

OPS.



Slav 2

Industria y Comercio

SUPERINTENDENTE

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

PCT

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

Organización y
Digitalización CSA Ltda

So

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

09-20347

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

FORMULACIONES PARA ADMINISTRACIÓN TOPICA LOCAL
QUE CONTIENE INDOXACARB

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A01N 47/1; A01N 25/02; A01P 7/00

71. SOLICITANTE

E.I. DUPONT DE NEMOURS AND COMPANY

DOMICILIO

DELAWARE USA

74. APODERADO

ÁLVARO CORREA ORDÓNEZ

22. BOGOTÁ, D. C.

27 DE FEBRERO DE 2009

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-020347- -00000-0000

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

FORMULARIO ÚNICO DE SOLI

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE :

Patente de Modelo de Utilidad

Capítulo II.

1

X

Patente de Invención

X

Capítulo I.

2

SOLICITANTE

(71)

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

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

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

NIT

C.E.

Otro

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 6341500

Fax: 3762211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

NIT

C.E.

Otro

Cual

Número 79.143.366 Usaquén TP 28281

4

INVENTOR (ES)

(72)

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

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

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

5

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/019096

Publicación Internacional No. WO/2008/030385

Fecha 30.08.2007

Fecha 13.03.2008

6

Título (54)

FORMULACIONES PARA ADMINISTRACION TOPICA LOCAL QUE CONTIENEN INDOXACARB

7

Clasificación Internacional (51)

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

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI

X

NO

US

01.09.2006

60/841,846

9

Comprobante de pago No.

09-5904

09-2270

09-2271

08-100,692

09-2070

Fecha

26-ENE-2009

13-ENE-2009

13-ENE-2009

DIC-26-2008

ENE-09-2009

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

10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARATERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20.281

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

2009/002

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 5,904
FECHA : ENERO 26 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-020347- -00000-0000

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

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	21549006	23/01/2009	54,828,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 2,270
FECHA : ENERO 13 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-020347- -00000-0000

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

***** CONSIGNAC.

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			2233	09/01/2009	5,904,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA A#0 ANTR
		TOTAL :	\$ 208,000.00

SON: DOSCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 2,271
FECHA : ENERO 13 DE 2009

2009/0001

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-020347- -00000-0000

***** C O N S I G N

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			2233	09/01/2009	5,904,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA A#0 ANTR
			TOTAL : \$ 208,000.00

SON: DOSCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

2008/023

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 100,692
FECHA : DICIEMBRE 26 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-020347 - 00000-0000

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

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	120646805	24/12/2008	46,377,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	140,000.00
TOTAL :			\$ 140,000.00

SON: CIENTO CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

7
2009/001

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 2,070
: ENERO 9 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-020347- -00000-0000

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

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	120647380	09/01/2009	16,094,000.00

***** CONCEPTO *****

RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA A#0 ANTR	46,000.00
	TOTAL :	\$ 46,000.00
50 CUARENTA Y SEIS MIL PESOS		

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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
 RESOLUCIÓN 034 DE ENERO 11 DE 1983
 MINISTERIO DE JUSTICIA

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

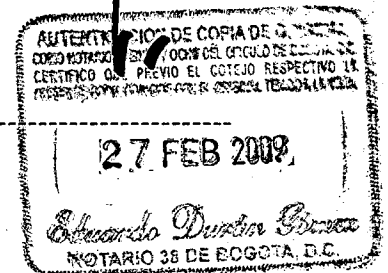
Se traduce lo siguiente después del texto del poder:

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



9

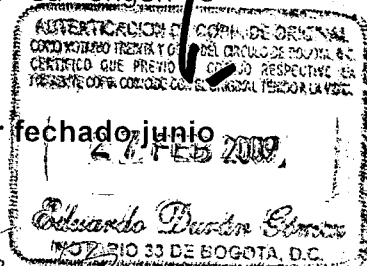
TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2603081 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República 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 **júnio 12, 2006.**



Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.

2
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES 034 DE ENERO 11 DE 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

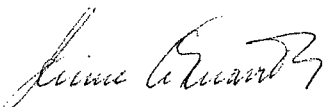
10

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

[Firmado] Patricia Panariello, Notario Público

[Aparece adherido sello dorado]

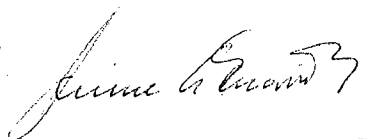
La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.



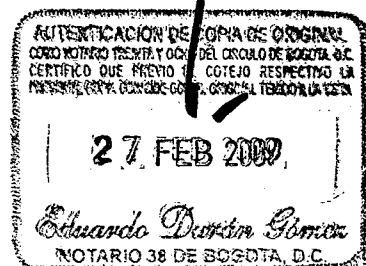
Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá

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

BOGDM5 # 107285



JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
C.C. N° 19.130.702 de Bogotá
MINISTERIO DE JUSTICIA



11

1. Country: United States of America

2. has been signed by Patricia Panariello

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

Certified

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

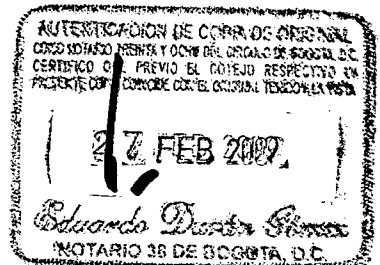
7. by Secretary of State Delaware Department of State

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. McConahay

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**

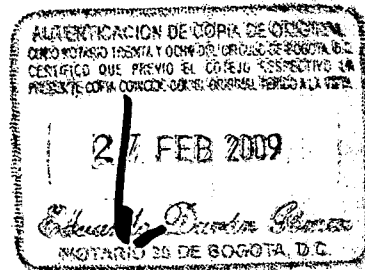
con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia; poder especial amplio y suficiente, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera 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, enseñanzas, 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

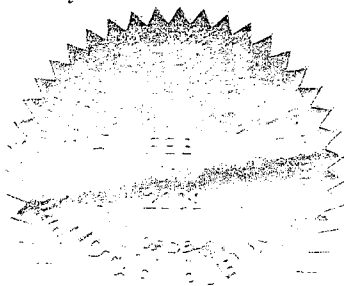
On this 26th day of February
2008, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That **Miriam D. Meconnahey**
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

Patricia Panariello, Notary Public



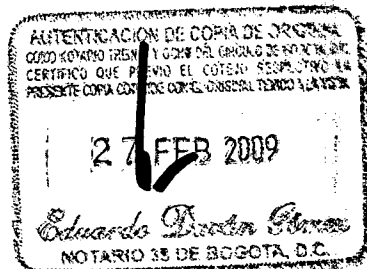
CERTIFICACION NOTARIAL

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



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 March 2008 (13.03.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/030385 A2

(51) International Patent Classification:

A01N 47/38 (2006.01) A01P 7/00 (2006.01)
A01N 25/02 (2006.01)

08836 (US). WANG, Chen-Chao [US/US]; 20 Highmont Drive, West Windsor, NJ 08550 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2007/019096

(22) International Filing Date: 30 August 2007 (30.08.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/841,846 1 September 2006 (01.09.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY [US/US]; 1007 Market Street, Wilmington, DE 19898 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GUERINO, Frank [US/US]; 3 Brandy Place, Monroe Township, NJ 08831 (US). FREEHAUF, Keith, Alan [US/US]; 24 Reading Road, Stockton, NJ 08559 (US). SARGENT, Roger, Mervyn [AU/AU]; 29 Southdown Road, Camden, NSW2570 (AU). O'NEIL, Peter, Andrew [AU/AU]; 55 The Lanes, Kirkham, NSW2570 (AU). SIMMONS, Robert, D. [US/US]; 7 Weaver Drive, Martinsville, NJ

(74) Agent: REHBERG, Edward, E.; E. I. du Pont de Nemours and Company, Legal Patent Records Center, 4417 Lancaster Pike, Wilmington, DE 19805 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

(54) Title: LOCAL TOPICAL ADMINISTRATION FORMULATIONS CONTAINING INDOXACARB

(57) Abstract: The present invention provides formulations and methods useful in the control of ectoparasites on a domestic animal, using a formulation comprising Indoxacarb and a veterinarily acceptable carrier that is applied topically to 10% or less of the total surface area of a domestic animal. Other embodiments include these formulations also including one or more additional pesticides such as fipronil.

WO 2008/030385 A2

TITLE

LOCAL TOPICAL ADMINISTRATION FORMULATIONS CONTAINING INDOXACARB

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This application claims priority from U.S. Provisional Application No. 60/841846, filed September 1, 2006, which is incorporated by reference herein in its entirety.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Animals are often susceptible to infestations by ectoparasites (e.g. flies and lice), and infections by endoparasites (e.g. filariae and intestinal roundworms). Domesticated animals, such as cats and dogs, are often infested with one or more of the following ectoparasites: cat and dog fleas (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides canis*, and the like), ticks (*Rhipicephalus* spp., *Ixodes* spp., *Dermacentor* spp., *Amblyoma* spp. and the like), and mites (*Demodex* spp., *Sarcoptes scabiei*, *Otodectes cynotis*, and the like).

Fleas are a particular problem because not only do they adversely affect the health of the animal or human, but they also cause a great deal of psychological stress. Moreover, fleas are also vectors of pathogenic agents in animals, such as dog tapeworm (*Dipylidium caninum*), including humans.

Similarly, ticks are also harmful to the physical and psychological health of the animal or human. However, the most serious problem associated with ticks is that they are the vector of pathogenic agents, agents which cause diseases in both humans and animal. Major diseases which are caused by ticks include borrelioses (Lyme disease caused by *Borrelia burgdorferi*), babesioses (or piroplasmoses caused by *Babesia* sp.) and rickettsioses (also known as Rocky Mountain spotted fever). Ticks also release toxins which cause inflammation or paralysis in the host. Occasionally, these toxins are fatal to the host. Moreover, mites are particularly

difficult to combat since there are very few active substances which act on these parasites and they require frequent treatment.

Likewise, farm animals are also susceptible to parasite infestations. For example, cattle are affected by a large number of parasites. A parasite which is very prevalent among farm animals is the tick genus *Boophilus*, especially *B. microplus* (cattle tick), *B. decoloratus* and *B. anulatus*. Ticks, such as *Boophilus microplus*, are particularly difficult to control because they live in the pasture where the farm animals graze. Other important parasites of cattle include the myiasis-producing flies such as *Dermatobia hominis* (known as Berne in Brazil) and *Cochlyomyia hominivorax* (screwworm) whose larvae infest the tissue of the host animal. Additionally, the species *Lucilia sericata* (greenbottles), *Lucilia cuprina* (damage caused by this fly is commonly known as blowfly strike in Australia, New Zealand and South Africa) are important causes of myiasis in sheep. Insects whose adult stage constitutes the parasite include: *Haematobia irritans* (horn fly); lice such as *Linognathus vituli*, etc.; and mites such as *Sarcoptes scabiei* and *Psoroptes ovis*. The above list is not exhaustive and other ectoparasites are well known in the art to be harmful to animals and humans. These include, for example migrating dipterous larvae such as *Hypoderma* spp. and *Oestrus ovis*.

Control of ectoparasites on domestic animals have been attempted using flea collars containing various insecticides. The ectoparasites, however, remain present in the general vicinity of the animal, such as within the house of a pet owner. The eradication of ectoparasites within the animal environment is difficult unless the environment is permanently covered in an insecticidal substance, in which case toxicity and reinfestation are problematic. Thus, there is a need in the art for persistent and effective agents for eradication of ectoparasites on a domestic animal in order to reduce the periodicity and the cost of anti-ectoparasite agents, wherein such agents must be convenient to store and apply, and present insignificant risk of toxicity to such domestic animal and its environment.

U.S. Patent No. 5,462,938 discloses novel arthropodicidal compositions and methods relating to oxadiazinyl carboxanilides compounds having efficacy against

household, foliar and soil-inhabiting agronomic and non-agronomic pests. A compound disclosed therein, (S)-methyl 7-chloro-2,5-dihydro-2-[[methoxycarbonyl] [4 (trifluoromethoxy) phenyl]amino] carbonyl] indeno [1,2-e] [1,3,4] oxadiazine-4a(3H)-carboxylate; common name: Indoxacarb, or DPX-KN128 has been registered by the EPA as a "reduced-risk" pesticide, Chemical Code 067710, CAS No. 173584-44-6, U.S. EPA PC 067710 (S-isomer). *British Journal of Pharmacology* (2001) 132, 587-595; doi:10.1038/sj.bjp.0703853 entitled "*Indoxacarb, an Oxadiazine Insecticide, Blocks Insect Neuronal Sodium Channels*", discloses a study investigating the mode of action of Indoxacarb as an neuronal sodium channel inhibitor in *Periplaneta Americana*. *Research Disclosure*, May 1997, Number 39786 entitled "*Mixtures of Arthropodicides and Fungicides*" discloses the use of Indoxacarb in combination with other arthropodicides in land or aerially applied pesticide formulations for the protection of plants against arthropodal pests. U.S. Patent No. 6,395,765 B1 relates to compositions for the treatment and protection of parasitic pests on domestic animals that utilize topical application to a localized region of the domestic animal's body.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

In one aspect, the present invention provides a composition and method for control of ectoparasites on a domestic animal, including eradication of ectoparasites on a domestic animal, decreasing the number of ectoparasites on a domestic animal, and/or preventing ectoparasite infestation on a domestic animal. The method includes topically applying to a localized region or regions having a cumulative surface area of less than or equal to 10% of the total surface area of the domestic animal an ectoparasitically effective amount of a topical formulation comprising Indoxacarb and veterinarily acceptable carrier. The present composition can also optionally include an additional pesticide.

In a preferred aspect, the present invention provides a composition and method for control of ectoparasite infestation in a domestic animal comprising applying to a localized region or regions having a surface area of less than or equal to 10% of the total surface area of the domestic animal an ectoparasitically effective

amount of a local topical formulation comprising Indoxacarb in a veterinarily acceptable solvent and optionally further comprising a crystallization inhibitor.

Preferred solvents, crystallization inhibitors, modes of application and dosages in such formulations are disclosed.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Applicants specifically incorporate the entire content of all cited references in this disclosure. Further, when an amount, concentration, or other value or parameter is given as either a range, preferred range, or a list of upper preferable values and lower preferable values, this is to be understood as specifically disclosing all ranges formed from any pair of any upper range limit or preferred value and any lower range limit or preferred value, regardless of whether ranges are separately disclosed. Where a range of numerical values is recited herein, unless otherwise stated, the range is intended to include the endpoints thereof, and all integers and fractions within the range. It is not intended that the scope of the invention be limited to the specific values recited when defining a range.

Applicant has found that it is possible to effectively control ectoparasite infestation of domestic animals using a specific type of Indoxacarb formulation: a topical formulation applied to a localized region or regions having a surface area of less than or equal to 10% of the total surface area of the domestic animal. The formulations and methods are especially advantageous for animals in situations where it is difficult or time-consuming to treat all the animals orally or via injection. Thus, the present invention provides topical formulations useful in control of ectoparasites comprising Indoxacarb and a veterinarily acceptable solvent. It has been found by Applicant that certain Indoxacarb local topical formulations are surprisingly effective and persistent.

Definitions

The following definitions relating to Applicant's disclosure are provided.

The term "control of ectoparasites on a domestic animal" as used herein includes eradication of ectoparasites on a domestic animal, decreasing the number of ectoparasites on a domestic animal, and/or preventing ectoparasite infestation on a domestic animal.

As used herein, the term "domestic animal" includes any animal that is kept by humans as a companion animal, pet, working animal or as livestock for food, fur, leather, wool or other animal product; or an animal that is found in association with humans such that control of ectoparasites on such animal is desirable. Common domestic animals in which the present invention will be particularly useful include a cow, horse, ass, pig, camel, bird, dog, cat, deer, sheep, or goat.

As used herein, the term "ectoparasites" includes parasites, in any stage of life including eggs, larvae or adult form, that live on the outside of an animal's body. Common ectoparasites that are problematic on domestic animals include, for example, fleas, lice, ticks and mites.

Arthropod ectoparasites of mammals and birds are often of particular concern. Exemplary arthropods include those summarized in Table A, as follows.

TABLE A

Summary Of Taxonomy for Important Arthropod Pests

<u>Subphylum</u>	<u>Class</u>	<u>Order</u>	<u>Examples</u>
<i>Trilobita</i> <i>Chelicerata</i> <i>helicera</i> and <i>pedipalps</i>	<i>Merostomata</i> <i>Arachnida</i>	<i>Araneae</i>	spiders
		<i>Scorpionida</i>	scorpions
		<i>Acari</i>	mites and ticks
<i>Uniramia</i>	<i>Chilopoda</i>		centipedes
	<i>Diplopoda</i>		millipedes
	<i>Pauropoda</i>		Soft bodied myriapods

Insecta

<i>Hymenoptera</i>	bees, wasps
<i>Lepidoptera</i>	moths, butterflies
<i>Hoptera</i>	grasshoppers
<i>Diptera</i>	true flies
<i>Hemiptera</i>	true bugs
<i>Coleoptera</i>	beetles

Thus, insect pests include, e.g., biting insects, such as flies and mosquitoes, mites, ticks, lice, fleas, true bugs, parasitic maggots, and the like.

Biting insects include, e.g., migrating *diporous* larvae as *Hypoderma* sp. in cattle, *Gastrophilus* in horses, and *Cuterebra* sp. in rodents, as well as biting flies and mosquitoes of all types. For example, bloodsucking adult flies include, e.g., the horn fly or *Haematobia irritans*, the horse fly or *Tabanus* spp., the stable fly or *Stomoxys calcitrans*, the black fly or *Simulium* spp., the deer fly or *Chrysops* spp., the louse fly or *Melophagus ovinus*, the tsetse fly or *lossina* spp. Parasitic fly maggots include, e.g., the bot fly (*Oestrus ovis* and *Cuterebra* spp.), the blow fly or *Phaenicia* spp., the screwworm or *Cochliomyia hominivorax*, the cattle grub or *Hypoderma* spp., and the fleeceworm. Mosquitoes, include, for example, *Culex* spp., *Anopheles* spp., and *Aedes* spp.

Mites include *Mesostigmata* spp., e.g., mesostigmatids such as the chicken mite, *Dermanyssus gallinae*; itch or scab mites such as *Sarcoptidae* spp., for example, *Sarcoptes scabiei*; mange mites such as *Psoroptidae* spp., including *Chorioptes bovis* and *Psoroptes ovis*; chiggers, e.g., *Trombiculidae* spp., for example the North American chigger, *Trombicula alfreddugesi*.

Ticks include, e.g., soft-bodied ticks including *Argasidae* spp., for example *Argas* spp. and *Ornithodoros* spp.; hard-bodied ticks including *Ixodidae* spp., for example *Rhipicephalus sanguineus*, and *Boophilus* spp.

Lice include, e.g., sucking lice, e.g., *Menopon* spp. and *Bovicola* spp.; biting lice, e.g., *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp. and *Solenopotes* spp.

Fleas include, e.g., *Ctenocephalides* spp., such as dog flea (*Ctenocephalides canis*) and cat flea (*Ctenocephalides felis*); *Xenopsylla* spp., such as oriental rat flea (*Xenopsylla cheopis*); and *Pulex* spp., such as human flea (*Pulex irritans*).

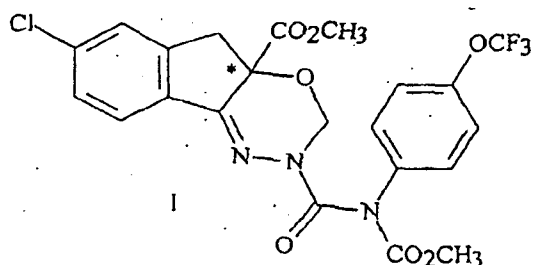
True bugs include, e.g., *Cimicidae* or e.g., the common bed bug (*Cimex lectularius*); *Triatominae* spp., including *triatomid* bugs also known as kissing bugs; for example *Rhodnius prolixus* and *Triatoma* spp.

Generally, flies, fleas, lice, mosquitoes, gnats, mites, ticks and helminths cause tremendous losses to the livestock and companion animal sectors. Arthropod parasites also are a nuisance to humans and can vector disease-causing organisms in humans and animals.

Numerous other arthropod pests and ectoparasites are known to the art, and are also contemplated to be treated by the compounds of the invention. These are enumerated in great detail in MEDICAL AND VETERINARY ENTOMOLOGY, by D.S. Kettle, Publ. 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, the contents of both of which are incorporated by reference herein in their entireties.

As used herein an "ectoparasitically effective amount" is an amount effective to eradicate ectoparasites on a domestic animal, decrease the number of ectoparasites on a domestic animal, and/or prevent ectoparasite infestation on such animal.

As used herein the term "Indoxacarb" or DPX-KN128 or the designation KN128 refers to the S isomer of Formula I

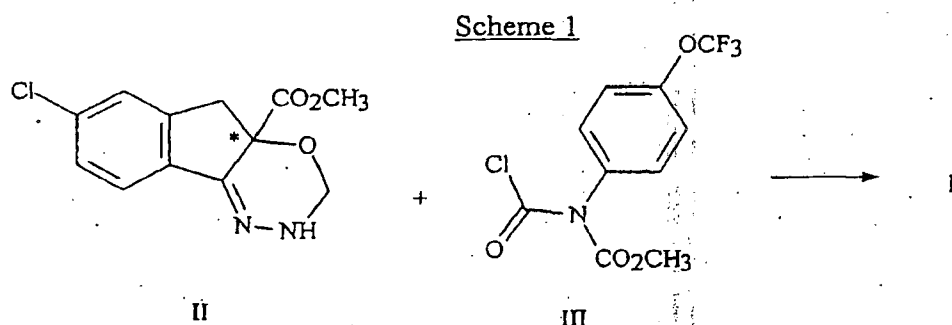


wherein * represents an optically active center.

The systematic chemical name for Indoxacarb is (S)-methyl 7-chloro-2,5-dihydro-2-[[[(methoxycarbonyl)[4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino]carbonyl]indeno[1,2-

e)[1,3,4]oxadiazine-4a(3*H*)-carboxylate. The R isomer of Formula I or (*R*)-methyl 7-chloro-2,5-dihydro-2-[[[(methoxycarbonyl)[4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino]carbonyl]indeno[1,2-*e*][1,3,4]oxadiazine-4a(3*H*)-carboxylate does not display insecticidal activity. WO/9963825 describes the use of various mixtures of the active S isomer and the inactive R isomer as well as the substantially pure S isomer. The S isomer has been designated as DPX-KN128 and the R isomer as DPX-KN127 by DuPont and that nomenclature will be used for the sake of convenience in this specification. Indoxacarb, or DPX-KN128 has been registered as CAS No. 173584-44-6,

The compounds of Formula I can be prepared by one or more of the methods disclosed in WO 92/11249, WO 95/29171 and WO 98/05656 as shown in Scheme 1.



As used herein, a "local topical formulation" is a fluid formulation applied externally to less than or equal to 10% of the total surface area of an animal. The "local topical formulation" may be referred to herein as "the formulation of the present invention." The local, topical formulation will be a fluid (including aqueous suspensions) such as pour-on formulations and spot-on formulations, spray-on formulations, emulsions, oils, creams, and ointments. As used herein, a "local topical administration formulation" is a fluid formulation including an amount of Indoxacarb and a veterinarily acceptable carrier that is effective in eradicating ectoparasites on a domestic animal, decreasing the number of ectoparasites on a domestic animal, and/or preventing ectoparasite infestation on a domestic animal when applied to less than or equal to 10% of the total surface area of a domestic animal. The "local topical formulation" may be referred to herein as "the formulation of the present invention." In some preferred embodiments, the local topical

formulation may include a crystallization inhibitor. A "fluid formulation" includes, for example, liquid formulations such as pour-on formulations, spot-on formulations and spray-on formulations which maybe in the form of solutions, emulsions (oil-in-water or water-in-oil), suspoemulsions, microemulsions, suspensions (aqueous or non-aqueous), oils, creams and ointments. A "fluid formulation" may also include dusts, water dispersible granules, wettable powders and aerosols. The "fluid formulation" may be ready-to-use or require preparation such as dilution with water prior to use.

As used herein the term "persistent efficacy," means that a formulation of the present invention maintains the ability to control ectoparasites (i.e., eradicate ectoparasites on a domestic animal, decrease the number of ectoparasites on a domestic animal, and/or prevent ectoparasite infestation on a domestic animal) over a specified period of time or conditions; for example, throughout a given number of aqueous washes, or over a given number of days, weeks or months. In some embodiments, efficacy is sufficiently persistent such that no more than a 20%, 10%, or 5% decrease in efficacy is seen after a single treatment. In this context the term "efficacy" refers to the ability of a formulation to control ectoparasite infestation.

As used herein, the terms "spot-on" and "pour-on" refer to formulations applied to a localized region or regions on an animal having a cumulative surface area of less than or equal to 10% of the total surface area of the animal, and also to the method of applying a composition to a localized surface area of an animal wherein said localized area or areas cumulatively comprise less than or equal to 10% of the total surface area of the animal.

As used herein, the term "veterinarily acceptable" refers to ingredients, compositions or methods of treatment that do not cause significant adverse reactions in or on a domestic animal, and additionally do not pose a danger of human toxicity or other adverse reactions in the surrounding environment of such animal in situations where humans may be exposed to such environment.

The term "veterinarily acceptable carrier," as used herein, refers to all of the ingredients within a composition of the invention except Indoxacarb, or in the case of a composition containing Indoxacarb plus one or more additional pesticidally active

24

ingredients, the ingredients in such composition except the Indoxacarb and the other pesticidally active ingredients. Examples of ingredients or compounds that may be comprised within the veterinarily acceptable carrier include solvents, crystallization inhibitors, antioxidants, adjuvants, cosolvents, colorants, surfactants, oils, light stabilizers, tackifiers, suspending agents, propellants, bulking agents and fragrance enhancers or maskers.

As used herein, the words "comprises" or "comprising" are intended as open-ended transition phrases meaning the inclusion of the named elements, but not necessarily excluding other unnamed elements.

As used herein, the phrases "consists essentially of" and "consisting essentially of" are intended to mean the exclusion of additional components and/or agents that have a material effect on the basic properties of the formulations of the invention. In particular, an additional component and/or agent that inhibits the crystallization of Indoxacarb and/or a pesticide agent in a formulation would have a material effect on the formulation. Therefore, such a crystallization inhibitor would not be included when the terms "consists essentially of" and "consisting essentially of" are employed, unless that crystallization inhibitor was explicitly included in that formulation.

The phrases "consisting of" or "consists of" are intended as a transition meaning the exclusion of all but the recited elements with the exception of only minor traces of impurities.

Methods and Formulations Targeting Ectoparasites on Domestic Animals

In one aspect, the present invention provides a method for controlling ectoparasite infestation on a domestic animal (e.g. elimination and/or prevention of infestations of ectoparasites such as adult fleas or ticks.) The method includes topically applying to a localized region of skin on the animal, having a surface area of less than or equal to 10% of the total surface area of the domestic animal, an ectoparasitically effective amount of a local topical formulation comprising Indoxacarb and a veterinarily acceptable carrier.

25

The formulations of the present invention include so called "pour-on" and "spot-on" formulations. In addition to application of the formulations of the invention onto the surface of healthy or normal regions of the skin of domestic animals, such localized regions may also include, or may be wholly comprised of, a wound to the dermal layer, such as a cut or sore. Thus, in some embodiments, the present invention is also useful in treating ectoparasite infection of a wound.

In some embodiments, the formulation is applied to a single localized region that is equal to or less than 10%, 5% or 2% of the total surface area of the animal, or is applied to a combination of two or more localized regions or areas of the skin of a domestic animal that together comprise less than 10%, 5% or 2% of the total surface area of the animal. Without being limited by any particular mechanism of action, it is believed that the active ingredient, Indoxacarb diffuses after localized topical application beyond the localized region to provide ectoparasitic control over the entire, or a significant portion of the domestic animal's body. In preferred embodiments, the formulations of the present invention are applied onto a single spot or region of the skin using "spot-on" or "pour-on" applications to the skin of the animal. In some embodiments especially useful for cats and dogs, this application is localized over a surface area equal to or less than 10 cm², especially between 5 and 10 cm². In some particularly preferred embodiments, the formulation is applied at one or more points along the backline of the animal. For example, for low dose volumes a single spot between the shoulders will be suitable; however for high dose volumes multiple locations along the back is recommended.

In some preferred embodiments, the formulations are particularly advantageous due to their efficacy, persistency, and the pleasant appearance of the animal's fur after application and drying, in that such preferred formulations have been designed to minimize or eliminate crystallization on the hairs and maintain the cosmetic appearance of the coat without stickiness or a sticky appearance, even when high concentrations of active material are present. Thus, in another aspect, the present invention provides a local topical formulation for eradication, reduction and/or prevention of ectoparasite infestation in a domestic animal comprising an

26

effective amount of Indoxacarb and a veterinarily acceptable carrier comprising a crystallization inhibitor. A crystallization inhibitor as used herein is a substance that minimizes formation of visible Indoxacarb crystals or precipitates of Indoxacarb and/or any other pesticide agent from the formulation after application to the animal. Candidate compounds for use as crystallization inhibitors may be tested using assays commonly known in the art. For example, the candidate crystallization compound(s) may be added to Indoxacarb and a veterinarily acceptable solvent on a glass slide at 20°C for 24 hours, after which the composition is observed with the naked eye to determine whether crystals are formed. Alternatively, a local topical formulation including a candidate compound may be applied to a domestic animal at room temperature, after which the animal is observed with the naked eye to determine whether crystals are formed.

Examples of other crystallization inhibitors include: triacetin, polyvinylpyrrolidone, polyvinyl alcohols, copolymers of vinyl acetate and vinylpyrrolidone, polyethylene glycols, polyethoxylated sorbitan esters; lecithin, acrylic derivatives such as methacrylates and others, anionic surfactants such as alkali metal stearates, especially of sodium, of potassium or of ammonium; calcium stearate; triethanolamine stearate; sodium abietate; alkylsulphates, especially sodium laurylsulphate and sodium cetylsulphate; sodium dodecylbenzenesulphonate, sodium dioctylsulphosuccinate; fatty acids, especially those derived from copra oil, cationic surfactants such as water-soluble quaternary ammonium salts of formula $N^+ R'R''R'''$, Y- in which the R radicals are optionally hydroxylated hydrocarbon radicals, and Y- is an anion of a strong acid, such as halide, sulphate and sulphonate anions; cetyltrimethylammonium bromide is among the cationic surfactants utilizable, the amine salts of formula $N^+ R'R''R'''$ in which the R radicals are optionally hydroxylated hydrocarbon radicals; octadecylamine hydrochloride is among the cationic surfactants utilizable, the non-ionic surfactants such as optionally polyethoxylated sorbitan esters, in particular Polysorbate 80, polyethoxylated alkyl ethers; polyethylene glycol stearate, polyethoxylated castor oil derivatives, polyglycerol esters, polyethoxylated fatty alcohols, polyethoxylated fatty acids, copolymers of ethylene oxide and propylene oxide, amphoteric surfactants

such as substituted lauryl betaine compounds, or preferably a mixture of at least two of these.

The crystallization inhibitor may be present in any appropriate proportion and concentration so as to be effective in inhibiting crystallization of the particular dosage of Indoxacarb within the selected formulation. A combination of crystallization inhibitors may also be used. In some embodiments, the proportion of crystallization inhibitor(s) is present from 1 to 60% (W/V), from 5 to 50% (W/V), or from 10 to 40% (W/V). Thus, in the most preferred embodiments, once deposited, the formulation diffuses over the animal's body and then dries without crystallizing or modifying the appearance (in particular absence of any whitish deposit or dusty appearance) or the feel of the fur or skin of the animal.

Preferred formulations are sufficiently persistent in terms of efficacy so as to reduce the periodicity and the cost associated with administration of the formulation to the domestic animal. In some cases, the formulation is applied no more than twice per week, no more than once per week, no more than once per month, or no more than once every three months. Thus, certain formulations of the present invention maintain persistent efficacy for at least 48 hours, 1 week, 1 month, 2 months or in some cases up to 3 months. The formulations may also be sufficiently persistent to withstand washing of the domestic animal with an aqueous solution (e.g. soap and water.) Thus, the formulation may maintain persistent efficacy after at least one or even five aqueous solution washes.

A variety of ectoparasites may be targeted using the formulations of the present invention. In some embodiments, the ectoparasite is a flea, fly, or louse, including flea eggs, flea larvae, fly eggs or fly larvae. Where the formulations of the present invention are designed to target flea eggs, flea larvae, fly eggs or fly larvae, the life-cycle of the flea and/or fly is broken thereby reducing environmental population pressures. For the purposes of the present invention, the term flea is understood to refer to all the usual or accidental species of parasitic flea of the order Siphonaptera, and in particular the genus *Ctenocephalides*, in particular the cat flea

28

(*C. felis*) and dog flea (*C. canis*), rat flea (*Xenopsylla cheopis*) and human flea (*Pulex irritans*).

Any appropriate domestic animal may be treated with the formulations of the present invention in situations where it is desirable to control ectoparasites on such animal, or in the environs of such animal. In certain preferred embodiments, the domestic animal is a mammal such as a cow, horse, ass, pig, bird, camel, dog, cat, deer, sheep, or goat.

The local topical formulations may be prepared by simply mixing the constituents as defined above, or in cases where the carrier is an emulsion, suspension or suspoemulsion, aggressive mixing or homogenization will be required and in the cases where the Indoxacarb (DPX-KN128) is present in solid form (suspensions, susopemusions, dusts, powders and granules) milling will be required to reduce the Indoxacarb (DPX-KN128) particle size. Methods of preparations of the formulations of the invention will be obvious to one skilled in this art due to the chemically-defined nature of Indoxacarb and the preferred ingredients in the claimed formulations. For example, the active material may be mixed in the veterinarily acceptable solvent and other components of the veterinarily acceptable carrier are then added, or the veterinarily acceptable carrier may be constituted to comprise all of the ingredients of the formulation except Indoxacarb, and then the Indoxacarb (and optionally other pesticidally active ingredients) are then added to the veterinarily acceptable carrier composition.

In some embodiments, an additional component within the carrier will be an antioxidant. Useful antioxidants include, for example, butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluene, ascorbic acid, sulphites, metabisulphites, or thiosulphates (e.g. sodium thiosulphate, sodium metabisulphite, potassium metabisulphite, etc.), propyl gallate, and/or tocopherol, or a mixture of not more than two of these agents.

One or more additional pesticidal agents may be included within the formulations of the invention. Useful pesticides include insect growth regulators, organophosphate pesticides, carbamate pesticides, organochlorine pesticides, pyrethrin pesticides, pyrethroid pesticides, nicotine pesticides, neonicotinoid

pesticides, copper-containing pesticides, anthelmintic agents, benzimidazole pesticides, salicylanilide pesticides, substituted phenol pesticides, pyrimidine pesticides, and imidazothiazole pesticides. Particularly preferred are formamidine insecticides such as amitraz, semicarbazone insecticides such as metaflumazone and phenylpyrazoles such as fipronil. Fipronil has been described in U.S. Patent Nos. 5,232,940, 6,096,329, 6,395,765 and 6,716,442, the contents of which are incorporated herein by reference. In one such embodiment the formulation includes an effective amount of fipronil and Indoxacarb.

In some embodiments, the imidazothiazole pesticide is levamisole. The pyrimidine pesticide may be pyrantel. The substituted phenol pesticide may be nitroxylin. The salicylanilide pesticide may be closantel or oxyclozanide. The benzimidazole pesticide may be albendazole or triclabendazole. The anthelmintic agent may be a macrocyclic lactone such as an avermectin (e.g., ivermectin) or a milbemycin (e.g., moxidectin). The organophosphate pesticide may be dicotophos, terbufos, dimethoate, diazinon, disulfoton, trichlorfon, azinphos-methyl, chlorpyrifos, malathion, oxydemeton-methyl, methamidophos, acephate, ethyl parathion, methyl parathion, mevinphos, phorate, carbofenthion, phosalone, naphthalophos or pyraclofos. The carbamate pesticide may be carbaryl, carbofuran, aldicarb, or carbofuran. The pyrethroid pesticide may be allethrin, resmethrin, permethrin, deltamethrin or tralomethrin. The copper-containing pesticide may be copper (II) hydroxide, or copper oxychloride sulfate (i.e. $(\text{Cu}_2\text{Cl}(\text{OH})_3)$ mixed with $(\text{Cu}_4(\text{OH})_6(\text{SO}_4))$). The neonicotinoid pesticide may be imidacloprid, nitenpyram or dinotefuran.

Additionally, in some embodiments, the pesticide agent is a pyrethrin pesticide, *Bacillus thuringensis* toxin, chlorobenzilate, cyfluthrin, cypermethrin, dicofol, endosulfan, esfenvalerate, fenvalerate, lambda-cyhalothrin, methoxychlor, sulfur, cyclodiene, ryania, KT-199 (an antihelminthic antibiotic), or praziquantel.

The insect growth regulator may be a chitin synthesis inhibitor or a juvenile growth hormone mimic. In certain embodiments, the insect growth regulator is azadirachtin, diofenolan, fenoxycarb, hydroprene, kinoprene, methoprene,

pyriproxyfen, tetrahydroazadirachtin, chlorfluazuron, cyromazine, diflubenzuron, fluazuron, flucycloxuron, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, novaluron, tebufenozide, teflubenzuron, and triflumuron.

These additional pesticidal agents may be present in amounts to optimize and efficacy and persistency of the formulation. Particularly, These additional pesticidal agents may be present from about 0.05% to about 80%. In a preferred embodiment, the additional pesticidal agent in the formation is permethrin, present an amount from about 30% to about 75%. In another preferred embodiment, the additional pesticidal agent is fipronil, present in an amount from about 5% to about 25%.

In another preferred embodiment, the additional pesticidal agent is ivermectin, present in an amount from about 0.05% to about 10%. In another preferred embodiment, the additional pesticidal agent is abamectin, present in an amount from about 0.05% to about 10%. In another preferred embodiment, the additional pesticidal agent is moxidectin, present in an amount from about 0.05% to about 10%. In another preferred embodiment, the additional pesticidal agent is doramectin, present in an amount from about 0.05% to about 10%. In another preferred embodiment, the additional pesticidal agent is eprinomectin, present in an amount from about 0.05% to about 10%. In another preferred embodiment, the additional pesticidal agent is selamectin, present in an amount from about 0.05% to about 10%. In another preferred embodiment, the additional pesticidal agent is methoprene, present in an amount from about 1% to about 20%. In another preferred embodiment, the additional pesticidal agent is S-methoprene, present in an amount from about 1% to about 20%.

Although the selection of an appropriate solvent for the Indoxacarb will be important aspect in preparation of an effective, persistent and cosmetically-desirable formulation, a variety of veterinarily acceptable solvents are useful in the present invention. A "veterinarily acceptable solvent," as used herein, is a solvent that is non-toxic when topically applied to a domestic animal and is capable of sufficiently solvating indoxacarb to form a solution. For example, veterinarily acceptable solvents of the present invention do not cause rashes or inflammation of the dermal

31

layer on a domestic animal. The veterinarily acceptable solvent is typically not easily ignited, or if ignited, does not burn rapidly. The veterinarily acceptable solvent may also appear non-greasy after applying to said domestic animal.

In some embodiments the veterinarily acceptable solvent has a dielectric constant of between 0 and 40, between 0 and 20, or between 0 and 10.

Examples of veterinarily acceptable solvents are useful in the present invention, including diethylene glycol monobutyl ether, glycerin triacetate, diethylene glycol monomethyl ether, diethylene glycol monoethyl ether, benzyl benzoate, ethylene glycol monobutyl ether, ethyl lactate, dipropylene glycol monomethyl ether, ethylene glycol monobutyl ether acetate, isopropyl alcohol, benzyl alcohol, ethyl acetoacetate, 2-pyrrolidinone, dimethyl isosorbide, diacetone alcohol, tetrahydrofurfuryl alcohol, propylene glycol monomethyl ether, ethanol, propylene carbonate, diethyl phthalate, glycerine triacetate heptyl acetate, methyl caprylate/caprate, N,N-dimethyl caprylamide, pentyl acetate, hexyl acetate, cyclohexyl acetate, ethylene glycol diacetate, methoxypropyl acetate, furfuryl alcohol, dibutyl phthalate, N-methyl pyrrolidinone, glycerol formal, 2,6-dimethyl-4-heptanone, methyl ethyl ketone, methyl isobutyl ketone and cyclohexanone.

In some preferred embodiments, the veterinarily acceptable solvent for Indoxacarb is a glycol ether or alkyl acetate, such as ethyl acetoacetate. In certain especially preferred embodiments the veterinarily acceptable solvent is ethyl acetoacetate or dipropylene glycol monomethyl ether.

Some of the formulations of the present invention may also include additional agents such as adjuvants, co-solvents, colorants, surfactants, spreading oils, antioxidants, light stabilizers, suspending agents, propellants, bulking agents and/or tackifiers. Colorants are all colorants which are licensed for use on animals and which can be dissolved or suspended. The selection and use of such additional agents to achieve certain desirable characteristics in topical formulations are well known in this art.

Examples of light stabilizers are substances from the benzophenone class, or novantisolic acid.

Examples of tackifiers are cellulose derivatives, starch derivatives, polyacrylates, polyvinyl pyrrolidone, and natural polymers such as alginates and gelatin.

Adjuvants may include spreading oils such as isopropyl myristate, dipropylene glycol pelargonate, silicone oils, fatty acid esters, triglycerides and fatty alcohols. For example, pour-on and spot-on formulations may advantageously comprise carriers that assist rapid distribution over the surface of the skin and in the coat of the host animal and are generally termed spreading oils. Many spreading oil/solvent combinations are suitable, e.g., oily solutions; alcoholic and isopropanolic solutions, e.g., solutions of 2-octyl dodecanol or oleyl alcohol; solutions in esters of monocarboxylic acids, such as isopropyl myristate, isopropyl palmitate, lauric acid oxalic ester, oleic acid oleyl ester, oleic acid decyl ester, hexyl laurate, oleyl oleate, decyl oleate, caproic acid esters of saturated fatty alcohols of chain length C₁₂-C₁₈; solutions of esters of dicarboxylic acids, such as dibutyl phthalate, diisopropyl isophthalate, adipic acid diisopropyl ester, di-*n*-butyl adipate or solutions of esters of aliphatic acids, e.g., glycols. It may be advantageous for a dispersant known from the pharmaceutical or cosmetic industry also to be present. Examples are pyrrolidin-2-one, *N*-alkylpyrrolidin-2-one, acetone, polyethylene glycol and its ethers and esters, propylene glycol or synthetic triglycerides.

The formulations of the present invention may further include sorbitan monolaurate, dipropylene glycol monomethyl ether, triethanolamine, benzyl alcohol, isopropyl alcohol, and/or ethyl acetoacetate.

Useful anionic surfactants include alkaline stearates, in particular sodium, potassium or ammonium stearate; calcium stearate; triethanolamine stearate; sodium abietate; alkyl sulphates, in particular sodium lauryl sulphate and sodium cetyl sulphate; sodium dodecylbenzenesulphonate, sodium dioctylsulphosuccinate; fatty acids, in particular those derived from coconut oil.

Useful cationic surfactants include water-soluble quaternary ammonium salts of formula $N^+ R^1 R^2 R^3 R^4 Y^-$ in which the radicals *R* are optionally hydroxylated hydrocarbon radicals and *Y*⁻ is an anion of a strong acid such as the halide, sulphate

and sulphonate anions; cetyltrimethylammonium bromide is among the cationic surfactants which can be used.

Useful cationionic surfactant include amine salts of formula $N^+ R'R''R'''$ in which the radicals R are H or optionally hydroxylated hydrocarbon radicals; octadecylamine hydrochloride is among the cationic surfactants which can be used.

Useful nonionic surfactants include polyoxyethylenated sorbitan esters, in particular polysorbate 80, polyoxyethylenated alkyl ethers; polyethylene glycol stearate, polyoxyethylenated derivatives of castor oil, polyglycerol esters, polyoxyethylenated fatty alcohols, polyoxyethylenated fatty acids, copolymers of ethylene oxide and propylene oxide. Useful amphoteric surfactants include substituted lauryl compounds of betaine.

The dose and concentration of Indoxacarb in the formulations of the present invention are chosen to optimize the efficacy and persistency of the formulations. In some embodiments, the concentration of Indoxacarb in the formulation is at least 100 g/L, 150 g/L, or 200 g/L; or from 1 to 50% (w/v), 5 to 35% (w/v), or 10 to 20% (w/v). In some preferred embodiments, the concentration is about 200g/L or 20% (w/v). In certain applications (e.g. where the domestic animal is a pet), the concentration is also chosen to minimize any undesired appearance (e.g. white crystals of Indoxacarb) of the animal after application of the formulation. The total amount of Indoxacarb administered to the domestic animal is typically from 1 to 50 mg per kg of body weight, 2 to 25 mg per kg of body weight, or 5 to 15 mg per kg of body weight.

In some embodiments, the formulation is applied to the animal's back and at several points or along the line of the back, and applied in low volume, such as 5 to 20 ml per 100 kg, or 10 ml per 100 kg. In some embodiments, the total volume is 10 to 150 ml per animal, sometimes limited to 50 ml. For example, the volume applied to cats may be from about 0.3 to 1 ml for cats, and from about 0.5 to 5 ml for dogs, according to the weight of the animal.

In some embodiments, the veterinarily acceptable carrier may be in the form of an emulsion or solution for application to a localized region of the animal's skin

31

(e.g. between the two shoulders as in spot-on type applications). Formulations may include solutions to be sprayed, poured, spread, or spotted onto the animal, oils, creams, ointments or any other appropriate fluid formulation for topical administration. Pour-on and spot-on formulations may be poured, spotted or sprayed onto limited areas of the skin. Pour-on and spot-on formulations may be prepared by dissolving, suspending or emulsifying the active compound in suitable solvents or solvent mixtures which are tolerated by the skin. The formulation may be in the form of a stable-at-room-temperature, ready-to-use solution that is applied topically and locally on the animal.

Veterinarily acceptable emulsions are either of the water-in-oil type or of the oil-in-water type. They are prepared by dissolving the Indoxacarb either in the hydrophobic or in the hydrophilic phase and homogenizing this phase with the solvent of the other phase, with the aid of suitable emulsifiers and, if appropriate, other adjuvants such as colorants, absorption accelerators, preservatives, antioxidants, light stabilizers, and/or viscosity-increasing substances.

Examples of hydrophobic phase (oils) include paraffin oils, silicone oils, natural vegetable oils such as sesame seed oil, almond oil, castor oil, synthetic triglycerides such as caprylic/capric acid triglyceride, triglyceride mixture formed from vegetable fatty acids of chain length C8-12 or with other specifically selected natural fatty acids, partial glyceride mixtures of saturated or unsaturated fatty acids which may also contain hydroxyl groups, and mono- and diglycerides of the C8/C10-fatty acids. Fatty acid esters such as ethyl stearate, di-n-butyl adipate, hexyl laurate, dipropylene glycol pelargonate, esters of a branched fatty acid of medium chain length with saturated fatty alcohols of chain length C16-C18, isopropyl myristate, isopropyl palmitate, caprylic/capric esters of saturated fatty alcohols of chain length C12-C18, isopropyl stearate, oleyl oleate, decyl oleate, ethyl oleate, ethyl lactate, waxy fatty acid esters such as dibutyl phthalate, diisopropyl adipate, ester mixtures related to the latter, and fatty alcohols such as isotridecyl alcohol, 2-octyldodecanol, cetylstearyl alcohol and oleyl alcohol.

Hydrophilic phase solvents include water, alcohols, propylene glycol, glycerol, sorbitol and their mixtures. Emulsifiers include non-ionic surfactants, for example polyoxyethylated castor oil, polyoxyethylated sorbitan monooleate, sorbitan monostearate, glycerol monostearate, polyoxyethyl stearate, alkylphenol polyglycol ethers; ampholytic surfactants such as di-sodium N-lauryl- β -iminodipropionate or lecithin; anionic surfactants such as sodium lauryl sulphate, fatty alcohol ether sulphates, the monoethanolamine salt of mono/dialkyl polyglycol ether orthophosphoric esters; cationic surfactants such as cetyltrimethylammonium chloride.

Useful viscosity-increasing substances and substances which stabilize the emulsion include carboxymethylcellulose, methylcellulose and other cellulose and starch derivatives, polyacrylates, alginates, gelatin, gum arabic, polyvinylpyrrolidone, polyvinyl alcohol, copolymers of methyl vinyl ether and maleic anhydride, polyethylene glycols, waxes, colloidal silica, or mixtures of the substances mentioned.

EXAMPLES

The materials and methods of the present invention are further illustrated by the examples which follow. These examples are offered to illustrate, but not to limit, the claimed invention.

Example 1

Dose Response Study on Canines against Fleas using Indoxacarb Local topical Administration Containing Dimethyl Isosorbide and Propylene Glycol Monomethyl Ether

A non-blinded prospective longitudinal artificial infestation parasite efficacy pen study was conducted with a fully randomized design (ranking and blocking based on breed and pre-treatment flea count). There were 5 treatment groups of 6 dogs each, and an untreated control group.

Thirty-three (33) adult dogs (Labrador Retrievers and Jack Russell Terriers) were inducted, clinically examined, weighed, identified and allocated to study pens

on Day -7. Each dog was artificially infested with 100 fleas (*Ctenocephalides felis*) on Day -5 and again on Day -2. On Day -1 flea thumb counts were performed on all dogs and 30 dogs were selected for inclusion. These dogs were randomly allocated to 5 similar groups of 6 animals on the basis of breed and flea counts, and groups were allocated to study pens. On Day 0, Groups B, C, D and E were treated with a local topical administration formulation containing Indoxacarb (DPX-K128) dissolved in a mixture of Dimethyl Isosorbide (DMI) and Propylene Glycol Monomethyl Ether (90% Dimethyl Isosorbide (DMI) and 10% Propylene Glycol Monomethyl Ether by volume) to form a total concentration of 75, 100, 125 or 150 g/L of Indoxacarb (DPX-K128). The starting material to prepare the formulation was a mixture of DPX-K128 and DPX-KN127 (the R-isomer of Formula 1) and contained 70.43% Indoxacarb (DPX-K128). Hence for every 1 gram of Indoxacarb (DPX-K128) required, 1.42 grams of this mixture was used. The formulation was administered via spot-on application (i.e. applying in liquid form to less than or equal to 10% of the surface area of the animal) to the dorsal midline at the rate of 0.1 mL/1 kg. Group A remained untreated as controls. Group B was dosed at the rate of 7.5 mg/kg; Group C at the rate of 10.0 mg/kg; Group D at the rate of 12.5 mg/kg; and Group E at the rate of 15.0 mg/kg.

Flea thumb counts were performed at 24 hours. Flea comb counts were performed at 48 hours post-treatment and all dogs then treated with Capstar® oral tablets (Nitenpyram, Novartis Animal Health) to remove all fleas prior to the next infestation. Animals were re-infested with 100 adult fleas at 7, 14, 21 and 28 days post-treatment. At 24 hours after each infestation, flea comb counts were performed followed by Capstar treatment.

In the first 48 hours post treatment Group D (12.5 mg/kg) and Group E (15.0 mg/kg) showed 99.0% and 100% reduction of flea infestation at 24 hrs and 100% and 99.4% reduction at 48 hrs respectively. Group B (7.5 mg/kg) and C (10.0 mg/kg) also showed excellent knockdown efficacy, both achieving 97.9% reduction at 24 hrs and 99.4% and 100% respectively at 48 hrs.

All four groups showed excellent persistent efficacy being at or near 100% reduction (all $\geq 99\%$) from the 48 hour count until 29 days post-treatment.

Example 2

Effect of Washing on Persistency

At completion of the study described in Experiment 1 above, a further washing study was conducted using the six dogs in Group E for a further two weeks.

During the two-week period, four of the six dogs from Group E were washed twice weekly in a non-insecticidal hydrobath, while the other two dogs from Group E were not washed and acted as controls. On Day 43 post-treatment, the 6 dogs were infested with 100 fleas and then had their ability to retain a flea infestation assessed on Day 44 by a flea comb count. The results are shown in Table 1 below.

Table 1

Dog No.	Group	Flea Count	Group Average Count
5	Treated Wash	4	3
25	Treated Wash	5	
35	Treated Wash	1	
38	Treated Wash	2	
19	Treated Non-Wash	0	0
44	Treated Non-Wash	0	

These results demonstrated that all the dogs had low flea counts and were still resistant to maintaining a flea infestation, suggesting excellent persistence at 44 days even after 4 thorough shampoo hydrobath washes.

Example 3

Efficacy Study on Canines against Fleas using 15 mg/kg Indoxacarb Local Topical Administration Formulations

The study was a non-blinded, prospective longitudinal randomized clinical efficacy pen study with groups of 3 dogs each receiving one of 5 treatments; 4 test formulation treatments, and a negative control (no treatment). Animals were ranked

on the basis of breed and pre-treatment flea count, then randomly allocated to groups from blocks. Animals were artificially infested and parasite counts performed according to standardized methods.

Twenty (20) adult dogs (Labrador Retrievers and Jack Russell Terriers) were inducted into the study on Day -6 and each artificially infested with 100 fleas (*Ctenocephalides felis*) on Day -4. On Day -1, flea counts were performed and 18 dogs selected for inclusion. The dogs were randomly allocated to 6 similar groups of 3 animals on the basis of breed and flea counts, and groups were randomly allocated to study pens. Each dog was again infested with 100 fleas. On Day -1 flea counts were again performed on all dogs. On Day 0, Groups B, C, D and E were treated with one of 4 different 15.0 mg/kg Indoxacarb (DPX-KN128) local topical administration formulations as shown in Table 2 below. A 3:1 mixture of DPX-KN128:DPX-KN127 on silica was the starting material for the formulations. This material contained 56.2% Indoxacarb (DPX-KN128). Hence for every 1 milligram of Indoxacarb (DPX-KN128) required, 1.78 milligrams of this mixture was used. The formulations were applied as a spot-on dose from the base of the neck to the shoulders. The vehicle for Groups B, C and D was Dimethyl Isosorbide (DMI) and the vehicle for Group E contained 40 g/L Polyvinyl Pyrrolidone, 47 g/L Ethoxylated Castor Oil, 33 g/L Ethanol and was diluted to volume with 1-Methyl-2-Pyrrolidinone. Group A remained untreated.

Table 2

Group	Dose Rate and Formulation	Dose Volume (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)-Methoprene	1.8 mL/15 kg
D	15.0 mg/kg Indoxacarb 6.0 mg/kg (S)-Methoprene 47.9 mg/kg Permethrin	2.5 mL/15 kg
E	15.0 mg/kg Indoxacarb	4.0 mL/15 kg

Flea counts were performed at 24 and 48 hours post treatment. Flea infestations were repeated at 7, 14, 21, 28, 35 and 42 days post treatment and flea counts were performed at 24 and 48 hours following each infestation.

Treatment with all formulations resulted in excellent (at or near 100% reduction) flea control for 44 days post-treatment with the exception of Group B, for which excellent control was observed for 37 days post-treatment. These results are presented in Table 3.

Table 3

Group % Reduction in Flea Counts as Compared to Contemporary Control Counts.

GROUP	24 Hr	48 Hr	8 days	9 days	15 days	16 days	22 days
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%

GROUP	23 days	29 days	30 days	36 days	37 days	43 days	44 days
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%

5

Example 4Exemplary Formulations

Table 4 below provides a listing of certain prepared topical administration formulations.

Table 4

Formulation Number	Ingredients	% w/v
1	Indoxacarb	10
	Dipropylene glycol monomethyl ether	QS
2	Indoxacarb	10
	Isopropyl myristate	2.0
	Span 20	2.0
	Dipropylene glycol monomethyl ether	QS
3	Indoxacarb	10
	Ethylene glycol monobutyl ether acetate	QS
4	Indoxacarb	10

Formulation Number	Ingredients	% w/v
	Ethyl lactate	40
	Isopropyl myristate	5.0
	Triethanolamine	0.02
	Isopropyl alcohol	QS
5	Indoxacarb	10
	Ethyl acetoacetate	50
	Isopropyl myristate	5.0
	Triethanolamine	0.02
	Isopropyl alcohol	QS
6	Indoxacarb	20
	Triacetin	30
	Triethanolamine	0.02
	Ethyl acetoacetate	QS
7	Indoxacarb	20
	Triacetin	25
	Polysorbate 80	10
	Triethanolamine	0.02
	Ethyl acetoacetate	QS
8	Indoxacarb	20
	Isopropyl myristate	25
	Triethanolamine	0.02
	Ethyl acetoacetate	QS
9	Indoxacarb	20
	Isopropyl myristate	10
	Propylene carbonate	35
	Triethanolamine	0.02
	Ethyl acetoacetate	QS
10	Indoxacarb	20
	Isopropyl myristate	10
	Dipropylene glycol monomethyl ether	30
	Triethanolamine	0.02
	Ethyl acetoacetate	QS
11	Indoxacarb	20
	Polysorbate 80	10
	Polyvinyl pyrrolidone K-17	5
	Triethanolamine	0.02
	Ethyl acetoacetate	QS

Formulation Number	Ingredients	% w/v
12	Indoxacarb	20
	Isopropyl myristate	10
	Benzyl alcohol	30
	Triethanolamine	0.02
	Ethyl acetoacetate	QS
13	Indoxacarb	20
	Fipronil	10
	Ethyl acetoacetate	QS
14	Indoxacarb	20
	Fipronil	10
	Dipropylene glycol monomethyl ether	QS

Example 5

EVALUATION OF THE SAFETY, APPEARANCE AND RUN-OFF POTENTIAL OF TOPICAL SOLUTIONS CONTAINING INDOXACARB WHEN APPLIED ON DOGS.

A series of studies were conducted to evaluate the safety, appearance and potential for run-off of various topical solutions of Indoxacarb following application on adult beagle dogs. For all experiments set forth in Table 5, male and female dogs weighing between 10 and 20 kg were randomly assigned to each formulation group. A dose volume of 1.5 mL was applied to each dog, which delivered a minimum dose of 15 mg indoxacarb/kg body weight. At the time of application, hair at the treatment site was parted and the formulations were applied directly to the skin in a single location between the shoulder blades. The application site and hair coat were then observed closely for spread of the solution, signs of residue and wetness, and to determine if any of the solution ran off the animal following treatment (at 5, 15, 30, 60 and 180 minutes and 24 hours). Skin and hair in proximity to the treatment site were examined for any adverse reactions at 24 hours following treatment.

Table 5 provides a listing of the ingredients of the formulations that were tested in sixteen separate experiments. Each formulation was applied to four dogs.

in each study with the exception of Study Number X07-055-12 (6 dogs/formulation) and Studies X07-055-13 and X07-055-14 (36 dogs/formulation).

All of the formulations were safe and there were no adverse effects on the skin or hair of treated dogs. Formulations V, Z, AB, AC, AE, AF, AG and AH were identified as having preferred characteristics of a commercial spot-on treatment. These preferred characteristics included: lack of drips or run-off upon application, minimal appearance of residue or crystals upon drying and relatively fast drying of the application site. The formulations with the least desirable characteristics (i.e., appearance of drips/run-off, residue and wetness) were Formulations C, E, G, J, Q, and S. The characteristics of the remaining formulations were intermediate.

Table 5

Study No.	Formulation (% w/v)	Formulation ID
X07-055-1	20% KN128, 30% triacetin, 0.02% triethanolamine, ethyl acetoacetate (qs)	A
	20% KN128, 30% triacetin, 0.02% triethanolamine, 1.5% PVP-90, ethyl acetoacetate (qs)	B
	20% KN128, 30% triacetin, 0.02% triethanolamine, 5% Tween-20, ethyl acetoacetate (qs)	C
	20% KN128, 30% triacetin, 0.02% triethanolamine, 5% Ethyl oleate, ethyl acetoacetate (qs)	D
X07-055-2	20% KN128, 30% triacetin, 0.02% triethanolamine, 2.5% Ethyl oleate, ethyl acetoacetate (qs)	E
	20% KN128, 30% triacetin, 0.02% triethanolamine, 5% Ethyl oleate, ethyl acetoacetate (qs)	C
	20% KN128, 30% triacetin, 0.02% triethanolamine, 10% Ethyl oleate, ethyl acetoacetate (qs)	F
X07-055-3	20% KN128, 30% triacetin, 0.02% triethanolamine, 5% Miglyol 840, ethyl acetoacetate (qs)	G
	20% KN128, 30% triacetin, 0.02%	H

	triethanolamine, 10% Miglyol 840, ethyl acetoacetate (qs) 20% KN128, 30% triacetin, 0.02% triethanolamine, 5% Brij 30, ethyl acetoacetate (qs)	I
X07-055-4	20% KN128, 20% triacetin, 0.02% triethanolamine, ethyl acetoacetate (qs)	J
	20% KN128, 20% triacetin, 0.02% triethanolamine, 5% PVP K-30, ethyl acetoacetate (qs)	K
	20% KN128, 20% triacetin, 0.02% triethanolamine, 10% Miglyol 840, ethyl acetoacetate (qs)	L
X07-055-5	20% KN128, 20% triacetin, 0.02% triethanolamine, 10% Miglyol 812, ethyl acetoacetate (qs)	M
	20% KN128, 20% benzyl alcohol, 0.02% triethanolamine, 5% PVP K-30, ethyl acetoacetate (qs)	N
	20% KN128, 20% benzyl alcohol, 0.02% triethanolamine, 10% Miglyol 840, ethyl acetoacetate (qs)	O
X07-055-6	20% KN128, ethyl lactate (qs)	P
	20% KN128, ethyl acetoacetate (qs)	Q
	20% KN128, triacetin (qs)	R
X07-055-7	20% KN128, propylene carbonate (qs)	S
	20% KN128, dipropylene glycol monomethyl ether (qs)	T
	20% KN128, benzyl alcohol (qs)	U
X07-055-8	20% KN128, 25% triacetin, 25% ethyl acetoacetate, isopropyl alcohol (qs)	V
	20% KN128, 25% triacetin, 25% ethyl acetoacetate, Miglyol 812 (qs)	W
	20% KN128, 25% triacetin, 25% ethyl acetoacetate, dipropylene glycol monomethyl ether (qs)	X
X07-055-9	20% KN128, 25% triacetin, dipropylene glycol monomethyl ether (qs)	Y
	20% KN128, 25% triacetin, ethyl lactate (qs)	Z
	20% KN128, 47.9% permethrin, ethyl acetoacetate (qs)	AA

X07-055-10	20% KN128, 25% triacetin, 25% ethyl acetoacetate, isopropyl alcohol (qs)	AB
	20% KN128, 20% triacetin, 25% ethyl acetoacetate, isopropyl alcohol (qs)	AC
	20% KN128, 15% triacetin, 25% ethyl acetoacetate, isopropyl alcohol (qs)	AD
X07-055-11	20% KN128, 25% triacetin, 25% dipropylene glycol monomethyl ether, isopropyl alcohol (qs)	AE
	20% KN128, 25% benzyl alcohol, 25% dipropylene glycol monomethyl ether, isopropyl alcohol (qs)	AF
	20% KN128, 25% benzyl alcohol, 25% ethyl acetoacetate, isopropyl alcohol (qs)	AG
X07-055-12	20% KN128, 20% triacetin, 25% ethyl acetoacetate, isopropyl alcohol (qs)	AC
	20% KN128, 20% triacetin, 25% dipropylene glycol monomethyl ether, isopropyl alcohol (qs)	AH
X07-055-13	20% KN128, 20% triacetin, 25% dipropylene glycol monomethyl ether, isopropyl alcohol (qs)	AH
X07-055-14	20% KN128, 20% triacetin, 25% ethyl acetoacetate, isopropyl alcohol (qs)	AC
E07-118-01	150 mg/mL KN128, 479 mg/mL permethrin, ethyl acetoacetate (qs)	AI
	150 mg/mL KN128, 479 mg/mL permethrin, dipropylene glycol monomethyl ether (qs)	AJ
	150 mg/mL KN128, 479 mg/mL permethrin, benzyl alcohol, isopropyl alcohol (qs)	AK
E07-119-01	200 mg/mL KN128, 598 mg/mL permethrin, ethyl acetoacetate (qs)	AA
	200 mg/mL KN128, 598 mg/mL permethrin, dipropylene glycol monomethyl ether (qs)	AL
	200 mg/mL KN128, 598 mg/mL permethrin, benzyl alcohol, isopropyl alcohol (qs)	AM

46

CLAIMSWHAT IS CLAIMED IS:

1. A local, topical formulation for control of ectoparasites on a domestic animal comprising an ectoparasitically effective amount of Indoxacarb and a veterinarily acceptable carrier.
2. The formulation of claim 1, wherein said ectoparasite is an Arthropod.
3. The formulation of claim 2, wherein said Arthropod is an Insecta.
4. The formulation of claim 3, wherein said Insecta is a flea, fly, or louse.
5. The formulation of claim 2, wherein said Arthropod is an Arachnida.
6. The formulation of claim 1, wherein the concentration of Indoxacarb in said formulation is at least 200g/L.
7. The formulation of claim 1, wherein the concentration of Indoxacarb in said formulation is at least 150g/L.
8. The formulation of claim 1, wherein the concentration of Indoxacarb is at least 100g/L.
9. The formulation of claim 1, wherein said veterinarily acceptable carrier comprises one or more of a solvent, crystallization inhibitor, adjuvant, co-solvent, colorant, surfactant, spreading oil, antioxidant, light stabilizer or tackifier.
10. The formulation of claim 9, wherein said solvent comprises a glycol ether.
11. The formulation of claim 10, wherein said glycol ether comprises dipropylene glycol monomethyl ether.
12. The formulation of claim 9, wherein said solvent comprises an alkyl acetate.

- 47
13. The formulation of claim 12, wherein said alkyl acetate is ethyl acetoacetate.
 14. The formulation of claim 9, wherein said crystallization inhibitor is triacetin.
 15. The formulation of claim 1, wherein said domestic animal is a mammal.
 16. The formulation of claim 15, wherein said mammal is a canine or feline.
 17. The formulation of claim 1, further comprising a pesticide in addition to Indoxacarb.
 18. The formulation of claim 17, wherein said pesticide is selected from the group consisting of insect growth regulator, organophosphate pesticide, carbamate pesticide, organochlorine pesticides, pyrethrin pesticide, pyrethroid pesticide, nicotine pesticide, neonicotinoid pesticide, copper-containing pesticide, anthelmintic agent, benzimidazole, salicylanilide, substituted phenol pesticide, pyrimidine pesticide, and imidazothiazole pesticide, a *Bacillus thuringensis* toxin, chlorobenzilate, cyfluthrin, cypermethrin, dicofol, endosulfan, esfenvalerate, fenvalerate, lambda-cyhalothrin, methoxychlor, sulfur, cyclodiene, ryania, KT-199, and praziquantel.
 19. The formulation of claim 17, wherein said pesticide is a formadine.
 20. The formulation of claim 19, wherein said formadine is amitraz.
 21. The formulation of claim 17, wherein said pesticide is a semicarbazone.
 22. The formulation of claim 21, wherein said semicarbazone is metaflumazone.
 23. The formulation of claim 17, wherein said pesticide is a phenylpyrazole.
 24. The formulation of claim 23, wherein said phenylpyrazole is fipronil.
 25. A method for the control of ectoparasites on a domestic animal comprising topically applying to a localized region having a surface area of less than or equal to 10% of the total surface area of said domestic animal an

- ectoparasitically effective amount of a formulation comprising Indoxacarb and a veterinarily acceptable carrier.
26. The method of claim 25, wherein said localized region has a surface area less than or equal to 5% of the total surface area of said domestic animal.
27. The method of claim 25, wherein said domestic animal is a canine or feline and said localized region of said canine or feline is less than 10 cm².
28. The method of claim 25, wherein said formulation maintains persistent efficacy on said domestic animal to the extent that no less than 5% decrease in efficacy occurs within 1 month after application of said formulation.
29. The method of claim 25, wherein said formulation maintains persistent efficacy on said domestic animal to the extent that no less than 5% decrease in efficacy occurs after 1 aqueous solution washing of said domestic animal.
30. A method for control of ectoparasites on a domestic animal comprising topically applying to a localized region having a surface area of less than or equal to 10% of the total surface area of said domestic animal an ectoparasitically effective amount of the formulation of claim 1, 4, 6, 9, 14, or 16.
31. A method for control of ectoparasites on a domestic animal comprising topically applying to a localized region having a surface area of less than or equal to 10% of the total surface area of said domestic animal an ectoparasitically effective amount of the formulation of claim 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 or 24.
32. A local topical formulation for control of ectoparasite infestation in a domestic animal, said formulation comprising, by weight,
15-25% Indoxacarb;
15-25% triacetin;
10-40% ethyl acetoacetate; and
QS isopropyl alcohol.

33. A local topical formulation for the control of ectoparasite infestation in a domestic animal, said formulation comprising, by weight,
15-25% Indoxacarb;
15-25% triacetin;
10-40% dipropylene glycol monomethyl ether; and
QS isopropyl alcohol.
34. A local topical formulation for control of ectoparasite infestation in a domestic animal, said formulation comprising, by weight
5-25% Indoxacarb;
5-25% fipronil; and
QS ethyl acetoacetate
35. A local topical formulation for control of ectoparasite infestation in a domestic animal, said formulation comprising, by weight
5-25% Indoxacarb;
5-25% fipronil; and
QS dipropylene glycol monomethyl ether.
36. The method for the control of ectoparasites on a domestic mammalian animal comprising topically applying to a localized region having a surface area of less than or equal to 10% of the total surface area of said domestic animal the formulation of claims 32, 33, 34, or 35.
37. The formulation of claim 1, wherein said formulation comprises
20% Indoxacarb;
20% triacetin;
25% ethyl acetoacetate; and
QS isopropyl alcohol.
38. The formulation of claim 1, wherein said formulation comprises
20% Indoxacarb;
20% triacetin;

25% dipropylene glycol monomethyl ether; and
QS isopropyl alcohol.

39. A composition consisting essentially of Indoxacarb, fipronil and a veterinarily acceptable solvent.

TÍTULOFORMULACIONES PARA ADMINISTRACIÓN TÓPICA LOCAL QUE CONTIENENINDOXACARB

5

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

10

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

ANTECEDENTE DE LA INVENCION

15

20

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

25

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

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

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

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

Berne en Brasil) y *Cochlyomia hominivorax* (gusano barrenador) cuyas larvas infestan el tejido del animal anfitrión. Adicionalmente, las especies *Lucilia sericata* (mosca azul), *Lucilia cuprina* (el daño originado por esta mosca se conoce
5 comúnmente como ataque de mosca azul en Australia, Nueva Zelanda y Sur África) son casos importantes de la 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
10 *Psoroptes ovis*. La anterior lista no es exhaustiva y otros ectoparásitos son bien conocidos en la técnica por ser perjudiciales para los animales y humanos. Estos incluyen, por ejemplo larvas de dípteros migratorios tal como *Hypoderma* spp. y *Oestrus ovis*.

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

aplicar, y presentan riesgos significativos de toxicidad a tales animales domésticos y su ambiente.

La Patente U.S. No. 5,462,938 describe composiciones
5 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
10 (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)
15 132, 587-595;doi:10.1038/sj.bjp.0703853 titulado "Indoxacarb, an
Oxadiazine Insecticide, Blocks Insect Neuronal Sodium Channels",
describe un estudio que investiga el modo de acción del
Indoxacarb como un inhibidor del canal de sodio neuronal en
Periplaneta Americana. *Research Disclosure*, Mayo de 1997, Número
20 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
25 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.

56

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los solicitantes incorporan específicamente el contenido completo de todas las referencias citadas en esta descripción.

5 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 Formulacion Indoxacarb: una Formulacion tópica aplicada a una región o regiones localizadas que tienen un área de superficie de menos de o igual 10% del área de superficie total del animal doméstico. Las Formulas y métodos son especialmente ventajosos para los animales en situaciones donde es difícil o consume tiempo tratar todos los animales oralmente o por vía de inyección. Así, la presente invención proporciona Formulas tópicas útiles en el control de ectoparásitos 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.

5 DEFINICIONES

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
20 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

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

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

TABLA A

RESUMEN DE TAXONOMIA PARA PLAGAS ARTRÓPODAS IMPORTANTES

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

5

<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>	

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 picadoras y mosquitos de todos los tipos. Por ejemplo, moscas adultas hematófagas que incluye, por ejemplo la mosca de los cuernos o *Haematobia irritans*, la mosca de caballo o *Tabanus* spp., la mosca estable o *Stomoxys calcitrans*, la mosca negra o *Simulium* spp., la mosca del venado o *Chrysops* spp., garrapata de la oveja o *Melophagus ovinus*, la mosca tsetse o *lossina* spp.

20

25

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

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

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

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

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

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

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

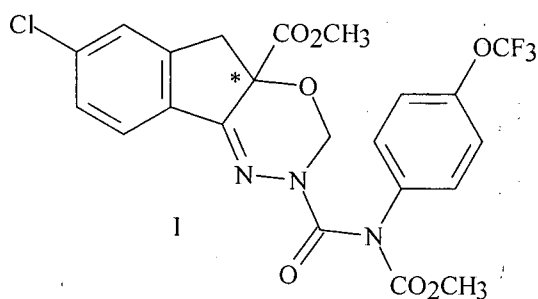
como chinche besador; por ejemplo *Rhodnius prolixus* y *Triatoma* spp.

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.

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. 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.

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.

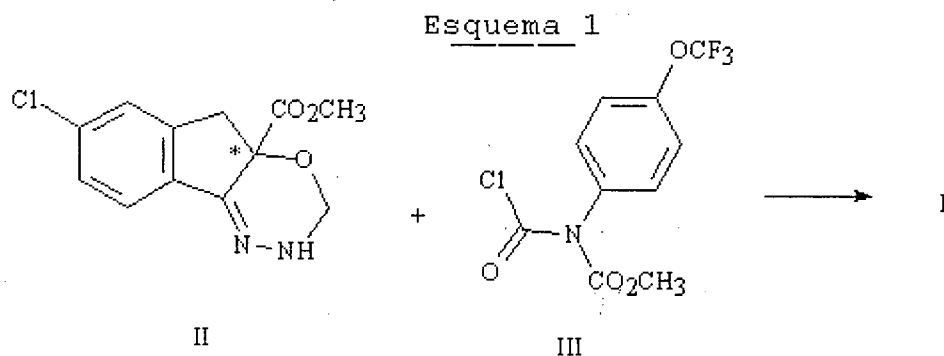
Como se utiliza aquí el término "Indoxacarb" o DPX-KN128 o la designación KN128 se refiere al isómero S de la fórmula I



En donde* representa un centro óptimamente activo.

El nombre químico sistemático para el Indoxacarb es (S)-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 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 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 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.



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

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

10 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
15 un periodo de tiempo específico o condiciones; por ejemplo, a
través de un número dado de lavadas acuosas, o sobre un número
dado de días, semanas o meses. En algunas modalidades, la
eficacia es suficientemente persistente de tal manera que no más
del un 20%, 10%, o 5% de reducción en la eficacia se ve después
20 de un único tratamiento. En este contexto el término "eficacia"
se refiere a la capacidad de una formulación para controlar la
infestación de ectoparásitos.

25 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.

5 Como se utiliza aquí, el término "veterinariamente
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

66

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

67

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 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 formulaciones de la 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 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% 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 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

68

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

70

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 depósito blancuzco o de apariencia de polvo) o la sensación de piel del animal. Las formulaciones preferidas son suficientemente persistentes en términos de eficacia con el fin de reducir la periodicidad y el costo asociado con la administración de la formulación al animal doméstico. En algunos casos, la formulación

71

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 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 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 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 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 (*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

72

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.

15 Particularmente preferidos son los insecticidas formamidina tal como amitraz, insecticidas semicarbazona tal como metaflumazona y fenilpirazoles tal como fipronil. El Fipronil se ha descrito en la Patente U.S.; Nos. 5,232,940, 6,096,329, 6,395,765 y 6,716,442, los contenidos de los cuales se incorporan aquí como
20 referencia. En una de tales modalidades la formulación incluye una cantidad efectiva de fipronil e Indoxacarb.

En algunas modalidades, el pesticida imidazotiazol es levamisol. El pesticida pirimidina puede ser pirantel. El
25 pesticida fenol sustituido puede ser nitroxinil. El pesticida salicilanilida puede ser closantel y oxiclozanida. El pesticida bencimidazol puede ser albendazol o triclabendazol. El agente anthelmintico puede ser una lactona macrociclica tal como una avermectina (por ejemplo, ivermectina) o milbemicina (por

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

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

20 El regulador de crecimiento de insecto puede ser un inhibidor de la síntesis de quitina o un imitador de la hormona de crecimientos juveniles. En ciertas modalidades, el regulador de crecimiento de insectos es azadiractina, diofenolan, fenoxicarb, hidropreno, kinopreno, metopreno, piriproxifeno, 25 tetrahidroazadiractina, clorfluazurón, ciromazina, diflubenzurón, fluazurón, flucicloxurón, 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%.

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

15 pesticida adicional es abamectina, presente en una cantidad de 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%.

76

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

17

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.

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 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, 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 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.

78

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. 25

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-butiril 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 cetilsteárido y alcohol oleilo.

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

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.

10 Sustancias útiles que incrementan la viscosidad y sustancias que estabilizan la emulsión incluyen carboximetilcelulosa, 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 éther (90% Dimetil Isosorbida (DMI) y 10% Propilenglicol Monometil éther 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

88

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.

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
20 en 24 hrs y 99.4% y 100% respectivamente en 48 hrs.

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

86

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.

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	

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.

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 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-

88

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

Tabla 2

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

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

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

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.

Tabla 4

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

91

		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
	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
		Monometil éter	
20		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



20

Se conducen una serie de estudios para evaluar la seguridad, aparición y potencia para escurrimiento de varias soluciones tópicas de Indoxacarb luego de la aplicación en perros beagle adultos. Para todos los experimentos establecidos en la Tabla 5, 25 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.

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).

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.

Tabla 5

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

96

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

5

15

20

25

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

REIVINDICACIONESLO QUE SE REIVINDICA ES:

- 5 1. Una formulación tópica, local para el control de ectoparásitos en un animal doméstico que comprende una cantidad ectoparasíticamente efectiva de Indoxacarb y un portador veterinariamente aceptable.
- 10 2. La formulación de la reivindicación 1, en donde dicho ectoparásito es un Artrópodo.
3. La formulación de la reivindicación 2, en donde dicho Artrópodo es un Insecto.
- 15 4. La formulación de la reivindicación 3, en donde dicho insecto es una pulga, mosca, o piojo.
- 20 5. La formulación de la reivindicación 2, en donde dicho Artrópodo es un Arácnido.
6. La formulación de la reivindicación 1, en donde la concentración de Indoxacarb en dicha formulación es por lo menos 200 g/L.
- 25 7. La formulación de la reivindicación 1, en donde la concentración de Indoxacarb en dicha formulación es por lo menos 150 g/L.
- 30 8. La formulación de la reivindicación 1, en donde la concentración de Indoxacarb es por lo menos 100 g/L.

9. La formulación de la reivindicación 1, en donde dicho portador veterinariamente aceptable comprende uno o más de un disolvente, inhibidor de cristalización, adyuvante, 5 codisolvente, colorante, tensoactivo, aceite de rociado, antioxidante, estabilizador de luz o agente de pegajosidad.

10. La formulación de la reivindicación 9, en donde dicho disolvente comprende un glicoléter.

11. La formulación de la reivindicación 10, en donde dicho glicoléter comprende monometil éter dipropilenglicol.

12. La formulación de la reivindicación 9, en donde dicho 15 disolvente comprende un acetato alquilo.

13. La formulación de la reivindicación 12, en donde dicho acetato alquilo es acetoacetato de etilo.

14. La formulación de la reivindicación 9, en donde dicho 20 inhibidor de cristalización es triacetin.

15. La formulación de la reivindicación 1, en donde dicho animal doméstico es un mamífero.

25 16. La formulación de la reivindicación 15, en donde dicho mamífero es un canino o felino.

30 17. La formulación de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un pesticida en adición a Indoxacarb.

100

18. La formulación de la reivindicación 17, en donde dicho pesticida se selecciona 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, y pesticida imidazotiazol, una toxina *Bacillus thuringensis*, clorobencilato, ciflutrina, cipermetrina, dicofol, endosulfan, esfenvalerato, fenvalerato, lambda-cihalotrina, metoxiclor, azufre, ciclodieno, riania, KT-199, y praziquantel.

19. La formulación de la reivindicación 17, en donde dicho pesticida es una formadina.

20. La formulación de la reivindicación 19, en donde dicha formadina es amitraz.

21. La formulación de la reivindicación 17, en donde dicho pesticida es una semicarbazona.

22. La formulación de la reivindicación 21, en donde dicha semicarbazona es metaflumazona.

23. La formulación de la reivindicación 17, en donde dicho pesticida es un fenilpirazol.

24. La formulación de la reivindicación 23, en donde dicho fenilpirazol es fipronil.

5 25. Un método para el control de ectoparásitos en un animal doméstico que comprende aplicar tópicamente a una región localizada que tiene un área de superficie de menos de o igual a 10% del área de superficie total de dicho animal doméstico una cantidad ectoparasíticamente efectiva de una formulación que comprende Indoxacarb y un portador veterinariamente aceptable.

26. El método de la reivindicación 25, en donde dicha región localizada tiene un área de superficie de menos de o igual a 5% del área de superficie total de dicho animal doméstico.

15 27. El método de la reivindicación 25, en donde dicho animal doméstico es un canino o felino y dicha región localizada de dicho canino o felino es menor de 10 cm².

20 28. El método de la reivindicación 25, en donde dicha formulación mantiene eficacia persistente en dicho animal doméstico al grado que no ocurre reducción de la eficacia de menos de 5% dentro de 1 mes después de la aplicación de dicha formulación.

25 29. El método de la reivindicación 25, en donde dicha formulación mantiene eficacia persistente en dicho animal doméstico al grado que no ocurre reducción de la eficacia de menos de 5% después de 1 lavado de solución acuosa de dicho animal doméstico.

30

30. Un método para el control de ectoparásitos en un animal doméstico que comprende aplicar tópicamente en una región localizada que tiene un área de superficie de menos de o
5 igual a 10% del área de superficie total de dicho animal doméstico una cantidad ectoparasíticamente efectiva de la formulación de la reivindicación 1, 4, 6, 9, 14, o 16.

31. Un método para el control de ectoparásitos en un animal doméstico que comprende aplicar tópicamente en una región localizada que tiene un área de superficie de menos de o
15 igual a 10% del área de superficie total de dicho animal doméstico una cantidad ectoparasíticamente efectiva de la formulación de la reivindicación 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24.

32. Una formulación tópica local para el control de infestación de ectoparásitos en un animal doméstico, dicha formulación comprende, en peso,

20 15-25% Indoxacarb;

15-25% triacetin;

10-40% acetoacetato de etilo; y

25 QS alcohol isopropílico.

33. Una formulación tópica local para el control de infestación de ectoparásitos en un animal doméstico, dicha formulación comprende, en peso,

100

15-25% Indoxacarb;

15-25% triacetin;

10-40% monometil éter dipropilenglicol; y

QS alcohol isopropílico.

5

34. Una formulación tópica local para el control de infestación de ectoparásitos en un animal doméstico, dicha formulación comprende, en peso

5-25% Indoxacarb;

5-25% fipronil; y

QS acetoacetato de etilo

35. Una formulación tópica local para el control de infestación de ectoparásitos en un animal doméstico, dicha formulación comprende, en peso

5-25% Indoxacarb;

5-25% fipronil; y

QS monometil éter dipropilenglicol.

36. El método para el control de ectoparásitos en un animal mamífero doméstico que comprende aplicar tópicamente a una región localizada que tiene un área de superficie de menos de o igual a 10% del área de superficie total de dicho animal doméstico la formulación de las reivindicaciones 32, 33, 34, o 35.

37. La formulación de la reivindicación 1, en donde dicha

formulación comprende

20% Indoxacarb;

20% triacetin;

5 25% acetoacetato de etilo; y
QS alcohol isopropílico.

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

20% Indoxacarb;

20% triacetin;

25% monometil éter dipropilenglicol; y

QS alcohol isopropílico.

15

39. Una composición que consiste esencialmente de Indoxacarb,
fipronil y un disolvente veterinariamente aceptable.

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 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.

106

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A01N 47/; A01N 25/02; A01P 7/00	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY	
(30) Prioridad	(31) No. 60/841,846	32) Fecha 01.09.2006	(33) País US
		(72) Inventor(es) GUERINO, Frank; FREEHAUF, Keith, Alan	
		(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 01/04/2009		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 13.03.2008
	Fecha de presentación de la solicitud: 30.08.2007		N° publicación: WO/2008/030385
	No. de solicitud : PCT/US2007/019096		
(54) Titulo: FORMULACIONES PARA ADMINISTRACION TOPICA LOCAL QUE CONTIENEN INDOXACARB			

Reivindicación(es):

1. Una formulación tópica, local para el control de ectoparásitos en un animal doméstico que comprende una cantidad ectoparasiticamente efectiva de Indoxacarb y un portador veterinariamente aceptable.

107



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional : A01N 47/; A01N 25/02; A01P 7/00

(71) Solicitante(s) E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

(72) Inventor(es) GUERINO, Frank; FREEHAUF, Keith, Alan

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/841,846	01.09.2006	US

(85) Fecha inicio fase nacional: 01/04/2009

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 13.03.2008

Fecha de presentación de la solicitud: 30.08.2007

N° publicación: WO/2008/030385

No. de solicitud : PCT/US2007/019096

(4) Título: FORMULACIONES PARA ADMINISTRACION TOPICA LOCAL QUE CONTIENEN INDOXACARB

102



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional : A01N 47/; A01N 25/02; A01P 7/00			
(71) Solicitante(s) E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY			
(72) Inventor(es) GUERINO, Frank; FREEHAUF, Keith, Alan			
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/841,846	01.09.2006	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 01/04/2009		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 13.03.2008	
Fecha de presentación de la solicitud: 30.08.2007		No. Publicación : WO/2008/030385	
No. de solicitud PCT/US2007/019096			
(54) Título: FORMULACIONES PARA ADMINISTRACION TOPICA LOCAL QUE CONTIENEN INDOXACARB			
(57) Resumen: 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 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.			



No. 09-020347- -00000-0000

Fecha: 2009-02-27 16:46:22
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 108

cio
CIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

[X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Sandra Rodríguez

Firma Responsable

Fecha Eclbre - 27-09

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

REFERENCIA	Radicación No.	09 20347
	Solicitud internacional	PCT/US2007/019096
	Fecha inicio fase nacional	01/04/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	6076

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 29 MAYO 2009
jfernand