

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-020347- -00008-0000

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

Doctor

José Luis Salazar

Director de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Referencia: Expediente No. 09.020.347

Solicitud de Patente de Invención titulada:

“Formulaciones para administración tópica local que contienen
Indoxacarb”

Solicitante: E.I. Dupont De Nemours and Company

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No.433

DEL 21 DE AGOSTO DE 2012, OFICIO NO. 14600 (EXAMEN DE FONDO)

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término legal:

1. Objeciones del Examinador

1.1 Excepción a la patentabilidad

Su Despacho establece que las reivindicaciones 25-31 y 36 se refieren a métodos para el control de ectoparásitos en un animal doméstico lo que constituye una excepción a la patentabilidad de conformidad con el artículo 20 de la Decisión 486, literal d).

Con el objeto de atender a la anterior observación presentamos un nuevo pliego reivindicatorio en el cual se han cancelado dichas reivindicaciones.

1.2 Claridad de la solicitud

1.2.1. Expresiones como por ejemplo "por lo menos", "uno o más", "de menos de":

Su Despacho menciona que las expresiones "por lo menos", "uno o más", "de menos de" son de carácter no limitativo e impiden establecer el alcance de las reivindicaciones, y sugiere eliminarlas.

Con relación a esta observación, se informa a su Despacho que las anteriores expresiones se cancelaron del nuevo pliego reivindicatorio que se presenta con este escrito

1.2.2 Términos generales

Su Despacho establece que se definen los componentes de la formulación por medio de términos generales como "portador veterinariamente aceptable", "disolvente", "inhibidor de cristalización", "adyuvante"....."agente de pegajosidad"....."fenilpirazol", y que en consecuencia, se origina un número indefinido de posibles composiciones de la formula reclamada que carecen de soporte en la descripción, por lo cual se sugiere al solicitante restringir el alcance del pliego reivindicatorio..."

Con el fin de atender a la anterior observación, informamos a su Despacho que se presenta un nuevo pliego reivindicatorio modificado en el cual se retiró el término "portador veterinariamente aceptable", y se especificó dos tipos de disolvente. Con relación a los demás términos citados por el examinador, mi representada respetuosamente aclara que estos términos son bien conocidos en el estado de la técnica y se describen claramente a lo largo de la descripción de la solicitud , y por lo tanto, no debería requerirse de modificaciones adicionales.

Adicionalmente, mi representada argumenta lo siguiente:

- 1) Personas del oficio normalmente versadas en la materia entenderían el significado de éstos términos, y
- 2) Dichos términos están claramente definidos en la descripción por ejemplo, los inhibidores de cristalización son bien conocidos en el estado de la técnica y su uso en la presente invención, incluyen ejemplos de inhibidores útiles de cristalización, los cuales se describen detalladamente en el texto de la solicitud . Por favor, ver páginas 18 y 19 de la solicitud en estudio.

Los adyuvantes se describen en las páginas 27 y 28 del texto de la solicitud en estudio.

El regulador de crecimiento de insectos se define en la página 25 de la descripción de la presente invención y los demás términos se encuentran claramente definidos en la descripción.

1.2.3 Por otro lado, su Despacho sugiere que se establezca en la reivindicación independiente las proporciones de los componentes. Además cita que no se acepta expresiones tales como "cantidad ectoparasíticamente efectiva".

Con el fin de atender a la anterior observación se presenta una nueva reivindicación 1 en la cual se establece que la formulación comprende 5% y 35% (p/v) de Indoxacarb. Esta modificación se encuentra totalmente sustentada en la página 30 de la descripción de la solicitud en estudio.

1.2.4 Así mismo informamos a su Despacho que las reivindicaciones 2 a 5; las reivindicaciones 6-8 y 28-29 se cancelaron del pliego reivindicatorio.

1.2.5 Por último, se informa a su Despacho que el número de reivindicaciones se redujo significativamente de 39 a 13 reivindicaciones.

1.3 Descripción

Su Despacho menciona que la descripción no es clara porque la información presentada no permite comprender el problema técnico objetivo ni la solución aportada por la invención.

Al respecto informamos a su Despacho que no estamos de acuerdo con tal afirmación ya que la presente solicitud describe claramente el problema técnico objetivo. Por favor ver páginas 3 y 4 de la descripción de la invención donde se establece textualmente:

"Así, subsiste la necesidad en la técnica de 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,..."

La invención proporciona una formulación tópica, local, puntual que incluye indoxacarb, un portador que comprende un disolvente y un inhibidor de cristalización para erradicar ectoparásitos en un animal doméstico.

Además en el texto de la solicitud se encuentra claramente detallada la invención. Por favor ver, páginas 6 a 33 y a partir de la página 33 a la 47 se encuentran los diferentes ejemplos que ilustran la invención.

Con relación a que se mencionan términos generales, y por lo tanto, no está divulgada de manera suficiente la invención. Respetuosamente informamos a su Despacho que no se entiende esta observación, ya que a lo largo de la descripción se da la definición para cada uno de los términos que su Despacho nombra como generales. Por favor, ver páginas 11 a 33 de la descripción.

Con relación a las expresiones, marcas "Brij 30" y "PVP K30" dichas expresiones son:

Brij 30: surfactante no iónico éter laurílico polioxietileno, y
PVP K30: se refiere a un tipo de polivinilpirrolidona.

Estos términos son ampliamente conocidos para la persona medianamente experta en la materia.

En conexión con lo anterior, me permito dirigir la atención del señor Examinador a las enseñanzas del Manual Andino de Patentes, el cual recita lo siguiente¹ :

"Las marcas registradas o nombres comerciales definen productos o proceso que puedan cambiar con el paso del tiempo aunque conserven el mismo nombre. Por ello su uso en una reivindicación no está permitido ya que no permite establecer el alcance de la reivindicación".

De lo anterior es claro que en la descripción si se pueden utilizar marcas o nombres comerciales pero no en las reivindicaciones. En el presente caso el pliego reivindicatorio no contiene marcas comerciales.

Por último, su Despacho menciona que se debe aclarar el fragmento "en donde tales agentes deben ser convenientes para almacenar y aplicar y presentan riesgos significativos de toxicidad a tales animales domésticos y su ambiente". Páginas 3-4.

Al respecto, informamos a su Despacho, que el anterior párrafo presenta error de traducción.

el texto original en ingles menciona:

"....., wherein such agents must be convenient to store and apply, and present insignificant risk of toxicity to such domestic animal and its environment".

Por lo tanto, el párrafo debe decir lo siguiente:

"....donde tales agentes deben ser adecuados para almacenar, aplicar y presentar mínimo riesgo de toxicidad a tales animales domésticos y su ambiente".

Se adjunta página 3 de la descripción con la correspondiente modificación

¹ Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la Comunidad Andina, 2004, 4.6.4 Marcas registradas o nombres comerciales.

1.4 Unidad de invención

El Examinador menciona que la solicitud no se cumple con el requisito de unidad de invención porque la solicitud se refiere a 9 grupos inventivos y que el indoxacarb carece de novedad y no puede considerarse el concepto inventivo que relaciona todos los aspectos de la invención. Por lo que se sugiere que se presente las divisionales que se considere necesarias, ó limitar la solicitud a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

Para atender a la anterior observación informamos a su Despacho que de conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486 que permite al solicitante modificar su invención sin que se presente ampliación a la invención originalmente presentada, se presenta un nuevo pliego reivindicatorio, en donde en particular la reivindicación 1 se modificó de tal forma que requiere la presencia de Indoxacarb, un solvente, y un inhibidor de cristalización.

Por otro lado, de conformidad con el artículo 36 de la Decisión 486 que permite al solicitante presentar divisionales en cualquier momento del trámite sin que se amplié la invención originalmente presentada, me permito presentar una solicitud divisional que abarca las anteriores reivindicaciones 17-24, 34, y 35, relacionadas con combinaciones de Indoxacarb y un pesticida adicional.

Con lo anterior se supera la objeción a la unidad de invención.

1.5 Novedad y Nivel Inventivo

El examinador presenta observaciones para la novedad y el nivel inventivo de la solicitud en estudio y enuncia como documentos que afectan la patentabilidad de la presente invención, a : D1 (WO0119189²), D2 (WO2005053393³), D3 (WO02056691⁴), D4 (FR2851882⁵) y D5 (US2002151577⁶).

² Compositions and methods for controlling insects which damage rice and other crops

³ Active substance combinations having insecticidal properties

⁴ Synergistic pesticide mixtures for the control of animal pests

⁵ Composition pesticide et son utilisation dans un procede de lutte contre les nuisibles

⁶ Antiparasitic composition for the treatment and protection of pets

Con el fin de superar las observaciones de novedad y nivel inventivo se presenta un nuevo pliego reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado conformado por 13 reivindicaciones.

Con las modificaciones efectuadas se clarifican las características particulares de las formulaciones "spot-on" reclamadas. Por ejemplo, se establece en la reivindicación independiente que la formulación es una formulación "spot-on" que contiene tanto un inhibidor de cristalización y un disolvente seleccionado de un grupo de disolvente particular.

Por favor, nótese que el término "spot-on" en la descripción se tradujo como formulación "pipeta" pero para dar respuesta a ésta acción oficial, el examinador podrá notar que dicho término se tradujo en las reivindicaciones como "puntual" la cual se considera más preciso.

La definición del término "spot-on" se encuentra en la página 14 de la descripción de la solicitud donde se enuncia textualmente:

"Como se utiliza aquí, los términos "spot-on" y "unción 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..."

1.5.1 Novedad:

La novedad de una solicitud está legalmente definida en el Artículo 16 de la Decisión 486 así: *"una invención se considerará nueva, cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso de la prioridad reconocida..."*

En virtud de la anterior definición, consideramos que los documentos citados por su Despacho no constituyen documentos del arte previo que afecten la novedad de la presente solicitud por cuanto, ninguno de los documentos citados por su Despacho describen

específicamente las formulaciones reclamadas, tampoco existe nada en las citadas referencias que sugieran las formulaciones de Indoxacarb útiles para tratar ectoparásitos en una forma puntual (spot-on), y que éstas formulaciones y su uso para tratar o prevenir ectoparásitos son inventivos debido a los resultados inesperados y no obvios que éstos producen.

En particular, la presente invención es novedosa porque el examinador no citó ninguna referencia que enseñe la formulación de Indoxacarb que incluya la concentración requerida de Indoxacarb, un inhibidor de cristalización, y uno de los disolventes enunciados. Por el contrario, los documentos citados tienen a lo sumo solamente algunos de los componentes requeridos de las formulaciones reivindicadas.

1.5.2 Nivel inventivo

El nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Artículo 18 de la Decisión 486 y se establece cuando *“si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*.

Contrario a lo que plantea el Examinador, el documento del arte previo citado no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en dichos documentos.

En primer lugar, el examinador admite que el arte previo más cercano es D5 y que no contiene Indoxacarb sino que contiene un insecticida completamente diferente, fipronil. Por lo tanto, este documento así como los otros documentos citados no enseñan ni sugieren la presente invención.

Adicionalmente, la presente invención presenta propiedades inesperadas y presenta una solución no obvia, además demuestra al altura inventiva de las reivindicaciones de la presente solicitud. Las formulaciones insecticidas tópicas, puntuales (spot-on) requieren de dispersión de un pesticida a lo largo o por la piel del animal y/o de persistencia dentro del cuerpo del animal. Por favor, ver páginas 14 y 17 de la solicitud en estudio.

La existencia de estas propiedades en Indoxacarb no se enseñan ni se sugieren en ninguna de las referencias citadas por su Despacho.

Adicionalmente, es difícil predecir si un compuesto químico dado tiene apropiadas características para hacerlo útil en administración puntual (spot-on).

Como evidencia de éste hecho, se adjunta un artículo del 2006 de Meegalla *et al.* publicado en Biorganic & Medicinal Chemistry Letters. En la página 1702, éste artículo afirma que, en los ensayos de contacto *in vitro*, los compuestos 5 y 6 "produjeron una tasa alta de mortalidad en tres cepas de pulga ensayadas.....pero desafortunadamente los compuestos 5 y 6 no fueron efectivos como agentes anti-pulgas en estudios de eficacia *in vivo* en perros después de la administración tanto tópica (10 mg/kg) como oral (20 mg/kg)". Esto demuestra que la utilidad de un compuesto como un insecticida del tipo contacto no es predictiva su utilidad *in vivo*, tal como aplicaciones del tipo oral o puntual (spot-on). Esto demuestra que la utilidad del Indoxacarb como un insecticida spot-on (puntual), y las formulaciones específicas empleadas en tal aplicación, son tanto inesperadas como no obvias. En consecuencia, la presente invención es inventiva con relación a los documentos citados por su Despacho.

En consecuencia, teniendo en cuenta el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos arriba expuestos, se tiene que la presente solicitud de patente es nueva y posee nivel inventivo.

En este orden de ideas, tenemos que la invención propuesta por el solicitante si cumple con los requisitos de patentabilidad y de esta manera es susceptible de ostentar el título de patente de invención.

2. Solicitudes concedidas en otros países para esta misma invención.

A manera informativa, pongo en conocimiento del Examinador que la patente peruana No. 6276 equivalente a la presente solicitud colombiana ha sido otorgada. Aún cuando entiendo que estas decisiones de ninguna manera obligan al Despacho para decidir de igual forma, considero que por tratarse de una pregunta fáctica la determinación de la existencia de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, las decisiones de otras oficinas de patentes

constituyen un antecedente persuasivo en la materia, aún más en éste caso que fue otorgada en Perú que se rige por la misma legislación en materia de patentes a la Colombiana Decisión 486.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ

C.C.No.79.143.366 de Usaquén

T.P.20.281

Anexos:

- Capítulo reivindicatorio modificado
- Página 3 de la descripción
- Copia de la carátula y reivindicaciones de la patente peruana con número de certificado No. 6276.
- Copia del artículo "Sythesis and insecticidal activity of fluorinated 2..."
- Recibo de pago por (3) reivindicaciones adicionales
- Formulario Solicitud Divisional
- Descripción y reivindicaciones de la solicitud divisional
- Poder
- Recibo de pago solicitud divisional
- Recibo de pago por (4) reivindicaciones adicionales

BOGMGT/BOGDMS-#1276359-V1-P2009_000044-0720.DOC

Capítulo reivindicatorio modificado

REIVINDICACIONES

1. Una formulación tópica, local, puntual para el control de ectoparásitos en un animal doméstico que comprende 5-35% (p/v) de Indoxacarb y un portador que comprende un disolvente y un inhibidor de cristalización, donde dicho disolvente se selecciona del grupo que consiste de glicoléter y un acetato de alquilo.
2. La formulación de la reivindicación 1, en donde dicho portador comprende además un adyuvante, codisolvente, colorante, tensoactivo, aceite de rociado, antioxidante, estabilizador de luz o agente de pegajosidad.
3. La formulación de la reivindicación 1, en donde dicho disolvente comprende un glicoléter.
4. La formulación de la reivindicación 3, en donde dicho glicoléter comprende monometil éter dipropilenglicol.
5. La formulación de la reivindicación 1, en donde dicho disolvente comprende un acetato de alquilo.
6. La formulación de la reivindicación 5, en donde dicho acetato de alquilo es acetoacetato de etilo.
7. La formulación de la reivindicación 1, en donde dicho inhibidor de cristalización es triacetin.
8. La formulación de la reivindicación 1, en donde dicho animal doméstico es un mamífero.

9. La formulación de la reivindicación 8, en donde dicho mamífero es un canino o felino.
10. La formulación de la reivindicación 1, donde dicha formulación comprende, en peso,
- 15-25% Indoxacarb;
- 15-25% triacetin;
- 10-40% acetoacetato de etilo; y
- QS alcohol isopropílico.
11. La formulación de la reivindicación 1, donde dicha formulación comprende, en peso,
- 15-25% Indoxacarb;
- 15-25% triacetin;
- 10-40% monometil éter dipropilenglicol; y
- QS alcohol isopropílico.
12. La formulación de la reivindicación 1, en donde dicha formulación comprende
- 20% Indoxacarb;
- 20% triacetin;
- 25% acetoacetato de etilo; y
- QS alcohol isopropílico.

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

20% Indoxacarb;

20% triacetin;

25% monometil éter dipropilenglicol; y

QS alcohol isopropílico.

Página 3 de la Descripción

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 comúnmente como ataque de mosca azul en Australia, Nueva Zelanda y Sur África) son casos importantes de la miiasis 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 *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*.

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 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 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 y su ambiente.

**Copia de la carátula y reivindicaciones
de la patente peruana con número de
certificado No. 6276**



2-11339

Registro de la Propiedad Industrial

Dirección de Invenciones y Nuevas Tecnologías

TITULO N° 6276

La Dirección de Invenciones y Nuevas Tecnologías del Indecopi certifica que por mandato de la Resolución N° 002158-2011/DIN-INDECOPI de fecha 26 de diciembre de 2011, ha quedado inscrita en el Registro de Patentes de Invención, la siguiente invención:

Denominación : FORMULACIONES TOPICAS PARA ADMINISTRACION LOCAL QUE CONTIENEN INDOXACARB

Clasificación : A01N 47/38; A01N 47/28; A01N 25/02; A01P 7/00

Solicitud : 001181-2007

Fecha de Presentación : 03 de septiembre de 2007

Fecha de Prioridad : 01 de septiembre de 2006

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

País : Estados Unidos de América

Inventores : FRANK GUERINO; KEITH ALAN FREEHAUF; PETER O'NEILL; ROGER MERVYN SARGENT; ROBERT D. SIMMONS; CHEN-CHAO WANG

Vigencia : 03 de septiembre de 2027

BRUNO MÉRCHOR VALDERRAMA
Director de Invenciones y
Nuevas Tecnologías
INDECOPI



REIVINDICACIONES

1. Una formulación tópica local que comprende una cantidad ectoparasitocida eficaz de indoxacarb y un vehículo aceptable en el campo veterinario, en donde la concentración de indoxacarb en dicha formulación es de al menos 100 g/L; en donde dicho vehículo comprende un inhibidor de la cristalización y un solvente; y donde dicho solvente es seleccionado a partir del grupo que consiste de glicol éter y acetato de alquilo.
2. La formulación de la reivindicación 1, en donde la concentración de indoxacarb en dicha formulación es de al menos 200 g/l.
3. La formulación de la reivindicación 1, en donde la concentración de indoxacarb en dicha formulación es de al menos 150 g/l.
4. La formulación de la reivindicación 1, en donde dicho vehículo además comprende uno o más de un solvente, inhibidor de cristalización, adyuvante, co-solvente, colorante, agente tensioactivo, aceite dispersante, antioxidante, estabilizante liviano o espesante.
5. La formulación de la reivindicación 1, en donde dicho solvente comprende un glicol éter.
6. La formulación de la reivindicación 5, en donde dicho glicol éter comprende dipropilenglicol monometil éter.
7. La formulación de la reivindicación 1, en donde dicho solvente comprende un acetato de alquilo.
8. La formulación de la reivindicación 7, en donde dicho acetato de alquilo es acetoacetato de etilo.
9. La formulación de la reivindicación 1, en donde dicho inhibidor de cristalización es triacetina.
10. La formulación de la reivindicación 1, que además comprende un pesticida adicional además de indoxacarb.
11. La formulación de la reivindicación 10, en donde dicho pesticida se selecciona del grupo formado por un regulador del crecimiento de insectos, un pesticida de organofosfato, un pesticida de carbamato, pesticidas organoclorados, un pesticida de piretrina, un pesticida de piretroides, un pesticida de nicotina, un pesticida de

neonicotinoides, un pesticida que contiene cobre, un agente antihelmíntico, benzimidazol, salicilanilida, un pesticida de fenol sustituido, un pesticida de pirimidina y un pesticida de imidazotiazol, una toxina de *Bacillus thuringiensis*, clorobencilato, ciflutrina, cipermetrina, dicofol, endosulfán, esfenvalerato, fenvalerato, lambda-cihalotrina, metoxiclor, azufre, ciclodieno, riania y praziquantel.

12. La formulación de la reivindicación 10, en donde dicho pesticida es una formamida.

13. La formulación de la reivindicación 12, en donde dicha formamida es amitraz.

14. La formulación de la reivindicación 10, en donde dicho pesticida es una semicarbazona.

15. La formulación de la reivindicación 14, en donde dicha semicarbazona es metaflumazona.

16. La formulación de la reivindicación 10, en donde dicho pesticida es un fenilpirazol.

17. La formulación de la reivindicación 16, en donde dicho fenilpirazol es fipronilo.

18. Una formulación tópica local, en donde dicha formulación comprende, en peso:

Indoxacarb 15-25%;

Triacetina 15-25%;

Acetoacetato de etilo 10-40%; y

Alcohol isopropílico CS.

19. Una formulación tópica local, en donde dicha formulación comprende, en peso:

Indoxacarb 15-25%;

Triacetina 15-25%;

Dipropilenglicol monometil éter 10-40%; y

Alcohol isopropílico CS.

20. Una formulación tópica local en donde dicha formulación comprende, en peso:

Indoxacarb 5-25%;

Fipronilo 5-25%; y

Acetoacetato de etilo CS

21. Una formulación tópica local en donde dicha formulación comprende, en peso:

Indoxacarb 5-25%;

Fipronilo 5-25%; y

Dipropilenglicol monometil éter CS.

22. La formulación de la reivindicación 1, en donde dicha formulación comprende:

Indoxacarb, 20%;

Triacetina, 20%;

Acetoacetato de etilo, 25%; y

Alcohol isopropílico, CS.

23. La formulación de la reivindicación 1, en donde dicha formulación comprende:

Indoxacarb, 20%;

Triacetina, 20%;

Dipropilenglicol monometil éter, 25%; y

Alcohol isopropílico, CS.

24. La formulación de la reivindicación 11, en donde dicho pesticida es un piretroide.

25. La formulación de la reivindicación 24, en donde dicho piretroide es permetrina.

26. Una formulación tópica local que comprende, por peso:

Indoxacarb, 1-50%;

Permetrina, 0.05-80%; y

Acetoacetato de etilo

27. Una formulación local tópica, en donde formulación comprende, por peso:

Indoxacarb, 1-50%;

Permetrina, 0.05-80%; y

Éter monoetílico de propilenglicol

28. Una formulación local tópica, en donde formulación comprende, por peso:

Indoxacarb, 1-25%;

Permetrina, 30-75%; y

Acetoacetato de etilo

29. Una formulación local tópica, en donde formulación comprende, por peso:

Indoxacarb, 5-25%;

Permetrina, 30-75%; y

Éter monoetílico de propilenglicol

LUIS GAYOSO FRAYSSINET

**Copia del artículo "Sythesis and insecticidal activity of
fluorinated 2..."**



Synthesis and insecticidal activity of fluorinated 2-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-2,4,5,6-tetrahydrocyclopentapyrazoles

Sanath K. Meegalla,^{a,*} Dario Doller,^a Ruiping Liu,^a DeYou Sha,^a YuKai Lee,^a
Richard M. Soll,^a Nancy Wisnewski,^b Gary M. Silver^b and Dale Dhanoo^a

^aJohnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, 665 Stockton Drive, Suite 104, Exton, PA 19341, USA

^bHeska Corporation, 1613 Prospect Parkway, Fort Collins, CO 80525, USA

Received 9 September 2005; revised 2 December 2005; accepted 2 December 2005

Available online 28 December 2005

Abstract—A number of fluorinated 1-aryl-tetrahydrocyclopentapyrazoles were synthesized and their insecticidal activity was evaluated. Some of the fluorinated compounds had significant insecticidal properties.
© 2005 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Prior to 1995, a large proportion of market sales in the area of animal flea-killing agents came from generic, 'over-the-counter' drugs. In the late 1990s three new anti-flea products drove market sales to veterinarians. These products are: ProgramTM (Novartis, 1995), AdvantageTM (Bayer, 1996), and FrontlineTM (Rhône-Merieux Merial, 1996).

The active pharmaceutical ingredient in each of these three products has a different mechanism of action. Lufenuron (1), the active ingredient of ProgramTM, is a chitin synthesis/polymerization inhibitor. Bayer's anti-flea agent AdvantageTM contains imidacloprid (2), which is a nicotinic acetylcholine receptor agonist. The active ingredient of FrontlineTM is fipronil (3), a phenylpyrazole which acts as a GABA-gated chloride channel inhibitor which causes hyperactivity in neurons, leading to eventual death.

Recently, we described¹ the synthesis and structure–insecticidal activity relationships of a series of 3,4-fused-cycloalkyl-1-arylpyrazoles (generic structure 4). These could be formally considered as rotationally constrained analogs of fipronil (3).

More specifically, we became interested in 2-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-2,4,5,6-tetrahydrocyclopentapyrazoles (5) and 2-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-4-methyl-2,4,5,6-tetrahydrocyclopentapyrazoles (6), which showed good binding affinity for the GABA receptor in housefly brain preparations (83 and 30 nM, respectively), with 19- and 126-fold selectivity against mammalian GABA receptors, respectively. Although 5 and 6 caused only 30% and 10% mortality in a housefly contact assay, respectively, both compounds produced high mortality in three flea strains tested (Table 1).

Unfortunately, compounds 5 and 6 were ineffective as anti-flea agents in *in vivo* efficacy studies in dogs after either topical (10 mg/kg) or oral (20 mg/kg) administration. Although dogs orally dosed with compound 5 had quantifiable levels of compound in plasma for as long as 3 h post-dosing, only trace plasma levels of 5 were detected after topical dosing over a comparable period of time. *In vivo* metabolite identification studies, carried out by LC/MS/MS analysis of plasma samples from dogs that had been orally dosed with compound 5, revealed that the test article was extensively hydroxylated at benzylic positions 4 and 6. In agreement with this observation, *in vitro* metabolic stability studies on 5 showed it had a short half-life ($t_{1/2}$ = 2.5 min) in dog liver microsomal preparations (unpublished data).

The structure–insecticidal binding affinity studies (unpublished data) in this series of compounds demonstrated

Keywords: Phenylpyrazole; GABA; Fipronil; Anti-flea; Anti-Tick.

* Corresponding author. Tel.: +1 610 458 8959; e-mail: smeegall@prdus.jnj.com

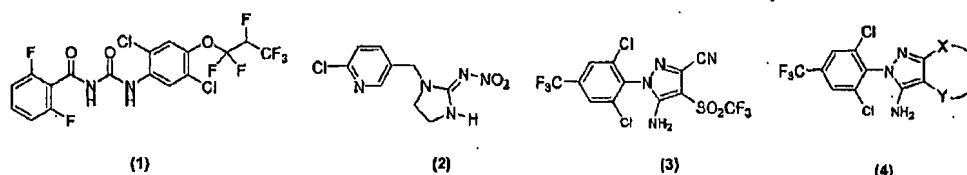
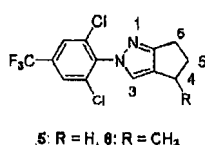


Table 1. Insecticidal activity of fused cyclopentylpyrazoles (5) and (6)



Compound	Binding assay IC ₅₀ (nM)			Contact assay LC ₅₀ (mM) or % mortality at 100 mM ^a			
	Fly	Mouse	Selectivity	Fly (%)	S/S fleas	S/A fleas	A/A fleas (%)
5	83	1600	19	30	8	7	100
6	30	3800	126	10	10	3	100

no tolerance for bulky substituents at the C-6 position, while the C-4 position tolerated the presence of small substituents, which, in addition, increased the selectivity against mammalian GABA receptors. Thus, it appeared that the selective fluorination of the alicyclic portion of this series of compounds could be a viable option to address their metabolic liabilities while retaining insecticidal activity. Herein we report the results from our efforts on the synthesis of novel fluorinated 2-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-2,4,5,6-tetrahydrocyclopentapyrazoles and their insecticidal properties.

The reaction sequence leading to the synthesis of fluorinated analogs of compound 5 is shown in Scheme 1. Tetrahydrocyclopentylpyrazole 5, synthesized in two steps from commercially available cyclopentanone and 2,6-dichloro-4-trifluoromethylpyrazole, served as key starting material for the preparation of all analogs studied. After some experimentation, compound 5 was oxidized to a mixture of benzylic ketones 7 and 8 in 86% combined yield (10:1 ratio). These could be easily separated by flash chromatography on silica gel. Introduction of fluorine atoms on the fused cyclopentane rings of 7 and 8 was carried out following four different synthetic protocols.²

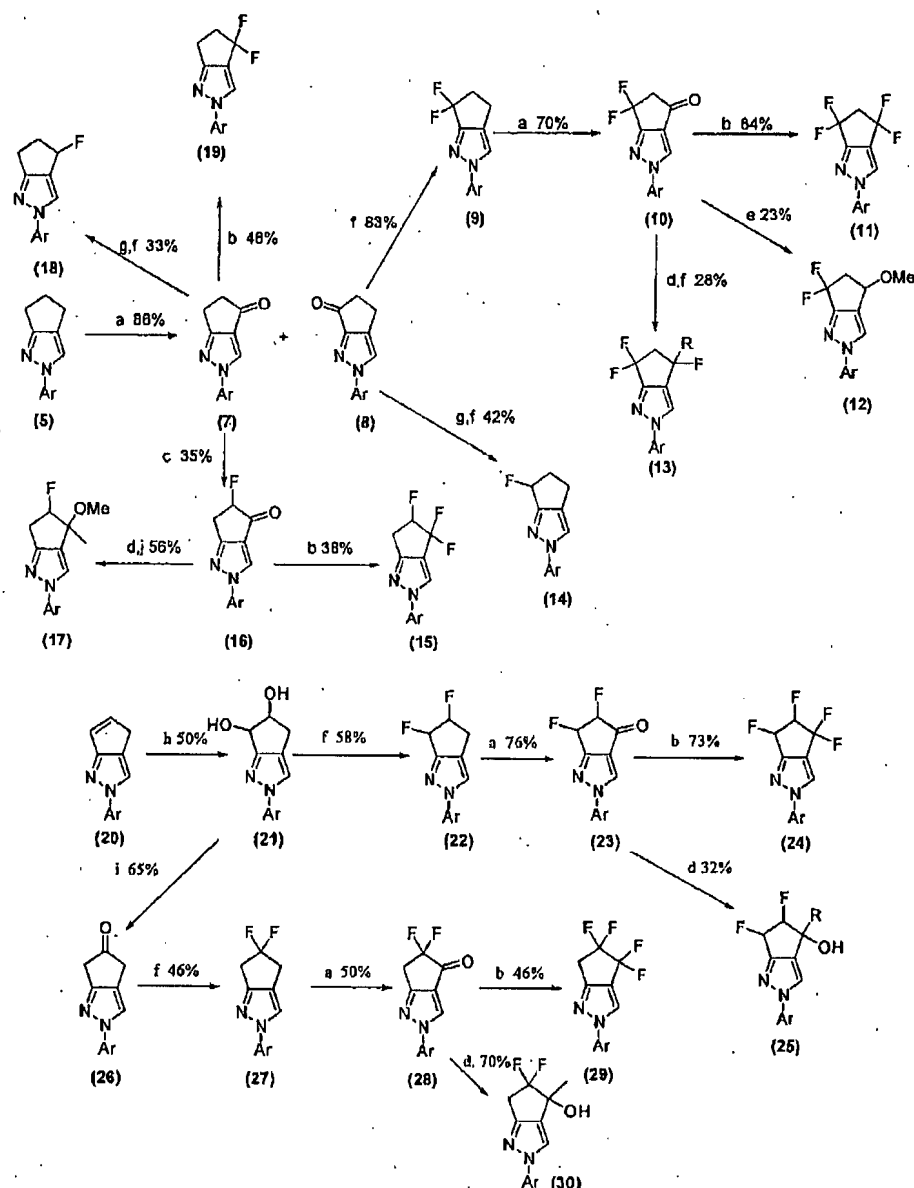
1. Reduction of the ketone to alcohol or reaction of the ketone with a Grignard reagent to obtain the corresponding tertiary alcohol, followed by conversion of the alcohol to fluoride by the action of diethylamino-sulfurtrifluoride (DAST).
2. Conversion of the ketone to the corresponding silyl-ether, followed by α -fluorination with SELECTFLUOR.
3. Direct *gem* difluorination of the ketone with DAST or conversion of the ketone to the corresponding dithioketal, followed by *gem* difluorination with PPHF/NIS.

4. Conversion of the ketone to alkene, vicinal bis hydroxylation, and vicinal bis fluorination with DAST.

Reduction of ketone 8 with NaBH₄ followed by acid catalyzed dehydration of the resulting alcohol yielded cyclopentene 20 and its regioisomer (6:1 ratio). Since these two compounds could not be separated by chromatography, they were converted to the corresponding vicinal diols, which were easily separable.

In order to evaluate the insecticidal activity and selectivity of the test compounds prepared, the following assays were used. Binding affinity for the housefly neuronal membrane GABA receptor was measured by displacing radioligand [³H]EBOB. Selectivity against the mammalian receptor was determined by binding affinities to mouse brain GABA receptors. The compounds were also assayed in 'contact assays' with houseflies and two different flea strains as 'in vivo' screens. The two flea strains were used to assess insecticidal activity differences among the genetic variants of the cyclo-diene resistant allele-homozygous serine (resistant, CO fleas) and homozygous alanine (sensitive, ARC fleas).³ (Table 2)

In general, most compounds induced some degree of mortality in sensitive ARC fleas. The notable exceptions are the ketones 10 and 28, which showed poor activity in contact assays. As is evident from the data, high activity in housefly binding assays did not necessarily translate into high anti-flea activity. Although monofluorination at C-6 slightly decreased the LD₅₀ in CO flea contact assay, it caused a 3-fold decrease in binding affinity in housefly brain preparations. In contrast, the presence of fluorine at C-4 position in compound 18 caused a very significant decrease in both binding affinity and activity in the contact



Scheme 1. Synthesis of fluorinated tetrahydrocyclopentapyrazoles. Reagents and conditions: (a) $\text{CrO}_3/\text{HOAc}/50^\circ\text{C}$; (b) 1. $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{SH}/\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 2. $\text{PPHF}/\text{NIS}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/-30^\circ\text{C}$; (c) 1. TMSOTf , Et_3N , 2. $\text{SELECTFLUOR}/\text{CH}_3\text{CN}/12\text{ h}$; (d) $\text{RMgX}/\text{ether}/0^\circ\text{C}$; (e) 1. $\text{NaBH}_4/\text{ether}$; 2. $\text{K-O-tBu}/\text{MeI}$; (f) $\text{DAST}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; (g) $\text{NaBH}_4/\text{ether}$; (h) cat. $\text{OsO}_4/\text{NMO}/t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$; (i) $p\text{-TSA}/\text{benzene}/\text{reflux}/15\text{ min}$; (j) $\text{K-O-tBu}/\text{MeI}$.

assay. However, addition of an extra fluorine atom at C-4 (19) led to improved binding as well as activity in the contact assay. Compound 9 containing a *gem*-difluoro substituent at C-6 maintained the activity of monofluoro compound 14. Compounds with apical *gem*-difluoro substitution (e.g., 27) showed a 4-fold increase in anti-flea activity in the CO flea contact assay with no selectivity against mammalian GABA receptors. The 5,6-vicinal difluoro compound (22) also showed an increase in anti-CO flea activity compared

to that of the parent cyclopentane analog 5. Trifluoro compound 15, 4,4,5,6-tetrafluoro compound 24, and 4,4,5,5-tetrafluoro compound 29 exhibited excellent anti-flea activity in the CO flea contact assay. Although both tetrafluoro compounds showed LD_{50} values near 500 nM in the CO flea contact assay, they showed a relatively high affinity for mouse GABA receptors as well. The observation that the presence of small substituents at C-4 yields compounds with appropriate selectivity prompted us to study the

Table 2. Insecticidal activities of fluorinated tetrahydrocyclopentapyrazoles

Compound	Binding assay IC ₅₀ (nM)			Contact assay LD ₅₀ (mM) or % mortality at 100 mM ^a		
	Fly	Mouse	Selectivity	Fly	S/S fleas	A/A fleas (%)
7	470	20,000	42	81	0	16.5
9	ND	2,800	NA	NA	15	100
10	ND	ND	NA	6%	1%	40
11	74	300	4	93.9%	60.7%	100
12	ND	3,700	NA	22%	3%	100
13 (R = Me)	ND	>10,000	NA	16.7%	3%	100
14	290	2900	10	85%	11	95
15	<100	1,000	>10	100%	1	100
16	320	3,200	10	57.5%	10.8%	95.4
17	100	12,000	120	ND	1.8	100
18	1700	>10,000	>5	7%	36%	ND
19	>100	1,000	<10	88	1	100
22	200	1,000	5	79	1.5	100
24	ND	175	ND	0.4	<0.5	100
25 (R = Me)	350	>10,000	> 28	100%	5	100
27	200	175	1	87.9%	2	100
28	ND	ND	NA	6%	1%	40
29	<100	50	>0.5	ND	<0.5	100
30	100	2,300	23	72%	10	100

Table 3. Metabolic stability data

Compound	Microsomal t _{1/2} (min)		Clearance (pmol/min/1 mg/protein)	
	Mouse	Dog	Mouse	Dog
15	64.7	Stable ^a	109.2	Stable ^a
17	145	Stable ^a	34.1	Stable ^a
22	22.4	Stable ^a	255.1	Stable ^a
30	Stable ^a	506.7	Stable ^a	296.9

^a 80% of test substance was detected after 30 min of incubation.

particular structure–activity relationship at this position. Among this type of compounds, compound 17 showed the highest anti-flea activity with CO flea, with an LD₅₀ of 1.8 mM and 120-fold selectivity against the insect GABA receptors. The other two compounds in this subgroup, 25 and 30, were about 25-fold selective for insect GABA receptors with 5 and 10 mM LD₅₀s in CO flea contact assays.³

Limited in vitro metabolic stability studies of promising analogs were undertaken for determining half-lives in mouse and dog liver microsomal preparations (Table 3). Those studies revealed that, in general, compounds containing a C-5 apical fluorine substitution were more stable than unsubstituted analogs. Unfortunately, although the introduced substituents OH and/or CH₃ at C-4 improved the selectivity of the test compounds against insect GABA receptors, they also became more vulnerable to microsomal metabolism.

In conclusion, we have successfully employed selective fluorination as a tool to address observed metabolic instabilities of parent compound (5). Some of the fluorinated compounds exhibited a several-fold increase in activity compared to that of the parent compound (5).

Acknowledgments

We thank Mike Kolpak, Stephen Eisnagel, Heidi Ott, Malini Dasgupta, Joely Maddux, Victor Ozols, and Scott Walmsley for analytical and technical support.

References and notes

- Meegalla, S. K.; Doller, D.; Liu, RuiPing; Sha; DeYou; Soll, R. M.; Dhanoa, D. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 8639.
- Olah, G. A.; Chambers, R. D.; Prakash, G. K. *Synthetic Fluorine Chemistry*; John Wiley & Sons Inc: USA, 1992.
- Dhanoa, D. S.; Meegalla, S.; Soll, R. M.; Doller, D.; Sha; DeYou; Liu; RuiPing; Silver, G.; Lee, Y.; U.S. Patent 6,545,033.
- In vitro binding assay.* Test compounds were dissolved in DMSO at concentrations ranging from about 2 nM to 100 mM. One microliter of dissolved test compound was dispensed into the well of a 96-well polystyrene plate. 100 µL of ice-cold assay buffer (10 mM phosphate, 300 mM NaCl, pH 7.5) containing 5.2 nM 4'-ethynyl-4-*n*-[2,3-³H₂]propyl-bicycloorthobenzoate (³H]EBOB, 38 Ci/mmol) was added followed by 100 µL of ice-cold assay buffer containing 0.5–1.0 mg/mL neuronal membranes. Control wells were prepared the same way, except the neuronal membranes were omitted. The samples were incubated for 45 min at 24 °C and filtered on a 0.1% (wt/v) polyethylenimine-soaked glass fiber Filtermat A rinse of cold assay buffer using Harvester 96-cell harvester. The Filtermat was air-dried and radioactivity bound to the Filtermat was detected. Compounds that displaced ³H]EBOB specifically bound to the housefly were then tested at 24–48 different final concentrations, varying from about 0.1 nM to about 125 mM, in order to determine the concentration at which 50% of the maximum inhibition due to the addition of that compound was observed (IC₅₀).
In vivo housefly assay. Newly emerged houseflies were sedated with CO₂ gas, collected in 50 mL polypropylene conical tubes containing filter paper saturated with 10% (wt/wt) sucrose in water, and allowed to feed at room temper-

27

ature for about 2–4 h. Test compounds were dissolved in DMSO at concentrations ranging from 0.05 to 100 mM. One microliter of dissolved test compound and 100 μ L of isopropanol were dispensed into the bottom of a 9 mL screw-top glass test tube. Positive control was prepared in the same manner, except that no test compounds were dissolved in DMSO. Each test tube was rolled to coat the sides with the chemical solution and allowed to air-dry for 24–48 h. Twenty houseflies were sedated by refrigeration at 0–4 °C and transferred to each test tube. Each tube was sealed with organo cloth secured by an open top screw cap and laid horizontally in dark. After 24 h the healthy, moribund, and dead houseflies in each tube were counted. The percentage of dead houseflies in each tube was then calculated.

In vivo flea assay. Test compounds were dissolved in DMSO at concentrations ranging from 0.05 to 100 mM. One microliter of dissolved test compound was dispensed onto a 6 mm GF/C filter disk in the bottom of a 4 mL screw-top glass vial and allowed to air-dry for 24–48 h. Positive control was prepared in the same manner, except that no test compounds were dissolved in DMSO. Twenty newly emerged cat fleas were sedated by refrigeration at 0–4 °C and transferred to each vial. Each vial was sealed with thin, perforated Teflon septum secured by an open top screw cap and held vertically in dark. After 24 h, the healthy, moribund, and dead houseflies in each tube were counted. The percentage of dead fleas in each vial was then calculated.

78

**Recibo de pago por (3)
Reivindicaciones adicionales**

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

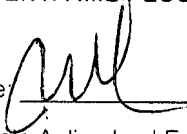
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 118660
		Bogotá D.C., Noviembre 15 de 2012 - 17:33:30

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

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	118628	15/11/2012		4.369.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
3.50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	90.000.00
				\$90.000.00
=====				

SON: **NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-020347- -00008-0000
Fecha: 2012-11-16 12:21:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 94

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 _____

30

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

C.C. 79.143.366

Firma

Tarjeta Profesional 20.281

**Descripción y reivindicaciones de la
Solicitud Divisional**

TÍTULOFORMULACIONES PARA ADMINISTRACIÓN TÓPICA LOCAL QUE CONTIENENINDOXACARB

5

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

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 INVENCIÓN

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).

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

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 comúnmente como ataque de mosca azul en Australia, Nueva Zelanda y Sur África) son casos importantes de la miiasis 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 *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*.

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 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 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 y su ambiente.

3X

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 Oxadinzine 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

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

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.

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

41

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

5 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

10 RESUMEN DE TAXONOMIA PARA PLAGAS ARTRÓPODAS IMPORTANTES

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

5

<i>Hymenop</i>	abejas,
<i>tera</i>	avispas
<i>Lepidop</i>	polillas,
<i>tera</i>	mariposas,
<i>Hoptera</i>	saltamontes
<i>Diptera</i>	Pulgas
	verdaderas
<i>Hemipte</i>	Chinches
<i>ra</i>	verdaderos
<i>Coleopt</i>	escarabajos
<i>era</i>	

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

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

25

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

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

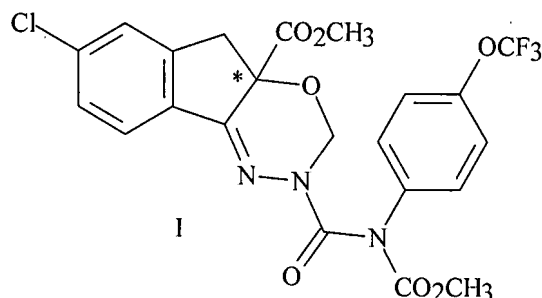
Se conoce en la técnica numerosas otras plagas de artrópodos y ectoparásitos, y también se contemplan que sean tratados por los compuestos de la invención. Estos se enumeran en mayor detalle en MEDICAL AND VETERINARY ENTOMOLOGY, by D.S. Kettle, Publ.

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



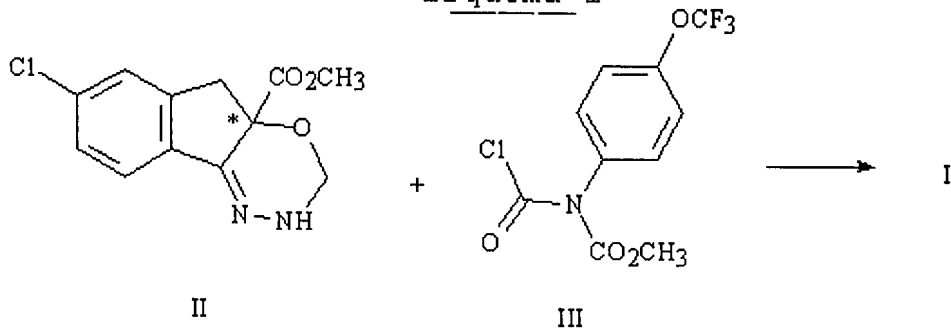
5

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.

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 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", 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 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 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 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

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

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 alcali, 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

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 e 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 deposito 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

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 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 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 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 portadora veterinariamente aceptable.

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

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

15

20

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

25

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, fosadona, 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 óxicloruro 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%.

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, 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" (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; 10 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 15 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 20 ejemplo, glicoles. Puede ser ventajoso para un dispersante conocido de la industria cosmética o farmacéutica también estar presente. Ejemplos son pirrolidin-2-ona, N-alquilpirrolidin-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 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 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.

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 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 octadecilamina está entre los tensoactivos catiónicos que se pueden utilizar.

Los tensoactivos no iónicos útiles incluyen ésteres de sorbitan polioxietilenados, 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 betainna.

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

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 eftalato de dibutilo, diisopropil adipato, mezclas de éster relacionadas con el último, y alcoholes grasos tal como alcohol isotridecilo, 2-octildodecanol, alcohol cetilstearilo 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

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 arábiga, 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

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

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

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.

10

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

Ejemplo 3

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-

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 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-

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

25 Formulaciones de ejemplo

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

94

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

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

25

5	12	Indoxacarb	20
		Miristato isopropilo	10
		Alcohol bencílico	30
		Trietanolamina	0.02
		Acetoacetato de etilo	QS
10	13	Indoxacarb	20
		Fipronil	10
		Acetoacetato de etilo	QS
	14	Indoxacarb	20
		Fipronil	10
		Monometil éter dipropilenglicol	QS

15 Ejemplo 5

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD, APARIENCIA Y POTENCIA DE CORRIDA DE SOLUCIONES TÓPICAS QUE CONTIENEN INDOXACARB CUANDO SE APLICA EN PERROS.

20

25 Se conducen una serie de estudios para evaluar la seguridad, apariencia 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

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

77

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

	20% KN128, 30% triacetin, 0.02% trietanolamina, 5% Brij 30, acetoacetato de etilo (qs)	I
5	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
10	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
15	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	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
25	X07-055-8 20% KN128, 25% triacetin, 25% acetoacetato de etilo, alcohol isopropílico (qs)	V

5		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
10	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
15	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
20	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
25			



5	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
10	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
15	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
20	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

G1

REIVINDICACIONESLO 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
- 20 praziquantel.
- 25 3. La formulación de la reivindicación 1, en donde dicho uno o más pesticidas adicionales es una formadina.
- 30 4. La formulación de la reivindicación 3, en donde dicha formadina es amitraz.
5. La formulación de la reivindicación 1, en donde dicho uno o
- 35 más pesticidas adicionales es una semicarbazona.

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.

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

20

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

93

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.

FORMULACIONES 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.

85

Poder

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 INTÉRPRETE 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

87

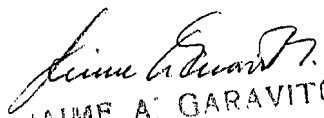
TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2603081 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República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

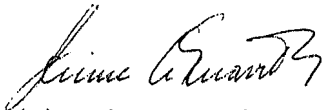
88

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.

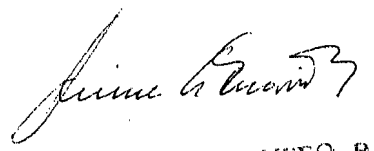


Jaime Armando Garavito Burgos

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 INTERPRETE OFICIAL
Res. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

89

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. Macosnahey

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, enseñas, 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

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

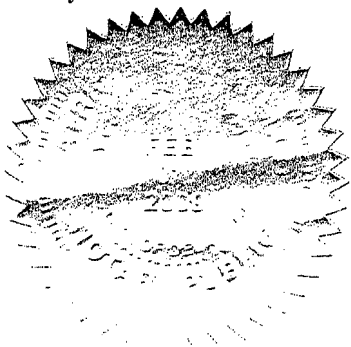
of the judicial person **E. I. duPont de Nemours and Company**
4. That the judicial person **E. I. duPont de Nemours and Company**
having its home office in

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

Recibos de pago

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176099-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 12 - 119.025
FECHA : NOVIEMBRE 14 DE 2012

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-020347- -00008-0000
Fecha: 2012-11-16 12:21:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 94

***** D E N O T A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			95950	22/09/2012	3,000.00
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			91996	06/09/2012	7,000.00
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			105183	05/10/2012	140,000.00
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			105184	05/10/2012	140,000.00
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			111090	25/10/2012	490,000.00
...MAS INFORMACION NO IMP				TOTAL		1,050,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. DEBITADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	500,000.00
	TOTAL :	500,000.00

SON: QUINTIENTOS NOVENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

