmente ventajosos para los animales en situaciones donde es dif3cil o consume tiempo tratar todos los animales oralmente o por v3a de inyecci3n. As3, la presente invenci3n proporciona Formulaciones t3picas 3tiles en el control de ectopar3sitos que comprende Indoxacarb y un disolvente veterinariamente aceptable. Se ha encontrado por el Solicitante

que ciertas Formulaciones tópicas locales de Indoxacarb son sorprendentemente efectivas y persistentes.

DEFINICIONES

5

Se proporcionan las siguientes definiciones que se relacionan con la descripción del Solicitante.

10

El término "control de ectoparásitos sobre un animal doméstico" como se utiliza aquí incluye la erradicación de ectoparásitos de un animal doméstico, reduciendo el número de ectoparásitos sobre un animal doméstico, y/o evitándoles infestación de ectoparásitos sobre un animal doméstico.

15

Como se utiliza aquí, el término "animal doméstico" incluye cualquier animal que sea mantenido por humanos como un animal de compañía, mascota, animal de trabajo o como ganado para alimento, como pieles, cuero, lana u otro producto animal; o un animal que se encuentra en asociación con los humanos de tal manera que es deseable el control de ectoparásitos sobre tales animales. Los animales domésticos comunes en los que la presente invención será particularmente útil incluyen una vaca, caballo, asno, cerdo, camello, aves, perros, gatos, venados, ovejas, o cabras.

20

25

Como se utiliza aquí, el término "ectoparásitos" incluye parásitos, en cualquier etapa de la vida que incluye huevos, larvas, o adultos que viven sobre el cuerpo exterior de un animal. Los ectoparásitos comunes que son problemáticos sobre los

14

animales domésticos incluyen, por ejemplo, pulgas, piojos, garrapatas y ácaros.

Los ectoparásitos Artrópodos de los mamíferos y aves son frecuentemente de interés particular. Atropados de ejemplo incluyen aquellos resumidos en la Tabla A, como sigue.

TABLA A

RESUMEN DE TAXONOMIA PARA PLAGAS ARTRÓPODAS IMPORTANTES

<u>Subfamilia</u>	<u>Clase</u>	<u>Orden</u>	<u>Ejemplos</u>
<i>Trilobita</i>			
<i>Chelicerata</i>			
<i>chelicera y</i>			
<i>pedipalps</i>			
	<i>Merostomata</i>		
	<i>Arachnida</i>		
		<i>Araneae</i>	arañas
		<i>Scorpio</i>	escorpiones
		<i>nida</i>	
		<i>Acarí</i>	Ácaros y garrapatas
<i>Uniramia</i>			
	<i>Chilopoda</i>		ciempiés
	<i>Diplopoda</i>		milpiés
	<i>Pauropoda</i>		miriápodos de cuerpo blando
	<i>Insecta</i>		

5

Hymenop abejas,
tera avispas
Lepidop polillas,
tera mariposas,
Hoptera saltamontes
Diptera Pulgas
 verdaderas
Hemipte Chinchas
ra verdaderos
Coleopt escarabajos
era

10

Así, las plagas de insecto incluyen, por ejemplo, insectos picadores, tal como moscas y mosquitos, ácaros, garrapatas, piojos, pulgas, chinches verdaderos, gusanos parásitos y similares.

15

Los insectos picadores incluyen, por ejemplo, larvas migratorias *diperous* como *Hypoderma* sp. En Ganado, *Gastrophilus* en caballos, y *Cuterebra* sp. En roedores, así como también moscas pecadoras y mosquitos de todos los tipos. Por ejemplo, moscas adultas hematófagas que incluye, por ejemplo la mosca de los cuernos o *Haematobia irritans*, la mosca de caballo o *Tabanus* spp., la mosca estable o *Stomoxys calcitrans*, la mosca negra o *Simulium* spp., la mosca del venado o *Chrysops* spp., garrapata de la oveja o *Melophagus ovinus*, la mosca tsetse o *lossina* spp.

20

25

Gusanos de moscas parasitas incluyen, por ejemplo, mosca de la nariz (*Oestrus ovis* y *Cuterebra* spp.), el moscardón de la carne o *Phaenicia* spp., el gusano barrenador o *Cochliomyia hominivorax*, la larva del ganado o *Hypoderma* spp., y el gusano vellón. Los

mosquitos incluye, por ejemplo, *Culex* spp., *Anopheles* spp., y *Aedes* spp.

Los ácaros incluyen *Mesostigmata* spp, por ejemplo, mesostigmatidos tales como ácaros del pollo, *Dermanyssus gallinae*; ácaros sarcoptidos o sarna tal como *Sarcoptidae* spp., por ejemplo, *Sarcoptes scabiei*; ácaros de la sarna tal como *Psoroptidae* spp., que incluye *Chorioptes bovis* y *Psoroptes ovis*; niguas, por ejemplo, *Trombiculidae* spp., por ejemplo la nigua Norte Americana, *Trombicula alfreddugesi*.

Garrapatas incluyen, por ejemplo, garrapatas de cuerpo blando que incluyen *Argasidae* spp, por ejemplo *Argas* spp. y *Ornithodoros* spp; garrapatas de cuerpo duro que incluyen *Ixodidae* spp, por ejemplo *Rhipicephalus sanguineus*, y *Boophilus* spp.

Los piojos incluyen, por ejemplo, piojos chupadores, por ejemplo, *Menopon* spp. y *Bovicola* spp; piojos picadores, por ejemplo, *Haematopinus* spp, *Linognathus* spp. y *Solenopotes* spp.

Pulgas incluyen, por ejemplo, *Ctenocephalides* spp, tal como la pulga del perro (*Ctenocephalides canis*) y pulga del gato (*Ctenocephalides felis*); *Xenopsylla* spp, tal como pulga de rata oriental (*Xenopsylla cheopis*); y *Pulex* spp, tal como la pulga humana (*Pulex irritans*).

Chinches verdaderos incluyen, por ejemplo, *Cimicidae* o por ejemplo, el chinche de lecho común (*Cimex lectularius*); *Triatominae* spp, que incluye chinches *triatomid* también conocidos

49
17

como chinche besador; por ejemplo *Rhodnius prolixus* y *Triatoma* spp.

Generalmente, las moscas, pulgas, piojos, mosquitos, ácaros, garrapatas y helmintos originan tremendas pérdidas al sector de la ganadería y a los animales de compañía. Los parásitos artrópodos también son un fastidio para los humanos y pueden ser vectores de organismos que originan enfermedades en humanos y animales.

10

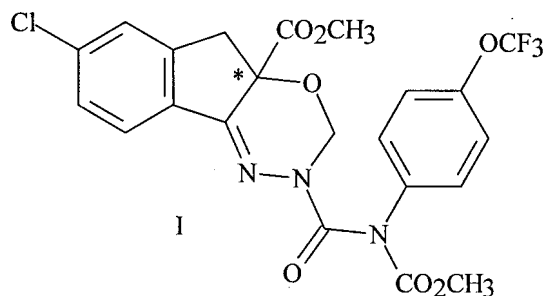
Se conoce en la técnica numerosas otras plagas de artrópodos y ectoparásitos, y también se contemplan que sean tratados por los compuestos de la invención. Estos se enumeran en mayor detalle en MEDICAL AND VETERINARY ENTOMOLOGY, by D.S. Kettle, Publ.

15 John Wiley & Sons, New York and Toronto; CONTROL OF ARTHROPOD PESTS OF LIVESTOCK: A REVIEW OF TECHNOLOGY, by R.O. Drummand, J.E. George, and S.E. Kunz, Publ. CRC Press, Boca Raton, Florida, los contenidos de los cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

20 Como se utiliza aquí una "cantidad ectoparasíticamente efectiva" es una cantidad efectiva para erradicar ectoparásitos sobre un animal doméstico, reducir el número de ectoparásitos sobre un animal doméstico y/o evitar la infestación ectoparásita sobre tales animales.

25

Como se utiliza aquí el término "Indoxacarb" o DPX-KN128 o la designación KN128 se refiere al isómero S de la fórmula I

43
138

5

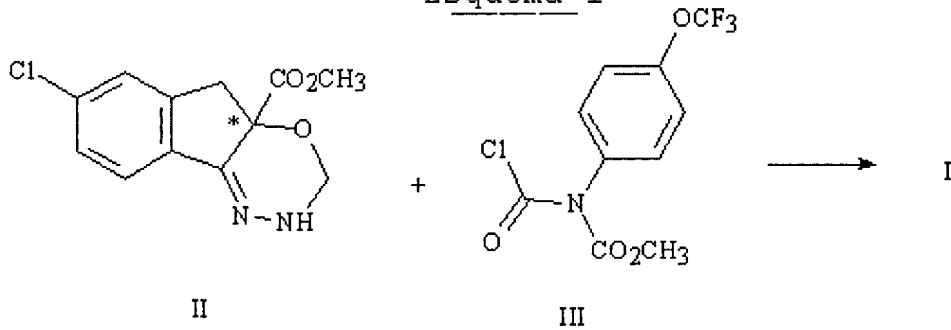
En donde* representa un centro óptimamente activo.

El nombre químico sistemático para el Indoxacarb es (S)-
 10 metil 7-cloro-2,5-dihidro-2-[[(metoxicarbonil) [4-
 (trifluorometoxi) fenil] amino] carbonil] indeno[1,2e] [1,3,4] oxadiazina-4a(3H)-carboxilato. El isómero R de la fórmula I o (R)-metil,
 7-cloro-2,5-dihidro-2-[[(metoxicarbonil) [4-
 (trifluorometoxi) fenil] amino] carbonil] indeno[1,2e] [1,3,4] oxadiazina-4a(3H)-carboxilato no exhibe actividad insecticida. La
 15 WO/9963825 describe el uso de varias mezclas del isómero S activo y el isómero R inactivo así como también el isómero S sustancialmente puro. El isómero S se ha designado como DPX-KN128 y el isómero R como DPX-KN127 por DuPont y esa nomenclatura se
 20 utilizara para facilidad de conveniencia en esta especificación. El Indoxacarb, o DPX-KN128 se ha registrado como CAS No. 173584-44-6,

Los compuestos de la Fórmula I se pueden preparar mediante
 25 uno o más de los métodos descritos en WO 92/11249, WO 95/29171 y WO 98/05656 como se muestra en el esquema 1.

46
19

Esquema 1



Como se utiliza aquí, una "formulación tópica local" es una formulación de fluido aplicada externamente menos de o igual al 10% del área de superficie total de un animal. La "formulación tópica local" se puede referir aquí como la "la formulación de la presente invención". La formulación tópica local será un fluido (que incluye suspensiones acuosas) tal como formulaciones para unción dorsal y formulaciones "spot-on" (pipeta), formulaciones de aplicación en aerosol, emulsiones, aceites, cremas, y ungüentos. Como se utiliza aquí, una "Formulación para administración tópica local" es una formulación de fluido que incluye una cantidad de Indoxacarb y un portador veterinariamente aceptable que es efectivo en erradicar ectoparásitos sobre un animal doméstico, reduciendo el número de ectoparásitos sobre un animal doméstico, y/o evitando la infestación de ectoparásito sobre un animal doméstico cuando se aplica menos de o igual al 10% del área de superficie total de una animal doméstico. La "Formulación tópica local" se puede denominar aquí como "la formulación de la presente invención". En algunas modalidades preferidas, la formulación tópica local puede incluir un inhibidor de cristalización. Una "Formulación de fluido" incluye, por ejemplo, formulaciones líquidas tal como formulaciones para unción dorsal, formulaciones "spot-on" (pipeta) y formulaciones para aplicación por aerosol que pueden estar en la forma de

soluciones, emulsiones (aceite en agua o agua en aceite), suspoemulsiones, microemulsiones, suspensiones (acuosas o no acuosas), aceites, cremas y ungüentos. Una "Formulación de fluido" también puede incluir polvos, gránulos dispersable en 5 agua, aerosoles y polvos hidratables. La "Formulación de fluido" puede estar lista para uso o requerir preparación tal como dilución con agua antes de uso.

Como se utilice aquí el término "Eficacia persistente", 10 significa que una formulación de la presente invención mantiene la capacidad de controlar ectoparásitos (es decir, erradicar ectoparásitos sobre un animal doméstico, reducir el número de ectoparásitos sobre un animal doméstico, y/o evitar la infestación de ectoparásitos sobre un animal doméstico) durante 15 un periodo de tiempo específico o condiciones; por ejemplo, a través de un número dado de lavadas acuosas, o sobre un número dado de días, semanas o meses. En algunas modalidades, la eficacia es suficientemente persistente de tal manera que no más del un 20%, 10%, o 5% de reducción en la eficacia se ve después 20 de un único tratamiento. En este contexto el término "eficacia" se refiere a la capacidad de una formulación para controlar la infestación de ectoparásitos.

Como se utiliza aquí, los términos "spot-on" y "unción 25 dorsal" se refieren a formulaciones aplicadas a una región o regiones localizada sobre un animal que tiene un área de superficie acumulada de menos de o igual al 10% del total del área de superficie del animal, y también con el método de aplicar una composición a un área de superficie localizada de un animal

98/21

en donde dicha área localizada o áreas comprenden acumuladamente menos de o igual al 10% del área de superficie total del animal.

Como se utiliza aquí, el término "veterinariamente
5 aceptable" se refiere a ingredientes, composiciones o métodos de
tratamiento que no originan reacciones adversas significativas en
o sobre un animal doméstico, y adicionalmente no poseen un
peligro de toxicidad humana u otras reacciones adversas en el
medio ambiente circundante de tales animales en situaciones en
10 donde los humanos se pueden exponer a tal medio ambiente.

El término "portador veterinariamente aceptable", como se
utiliza aquí, se refiere a todos los ingredientes dentro de una
composición de la invención excepto Indoxacarb, o en el caso de
15 una composición que contiene Indoxacarb más uno o más
ingredientes pesticidamente activos adicionales, los ingredientes
en tal composición excepto el Indoxacarb y los otros ingredientes
pesticidamente activos. Ejemplos de ingredientes o compuestos que
pueden estar comprendidos dentro del portador veterinariamente
20 aceptable incluye disolventes, inhibidores de cristalización,
antioxidantes, adyuvantes, codisolventes, colorantes,
tensoactivos, aceites, estabilizantes de luz, aditivos de
pegajosidad, agentes de suspensión, propulsores, agentes
formadores de volumen y enmascaradores o mejoradores de
25 fragancia.

Como se utiliza aquí, las palabras "comprende" o "que
comprende" están destinados como frases de transición abiertas

que significan la inclusión de elementos mocionados, pero que no excluyen necesariamente otros elementos no mocionados.

Como se utiliza aquí, las frases "consiste esencialmente de" y "que consiste esencialmente de" están destinados a significar la exclusión de componentes adicionales y/o agentes que tienen un efecto material sobre las propiedades básicas de las formulaciones de la invención. En particular, un componente adicional y/o agente que inhibe la cristalización de Indoxacarb y/o un agente pesticida en una formulación tendría un efecto material sobre la formulación. Por lo tanto, tal un inhibidor de cristalización no se incluiría cuando los términos "consiste esencialmente de" y "que consiste esencialmente de" se emplean a menos que el inhibidor de cristalización se incluya explícitamente en esa formulación.

Las frases "que consiste de" o "concite de" están destinadas como una transición que significa la exclusión de todos los elementos mencionados con la excepción de solo trazas de impurezas menores,

MÉTODOS Y FORMULACIONES QUE TIENEN COMO OBJETIVO ECTOPARÁSITOS SOBRE ANIMALES DOMÉSTICOS

En un aspecto, la presente invención proporciona un método para controlar infestación de ectoparásitos sobre un animal doméstico (por ejemplo eliminación y/o prevención de infestaciones de ectoparásitos tal como pulgas adultas o garrapatas). El método incluye aplicar tópicamente a una región

48
23

localizada de la piel sobre el animal, que tiene una área de superficie de menos de o igual al 10% del área de superficie total del animal doméstico, una cantidad ectoparasíticamente efectiva de una formulación tópica local que comprende Indoxacarb
5 y un portador veterinariamente aceptable.

Las formulaciones de la presente invención incluyen las llamadas formulaciones "de unción dorsal" y "spot-on" (pipeta). Adicionalmente a la aplicación de las comulaciones de la
10 invención sobre la superficie de regiones saludables o normales de la piel de animales domésticos, tales regiones localizadas también pueden incluir, o pueden estar completamente comprendidas de, una herida de la capa dérmica, tal como un corte o ulcera. Así, en algunas modalidades, la presente invención también es
15 útil en el tratamiento de la infección ectoparásita de una herida.

En algunas modalidades, la formulación se aplica a una única región localizada que es igual a o menor de un 10%, 5% o 2%
20 del área de superficie total del animal, o se aplica a una combinación de dos o más regiones localizadas o áreas de la piel de un animal doméstico que comprende juntas menos del 10%, 5% o 2% del área total de superficie del animal. Sin estar limitado por ningún mecanismo de acción particular, se considera que el
25 ingrediente activo, Indoxacarb se difunde después de la aplicación tópica localizada más allá de la región localizada para proporcionar control ectoparásito sobre la porción completa o una porción significativa del cuerpo del animal doméstico. En modalidades preferidas, las formulaciones de la presente

invención se aplican sobre un único punto o región de la piel utilizando aplicaciones "de unción dorsal" o "spot-on" (pipeta) a la piel del animal. En algunas modalidades especialmente útiles para perros y gatos, esta aplicación se localiza sobre un área de superficie igual a o menor de 10 cm², especialmente entre 5 y 10 cm². En algunas modalidades particularmente preferidas, la formulación se aplica a uno o más puntos a lo largo de la línea de la espalda del animal. Por ejemplo, para volúmenes bajos en dosis un único punto entre los hombros será adecuado; sin embargo para volúmenes de alta dosis se recomiendan múltiples ubicaciones a lo largo de la espalda.

En algunas modalidades preferidas, las formulaciones son particularmente ventajosas debido a su eficacia, persistencia, y la apariencia agradable de la piel del animal después de la aplicación y secado, porque tales formulaciones preferidas se han diseñado para minimizar o eliminar la cristalización sobre el pelo y mantiene la apariencia cosmética del pelo sin pegarlo o sin tener una apariencia pegajosa, aún cuando estén presentes altas concentraciones del material activo. Así, en otro aspecto, la presente invención proporciona una formulación tópica local para la erradicación, reducción y/o prevención de infestación por ectoparásitos en un animal doméstico que comprende una cantidad efectiva Indoxacarb y un portador veterinariamente aceptable que comprende un inhibidor de cristalización. Un inhibidor de cristalización como se utiliza aquí es una sustancia que minimiza la formación de cristales de Indoxacarb visibles o precipitados de Indoxacarb y/o cualquier otro agente pesticida de la formulación después de aplicación al animal. Los compuestos

candidatos para uso como inhibidores de cristalización se pueden probar utilizando ensayos comúnmente conocidos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de cristalización candidatos se pueden agregar al Indoxacarb y un disolvente veterinariamente aceptable sobre un porta vidrios a 20°C durante 24 horas, después de lo cual se observa la composición a simple vista para determinar si se forman cristales. Alternativamente, una formulación tópica local que incluye un compuesto candidato se pueden aplicar a un animal doméstico a temperatura ambiente, después de lo cual el animal se observa a simple vista para determinar si se forman cristales.

Ejemplos de otros inhibidores de cristalización incluyen: triacetina, povidona, alcoholes polivinílicos, copolímeros de vinyl acetato y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, esteres polietoxilados de sorbitan; lecitina, derivados acrílicos tales como metacrilatos y otros, tensoactivos aniónicos tales como estearatos de metales álcali, especialmente de sodio, de potasio o de amonio; estearato de calcio; estearato de trietanolamina, abietato de sodio; alquilsulfatos, especialmente laurilsulfato de sodio y cetilsulfato de sodio; dodecilbenzenosulfonato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio; ácidos grasos, especialmente aquellos derivados de aceite de copra, tensoactivos catiónicos tales como sales de amonio cuaternarias solubles en agua de la fórmula $N^+ R'R''R'''$, Y^- en el que los radicales R son opcionalmente radicales de hidrocarburo hidroxilados, y Y^- es un anión de un ácido fuerte, tal como aniones haluro, sulfato y sulfonato; bromuro de cetiltrimetilamonio está entre los tensoactivos catiónicos utilizables, las sales amina de la

9/26

fórmula $N^+ R'R''R'''$ en el que los radicales R son radicales de hidrocarburo opcionalmente hidroxilados; clorhidrato de octadecilamina está entre los tensoactivos catiónicos utilizables, tensoactivos no iónicos tales como esteres de sorbitan opcionalmente polietoxilados, en particular Polisorbato 80, éteres de alquilo polietoxilados; estearato de polietilenglicol, derivados de aceite de ricino polietoxilado, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polietoxilados, ácidos grasos polietoxilados, copolímeros de etileno y óxido de propileno, tensoactivos anfotéricos tal como compuestos de lauril betaína sustituidos, o preferiblemente una mezcla de por lo menos dos de estos.

El inhibidor de cristalización puede estar presente en cualquier proporción apropiada y concentración con el fin de ser efectivo al inhibir la cristalización de la dosificación particular de Indoxacarb dentro de la formulación seleccionada. También se puede utilizar una combinación de inhibidores de cristalización. En algunas modalidades, la proporción de inhibidores de cristalización está presente de 1 a 60% (W/V), de 5 a 50% (W/V), o de 10 a 40% (W/V). Así, en las modalidades más preferidas, una vez depositado, la formulación se difunde sobre el cuerpo del animal y luego se seca sin cristalizar o modificar la apariencia (en particular la ausencia de cualquier depósito blancuzco o de apariencia de polvo) o la sensación de piel del animal. Las formulaciones preferidas son suficientemente persistentes en términos de eficacia con el fin de reducir la periodicidad y el costo asociado con la administración de la formulación al animal doméstico. En algunos casos, la formulación

SA
27

se aplica no más de dos veces por semana, no más de una vez por semana, no más de una vez por mes, o no más de una vez cada tres meses. Así, ciertas formulaciones de la presente invención permanecen eficazmente persistentes durante por lo menos 48
5 horas, 1 semana, 1 mes; 2 meses o en algunos casos hasta 3 meses. Las formulaciones también pueden ser suficientemente persistentes para permanecer después del lavado del animal doméstico con una solución acuosa (por ejemplo jabón y agua). Así, la formulación puede mantener la eficacia persistente después de por lo menos
10 uno o aún cinco lavados de solución acuosa).

Una variedad de ectoparásitos pueden ser objetivos utilizando las formulaciones de la presente invención. En algunas modalidades, el ectoparásito es una pulga, mosca, o piojo, que
15 incluye huevos de pulga, larvas de pulga, huevos de mosca o larvas de mosca. Cuando las formulaciones de la presente invención se diseñan para que el objetivo se huevos de pulga, larvas de pulga, huevos de mosca o larvas de mosca, el ciclo de vida de la pulga y/o la mosca se rompe reduciendo por lo tanto la
20 presión de la población medio ambiental. Para los propósitos de la presente invención el termino pulga se entiende que se refiere a todas las especies usuales o accidentales de pulgas parasitas del orden Sifonaptera, y en particular el género *Ctenocephalides*, en particular la pulga del gato (*C. felis*) y la pulga del perro
25 (*C. canis*), la pulga de la rata (*Xenopsylla cheopis*) y la pulga humana (*Pulex irritans*).

Cualquier animal doméstico se puede tratar con las formulaciones de la presente invención en situaciones en donde es

deseable controlar estos parásitos sobre tal animal, en los ambientes de tal animal. En ciertas modalidades preferidas, el animal doméstico es un animal tal como una vaca, caballo, asno, cerdo, ave, camello, perro, gato, venado, oveja, o cabra.

5

Las formulaciones locales tópicas se pueden preparar al mezclar simplemente los constituyentes como se definió anteriormente o en casos en donde el portador es una emulsión, suspensión o suspoemulsión, se requerirá la mezcla agresiva u

10 homogenización y en los casos en donde el Indoxacarb (DPX-KN128) está presente en forma sólida (suspensiones, susopemulsiones, polvos, y gránulos) se requerirá el molido para reducir el tamaño de partícula del Indoxacarb (DPX-KN128). Los métodos de preparación de la formulación de la invención serán obvios para

15 aquellos expertos en la técnica debido a la naturaleza químicamente definida del Indoxacarb y los ingredientes preferidos en las formulaciones reivindicadas. Por ejemplo, el material activo se puede mezclar en el disolvente veterinariamente aceptable y otros componentes del portador

20 veterinariamente aceptables se agregan luego, o el portador veterinariamente aceptable se puede constituir para comprender todos los ingredientes de la formulación excepto Indoxacarb, y luego el Indoxacarb (y opcionalmente otros ingredientes pesticidamente activos) se agregan luego a la composición

25 portadora veterinariamente aceptable.

En algunas modalidades, un componente adicional dentro de un portador será un antioxidante. Los antioxidantes útiles incluyen por ejemplo, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno,

cf
29

ácido ascórbico, sulfitos, metabisulfitos, o tiosulfatos (por ejemplo tiosulfato de sodio, metabisulfito de sodio, metabisulfito de potasio, etc.), propil galato y/o tocoferol, o una mezcla de no más de dos de estos agentes.

5

Uno o más agentes pesticidas adicionales se pueden incluir dentro de las formulaciones de la invención. los pesticidas útiles incluyen reguladores de crecimiento de insectos, pesticidas organofosfato, pesticidas carbamato, pesticidas organocloro, pesticidas piretrina, pesticidas piretroide, pesticidas nicotina, pesticidas neonicotinoide, pesticidas que contiene cobre, agentes anthelminticos, pesticidas bencimidazol, pesticidas salicilanilida, pesticidas fenol sustituido, pesticidas pirimidina, y pesticidas imidazotiazol.

15 Particularmente preferidos son los insecticidas formamidina tal como amitraz, insecticidas semicarbazona tal como metaflumazona y fenilpirazoles tal como fipronil. El Fipronil se ha descrito en la Patente U.S.; Nos. 5,232,940, 6,096,329, 6,395,765 y 6,716,442, los contenidos de los cuales se incorporan aquí como

20 referencia. En una de tales modalidades la formulación incluye una cantidad efectiva de fipronil e Indoxacarb.

En algunas modalidades, el pesticida imidazotiazol es levamisol. El pesticida pirimidina puede ser pirantel. El

25 pesticida fenol sustituido puede ser nitroxinil. El pesticida salicilanilida puede ser closantel y oxiclozanida. El pesticida bencimidazol puede ser albendazol o triclabendazol El agente anthelmintico puede ser una lactona macrociclica tal como una avermectina (por ejemplo, ivermectina) o milbemicina (por

ejemplo, moxidectina). El pesticide organofosfato puede ser dicrotofos, terbufos, dimetoato, diazinon, disulfoton, triclorfon, azinfos-metilo, clorpirifos, malatión, oxidemeton-metil, metamidofos, acefato, etil paratión, metil paratión, 5 mevinfos, forato, carbofention, fosalona, nafthalofos o piraclofos. El pesticida carbomato puede ser carbaril, carbofuran, aldicarb, o carbofurano. El pesticida piretroide puede ser aletrin, resmetrin, permetrin, deltametrin o tralometrin. El pesticida que contiene cobre puede ser hidroxido 10 de cobre (II), o sulfato de oxiclورو de cobre (es decir $(Cu_2Cl(OH)_3)$ mezclado con $(Cu_4(OH)_6(SO_4))$). El pesticida neonicotinoide puede ser imidacloprid, nitenpiram o dinotefuran.

Adicionalmente, en algunas modalidades, el agente pesticida es un 15 pesticida piretrin, toxina *Bacillus thuringensis*, clorobencilato, ciflutrina, cipermetrina, dicofol, endosulfan, esfenvalerato, fenvalerato, lambda-cihalotrina, metoxicloro, azufre, ciclodieno, riania, KT-199 (un antibiótico antihelmíntico), o praziquantel.

20 El regulador de crecimiento de insecto puede ser un inhibidor de la síntesis de quitina o un imitador de la hormona de crecimientos juveniles. En ciertas modalidades, el regulador de crecimiento de insectos es azadiractina, diofenolan, fenoxicarb, hidropreno, kinopreno, metopreno, piriproxifeno, 25 tetrahidroazadiractina, clorfluazurón, ciromazina, diflubenzurón, fluazurón, fluciclozurón, flufenoxurón, hexaflumurón, lufenurón, novalurón, tebufenozida, teflubenzurón, y triflumurón.

Estos agentes pesticidas adicionales pueden estar presentes

en cantidades para optimizar la eficacia y persistencia de la formulación. Particularmente, estos agentes pesticidas adicionales pueden estar presentes de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 80%. En una modalidad preferida, el agente

5 pesticida adicional en la formulación es permetrina, presente en una cantidad de aproximadamente 30% a aproximadamente 75%. En otra modalidad preferida, el agente pesticida adicional es fipronil, presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 25%.

10

En otra modalidad preferida, el agente pesticida adicional es ivermectina, presente en una cantidad de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 10%. En otra modalidad preferida, el agente pesticida adicional es abamectina, presente en una cantidad de

15 aproximadamente 0.05% a aproximadamente 10%. En otra modalidad preferida, el agente pesticida adicional es moxidectina, presente en una cantidad de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 10%. En otra modalidad preferida, el agente pesticida adicional es doramectina, presente en una cantidad de aproximadamente 0.05% a

20 aproximadamente 10%. En otra modalidad preferida, el agente pesticida adicional es eprinomectina, presente en una cantidad de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 10%. En otra modalidad preferida, el agente pesticida adicional es selamectina, presente en una cantidad de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 10%.

25 En otra modalidad preferida, el agente pesticida adicional es metopreno, presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%. En otra modalidad preferida, el agente pesticida adicional es S-metopreno, presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%.

SA
32

Aunque la selección de un disolvente apropiado para el Indoxacarb será un aspecto importante en la preparación de una formulación efectiva, persistente y cosméticamente deseable, son
5 útiles una variedad de disolventes veterinariamente aceptables en la presente invención. Un "disolvente veterinariamente aceptable", como se utiliza aquí, es un disolvente que no es tóxico cuando se aplica tópicamente a un animal doméstico y es capaz de solvatar suficientemente indoxacarb para formar una
10 solución. Por ejemplo, disolventes veterinariamente aceptables de la presente invención no originará erupciones o inflamación de la capa dérmica sobre un animal doméstico. El disolvente veterinariamente aceptable no se enciende fácilmente, o si se enciende, no se quema rápidamente. El disolvente veterinariamente
15 aceptable puede también parecer no grasiento después de aplicar a dicho animal doméstico.

En algunas modalidades el disolvente veterinariamente aceptable tiene una constante dieléctrica de entre 0 y 40, entre
20 0 y 20, o entre 0 y 10.

Ejemplos de disolventes veterinariamente aceptables que son útiles en la presente invención, incluyen monobutil éter dietilenglicol, triacetato de glicerina, monometil éter de
25 dietilenglicol, monoetiléter dietilenglicol, benzoato de bencilo, monobutiléter de etilenglicol, lactato de etilo, monometil éter dipropilenglicol, monobutil éter acetato etilenglicol, alcohol isopropílico, alcohol bencílico, acetoacetato de etilo, 2-pirrolidinona, isosorbida dimetilo, alcohol diacetona, alcohol

tetrahidrofurfurilo, monometil éter propilenglicol, etanol, carbonato propileno, dietil eftalato, acetato de heptilo triacetato glicerina, metil caprilato/caprato, N,N-dimetil caprilamida, pentil acetato, hexil acetato, ciclohexil acetato, 5 diacetato etilenglicol, acetato metoxipropilo, alcohol furfurilo, dibutil eftalato, N-metil pirrolidinona, glicerol formal, 2,6-dimetil-4-heptanona, metil etil cetona, metil isobutil cetona y ciclohexanona.

10 En algunas modalidades preferidas, el disolvente veterinariamente aceptable para Indoxacarb es un glicoléter o acetato alquilo, tal como acetoacetato de etilo. En ciertas modalidades especialmente preferidas el disolvente veterinariamente aceptable es acetoacetato de etilo o monometil 15 éter dipropilenglicol.

Algunas de las formulaciones de la presente invención pueden también incluir agentes adicionales tal como adyuvantes, co- disolventes, colorantes, tensoactivos, aceites para dispersión, 20 antioxidantes, estabilizantes de luz, agentes de suspensión, propulsores, agentes formadores de masa y/o agentes de pegajosidad. Los colorantes todos son colorantes que están licenciados para uso en animales y que se pueden disolver o suspender. La selección y el uso de tales agentes adicionales 25 para lograr ciertas características deseables en las formulaciones tópicas se conocen bien en la técnica.

Ejemplos de estabilizantes de luz son sustancias de la clase de benzofenonas, o ácido novantisólico.

Ejemplos de agentes de pegajosidad son derivados de celulosa, derivados de almidón, poliacrilatos, povidona, y polímeros naturales tal como alginatos y gelatina.

5

Los adyuvantes pueden incluir aceites para dispersión tal como miristato isopropilo, dipropilenoglicol pelargonato, aceites de silicona, ésteres de ácidos grasos, triglicéridos y alcoholes grasos. Por ejemplo, formulaciones para unción dorsal y "spot-on"

10

(pipetas) pueden comprender ventajosamente portadores que ayudan a la distribución rápida sobre la superficie de la piel y el pelo del animal anfitrión y se denominan generalmente aceites para dispersión. Muchos aceites para dispersión/combinación de disolventes son adecuados, por ejemplo, soluciones aceitosas;

15

soluciones alcohólicas e isopropanólicas, por ejemplo, soluciones de 2-octil dodecanol o alcohol oleilo; soluciones en ésteres de ácidos monocarboxílicos, tal como miristato isopropilo, palmitato de isopropilo, éster oxálico de ácido láurico, éster oleilo de ácido oleico, éster decilo de ácido oleico, hexil laurato, oleato

20

de oleilo, decil oleato, ésteres de ácido caproico de alcoholes grasos saturados de longitud de cadena C_{12} - C_{18} ; soluciones de ésteres de ácidos dicarboxílicos, tal como eftalato de dibutilo, isoeftalato de diisopropilo, diisopropil éster de ácido adípico, di-n-butil adipato o soluciones de ésteres de alifáticos, por

25

ejemplo, glicoles. Puede ser ventajoso para un dispersante conocido de la industria cosmética o farmacéutica también estar presente. Ejemplos son pirrolidin-2-ona, N-alkilpirrolidin-2-ona, acetona, polietilenglicol y sus éteres y ésteres, propilenglicol o triglicéridos sintéticos.

Las formulaciones de la presente invención pueden incluir adicionalmente manolaurato de sorbitán, monometil éter dipropilenglicol, trietanolamina, alcohol bencílico, alcohol
5 isopropílico, y/o acetoacetato de etilo.

Tensoactivos aniónicos útiles incluyen estearatos alcalinos, en particular estearato de sodio, potasio o amonio; estearato de calcio; estearato de trietanolamina; abietato de sodio; alquil
10 sulfatos, en particular lauril sulfato de sodio y cetil sulfato de sodio; dodecylbencenosulfonato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio; ácidos grasos, en particular aquellos derivados de aceite de coco.

15 Los tensoactivos catiónicos útiles incluyen sales de amonio cuaternario solubles en agua de la fórmula $N^+ R'R''R'''Y^-$ en la que los radicales R son hidrocarburos hidroxilados opcionalmente y Y^- es un anión de un ácido fuerte tal como los aniones haluro, sulfato y sulfonato; bromuro etiltrimetilamonio está entre los
20 tensoactivos catiónicos que se pueden utilizar.

Tensoactivos catiónicos útiles incluyen sales amina de la Fórmula $N^+ R'R''R'''$ en los que los radicales R son H u
opcionalmente radicales de hidrocarburo hidroxilados; clorhidrato
25 octadecilamina está entre los tensoactivos catiónicos que se pueden utilizar.

Los tensoactivos no iónicos útiles incluyen ésteres de sorbitan polioxiетенados, en particular polisorbato 80, alquil

éteres; estearato polietilenglicol, derivados de polioxietilenados de aceite de ricino, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno. Los tensoactivos anfotéricos útiles incluyen compuestos laurilo sustituidos de betaína.

La dosis y concentración Indoxacarb en las formulaciones de la presente invención se seleccionan para optimizar la eficacia y persistencia de las formulaciones. En algunas modalidades, la concentración de Indoxacarb en la formulación es por lo menos 100 g/L, 150 g/L, o 200 g/L; o de 1 a 50% (p/v), 5 a 35% (p/v), o 10 a 20% (p/v). En algunas modalidades preferidas, la concentración es aproximadamente 200g/L o 20% (p/v). En ciertas aplicaciones (por ejemplo cuando el animal doméstico es una mascota), la concentración la concentración también se selecciona para minimizar cualquier apariencia indeseada (por ejemplo cristales blancos de Indoxacarb) del animal después de la aplicación de la formulación. La cantidad total de Indoxacarb administrada al animal doméstico es típicamente de 1 a 50 mg por kg de peso corporal, 2 a 25 mg por kg de peso corporal, o 5 a 15 mg por kg de peso corporal.

En algunas modalidades, la formulación se aplica al dorso del animal y en varios puntos o a lo largo de la línea de la espalda y se aplica en volumen bajo, tal como 5 a 20 ml por 100 kg, o 10 ml por 100 kg. En algunas modalidades, el volumen total es 10 a 150 ml por animal, algunas veces limitado a 50 ml. Por ejemplo, el volumen aplicado a los gatos puede ser de

164
37

aproximadamente 0.3 a 1 ml para gatos, y de aproximadamente 0.5 a 5 ml para perros, de acuerdo con el peso del animal.

En algunas modalidades, el portador veterinariamente aceptable puede estar en la forma de una emulsión o solución para aplicación a una región localizada de la piel del animal (por ejemplo entre los hombros como en aplicaciones del tipo "spot-on" (pipetas)). Las formulaciones pueden incluir soluciones a ser rociadas, vertidas, esparcidas o untadas sobre el animal, aceites, o cremas, ungüentos o cualquier otra formulación de fluido apropiada para la administración tópica. Las formulaciones para unción dorsal y "spot-on" (pipetas) se pueden verter, untar o rociar sobre áreas limitadas de la piel. Las formulaciones para unción dorsal y "spot-on" (pipetas) se pueden preparar al disolver, suspender o emulsificar el compuesto activo en disolventes adecuados o mezclas de disolventes que son tolerados por la piel. La formulación puede estar en la forma de una solución lista para uso, estable a temperatura ambiente, que se aplica tópicamente y localmente sobre el animal.

20

Las emulsiones veterinariamente aceptables son del tipo agua en aceite o del tipo aceite en agua. Ellas se preparan al disolver el indoxacarb en la fase hidrófoba o hidrófila y homogenizar esta fase con el disolvente de la otra fase, con la ayuda de emulsificantes adecuados y, si es apropiado, otros adyuvantes tal como colorantes, acelerados de absorción, concertantes, antioxidantes, estabilizantes de luz, y/o sustancias que incrementan la viscosidad.

25

Ejemplos de fases hidrófobas (aceites) incluyen aceites de parafina, aceites de silicona, aceites vegetales naturales tal como aceite de semilla de sésamo, aceite de almendra, aceite de ricino, triglicéridos sintéticos tal como diglicérido de ácido caprílico/cáprico, mezclas de triglicéridos formadas de ácidos grasos vegetales de cadena de longitud C8-12 o con otros ácidos grasos naturales específicamente seleccionados, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos saturados o insaturados que también pueden contener grupos hidroxilo, y mono y diglicéridos de ácidos grasos C8/C10. Los ésteres de ácido graso tal como estearato de etilo, di-n-butilil adipato, laurato hexil, dipropilenglicol pelargonato, ésteres de un ácido graso ramificado de longitud de cadena media con alcoholes grasos saturados de longitud de cadena C16-C18, miristato isopropilo, isopropil palmitato, ésteres caprílicos/caprichos de alcoholes grasos saturados de longitud de cadena C12-C18, estearato de isopropilo, oleato de oleilo, oleato decilo, oleato de etilo, lactato de etilo, ésteres de ácidos grasos cerosos tal como eptalato de dibutilo, diisopropil adipato, mezclas de éster relacionadas con el último, y alcoholes grasos tal como alcohol isotridecilo, 2-octildodecanol, alcohol cetilsteárido y alcohol oleilo.

Los disolventes de fase hidrófila incluyen agua, alcoholes, propilenglicol, glicerol, sorbitol y sus mezclas. Emulsificantes incluyen tensoactivos no iónicos, por ejemplo aceite de ricino polioxietilado, monooleato de sorbitan polioxietilado, monoestearato sorbitan, monostearato glicerol, estearato polioxietilado, éteres alquilfenol poliglicol; tensoactivos

39

amfolíticos tal como N-lauril- β -iminodipropionato de di-sodio o lecitina; tensoactivos aniónicos tal como lauril sulfato de sodio, sulfatos de éteres de alcoholes grasos, la sal monoetanolamina de ésteres ortofosfóricos de poliglicoléter
5 mono/dialquilo; tensoactivos catiónicos tal como cloruro de cetiltrimetilamonio.

Sustancias útiles que incrementan la viscosidad y sustancias que estabilizan la emulsión incluyen carboximetilcelulosa,
10 metilcelulosa y otras celulosas y derivados de almidón, poliacrilatos, alginatos, gelatina, goma arábica, povidona, alcohol polivinílico, copolímeros de metil vinil éter y anhídrido maleico, polietilenglicoles, ceras, sílice coloidal, o mezclas de las sustancias mencionadas.

15

EJEMPLOS

Los materiales y métodos de la presente invención se ilustran adicionalmente por los ejemplos que siguen. Estos
20 ejemplos se ofrecen como ilustración, pero no limitan la invención reivindicada

Ejemplo 1

25 Estudio de respuesta de dosis en caninos contra pulgas utilizando administración tópica local de Indoxacarb que contiene Dimetil Isosorbida y Propilenglicol Monometil éter

Se conduce un estudio de la eficacia de infestación de

GX
240

parásitos artificial longitudinal prospectivo no cegado como un diseño completamente aleatorizado (clasificación y bloqueo basado en crías y conteo de pulgas pretratamiento). Hay 5 grupos de tratamiento de seis perros cada uno, y uno grupo de control no tratado.

Treinta y tres (33) perros adultos (Labrador Retrievers y Jack Russell Terriers) se induce, se examinan clínicamente, se pesan, se identifican y se hace estudio en el día 7. Cada perro se infesta artificialmente con 100 pulgas (*Ctenocephalides felis*) en el día -5 y de nuevo en el día -2. En el día -1 los conteos de pulgas se desarrollan en todos los perros y se seleccionan 30 perros para inclusión. Estos perros se asignan aleatoriamente a 5 grupos similares de seis animales sobre la base de conteos de pulgas, y se asignan grupos al estudio. En el día 0, los grupos B, C, D y E se tratan con formulación de administración tópica local que contiene Indoxacarb (DPX-K128) disuelto en una mezcla de Dimetil Isosorbida (DMI) y Propilenglicol Monometil éter (90% Dimetil Isosorbida (DMI) y 10% Propilenglicol Monometil éter por volumen) para formar una concentración total de 75, 100, 125 o 150 g/L de Indoxacarb (DPX-K128). El material de partida para preparar la formulación es una mezcla de DPX-K128- y DPX-KN127 (el isómero R de la Fórmula 1) y contiene 70.43% Indoxacarb (DPX-K128). Por lo tanto cada se requiere 1 gramo de Indoxacarb (DPX-K128), se utiliza 1.42 gramos de esta mezcla. La formulación se administra por vía de aplicación "spot-on" (pipeta) (es decir aplicación en forma líquida de menos de o igual al 10% del área de superficie del animal) en la línea media dorsal en una proporción de 0.1 mL/1 kg. El grupo A permanece no tratado como

CS
41

controles. El grupo B se dosifica a una proporción de 7.5 mg/kg; el grupo C en una proporción de 10.0 mg/kg; el grupo D en una proporción de 12.5 mg/kg; y el grupo E en una proporción de 15.0 mg/kg.

5

Los conteos de pulgas se desarrollan en 24 horas. Los conteos en peine de pulgas se desarrollan en 48 horas postratamiento y luego todos los perros se tratan con tabletas orales Capstar® (Nitenpyram, Novartis Animal Health) para remover todas las pulgas antes de la siguiente infestación los animales se reingestan con 100 pulgas adultas en 7, 14, 21 y 28 días post-tratamiento. A 24 horas después de cada infestación, se cuentan las pulgas en peine seguido por tratamiento con Capstar.

10

15

En las primeras 48 horas del grupo postratamiento D (12.5 mg/kg) y grupo E (15.0 mg/kg) muestra 99.0% y 100% de reducción de infestación de pulgas a 24 hrs y 100% y 99.4% reducción a 48 hrs respectivamente. El grupo B (7.5 mg/kg) y C (10.0 mg/kg) también muestra excelente eficacia, alcanzando 97.9% de reducción en 24 hrs y 99.4% y 100% respectivamente en 48 hrs.

20

Todos los cuatro grupos muestran excelente eficacia persistente que está en o cerca del 100% de reducción (todos >99%) del conteo de 48 horas hasta 29 días postratamiento.

25

Ejemplo 2

Efecto de lavado en la persistencia

42

En la terminación del estudio descrito en el ejemplo 1 anterior, se conduce un estado de lavado adicional utilizando seis perros en el grupo E para un tratamiento de dos semanas adicional

5

Durante un periodo de 2 semanas, cuatro de los seis perros del grupo E se lavan dos veces semanalmente en un hidrobano no insecticida, mientras los otros dos perros del grupo E no se lavan y actúan como controles. En el día 42 post-tratamiento los seis perros se infestan con 100 pulgas y luego tienen capacidad de retener una infestación de pulgas evaluada en el día 44 mediante un conteo de pulgas en peine. Los resultados se muestran en la Tabla 1 adelante.

15

Tabla 1

Perro No.	Grupo	Conteo de pulgas	Conteo promedio por grupo
5	lavado tratado	4	3
25	lavado tratado	5	
35	lavado tratado	1	
38	lavado tratado	2	
19	lavado no tratado	0	0
44	lavado no tratado	0	

20

Estos resultados demuestran que todos los perros tienen bajos conteos de pulgas y son todavía resistentes a mantener una infestación de pulgas, lo que sugiere excelente persistencia a 44 días aún después de 4 lavados de hidrobano con champú.

25

Estudio de eficacia en caninos contra pulgas utilizando 15 mg/kg
de formulación de administración tópica Indoxacarb

- 5 El estudio es un estudio de la eficacia clínica y aleatorizada longitudinal prospectivo, no cegado con grupos de tres perros cada uno que reciben uno de 5 tratamientos; cuatro pruebas de tratamiento de formulación, y un control negativo (sin tratamiento). Los animales se clasifican sobre la base de cría y
- 10 conteo de pulgas pretratamiento, luego se asignan aleatoriamente a grupos de bloques. Los animales se infestan artificialmente y se desarrollan conteos de parásitos de acuerdo con los métodos estandarizados.
- 15 Veinte (20) perros adultos (Labrador Retrievers y Jack Russell Terriers) se inducen en el estudio en el día 6 y cada uno se infesta artificialmente con 100 pulgas (*Ctenocephalides felis*) en el día -4. En el día -1, se desarrollan conteos de pulgas y se seleccionan 18 perros para inclusión. Los perros se asignan
- 20 aleatoriamente a seis grupos similares de tres animales sobre la base de conteo de pulgas y crías, y los grupos se asignan aleatoriamente al estudio. Cada perro se infesta de nuevo con 100 pulgas. En el día 1, los conteos de pulgas se desarrollan de nuevo en todos los perros. En el día 0, los grupos B, C, D y E se
- 25 tratan con uno de cuatro diferentes formulaciones de administración tópica local de 15.0 mg/kg de Indoxacarb (DPX-KN128) como se muestra en la tabla 2 adelante. Una mezcla 3:1 de DPX-KN128:DPX-KN127 sobre sílice es el material de partida para las formulaciones. Este material contiene 56.2% Indoxacarb (DPX-

28
44

KN128). Por lo tanto para cada 1 miligramo de Indoxacarb
requerido (DPX-KN128), se utiliza 1.78 miligramos de esta mezcla.
Las formulaciones se aplican como una dosis "spot-on" (pipetas)
desde la base de la nuca a los hombros. El vehículo para los
5 grupos B, C y D es Dimetil Isosorbida (DMI) y el vehículo para el
grupo E contiene 40 g/L de Povidona, 47 g/L de aceite de ricino
etoxilado, 33 g/L de Etanol y se diluye en volumen con 1-Metil-2-
Pirrolidinona. El grupo A permanece sin tratamiento.

Tabla 2

Grupo	Proporción de dosis y Formulación	Volumen de dosis (ml/kg)
A (control)	-	-
B	15.0 mg/kg Indoxacarb	1.8 mL/15 kg
C	15.0 mg/kg Indoxacarb 6.0 mg/kg (S)-Metopreno	1.8 mL/15 kg
D	15.0 mg/kg Indoxacarb 6.0 mg/kg (S)-Metopreno 47.9 mg/kg Permetrin	2.5 mL/15 kg
E	15.0 mg/kg Indoxacarb	4.0 mL/15 kg

Se desarrollan conteos de pulgas a 24 y 48 horas post
tratamiento. Se repiten infestaciones de pulgas en 7, 14, 21, 28,
35 y 42 días post tratamiento y se desarrollan conteos de pulgas
en 24 y 48 horas luego de cada infestación.

El tratamiento con todas las formulaciones resulta en
excelente control de pulgas (en o cerca al 100% de reducción)
durante 44 días post-tratamiento con la excepción del grupo B,
para el que se observa excelente control durante 37 días post-

92
45

tratamiento. Los resultados se presentan en la tabla 3.

Tabla 3

5 % de reducción en conteos de moscas según se compara con Conteos de control contemporáneos.

GRUPO	24 Hr	48 HR	8 días	9 días	15 días	16 días	22 días
B	77.4%	96.2%	94.3%	98.0%	100.0 %	95.7%	100.0%
C	82.8%	98.7%	98.1%	100.0%	100.0 %	100.0 %	98.6%
D	98.9%	100.0 %	100.0%	100.0%	100.0 %	100.0 %	99.3%
E	73.1%	97.4%	100.0%	100.0%	100.0 %	100.0 %	100.0%

GRUPO	23 días	29 días	30 días	36 días	37 días	43 días	44 días
B	99.2%	98.7%	98.0%	100.0 %	100.0 %	95.5%	100.0 %
C	100.0 %	100.0 %	100.0 %	99.1%	100.0 %	99.0%	100.0 %
D	100.0 %	100.0 %	100.0 %	96.6%	98.9%	73.3%	85.4%
E	100.0 %	100.0 %	100.0 %	98.3%	100.0 %	96.0%	99.0%

Ejemplo 4

Formulaciones de ejemplo

La Tabla 4 adelante proporciona un listado de ciertas formulaciones preparadas para administración tópica.

7/4
46

Tabla 4

	Número de formulación	Ingredientes	% p/v
5	1	Indoxacarb	10
		Monometil éter	
		dipropilenglicol	QS
	2	Indoxacarb	10
		Miristato isopropilo	2.0
		Span 20	2.0
10		Monometil éter	
		dipropilenglicol	QS
	3	Indoxacarb	10
		Monobutil éter acetato	
		etilenglicol	QS
15	4	Indoxacarb	10
		Lactato de etilo	40
		Miristato isopropilo	5.0
		Trietanolamina	0.02
		Alcohol isopropílico	QS
20	5	Indoxacarb	10
		Acetoacetato de etilo	50
		Miristato isopropilo	5.0
		Trietanolamina	0.02
		Alcohol isopropílico	QS
	6	Indoxacarb	20

29
47

		Triacetin	30
		Trietanolamina	0.02
		Acetoacetato de etilo	QS
5	7	Indoxacarb	20
		Triacetina	25
		Polisorbato 80	10
		Trietanolamina	0.02
		Acetoacetato de etilo	QS
10	8	Indoxacarb	20
		Miristato isopropilo	25
		Trietanolamina	0.02
		Acetoacetato de etilo	QS
15	9	Indoxacarb	20
		Miristato isopropilo	10
		Carbonato propileno	35
		Trietanolamina	0.02
		Acetoacetato de etilo	QS
20	10	Indoxacarb	20
		Miristato isopropilo	10
		Monometil éter	
		dipropilenglicol	30
		Trietanolamina	0.02
		Acetoacetato de etilo	QS
25	11	Indoxacarb	20
		Polisorbato 80	10
		Polivinil pirrolidona K-17	5
		Trietanolamina	0.02
		Acetoacetato de etilo	QS

15

20

Se conducen una serie de estudios para evaluar la seguridad, aparición y potencia para escurrimiento de varias soluciones tópicas de Indoxacarb luego de la aplicación en perros beagle adultos. Para todos los experimentos establecidos en la Tabla 5, perros hembras y machos que pesan entre 10 y 20 kg se asignan aleatoriamente a cada grupo de formulación. Un volumen de dosis de 1.5 mL se aplica a cada perro, que suministra una dosis mínima de 15 mg indoxacarb/kg por peso corporal. En el momento de la aplicación, se parte el pelo en el sitio de tratamiento y se

26
49

aplican las formulaciones directamente en la piel en un único sitio entre los omoplatos. Luego se observan cercanamente el sitio de aplicación y el recubrimiento de pelo para la distribución de la solución, las señales de residuos y humedad, y se determina si hay algún escurrimiento de solución del animal luego de tratamiento (en 5, 15, 30, 60 y 180 minutos y 24 horas). La piel y el pelo en cercanía al sitio de tratamiento se examinan para cualesquier reacciones adversas a 24 horas seguido del tratamiento.

10

La Tabla 5 proporciona un listado de los Ingredientes de las formulaciones que se prueban en dieciséis experimentos separados. Cada formulación se aplica a cuatro perros en cada estudio con la excepción del número de estudio X07-055-12 (6 perros/formulación) y los estudios X07-055-13 y X07-055-14 (36 perros/formulación).

15

Todas las formulaciones son seguras y no hay efectos adversos en la piel o pelo de los perros tratados. Las Formulaciones V, Z, AB, AC, AE, AF, AG y AH se identifican por tener características preferidas de un tratamiento spot-on comercial. Estas características preferidas incluyen: carencia de gotas o salida luego de aplicación, la apariencia mínima del residuo o cristales luego de secado y secado relativamente rápido del sitio de aplicación. Las formulaciones con características menos deseables (es decir, apariencia de gotas/escurrimiento, residuo y humedad) son las Formulaciones C, E, G, J, Q, y S. Las características de las formulaciones restantes son intermedias.

20

25

Tabla 5

7/50

Estudio No.	Formulación (% p/v)	Formulación ID
X07-055-1	20% KN128, 30% triacetin, 0.02% trietanolamina, acetoacetato de etilo (qs)	A
	20% KN128, 30% triacetin, 0.02% trietanolamina, 1.5% PVP-90, acetoacetato de etilo (qs)	B
	20% KN128, 30% triacetin, 0.02% trietanolamina, 5% Tween-20, acetoacetato de etilo (qs)	C
	20% KN128, 30% triacetin, 0.02% trietanolamina, 5% Oleato de etilo, acetoacetato de etilo (qs)	D
X07-055-2	20% KN128, 30% triacetin, 0.02% trietanolamina, 2.5% Oleato de etilo, acetoacetato de etilo (qs)	E
	20% KN128, 30% triacetin, 0.02% trietanolamina, 5% Oleato de etilo, acetoacetato de etilo (qs)	C
	20% KN128, 30% triacetin, 0.02% trietanolamina, 10% Oleato de etilo, acetoacetato de etilo (qs)	F
X07-055-3	20% KN128, 30% triacetin, 0.02% trietanolamina, 5% Migliol 840, acetoacetato de etilo (qs)	G
	20% KN128, 30% triacetin, 0.02% trietanolamina, 10% Migliol 840, acetoacetato de etilo (qs)	H

51

	20% KN128, 30% triacetin, 0.02% trietanolamina, 5% Brij 30, acetoacetato de etilo (qs)	I
X07-055-4	20% KN128, 20% triacetin, 0.02% trietanolamina, acetoacetato de etilo (qs)	J
	20% KN128, 20% triacetin, 0.02% trietanolamina, 5% PVP K-30, acetoacetato de etilo (qs)	K
	20% KN128, 20% triacetin, 0.02% trietanolamina, 10% Migliol 840, acetoacetato de etilo (qs)	L
X07-055-5	20% KN128, 20% triacetin, 0.02% trietanolamina, 10% Migliol 812, acetoacetato de etilo (qs)	M
	20% KN128, 20% alcohol bencílico, 0.02% trietanolamina, 5% PVP K-30, acetoacetato de etilo (qs)	N
	20% KN128, 20% alcohol bencílico, 0.02% trietanolamina, 10% Migliol 840, acetoacetato de etilo (qs)	O
X07-055-6	20% KN128, lactato de etilo (qs)	P
	20% KN128, acetoacetato de etilo (qs)	Q
	20% KN128, triacetin (qs)	R
X07-055-7	20% KN128, carbonato propileno (qs)	S
	20% KN128, monometil éter dipropilenglicol (qs)	T
	20% KN128, alcohol bencílico (qs)	U
X07-055-8	20% KN128, 25% triacetin, 25% acetoacetato de etilo, alcohol isopropílico (qs)	V

280
52

	20% KN128, 25% triacetin, 25% acetoacetato de etilo, Migliol 812 (qs)	W
	20% KN128, 25% triacetin, 25% acetoacetato de etilo, monometil éter dipropilenglicol (qs)	X
X07-055-9	20% KN128, 25% triacetin, monometil éter dipropilenglicol (qs)	Y
	20% KN128, 25% triacetin, lactato de etilo (qs)	Z
	20% KN128, 47.9% permetrin, acetoacetato de etilo (qs)	AA
X07-055-10	20% KN128, 25% triacetin, 25% acetoacetato de etilo, alcohol isopropílico (qs)	AB
	20% KN128, 20% triacetin, 25% acetoacetato de etilo, alcohol isopropílico (qs)	AC
	20% KN128, 15% triacetin, 25% acetoacetato de etilo, alcohol isopropílico (qs)	AD
X07-055-11	20% KN128, 25% triacetin, 25% monometil éter dipropilenglicol, alcohol isopropílico (qs)	AE
	20% KN128, 25% alcohol bencílico, 25% monometil éter dipropilenglicol, alcohol isopropílico (qs)	AF
	20% KN128, 25% alcohol bencílico, 25% acetoacetato de etilo, alcohol isopropílico (qs)	AG

33

X07-055-12	20% KN128, 20% triacetin, 25% acetoacetato de etilo, alcohol isopropílico (qs)	AC
	20% KN128, 20% triacetin, 25% monometil éter dipropilenglicol, alcohol isopropílico (qs)	AH
X07-055-13	20% KN128, 20% triacetin, 25% monometil éter dipropilenglicol, alcohol isopropílico (qs)	AH
X07-055-14	20% KN128, 20% triacetin, 25% acetoacetato de etilo, alcohol isopropílico (qs)	AC
E07-118-01	150 mg/mL KN128, 479 mg/mL permetrin, acetoacetato de etilo (qs)	AI
	150 mg/mL KN128, 479 mg/mL permetrin, monometil éter dipropilenglicol (qs)	AJ
	150 mg/mL KN128, 479 mg/mL permetrin, alcohol bencílico, alcohol isopropílico (qs)	AK
E07-119-01	200 mg/mL KN128, 598 mg/mL permetrin, acetoacetato de etilo (qs)	AA
	200 mg/mL KN128, 598 mg/mL permetrin, monometil éter dipropilenglicol (qs)	AL
	200 mg/mL KN128, 598 mg/mL permetrin, alcohol bencílico, alcohol isopropílico (qs)	AM

SH
54REIVINDICACIONESLO QUE SE REIVINDICA ES:

- 5 1. Una formulación tópica, local, puntual para el control de ectoparásitos en un animal doméstico que comprende
- i) una cantidad ectoparasíticamente efectiva de Indoxacarb y uno o más pesticidas adicionales, donde la concentración de Indoxacarb en dicha formulación es de al menos 10% (p/v) y
- 10 ii) un portador que comprende un disolvente y un inhibidor de cristalización, donde dicho disolvente se selecciona del grupo que consiste de un glicoléter y un acetato de alquilo
- 15 2. La formulación de la reivindicación 1, en donde dicho uno o más pesticidas adicionales se seleccionan del grupo que consiste de regulador de crecimiento de insectos, pesticida organofosfato, pesticida carbamato, pesticidas organocloro, pesticida piretrina, pesticida piretroide, pesticida nicotina, pesticida neonicotinoide, pesticida que contiene cobre, agente antihelmíntico, bencimidazol, salicilanilida, pesticida de fenol sustituido, pesticida pirimidina, pesticida imidazotiazol, una toxina *Bacillus thuringensis*, clorobencilato, ciflutrina, cipermetrina, dicofol, endosulfan, esfenvalerato, fenvalerato, lambda-cihalotrina, metoxiclor, azufre, ciclodieno, riania, KT-199, y praziquantel.
- 20
- 25
- 30 3. La formulación de la reivindicación 1, en donde dicho uno o más pesticidas adicionales es una formadina.
4. La formulación de la reivindicación 3, en donde dicha formadina es amitraz.
- 35 5. La formulación de la reivindicación 1, en donde dicho uno o más pesticidas adicionales es una semicarbazona.

67
45

6. La formulación de la reivindicación 5, en donde dicha semicarbazona es metaflumazona.

5 7. La formulación de la reivindicación 1, en donde dicho uno o más pesticidas adicionales es un fenilpirazol.

8. La formulación de la reivindicación 7, en donde dicho fenilpirazol es fipronil.

10

9. La formulación de la reivindicación 1, en donde dicho uno o más pesticidas adicionales es un pesticida piretroide.

15

10. La formulación de la reivindicación 9, en donde dicho pesticida piretroide es permetrina.

20

11. La formulación de la reivindicación 1, en donde dicha formulación comprende, en peso

5-25% Indoxacarb;

5-25% fipronil; y

QS acetoacetato de etilo

25

12. La formulación de la reivindicación 1, en donde dicha formulación comprende, en peso

5-25% Indoxacarb;

5-25% fipronil; y

QS monometil éter dipropilenglicol.

30

9/1/56

13. La formulación de la reivindicación 1, en donde dicha
5 formulación comprende, en peso,

5-25% Indoxacarb;

10-75% permetrina; y

QS acetoacetato de etilo

10

14. La formulación de la reivindicación 1, en donde dicha
formulación comprende, en peso,

5-25% Indoxacarb;

15 10- 75% permetrina; y

QS monometil éter dipropilenglicol.

24
57FORMULACIONES DE ADMINISTRACIÓN TÓPICA LOCAL QUE CONTIENENINDOXACARBRESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

5

La presente invención proporciona formulaciones y métodos útiles en el control de ectoparásitos en un animal doméstico, utilizando una formulación que comprende Indoxacarb y un portador veterinariamente aceptable que se aplica tópicamente al 10% o

10 menos del área de superficie total de un animal doméstico. Otras modalidades que incluyen estas formulaciones también incluyen uno o más pesticidas adicionales tal como fipronil.

87
66

Poder

59

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2603081 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

Traducción al español de legalizaciones en poder conferido por E.I. du Pont de Nemours and Company

APOSTILLA

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento público
2. Ha sido firmado por Patricia Panariello
3. Quien actúa en calidad de Notario Público del Estado de Delaware
4. Lleva el sello de Patricia Panariello, Notario Público, Delaware

Certificado

5. En Dover, Delaware
6. El séptimo día de marzo 2008 A.D.
7. Por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. N° 0345347
9. Sello (Aparece adherido sello dorado)
10. Firma (firmado) Harriet Smith Windsor, Secretario de Estado

Jaime A. Garavito
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

[No se traduce texto del poder por estar en inglés y en español]

Se traduce lo siguiente después del texto del poder:

Dado y suscrito en Wilmington, Delaware, Estados Unidos de América

El 26 de febrero de 2008

Firma de la persona que expide el poder
[Firmado] Miriam A. Mecoxnahey

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

69

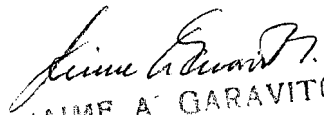
TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2603081 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

El 26 de febrero de 2008 el suscrito Notario

DA FE

1. Que **Miriam D. Meconnahey**, mayor y domiciliada en **1964 Lakeview Road, Wilmington, DE 19805**, suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco personalmente al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Subsecretario - Junta de Patentes** de la persona jurídica **E.I. du Pont de Nemours and Company**
4. Que la persona jurídica **E.I. du Pont de Nemours and Company** tiene sede en **1007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898 Estados Unidos de América**, está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Directrices de la Junta de Patentes de DuPont y Poder fechado junio 12, 2006.


JAIME A. GARAVITO B 2
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

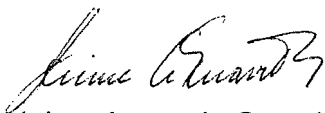
64
61

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2603081 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

[Firmado] Patricia Panariello, Notario Público

[Aparece adherido sello dorado]

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

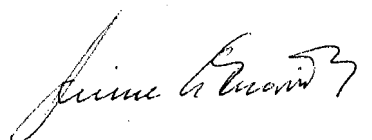


Jaime Armando Garavito Burgos

c.c. N° 19.130.702 de Bogotá

Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 107285



JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
Res. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

62

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Patricia Panariello

3. acting in the capacity of Notary Public of the State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Patricia Panariello, Notary Public, Delaware

Certified

5. at Dover, Delaware

6. the seventh day of March, A.D. 2008

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

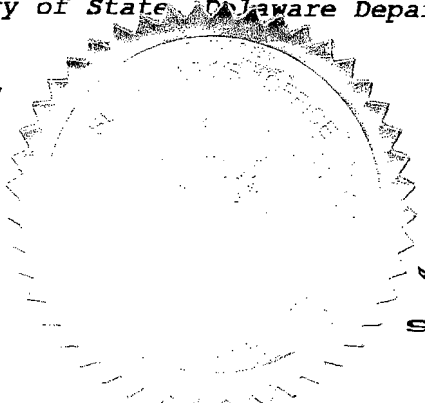
8. No. 0345347

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Harriet Smith Windsor

Secretary of State



POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

E.I. Du Pont de Nemours and Company
domiciled in

1007 Market Street
Wilmington, Delaware 19898 US

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, a full and sufficient power of attorney to 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) Obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits, layout-designs and vegetal varieties; the registration of trademarks, denominations of origin, commercial names, trade emblems, slogans and domain names; its renewal, assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Processes of protection to the consumer, unfair competition, oppositions, cancellations, nullity, precautionary injunctions, infringement, granting of licenses, writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights. 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.

I hereby ratify all actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in *Wilmington, DE USA*

On the *26* day of *February* of 2008

Signature of the person issuing the Power

Miriam A. Macconnahay

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

E.I. Du Pont de Nemours and Company
domiciliada en

1007 Market Street
Wilmington, Delaware 19898 US

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, 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 autoridades 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, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; el registro de marcas, denominaciones de origen, nombres comerciales, enseññas, lemas comerciales y nombres de dominio; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Los procesos para la protección del consumidor, competencia desleal, oposiciones, cancelaciones, nulidades, medidas cautelares, infracciones, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento en los mismos asuntos, por cualquiera de los mencionados apoderados en representación de ésta sociedad.

Dado y firmado en

A los _____ días del mes de _____ de 2008

Firma de la persona que firma el Poder

64

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 26th day of February
2008, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That **Miriam D. Meonnahey**

of legal age and domiciled in
1964 Lakeview Road, Wilmington, DE 19805

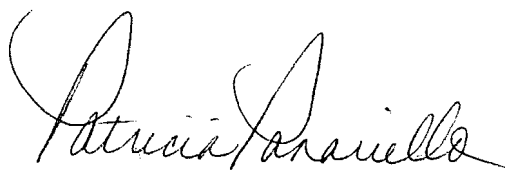
set his hand on the foregoing document.
2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.
3. That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant Secretary – Patent Board

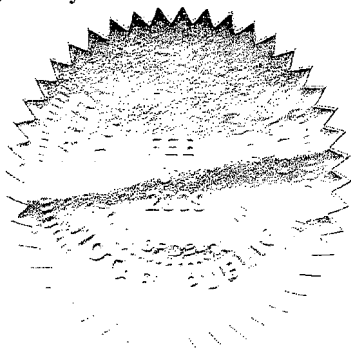
of the judicial person **E. I. duPont de Nemours and Company**
4. That the judicial person **E. I. duPont de Nemours and Company**
having its home office in

1007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898 USA

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.
6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:
DuPont Patent Board Guidelines and Power of Attorney dated June 12, 2006.



Patricia Panariello, Notary Public

CERTIFICACION NOTARIAL

A los _____ días del mes de _____
de 2008, el suscrito Notario

DA FE

1. Que

mayor y domiciliado en

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

de la persona jurídica **E. I. duPont de Nemours and Company**
4. Que la persona jurídica **E. I. duPont de Nemours and Company**
con sede en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

El Notario Público

gr
63

Recibos de pago

- **(1) Tasa Solicitud Divisional**
- **(4) Reivindicaciones adicionales**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NOT : 200174022-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 12 - 112,025
FECHA : NOVIEMBRE 14 DE 2012

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-020347- -00008-0960

Fecha: 2012-11-16 12:21:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 94

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			95959	22/09/2012	3,000.00
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			91296	05/09/2012	7,000.00
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			105183	05/10/2012	140,000.00
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			105124	05/10/2012	140,000.00
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			111899	25/10/2012	490,000.00
...MAS INFORMACION NO IMP				TOTAL		1,050,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REENTRISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	590,000.00
	TOTAL :	590,000.00

SON: QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-020347-A-00000-0000

Fecha: 2013-03-01 11:56:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 67

2012/016

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
-/-

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 112037
		Bogotá D.C., Octubre 25 de 2012 - 17:23:00

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE	NI 900.034.906
--------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	516239640	24/10/2012	64.401.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACION DE MARCAS Y LEMAS COMERCIALES		120.000.00 120.000.00
			\$120.000.00

SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-020347-00008-0600

Fecha: 2012-11-16 12:21:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 94

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-020347-A-00000-0000

Fecha: 2013-03-01 11:56:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 67

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 25 de 2012 - 17:23:16