

PETITORIA



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-081847- -00000-0000

Fecha: 2009-08-05 16:46:44 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 135

ación

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE :

1

X

Patente de Invención

Patente de Modelo de Utilidad

X

Capítulo I.

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940,
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

79.143.368 Usaquén

TP 28281

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: KRAFT, Larry A.; HOLZMER, Susan Joan; POLLET, Robert Alan; COBB, Ramune Marija;
ALBRIGHT, Robert Bruce; SABNIS, Shobhan Shashikant.

Dirección: 11 Cedar Lane, Hightstown, New Jersey 08520, Estados Unidos de América; 20 Bradway, Ewing,
New Jersey 08618, Estados Unidos de América; 3 Highland Dr., Yardley, Pennsylvania 19067,
Estados Unidos de América; 132 Liberty St., Newtown, Pennsylvania 18940, Estados Unidos de
América; 213 Greenvalley Way, Chalfont, Pennsylvania 18914, Estados Unidos de América; 4 Carey
St., Pennington, Pennsylvania 08534, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

5

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/053416

Fecha 08.02.2008

Publicación Internacional No. WO/2008/098168

Fecha 14.08.2008

6

Título (54)

ECTOPARASITICIDA DE ACCIÓN PROLONGADA CON ALTA DOSIS PARA UN CONTROL
PROLONGADO

7

Clasificación Internacional (51)

A01N 47/34 ; A01N 25/02; A01N 37/18; A01N 37/52; A01N 47/02; A01N 49/00 , A01N 51/00, A01N
53/00, A01P 7/00, A61K 31/175, A61K 31/341, A61K 31/415, A61K 31/4439

8

Prioridad

SI

X

NO

(33) Pais de Origen

US

US

(32) Fecha

09.02.2007

30.08.2007

(31) Número de Solicitud

60/889,261

60/966,832

9

Comprobante de pago No.

09-48658; 09-48684; 09-24246; 09-48368;
09-48343

Fecha

JUL 6/09; JUL 6/09; MAR 27/09; JUL
6/09; JUL 6/09;

2
2

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 (ver radicación No. 09.047.370 Poder General Wyeth)
- ☐ 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

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 August 2008 (14.08.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/098168 A2

(51) International Patent Classification:

A01N 51/00 (2006.01) A01N 53/00 (2006.01)
A01N 47/34 (2006.01) A01N 49/00 (2006.01)
A01N 47/02 (2006.01) A01N 37/52 (2006.01)
A01N 43/56 (2006.01) A01N 37/18 (2006.01)
A01N 25/02 (2006.01) A01P 7/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2008/053416

(22) International Filing Date: 8 February 2008 (08.02.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/889,261 9 February 2007 (09.02.2007) US
60/966,832 30 August 2007 (30.08.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **WYETH**
[US/US]; Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940
(US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **KRAFT, Larry A.**
[US/US]; 11 Cedar Lane, Hightstown, New Jersey 08520
(US). **HOLZMER, Susan Joan** [US/US]; 20 Broadway,
Bwing, New Jersey 08618 (US). **POLLET, Robert Alan**
[US/US]; 3 Highland Dr., Yardley, Pennsylvania 19067
(US). **COBB, Ramune Marija** [US/US]; 132 Liberty
St., Newtown, Pennsylvania 18940 (US). **ALBRIGHT,**
Robert Bruce [US/US]; 213 Greenvally Way, Chalfont,
Pennsylvania 18914 (US). **SABNIS, Shobhan Shashikant**
[IN/US]; 4 Carey St., Pennington, Pennsylvania 08534
(US).

(74) Agents: **SILVER, Joel, B. et al.**; Wyeth, Patent Law De-
partment, Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07076
(US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BE, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a
patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

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

(54) Title: HIGH-DOSE, LONG-ACTING ECTOPARASITICIDE FOR EXTENDED CONTROL

(57) Abstract: The present invention provides a topical, high-dose, long-acting ectoparasiticide composition, kit and method for protecting against ectoparasite infestations in a warm-blooded animal for a period of greater than about 6 weeks.

WO 2008/098168 A2

4
4**HIGH-DOSE, LONG-ACTING ECTOPARASITICIDE FOR EXTENDED CONTROL****BACKGROUND OF THE INVENTION**

5 Arthropod ectoparasites commonly infecting warm-blooded animals include ticks, mites, lice, fleas, blowfly, the ectoparasite *Lucilia* sp. of sheep, biting insects including keds (*Melophagus ovinus*) and migrating dipterous larvae such as *Hypoderma* sp. and *Dermatobia* in cattle, *Gastrophilus* in horses and *Cuterebra* sp. in rodents, dogs and cats.

10 A number of treatments including metaflumizone, fipronil, pryprole, dinotefuran and imidacloprid are useful for the prevention and control of infestation by ectoparasites in warm-blooded animals. Topical administration (spot-on) is a preferred method for administering these compounds, which are limited in their duration of protection to approximately 4-6 weeks.

15 The limitations in duration of efficacy of these compounds is usually caused by loss of the active ingredient due to environmental or biological effects, including ruboff, degradation, and animal metabolism. Since the flea and tick seasons persist significantly longer than 4-6 weeks in many areas, multiple doses are required to achieve substantial protection from fleas and ticks for an entire season. Additionally,
20 since ectoparasites can persist indoors during any climate, year-round protection is often preferred. It would therefore be desirable to formulate compositions that offer substantial protection from fleas and ticks, as well as other arthropods, for extended durations in a single application. Such applications would offer convenience, efficiency, and eliminate the risk of a gap in protection stemming from poorly-timed
25 administration of additional doses.

 Previously, high dose ectoparasiticide formulations have been avoided due to difficulties applying the material and instability of the active ingredient. Particularly, high volumes of conventional formulations resulted in product run-off and sodden appearances. Alternatively, high concentration formulations resulted in insolubility
30 and degradation of the active ingredient, skin irritation as well as undesirable characteristics, such as poor viscosity, insufficient spreading, poor evaporation and inadequate permeation.

Furthermore, one cannot assume linearity in topical efficacy with changes in dose administered. In other words, an increase in dose does not necessarily imply a proportional increase in drug concentrations or in the degree of efficacy or in duration of activity. This is illustrated by drug pharmacokinetics. For example, saturation of pathways can limit the rate of absorption, metabolism or elimination of drugs and cause unexpected increases in concentration of drug in blood. In these cases, drug follows 'zero-order kinetics, in what is known as Michaelis-Menten kinetics. Some well documented examples include ascorbic acid and naproxen. Differences in formulation, in route of administration, and physiological status can also impact the rate and extent of efficacy of drugs. Gibaldi & Perrier. Pharmacokinetics, Second Edition (1982), Marcel Dekker, Inc; M. Mayersohn (1972). Eur. J. Pharmac. 19:140; R. Runkel et al (1974) Clin Pharm Therap. 15:261. Particularly, the distribution, absorption, into the skin, subsequent resecretion into the hair, degradation and loss of topically applied insecticides can affect the duration of efficacy.

Thus, what is needed in the art are ectoparasiticide formulations and dosage regimens, which provide extended efficacy against parasitic infestations. Additionally, a need exists for topical ectoparasiticide formulations having a relatively high-dose or concentration.

Therefore it is an object of this invention to provide a high-dose, long-acting topical ectoparasiticide composition which is effective for protecting against ectoparasite infestation in a warm-blooded animal for a period of greater than about 6 weeks. It is another object of this invention to provide a method for the extension of the duration of activity of an ectoparasiticide in a warm-blooded animal. Further objects and features of the invention will become apparent from the description set forth hereinbelow.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides a high-dose, long-acting ectoparasiticide composition. Also provided is a method for extending the period of efficacy of an ectoparasiticide which comprises administering a high dose of said ectoparasiticide.

An additional aspect of the invention provides a method for preventing or treating an ectoparasite infestation in a warm-blooded animal for a period greater than 6 weeks, comprising:

02
~~000007~~

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Existing "spot-on" applications of topical veterinary ectoparasiticial compositions applied to the base of the neck of the animal aid in making the applied composition difficult for the animal to remove, but require that a relatively small
5 volume be applied. However, the solubility of ectoparasiticide formulations, particularly those containing metaflumizone, limits the ability to obtain high concentrations of ectoparasiticide in such applications.

Topical veterinary compositions containing metaflumizone as one of the active ingredients are highly desirable due to the effective and persistent activity of
10 metaflumizone against a variety of ectoparasites, including, but not limited to, the cat flea, *Ctenocephalides felis*, and the dog flea, *Ctenocephalides canis*, in dogs or cats.

Surprisingly, it has now been found that ectoparasiticides, such as metaflumizone, may be formulated in a high-dose, long-acting, topical non-irritating composition comprising ectoparasiticide; a bridging agent or penetration enhancer,
15 an optional surfactant, an optional polymeric agent, and a carrier solvent or mixture of solvents. Accordingly, the present invention provides a high-dose, long-acting ectoparasiticide composition which comprises on a weight to volume basis:

- (a) about 5% to about 40% of ectoparasiticide;
- (b) about 5% to about 25% of a bridging agent;
- 20 (c) about 0% to about 15% of a surfactant; and
- (d) about 5% to about 80% of a carrier solvent or a mixture of solvents.

In a particular embodiment, the ectoparasiticide is metaflumizone. Advantageously, the composition of the invention retains the desired physical characteristics over time, without loss of potency of the active. Further, the
25 composition of the invention exhibits sufficient viscosity, which allows for the retention of said composition when administered topically to an animal's skin or hair, and which facilitates the release of the ectoparasiticide, such as metaflumizone, over the desired extended period of time.

One aspect of the invention provides a method for preventing or treating an
30 ectoparasite infestation in a warm-blooded animal for a period greater than 6 weeks, comprising:

B
~~000000~~

topically administering to the warm-blooded animal a composition comprising an ectoparasiticide in a dose that is about 1.1 to 10 times the conventional dose for said ectoparasiticide.

In a more particular embodiment, the dose is 1.5 to 5 times the conventional dose for said ectoparasiticide. Alternatively, the dose is 1.2 to 5 times, 1.3 to 5 times or 1.4 to five times the conventional dose. More particularly, the dose is 2 to 5 times the conventional dose for said ectoparasiticide. More particular still, the dose is 2.5 to 4 times the conventional dose for said ectoparasiticide. More particular still, the dose is about three times the conventional dose for said ectoparasiticide. Alternatively, the dose is greater than 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.5 or 3 times the conventional dose.

In another embodiment, said period is from about 6 to about 30 weeks. More particularly, said period is from about 7 to about 20 weeks. More particular still, said period is from about 8 to about 20 weeks. More particularly, said period is from about 10 to about 20 weeks. More particularly, said period is from 12 to about 20 weeks. More particularly, said period is from about 14 to about 24 weeks. In another embodiment, said period is greater than about 7 weeks, 8 weeks, 9 weeks, 10 weeks, 11 weeks, 12 weeks, 13 weeks, 14 weeks, 15 weeks, 16 weeks, 17 weeks, 18 weeks, 19 weeks or 20 weeks.

In another embodiment said ectoparasiticide is metaflumizone, fipronil, imidacloprid, pyriprole, dinotefuran or a mixture thereof. More particularly, said ectoparasiticide is metaflumizone. Alternatively, said ectoparasiticide is fipronil. Alternatively, said ectoparasiticide is imidacloprid. Alternatively, said ectoparasiticide is pyriprole and the composition further comprises butylhydroxytoluene. In another embodiment, the composition further comprises amitraz. More particularly, said animal is a dog, said ectoparasiticide is metaflumizone and the composition further comprises amitraz. In another embodiment, the composition further comprises methoprene. More particularly, said animal is a dog, said ectoparasiticide is fipronil and the composition further comprises methoprene. In another embodiment, the composition further comprises permethrin. More particularly, said animal is a dog, said ectoparasiticide is imidacloprid, and the composition further comprises permethrin. Alternatively, the ectoparasiticide is dinotefuran and the composition further comprises permethrin and pyriproxifen.

9
000009

In another embodiment, the ectoparasiticide is applied to the animal in 1, 2, 3, 4, or 5 locations (spots), preferably down the back of the animal. More particularly, the ectoparasiticide is metaflumizone. Alternatively, the composition comprises metaflumizone and an additional ectoparasiticide, such as a pyrazole e.g. fipronil, pyriprole; a neonicotinoid e.g. imidacloprid, dinotefuran; a pyrethroid e.g. permethrin, pyrethrins; an insect growth regulator e.g. pyriproxyfen, S-methoprene or a mixture thereof. More particular still, the composition comprises 26%-40% metaflumizone. More particular still, the composition further comprises amitraz.

In another embodiment, the ectoparasiticide selectively kills fleas. In another embodiment the ectoparasiticide selectively kills fleas and ticks. In another embodiment, the composition comprises an ectoparasiticide and an additional insecticidal agent that does not kill fleas. Preferably, the additional agent selectively kills ticks.

In another embodiment, said animal is a dog. In another embodiment, said animal is a cat. In another embodiment, said animal is a farm animal. In another embodiment, said animal is a horse.

In another embodiment, said dose is greater than about 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 42, 44, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 220, 240, 260, 280, 300 or 400 mg ectoparasiticide per kg of body weight.

In another embodiment, said dose is about: 20-200, 25-175, 25-150, 30-150, 30-130, 35-120, 35-100, 40-120, 40-100, 40-90, 40-80, 45-90, 45-80, 45-120, 45-180, 50-180, 50-160, 50-120, 50-100, 60-180, 60-150, 60-120, 60-100, 70-200, 70-150, 70-100, 80-150, 80-120, 80-100, 90-150, 90-120 or 90-100 mg per kg of body weight. In another embodiment, said dose is applied to a cat. In another embodiment, said dose is about 35-120 mg per kg of body weight and the animal is a dog. In another embodiment, said dose is about 35-100 mg per kg of body weight and the animal is a dog. In another embodiment said dose is about 40-80 mg metaflumizone per kg of body weight. In another embodiment, said dose is applied to a dog. In another embodiment the dose is applied to a cat.

In another embodiment, the composition is metaflumizone and said dose is about 35-100 mg per kg of body weight. In another embodiment, the composition is

metaflumizone and said dose is about 40-80 mg metaflumizone per kg of body weight.

In another embodiment, said animal is a cat and said dose is about 60-240 mg per kg of body weight. More particularly, said dose is about 70-160 mg per kg of body weight. More particular still, said dose is about 80-160 mg per kg of body weight.

In another embodiment, said ectoparasiticide is fipronil and said dose is about 10-50 mg per kg of body weight. More particularly, said dose is about 15-45 mg per kg of body weight. More particular still, said dose is about 15-40 mg per kg of body weight. More particularly, said dose is about 15-35 mg per kg of body weight.

In another embodiment, said ectoparasiticide is imidacloprid and said dose is about 15-60 mg per kg of body weight. More particularly, said dose is about 20-50 mg per kg of body weight.

In another embodiment, said ectoparasiticide is pyriprole and said dose is about 30-200 mg per kg of body weight. More particularly, said dose is 35-100 mg per kg of body weight. More particularly, said dose is 35-75 mg per kg of body weight. In another embodiment the concentration of pyriprole in the composition is 13%-40% w/v, 15%-40% w/v, 20%-40% w/v, 25%-40% w/v or about 30%-40% w/v. In another embodiment the composition further comprises butylhydroxytoluene.

In another embodiment, said ectoparasiticide is dinotefuran and said dose is about 30-150 mg per kg of body weight. In another embodiment the concentration of dinotefuran in the composition is 5%-40% w/v, 6%-30% w/v, 7%-25% w/v, 8%-20% w/v or about 10%-20% w/v. In another embodiment the composition further comprises permethrin and/or pyriproxifen.

In another embodiment, the ectoparasiticide is present in a composition comprising about 5%-50% w/v, 5%-45% w/v, 10%-45% w/v, 15%-45% w/v, 20%-45% w/v, 25%-45% w/v, 5%-40% w/v, 10%-40% w/v, 15%-40% w/v, 20%-40% w/v, 25%-40% w/v, 30%-40% w/v, 5%-35% w/v, 10%-35% w/v, 15%-35% w/v, 20%-35% w/v, 25%-35% w/v, 30%-35% w/v, 5%-30% w/v, 10%-30% w/v, 15%-30% w/v, 20%-30% w/v, or 25%-30% w/v of said ectoparasiticide. Preferably, the ectoparasiticide is metaflumizone, dinotefuran, imidacloprid, or fipronil.

In another aspect of the invention, the ectoparasiticide is in a composition comprising:

- 11
~~000000~~
- (a) about 5% to about 40% of ectoparasiticide;
 - (b) about 5% to about 25% of a bridging agent;
 - (c) about 0% to about 15% of a surfactant; and
 - (d) about 5% to about 80% of a carrier solvent or a mixture of solvents.

5 Another aspect of the invention provides a composition comprising on a weight to volume basis:

- (a) 26% to about 40% of metaflumizone;
- (b) about 4% to about 25% of a bridging agent;
- (c) about 0% to about 15% of a surfactant; and
- 10 (d) about 5% to about 70% of a carrier solvent or a mixture of solvents.

In another embodiment the metaflumizone is present from 27%-40% w/v, 28%-40% w/v, 29%-40% w/v, 30%-40% w/v, 27%-35% w/v, 28%-35% w/v, 29%-35% w/v or 30%-35% w/v. In another embodiment the metaflumizone is present at about 30% w/v. In another embodiment the metaflumizone is present at 30% w/v.

15 More particularly, the ectoparasiticide is metaflumizone, fipronil or imidacloprid. More particularly, the ectoparasiticide is metaflumizone and present at 26% to 35% on a weight to volume basis.

In another embodiment, said bridging agent is present at about 5% to about 15% w/v.

20 In another embodiment, said bridging agent is selected from the group consisting of an alkyl methylsulfoxide, dimethylsulfoxide (DMSO), decylmethyl sulfoxide, tetradecylmethyl sulfoxide, a pyrrolidone, 2-pyrrolidone, N-methyl-2-pyrrolidone, N-(2-hydroxyethyl)pyrrolidone, a laurocapram, a solvent, acetone, dimethyl acetamide, dimethylformamide, and tetrahydrofurfuryl alcohol. In another
25 embodiment, the bridging agent is selected from the group consisting of an L-amino acid, dimethylsulfoxide (DMSO) and a fatty acid.

In another embodiment, the surfactant is selected from the group consisting of an alcohol alkoxylate surfactant, a nonylphenol ethoxylate, an anionic or cationic surfactant, and a non-ionic surfactant.

30 In another embodiment, the carrier solvent is selected from the group consisting of a diluent, an adjuvant, an excipient, a preservative, and a vehicle with which a compound or composition is administered. In another embodiment, said carrier solvent is selected from the group consisting of petroleum oil, animal oil,

vegetable oil, peanut oil, soybean oil, mineral oil, and sesame oil. Preferably, said carrier solvent comprises γ -hexalactone.

In another embodiment, the composition further comprises a second carrier solvent selected from the group consisting of N,N-diethyl-m-toluamide, eucalyptol, dimethyl isosorbide, diisopropyl adipate, and 1-methoxy-2-propyl acetate.

In another embodiment, the composition does not comprise a surfactant.

In a particular embodiment, the composition comprises, on a weight to volume basis, between about 15% and about 35% ectoparasiticide; about 10% of the bridging agent dimethyl sulfoxide; and between about 45% and about 60% of the carrier solvent γ -hexalactone.

In a particular embodiment, the composition comprises, on a weight to volume basis, between about 26% and about 35% ectoparasiticide; about 10% of the bridging agent dimethyl sulfoxide; and between about 45% and about 60% of the carrier solvent γ -hexalactone.

In a particular embodiment, the composition comprises, on a weight to volume basis, between about 25% and about 35% metaflumizone; about 10% of the bridging agent dimethyl sulfoxide; and between about 45% and about 60% of the carrier solvent γ -hexalactone.

In another embodiment, the composition further comprises a preservative selected from the group consisting of methylparaben, propylparaben, thiomersal, and EDTA.

In another embodiment, the composition further comprises a gelling agent selected from the group consisting of colloidal silicone dioxide, ethyl cellulose, methyl cellulose, a methacrylic ester copolymer, a carboxylated vinyl acetate terpolymer, a polyvinylpropylene (PVP)/Vinyl acetate copolymer, polyvinylmethylether, poly(vinylmethylether/maleic anhydride), an ethyl or butyl ester of polyvinylmethylether/maleic anhydride copolymer, and an ethyl or butyl ester of a PVM/MA copolymer.

In another embodiment, the ectoparasiticide is present in a concentration of 10-450 mg/mL, 50-750 mg/mL, 100-500 mg/mL, 150-400 mg/mL, or 200-350 mg/mL. In another embodiment, the ectoparasiticide is present at above 50 mg/mL, 60 mg/mL, 70 mg/mL, 80 mg/mL, 90 mg/mL, 100 mg/mL, 110 mg/mL, 120 mg/mL, 130 mg/mL, 140 mg/mL, 150 mg/mL, 160 mg/mL, 170 mg/mL, 180 mg/mL, 190 mg/mL,

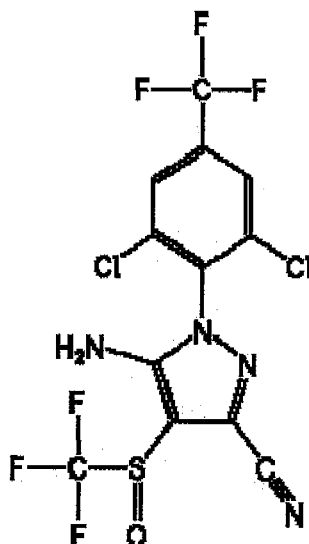
WO 2008/098168

PCT/US2008/053416

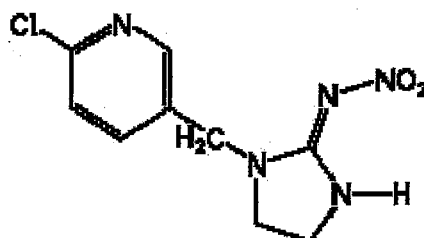
non-aqueous solution, designed as a topically applied treatment to control fleas and ticks on dogs at a rate of 20 mg/kg body weight of each active ingredient.

High-dose, long-acting compositions of the present disclosure may alternatively or additionally comprise one or more alternative ectoparasiticide agents
5 such as, for example, imidacloprid, fipronil, amitraz, or a mixture thereof.

Frontline® is the trade name for the veterinary formulation of fipronil marketed by Merial Limited (Duluth, GA). Frontline® is a non-aqueous solution, designed as a topically applied treatment to control fleas and ticks with a rate of 7 mg/kg body weight in a formulation of 10% w/v of fipronil. Frontline® Plus further comprises the
10 active ingredient methoprene. The chemical structure of fipronil is shown below:



Advantage® and Advantix® are trade names for veterinary formulations of imidacloprid marketed by Bayer Corporation (Shawnee Mission, KS). Advantage® is a non-aqueous solution, designed as a topically applied treatment to control fleas
15 with a rate of 10 mg/kg and in a formulation of 10% w/v of imidacloprid. Advantix® for use on dogs, further comprises the active ingredient permethrin. The chemical structure of imidacloprid is shown below:



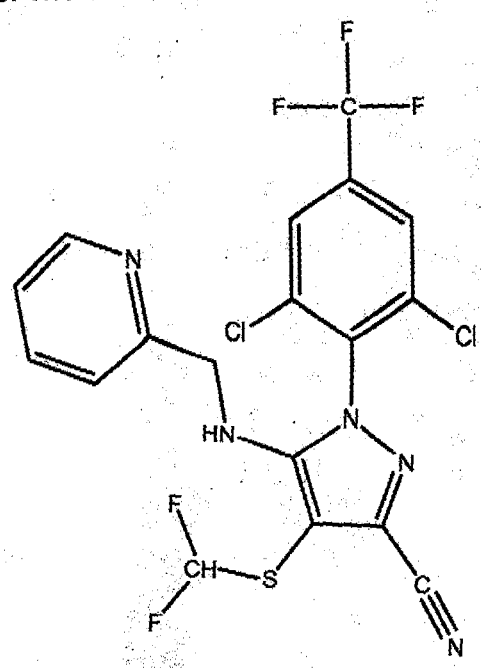
18

~~000018~~

WO 2008/098168

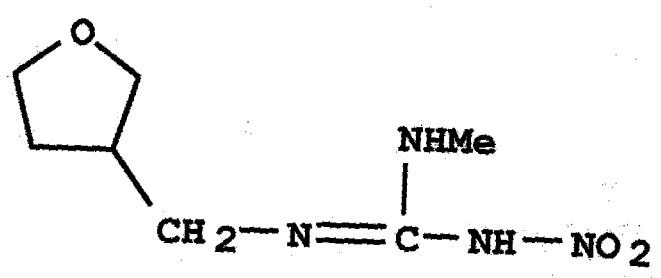
PCT/US2008/053416

Prac-tic® is the trade name for veterinary formulation of pyriprole marketed by Novartis Corp. Prac-tic® is a non-aqueous solution, designed as a topically applied treatment to control fleas with a rate of 12-28 mg/kg body weight and in a formulation of 12.5% w/v of pyriprole. The chemical structure of pyriprole is shown below:



5

Vectra3D™ is the trade name for veterinary formulation of dinotefuran marketed by Summit Vet Pharm. Vectra3D™ is a solution, designed as a topically applied treatment to control fleas with a rate of 7-16 mg/kg body weight and in a formulation of 5% w/v of dinotefuran. Vectra3D™ also contains permethrin and pyriproxifen. The chemical structure of dinotefuran is shown below:



In certain embodiments about 5% to 15% on a weight to volume basis of a bridging agent is included in the compositions disclosed herein. In other embodiments about 5% to about 25% on a weight to volume basis of a bridging

15

19
000019

agent is included in the compositions disclosed herein. Most typically, compositions comprise one or more of the bridging agent at a concentration selected from the group consisting of: 5%; 6%; 7%; 8%; 9%; 10%; 11%; 12%; 13%; 14%; and 15% on a weight to volume basis.

5 Bridging agents that are suitably employed in the compositions disclosed herein include, without limitation, alkyl methyl sulfoxides (such as dimethylsulfoxide (DMSO), decylmethyl sulfoxide and tetradecylmethyl sulfoxide); pyrrolidones (such as 2-pyrrolidone, N-methyl-2-pyrrolidone and N-(2-hydroxyethyl) pyrrolidone); laurocapram; and miscellaneous solvents such as acetone, dimethyl acetamide,
10 dimethyl formamide, and tetrahydrofurfuryl alcohol. Other bridging agents include amphiphiles such as L-amino acids, and fatty acids. Additional bridging agents are disclosed in Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition (1995), on page 1583.

15 The composition of the invention additionally comprises about 0% to 15% of a surfactant on a weight to volume basis. Most typically, the surfactant is present at a concentration selected from the group consisting of: 0%; 1%; 2%; 3%; 4%; 5%; 6%; 7%; 8%; 9%; 10%; 11%; 12%; 13%; 14%; and 15% on a weight to volume basis.

20 Surfactants suitably employed in the composition of the invention include a single surfactant, or a mixture of two or more surfactants. Suitable surfactants are non-irritating and non-toxic. Exemplified herein, without limitation, are non-ionic, low foaming surfactants, such as the alcohol alkoxylate surfactants sold by Uniqema under the tradename Synperonic® NCA 810, 830 and 850. Other suitable surfactants are the nonylphenol ethoxylates, such as those sold under the tradename Tergitol®NP by the Dow Chemical Company. Additional surfactants, including
25 appropriately chosen anionic and cationic surfactants, can also be utilized in the composition of the present invention. Especially useful properties are found in anionic surfactants, such as dioctylsulfosuccinate salts. Particularly effective surfactants for use with an organic carrier solvent are non-ionic surfactants such as polyoxyl 35 castor oil sold under the Cremophor® trade name.

30 The inventive composition may also comprise one or more carrier solvents which may be present at about 5% to 80% on a weight to volume basis. Most typically, the carrier solvent or mixture of solvents is present at a concentration selected from the group consisting of: about 5% to 45%; about 50%; about 55%;

methylparaben and propylparaben), colorants, antioxidants, or the like. Generally, these agents are present in the composition in an amount up to about 2% on a weight to volume basis. Preservatives may include, for example, thiomersal, EDTA, or the like.

5 Suitable exemplary polymers ("polymeric agents") for gelling and/or adhering that may be used in the compositions of the invention include, but are not limited to, colloidal silicone dioxide, ethyl cellulose, methyl cellulose, methacrylic esters copolymers, carboxylated vinyl acetate terpolymer, Resyn[®] 29-2930, and polyvinylpropylene (PVP)/Vinyl acetate copolymers. "Gantrez"[®] is the trade name for
10 a family of polyvinylmethylether formulations (as solutions, creams, powders, etc.) manufactured by International Specialty Products, of Wayne, New Jersey. Gantrez powder formulations comprise poly(vinylmethylether/maleic anhydride). Gantrez cream formulations comprise ethyl or butyl esters of polyvinylmethylether/maleic anhydride copolymer and ethyl or butyl esters of PVM/MA copolymer. Resyn[®] 29-
15 2930 is the trade name for vinyl acetate / crotonates / vinylneodecanoate copolymer.

Carbopol[®] is the trade name of exemplary carbomers used in the formulation of certain embodiments of the presently disclosed compositions. Other acrylic acid polymers other than carbomers may be used, though carbomers may be employed.

20 In those embodiments in which high-dose, long-acting metaflumizone compositions are formulated as microspheres, polymers including, but not limited to, sulfopolyester (AQ55S polymer from Eastman Chemical Co., Kingsport, Tenn., USA; typical repeating units of these polymers are disclosed in column 7 of U.S. 5,260,052.), and cellulose acetate butyrate (CAB), poly(lactide-co-glycolide) (PLGA)
25 may be employed. Alternatively, microsphere formulation may employ one or more of polylactic galactide, hollow microspheres such as Expancel (Nobel Industrie), Polytrap (Dow Corning), and hollow silica microspheres (Silica Beads from Maprecos).

30 Additionally, UV-absorbing compounds, photostabilizers, viscosity modifying agents, antimicrobial agents, dyes, thickeners, antioxidants, taste enhancers or deterrents, vitamins, adherents, perfumes, deodorants, physiologically or dermatologically acceptable carriers, diluents, excipients or adjuvants may be included in the compositions and formulations of the present invention.

Advantageously, the ectoparasiticial topical veterinary composition of the invention allows for high concentrations of the active ingredients and demonstrates no irritation to the skin/hide/hair of the host animal. Accordingly, the present invention provides a method for the treatment of an ectoparasiticial infection or
5 infestation in a warm-blooded animal which comprises topically administering to said animal a composition which comprises an effective amount of metaflumizone; a bridging agent or penetration enhancer, an optional surfactant, and a carrier solvent or mixture of solvents.

When topically administered, the high-dose, long-acting ectoparasiticial
10 composition of the invention is highly effective for preventing or mitigating ectoparasitic infection and/or infestation for prolonged periods of time in warm-blooded animals such as swine, cattle, sheep, horses, goats, camels, water buffalo, bison, donkeys, rabbits, kangaroos, fallow deer, reindeer, minks, chinchillas, raccoons, chicken, geese, turkeys, ducks, dogs, cats, or the like, preferably dogs,
15 cats, swine, cattle, horses or sheep, and most preferably cats or dogs.

Examples of topical administrations suitable for use in the method of the invention include spot-on, pour-on, dip, wash, shampoo, foam, gel, lotion, cream, microsphere-encapsulated formulation, powder, or any of the conventional means of topically applying a liquid or semi-liquid veterinary composition. The topical mode of
20 administration will vary with the species and size of the host animal. As an example, for companion animals such as dogs or cats, a spot-on, gel, cream, powder, or microsphere-encapsulated formulation, and most preferably a spot-on, may be suitable. For large agronomic animals such as cattle, horses or sheep, a pour-on or spray, most preferably a pour-on, may be suitable.

25 Ectoparasitic infection or infestations suitable for treatment by the methods of the invention include fleas, ticks, lice, mites and flies. In particular, the methods and kits of the present invention are suitable for treating or preventing flea infestations, and even more particularly, infestations of the cat flea, *Ctenocephalides felis* and the dog flea, *Ctenocephalides canis*.

30 In actual practice, the composition of the invention may be administered in dose rates of mg of active ingredient per kg of body weight of the host animal. As will be understood by those skilled in the art, dose rates suitable for use in the method of invention will vary depending upon the identity of the ectoparasiticide, the mode of

administration, the species and health of the host animal, the target parasite, the degree of infection or infestation, the breeding habitat, the potency of the additional parasitocidal compound, or the like.

For dogs, a dose of metaflumizone of about 30-120 mg per kg of body weight
5 may be administered. More typically, a dose of metaflumizone will be about 35-100 mg per kg of body weight or about 40-80 mg metaflumizone per kg of body weight.

For cats, a dose of metaflumizone of about 60-240 mg per kg of body weight may be administered. More typically, a dose of metaflumizone will be about 70-160 mg per kg of body weight or about 80-160 mg metaflumizone per kg of body weight.

10 Typical "spot-on" applications of exemplary embodiments of the invention are applied to the base of the neck of the animal or generally along the dorsal midline in the area between the shoulder blades, so as to aid in making the applied composition difficult for the animal to remove.

Surprisingly, it has now been found that dosages of two to four times the
15 conventional dose rates of an ectoparasiticide in topical formulations offer substantially longer effective protection against ectoparasites in warm-blooded animals, including both dogs and cats. Accordingly the present invention provides a method for extending the period of efficacy of an ectoparasiticide which comprises administering a high dose of said ectoparasiticide. High doses suitable for use in the
20 method of the invention include dose rates of about 2 to 4 times the conventional dose rate for said ectoparasiticide. Beneficially, the method of the invention provides protection from ectoparasitic infestation for an extended period of time compared to presently available commercial formulations. The extended period of efficacy obtained by the method of the invention may be greater than about 6 weeks and may
25 be about 6-20 weeks of extended efficacy.

In one embodiment of the invention, for dogs or cats, a dose of imidacloprid of about 15-60 mg per kg of body weight may be administered. More typically, a dose of imidacloprid of about 20-50 mg per kg of body weight may be administered to obtain extended efficacy against ectoparasites of about six week or greater.

30 In another embodiment of the invention, for dogs or cats, a dose of fipronil of about 10-50 mg per kg of body weight may be administered. More typically, a dose of fipronil of about 15-35 mg per kg of body weight may be administered to obtain

protection from ectoparasitic infestation for an extended period of time compared to presently available commercial formulations.

Topical administration of a high dose, such as 2-4 times the conventional dose, of compositions and formulations containing ectoparasitocides such as
5 metaflumizone, fipronil, imidacloprid or the like, or a mixture thereof are suitable for use in the method of the invention for the long-term protection of warm-blooded animals against ectoparasital infection or infestation. Advantageously, the method of the invention increases the period of time for effectively reducing or controlling the proliferation of acarid or arthropod ectoparasites.

10 For a more clear understanding of the invention, the following examples are set forth hereinbelow. These examples are merely illustrative and are not understood to limit the scope or underlying principles of the invention in any way. Indeed, various modifications of the invention, in addition to those shown and described herein, will become apparent to those skilled in the art from the examples
15 set forth hereinbelow and the foregoing description. Such modifications are also intended to fall within the scope of the appended claims.

Unless otherwise designated, all parts are parts by weight/volume. The term
20 qs designates quantity sufficient to obtain a total of 100%. The term DMSO designates dimethyl sulfoxide. The term G.M. designates geometric mean.

EXAMPLE 1

Preparation of a Metaflumizone High-dose, Long-acting Concentrate

Composition, Suitable for Use as a Spot-On Treatment

Ingredients	A (%w/v)	B (%w/v)	C (%w/v)
Metaflumizone	30	30	20
Synperonic NCA 830	5	5	5
DMSO	10	10	10
Resyn® 29-2930	—	5	—
γ-hexalactone	qs	qs	qs

5

Composition A

To 10 grams of DMSO was added 40 grams of γ-hexalactone. To this solvent mixture was added 30 g of metaflumizone. Mild heat (40°C) was used to facilitate the process of dissolution. To the resulting solution, 5 grams of Synperonic® NCA 830 brand of alcohol alkoxylate surfactant was added with stirring. This solution was brought to a final volume of 100 ml with γ-hexalactone.

10

Composition B

To 10 grams of DMSO is added 40 grams of γ-hexalactone. To this solvent mixture is added 30 g of metaflumizone. Mild heat (40°C) is used to facilitate the process of dissolution. To the resulting solution, 5 grams of Synperonic® NCA 830 brand of alcohol alkoxylate surfactant is added with stirring. To this is added 5 g of Resyn® 28-2930 brand of polymer and the mixture is stirred to dissolve the solids. This solution is brought to a final volume of 100 ml with γ-hexalactone.

15

Composition C

Using essentially the same procedure described hereinabove for composition A, composition C was prepared.

20

Compositions A, B and C are applied as a "spot-on" treatment for cats or dogs.

25

26
~~000026~~

EXAMPLE 2

Preparation of a Metaflumizone High-dose, Long-acting Concentrate
Composition, Suitable for Use as a Spot-On Treatment

5

Ingredients	(%w/v)
Metaflumizone	30
DMSO	10
N,N-Diethyl- <i>m</i> -toluamide	10
Eucalyptol	10
1-Methoxy-2-propyl acetate	20
γ -hexalactone	qs

Composition D

To 10 grams of DMSO were added 10 grams of N,N-diethyl-*m*-toluamide, 10
grams of eucalyptol, 20 grams of 1-methoxy-2-propyl acetate and 20 grams of γ -
10 hexalactone. To this solvent mixture was added 30 g of metaflumizone. The
resultant mixture was stirred by mechanical means to facilitate dissolution. This
resulting solution was brought to a final volume of 100 ml with γ -hexalactone.

This composition was applied as a "spot-on" treatment for cats or dogs.

Compositions E and F are prepared as described above, with the following
15 mixtures on a weight by volume basis.

Composition E

Ingredients	Quantity (% w/v)	Quantity (% w/v)	Quantity (% w/v)	Quantity (% w/v)
Metaflumizone	30.0	30.0	30.0	30.0
Dimethyl sulfoxide	10.0	10.0	10.0	10.0
Synperonic™ (grade NCA 830)	5.0	5.0	5.0	5.0
Diethylene glycol monoethyl ether	10.0	-	-	-
Polyvinyl pyrrolidone (grade C30)	-	1.0	-	-
Phosal® (grade 50PG)	-	-	-	5.0
Dermacryl® (grade 79)	-	-	1.0	-

22
~~000127~~

Ingredients	Quantity (% w/v)	Quantity (% w/v)	Quantity (% w/v)	Quantity (% w/v)
γ -Hexalactone	Qs ad 100	Qs ad 100	Qs ad 100	Qs ad 100
Synperonic NCA 830 is an ethoxylated fatty alcohol Dermacryl is an acrylate/octylacrylamide copolymer Phosal is a dispersion of 50% phosphatidylcholine in a propylene glycol/ethanol carrier				

Composition F

Ingredients	Quantity (% w/v)	Quantity (% w/v)
Metaflumizone	30.0	30.0
Dimethyl sulfoxide	11.6	11.6
1-Methoxy-2-propyl acetate	23.0	-
N,N-Diethyl-m-toluamide	11.6	11.6
Diethylene glycol monoethyl ether	-	23.0
Butylated hydroxytoluene	-	0.20
γ -Hexalactone	qs ad 100	qs ad 100

5

EXAMPLE 3

Evaluation of the Efficacy of Test

Compositions against the cat flea, *Ctenocephalides felis*, in cats

10 In this evaluation, domestic shorthair cats of mixed sex, aged approximately 4 years, were used. Cats were free of ectoparasiticide treatment for 60 days prior to administration of the Test Compositions. No drugs, baths, shampoos, or pesticides were given to the cats during the preconditioning phase or during the course of the study other than what is described in the protocol. The cats were preconditioned for 13 days. On day -13, each cat was infested with 100 unfed cat fleas, *Ctenocephalies*
15 *felis*. On Day -12, each cat was thoroughly examined and combed to remove and count fleas. The cats were ranked in descending order by flea count. From this ranking, cats were blocked into three groups. The cats within each of the three blocks were randomly allocated to treatment groups (A-G). The cats were weighed on Day -1 and received one of the treatments presented in Table 1.

TABLE 1**Flea Treatments Applied to Cats**

Group	Number of cats	Treatment ¹	Application Rate, ml/kg	Dose mg al/kg BW
A	3	Untreated	0	0
B	3	30% w/v Metaflumizone, 5% polymer	0.27	80
C	3	30% w/v Metaflumizone, 1% polymer	0.27	80
D	3	20% w/v Metaflumizone, 5% polymer	0.2	40
E	3	20% w/v Metaflumizone, 1% polymer	0.2	40
F	3	30% w/v Metaflumizone, 0% polymer	0.27	80
G	3	20% w/v ProMeris® Spot on	0.2	40

5

¹The "polymer" used in the treatments listed in Table 1 was Resyn 28-2930, available from National Starch and Chemical. Other excipients used in the above formulations were Synperonic NCA830, gamma hexalactone GMP04-15, and DMSO, Sigma-Aldrich.

10

Applications for groups B-G were administered using a disposable pipette. The dose was applied as a single spot on the dorsal neck at the base of the skull. Group A was left untreated. The cats were observed for any immediate reactions to the treatments, and were observed for post-treatment adverse reactions, skin irritation, and behavior of test formulations at the time of treatment, after

15

approximately four hours, and on Days 1 and 2 following administration of the treatments. Thereafter, cats were observed once daily for the remainder of the study.

20

Cats were infested with 100 adult cat fleas on Day -1, then examined for live fleas on Day 2 to determine knockdown. The cats were reinfested on Day 13 then examined for fleas on Day 15. The cats were reinfested and examined yet again on Days 27 and 29, then monthly until efficacy waned.

25

At each infestation, 100 unfed adult fleas were applied along the dorsal rump of each cat. The negative control group (Group A) was infested before the test compound groups. Fleas were recovered by examining and combing the groups in the same order. Combs were washed and rinsed with alcohol between cats, and latex gloves were changed between treatment groups.

36
~~0536~~

preconditioning phase or during the course of the study other than what is described in the protocol. At least 36 dogs were preconditioned for 14 days. All dogs were bathed with noninsecticidal shampoo (Day -12 to -8). On Day -7, each dog was infested with 100 unfed cat fleas, *Ctenocephalides felis*. On Day -5, each dog was thoroughly examined and then combed to remove and count fleas. Dogs were selected for inclusion in the study on the basis of flea retention and/or behavior. The 32 dogs with the highest flea counts were selected for the study, except for exclusion of dogs deemed not easily handled. The dogs were blocked by flea number retained, and randomly allocated within blocks into 8 groups of 4 dogs. The selected dogs were weighed on Day -1 and received one of the flea treatments presented in Table 7.

TABLE 7**Flea Treatments Applied to Dogs**

Group	Number of Dogs	Treatment	Application Rate (ml/kg)	Dose (mg/kg)
A	4	Control – No treatment	0.0	0
B	4	15% Metaflumizone	0.13	20
C	4	30% Metaflumizone	0.40	120
D	4	30% Metaflumizone	0.20	60
E	4	10% Imidacloprid**	0.10	10
F	4	10% Imidacloprid**	0.30	30
G	4	10% fipronil*	0.07	7
H	4	10% fipronil*	0.21	21

* The fipronil formulation used in the present Example was Frontline®, as sold by Merial Limited (Duluth, GA)

** The imidacloprid formulation used in the present Example was Advantage® as sold by Bayer Corporation (Pittsburgh, PA)

Applications for Groups B-H were administered using disposable syringes. Each dog received a spot of the appropriate formulation to the skin (by syringe without a needle) at the dorsal midline between the shoulder blades. Group A was left untreated. The dogs were observed for any immediate reactions to the treatments. Observations for post-treatment adverse reactions, skin irritation and behavior of test formulations were made at four hours following administration of treatments. Thereafter, dogs were observed once daily on Days 1-14 for formulation acceptability, adverse reactions, or signs of skin irritation following treatment. Daily observations of the physical condition of the animals were made throughout the trial.

Table 13

	Metaflumizone (a.i.) Dog Formulation				
Body Wt (kg)	<5	5-10	10-20	20-40	40-60
Volume of composition (mL)	1	2	4	8	12
Dose of a.i. (g)	0.3	0.6	1.2	2.4	3.6
Conc. of a.i. (% w/v)	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0

Table 14

	Metaflumizone (a.i.) Cat Formulation	
Body Wt (kg)	<4	4-8
Volume of composition (mL)	1.6	3.2
Dose of a.i. (g)	0.48	0.96
Conc. of a.i. (% w/v)	30.0	30.0

5

Example 10**Dosing and Application of Compositions Containing Pyriprole**

The coat on the back of the animal is parted between the shoulder blades until the skin is visible. The tip of a pipette containing pyriprole is applied on the skin and squeezed gently several times at one or two spots, thereby emptying the contents onto the skin. For large dogs additional spots may be applied down the back so as to prevent run-off.

In Table 15B, a minimum dose of 30 mg/kg bodyweight pyriprole is used. While a constant concentration of pyriprole (25% w/v) is shown in Table 15A, additional concentrations, such as 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 26%, 27%, 28%, 29% and 30% are also contemplated for use herein.

Table 15A

Weight of dog (kg)	Volume of 25% (w/v) solution (ml)
2 - 4.5 kg	0.5-1
> 4.5 - 11 kg	1.5-2.5
> 11 - 22 kg	3-4.5
> 22 - 50 kg	5-9
More than 50 kg	6-12

Table 15B

Weight of dog (kg)	Pyriprole (mg/kg bw)
2 - 4.5 kg	30 - 60
> 4.5 - 11 kg	30 - 70
> 11 - 22 kg	30-80
> 22 - 50 kg	30-90
More than 50 kg	30-120

28. The method of any one of claims 25 to 27 wherein the carrier solvent comprises γ -hexalactone.

29. The method of claim 28, wherein the carrier solvent further comprises N,N-diethyl-m-toluamide.

30. The method of claim 28 or 29, wherein the carrier solvent further comprises 1-methoxy-2-propyl acetate.

31. The method of any one of claims 28 to 30, wherein the carrier solvent further comprises eucalyptol.

32. The method of any one of claims 25 to 31, wherein the bridging agent is dimethylsulfoxide (DMSO).

33. A composition comprising on a weight to volume basis:

- (a) 26% to about 40% of metaflumizone;
- (b) about 4% to about 25% of a bridging agent;
- (c) about 0% to about 15% of a surfactant; and
- (d) about 5% to about 70% of a carrier solvent or a mixture of solvents.

34. The composition of claim 33, wherein metaflumizone is present at about 30% on a weight to volume basis.

35. The composition of claim 33 or 34, wherein said bridging agent is selected from the group consisting of an alkyl methylsulfoxide, dimethylsulfoxide (DMSO), decylmethyl sulfoxide, tetradecylmethyl sulfoxide, a pyrrolidone, 2-pyrrolidone, N-methyl-2-pyrrolidone, N-(2-hydroxyethyl)pyrrolidone, a laurocapram, a solvent, acetone, dimethyl acetamide, dimethylformamide, and tetrahydrofurfuryl alcohol.

36. The composition of claim 33 or 34, wherein the bridging agent is selected from the group consisting of an L-amino acid, dimethylsulfoxide (DMSO) and a fatty acid.

37. The composition of any one of claims 33 to 36, wherein the surfactant is selected from the group consisting of an alcohol alkoxylate surfactant, a nonylphenol ethoxylate, an anionic or cationic surfactant, and a non-ionic surfactant.

38. The composition of any one of claims 33 to 37, wherein the carrier solvent is selected from the group consisting of a diluent, an adjuvant, an excipient, a preservative, and a vehicle with which a compound or composition is administered.

39. The composition of claim 38, wherein said carrier solvent is selected from the group consisting of petroleum oil, animal oil, vegetable oil, peanut oil, soybean oil, mineral oil, and sesame oil.

40. The composition of claim 38, wherein said carrier solvent comprises γ -hexalactone.

41. The composition of claim 40, further comprising a second carrier solvent selected from the group consisting of N,N-diethyl-m-toluamide, eucalyptol, dimethyl isosorbide, diisopropyl adipate, and 1-methoxy-2-propyl acetate.

42. The composition of claim 33, comprising, on a weight to volume basis, 27% to 40% metaflumizone; about 10% of the bridging agent dimethyl sulfoxide; and between about 45% and about 60% of the carrier solvent γ -hexalactone.

43. The composition of any one of claims 33 to 42, further comprising a preservative selected from the group consisting of methylparaben, propylparaben, thimerosal, and EDTA.

44. The composition of any one of claims 33 to 43, further comprising a polymeric agent.

45. The composition of any one of claims 33 to 44, wherein the ectoparasiticide is present in a concentration of 100-500 mg/mL.

46. The composition of any one of claims 33 to 45, wherein the total volume of the composition is less than about 13 mL.

47. The composition of any one of claims 33 to 46, further comprising a polymeric agent selected from the group consisting of colloidal silicone dioxide, ethyl cellulose, methyl cellulose, a methacrylic ester copolymer, a carboxylated vinyl acetate terpolymer, a polyvinylpropylene (PVP)/Vinyl acetate copolymer, polyvinylmethylether, poly(vinylmethylether/maleic anhydride, an ethyl or butyl ester of polyvinylmethylether/maleic anhydride copolymer, and an ethyl or butyl ester of a PVM/MA copolymer.

48. The composition of any one of claims 33 to 47, further comprising amitraz.

49. A kit for preventing or treating an ectoparasite infestation in a warm blooded animal comprising a topical unit dose formulation of an ectoparasiticide comprising on a weight by volume basis:

- (a) about 5% to about 40% of an ectoparasiticide;

- (b) about 5% to about 25% of a bridging agent;
- (c) about 0% to about 15% of a surfactant; and
- (d) about 5% to about 80% of a carrier solvent or a mixture of solvents;

wherein the unit dose comprises about 1.5 to 5 times the amount of the ectoparasiticide as compared to a conventional dose of said ectoparasiticide.

50. The kit of claim 49, wherein the ectoparasiticide is metaflumizone, fipronil, imidacloprid, pyriprole, dinotefuran or a mixture thereof.

51. The kit of claim 50, wherein said ectoparasiticide is metaflumizone, said animal is a dog and said unit dose comprises between about 30 mg and about 120 mg metaflumizone per kg of body weight of the dog to which said composition is to be administered.

52. The kit of claim 51, wherein the formulation further comprises amitraz.

53. The kit of claim 50, wherein said ectoparasiticide is metaflumizone, said animal is a cat and said single dose comprises between about 60 mg and about 240 mg metaflumizone per kg of body weight of the cat to which said composition is to be administered.

54. The kit of claim 50, wherein said ectoparasiticide is imidacloprid, said animal is a cat or dog and said single dose comprises between about 15 mg and about 100 mg imidacloprid per kg of body weight of the cat or dog to which said composition is to be administered.

55. The kit of claim 54, wherein said animal is a dog and said formulation further comprises permethrin.

56. The kit of claim 50, wherein said ectoparasiticide is fipronil, said animal is a cat or dog and said single dose comprises between about 10 mg and about 100 mg fipronil per kg of body weight of the cat or dog to which said composition is to be administered.

57. The kit of claim 56, wherein the animal is a dog and the formulation further comprises methoprene.

58. The kit of any one of claims 49, to 57 wherein said unit dose is effective in preventing or treating the ectoparasite infestation in said warm-blooded animal for a period greater than about 6 weeks.

59. Use of a composition comprising an ectoparasiticide in the manufacture of a medicament for topical administration for the treatment or

ECTOPARASITICIDA DE ACCIÓN PROLONGADA CON ALTA DOSIS PARA UNCONTROL PROLONGADOANTECEDENTES DE LA INVENCION

5

Los ectoparásitos artrópodos que infectan comúnmente los animales de sangre caliente incluyen garrapatas, ácaros, piojos, pulgas, moscas, los ectoparásitos *Lucilia* sp. de la oveja, insectos picadores que incluyen las garrapatas de la oveja (*Melophagus ovinus*) y larvas de dípteros migrantes tales como *Hypoderma* sp. y *Dermatobia* en ganado, *Gastrophilus* en caballos y *Cuterebra* sp. en roedores, perros y gatos.

10

Un número de tratamientos que incluyen metaflumizona, fipronil, piriprol dinotefurano e imidacloprid son útiles para la prevención y control de infestación de ectoparásitos en animales de sangre caliente. La administración tópica es un método preferido para administrar estos compuestos, que están limitados en su duración de protección a aproximadamente 4-6 semanas.

20

Las limitaciones en la duración de la eficacia de los mismos compuestos son usualmente originadas por la pérdida del ingrediente activo debido a efectos ambientales o biológicos, que incluyen quitado por roce, degradación, y metabolismo del animal.

25

En razón a que las estaciones de pulgas y garrapatas persisten significativamente más allá de las 4-6 semanas en muchas áreas, múltiples dosis se requieren para lograr la protección sustancial de pulgas y garrapatas durante una estación completa. Adicionalmente, en razón a que los ectoparásitos pueden persistir

al interior durante cualquier clima, se prefiere a menudo la protección durante todo el año. Sería por lo tanto deseable formular composiciones que ofrezcan protección sustancial de las pulgas y garrapatas, así como también otros artrópodos, para duraciones prolongadas en una única aplicación. Tales aplicaciones ofrecerían conveniencia, eficiencia, y eliminarían el riesgo de un bache en la protección que resulte de la pobre administración en el tiempo de dosis adicionales.

Previamente, se han evitado formulaciones ectoparasiticidas en altas dosis debido a las dificultades de aplicar el material y la inestabilidad del ingrediente activo. Particularmente altos volúmenes de formulaciones convencionales resulta en escorrentía del animal y apariencia de empapado. Alternativamente, las formulaciones en alta concentración resultan en insolubilidad y degradación del ingrediente activo, irritación de la piel así como también características indeseadas, tal como pobre viscosidad, extensión insuficiente, pobre evaporación y permeabilidad inadecuada.

Adicionalmente, uno no puede asumir la linealidad en la eficacia tópica con cambios en dosis administrada. En otras palabras, un incremento en la dosis no implica necesariamente un incremento proporcional en concentraciones de fármaco o en el grado de eficacia o en la duración de la actividad. Esto se ilustra por drogas farmacocinéticas. Por ejemplo, la saturación de las rutas puede limitar la velocidad de absorción, metabolismo o eliminación de fármacos y originar incrementos inesperados en la concentración del fármaco en la sangre. En estos casos, el

fármaco sigue la cinética de "orden cero", en la que se conoce como cinéticas Michaelis-Menten. Algunos ejemplos bien documentados incluyen ácido ascórbico y naproxeno. Las diferencias en la formulación, en la ruta de administración, estado fisiológico también pueden impactar la velocidad y alcance de la eficacia de los fármacos. Gibaldi & Perrier. Pharmacokinetics, Second Edition (1982), Marcel Dekker, Inc; M. Mayersohn (1972). Eur. J. Pharmac. 19:140; R. Runkel et al (1974) Clin Pharm Therap. 15:261. Particularmente, la distribución, absorción, en la piel, resecración posterior del pelo, degradación y pérdida de insecticidas aplicados tópicamente pueden afectar la duración de la eficacia.

Así, lo que se necesita en la técnica son formulaciones ectoparasiticidas y regímenes de dosis, que suministren eficacia prolongada durante las infestaciones parasíticas. Adicionalmente, subsiste la necesidad de formulaciones ectoparasiticidas tópicas que tengan una dosis o concentración relativamente alta.

Por lo tanto es un objeto de esta invención suministrar una composición ectoparasiticida tópica de alta dosis con acción prolongada, que sea efectiva para proteger contra la infestación de ectoparásitos en un animal de sangre caliente durante un período mayor de aproximadamente 6 semanas. Es otro objeto de esta invención suministrar un método para la extensión de la duración de la actividad de un ectoparasiticida en un animal de sangre caliente. Objetos y características adicionales de la invención serán evidentes de la descripción establecida a continuación.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención suministra una composición
5 ectoparasiticida de alta dosis de acción prolongada. También se
suministra un método para prolongar el período de eficacia de un
ectoparasiticida que comprende administrar una alta dosis de
dicho ectoparasiticida.

10 Un aspecto adicional de la invención suministra un método
para evitar o tratar una infestación de ectoparásito en un animal
de sangre caliente durante un período mayor de 6 semanas, que
comprende:

15 administrar tópicamente al animal de sangre caliente una
composición que comprende un ectoparasiticida en una dosis que es
de aproximadamente 1.5 a 6 veces la dosis convencional para dicho
ectoparasiticida.

20 Otro aspecto de la invención suministra una composición que
comprende sobre una base de peso a volumen:

(a) aproximadamente 5% a aproximadamente 40% del
ectoparasiticida;

25 (b) aproximadamente 5% a aproximadamente 25% de un agente
de puente;

(c) aproximadamente 0% a aproximadamente 15% de un
tensoactivo; y

- (d) aproximadamente 5% a aproximadamente 80% de un disolvente portador o una mezcla de disolventes.

Más particularmente, el ectoparasitocida es una semicarbazona por ejemplo metaflumizona; un pirazol por ejemplo fipronil, piriprol; un neonicotinoide por ejemplo imidacloprid, dinotefurano; un piretroide por ejemplo permetrina, piretrinas; un regulador del crecimiento de insectos por ejemplo piriproxifen, S-metopreno o una mezcla de los mismos. Más particularmente todavía, la composición comprende 26%-40% de metaflumizona.

Otro aspecto de la invención suministra un equipo para evitar o tratar una infestación de ectoparásito en un animal de sangre caliente que comprende una formulación de dosis unitaria tópica de un ectoparasitocida que comprende sobre una base de peso por volumen:

- (a) aproximadamente 5% a aproximadamente 40% de un ectoparasitocida;
- (b) aproximadamente 5% a aproximadamente 25% de un agente de puente;
- (c) aproximadamente 0% a aproximadamente 15% de un tensoactivo; y
- (d) aproximadamente 5% a aproximadamente 80% de un disolvente portador o una mezcla de disolventes;

en donde la dosis unitaria comprende aproximadamente 1.5 a 6 veces la cantidad del ectoparasitocida comparada con la dosis convencional de dicho ectoparasitocida.

5 Otros objetos, características y ventajas de la presente invención serán evidentes de la siguiente descripción detallada. Se debe entender, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican modalidades preferidas de la invención, son dados por vía solo de ilustración, en razón a que
10 varios cambios y modificaciones dentro del espíritu y alcance de la invención serán evidentes por aquellos expertos en la técnica de esta descripción detallada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15 Las aplicaciones existentes "aplicación tópica" de composiciones ectoparasitocidas veterinarias tópicas aplicadas a la base del cuello del animal ayudan a que sea difícil remover la composición aplicada por el animal, pero requieren que sea
20 aplicado un volumen relativamente pequeño. Sin embargo, la solubilidad de las formulaciones ectoparasitocidas, particularmente aquellas que contienen metaflumizona, limitan la capacidad de obtener altas concentraciones de ectoparasitocidas en tales aplicaciones.

25 Las composiciones veterinarias tópicas que contienen metaflumizona como uno de los ingredientes activos son altamente deseables debido a la actividad efectiva y persistente de la metaflumizona contra una variedad de ectoparásitos, que incluyen,

pero no están limitados a, la pulga del gato, *Ctenocephalides felis*, y la pulga del perro, *Ctenocephalides canis*, en perros o gatos.

5 De manera sorprendente, se ha encontrado ahora que los ectoparasiticidas, tales como la metaflumizona, se pueden formular en una composición tópica no irritante en alta dosis de acción prolongada, que comprende ectoparasitocida; un agente de puente o un mejorador de penetración, un tensoactivo opcional, un
10 disolvente portador o mezclas de disolventes. De acuerdo con esto, la presente invención suministra una composición ectoparasitocida en alta dosis de acción prolongada que comprende sobre una base peso a volumen:

- 15 (a) aproximadamente 5% a aproximadamente 40% del ectoparasitocida;
- (b) aproximadamente 5% a aproximadamente 25% de un agente de puente;
- 20 (c) aproximadamente 0% a aproximadamente 15% de un tensoactivo; y
- (d) aproximadamente 5% a aproximadamente 80% de un disolvente portador o una mezcla de disolventes.

En una modalidad particular, el ectoparasitocida es metaflumizona.

25

Ventajosamente, la composición de la invención retiene las características físicas deseadas durante el tiempo, sin perder la potencia del activo. Además, la composición de la invención exhibe suficiente viscosidad, lo que permite la retención de

dicha composición cuando se administra tópicamente a la piel o pelo del animal, y que facilita la liberación del ectoparasitocida, tal como la metaflumizona, durante un período prolongado deseado de tiempo.

5

Un aspecto de la invención suministra un método para prevenir o tratar una infestación de ectoparásito en un animal de sangre caliente durante un período mayor de 6 semanas, que comprende:

10

administrar tópicamente al animal de sangre caliente una composición que comprende un ectoparasitocida en una dosis que es de aproximadamente 1.1 a 10 veces la dosis convencional para dicho ectoparasitocida.

15

En una modalidad más particular, la dosis es de 1.5 a 5 veces la dosis convencional para dicho ectoparasitocida. Alternativamente, la dosis es 1.2 a 5 veces, 1.3 a 5 veces o 1.4 a cinco veces la dosis convencional. Más particularmente, la dosis es de 2 a 5 veces la dosis convencional para dicho ectoparasitocida. Todavía más particularmente, la dosis es de 2.5 a 4 veces la dosis convencional para dicho ectoparasitocida. Todavía más particular, la dosis es de aproximadamente tres veces la dosis convencional para dicho ectoparasitocida. Alternativamente, la dosis es mayor de 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.5 o 3 veces la dosis convencional.

20

25

En otra modalidad, dicho período es de aproximadamente 6 a aproximadamente 30 semanas. Más particularmente, dicho período es

de aproximadamente 7 a aproximadamente 20 semanas. Aún más particularmente, dicho período es de aproximadamente 8 a aproximadamente 20 semanas. Más particularmente, dicho período es de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 semanas. Más particularmente, dicho período es de 12 a aproximadamente 20 semanas. Más particularmente, dicho período es de aproximadamente 14 a aproximadamente 24 semanas. En otra modalidad, dicho período es mayor de aproximadamente 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 13 semanas, 14 semanas, 15 semanas, 16 semanas, 17 semanas, 18 semanas, 19 semanas o 20 semanas.

En otra modalidad dicho ectoparasitocida es metaflumizona, fipronil, imidacloprid, piriprol, dinotefurano o una mezcla de los mismos. Más particularmente, dicho ectoparasitocida es metaflumizona. Alternativamente, dicho ectoparasitocida es fipronil. Alternativamente, dicho ectoparasitocida es imidacloprid. Alternativamente, dicho ectoparasitocida es piriprol y la composición comprende adicionalmente butilhidroxitolueno. En otra modalidad, la composición comprende adicionalmente amitraz. Más particularmente, dicho animal es un perro, dicho ectoparasitocida es metaflumizona y la composición comprende adicionalmente amitraz. En otra modalidad, la composición comprende adicionalmente metopreno. Más particularmente, dicho animal es un perro, dicho ectoparasitocida es fipronil y la composición comprende adicionalmente metopreno. En otra modalidad, la composición comprende adicionalmente permetrina. Más particularmente, dicho animal es un perro, dicho ectoparasitocida es imidacloprid, y la composición comprende

adicionalmente permetrina. Alternativamente, el ectoparasitocida es dinotefurano y la composición comprende adicionalmente permetrina y piriproxifen.

5 En otra modalidad, el ectoparasitocida se aplica al animal en 1, 2, 3, 4, o 5 ubicaciones (marcas), preferiblemente en la parte baja de la espalda del animal. Más particularmente, el ectoparasitocida es metaflumizona. Alternativamente, la composición comprende metaflumizona y un ectoparasitocida
10 adicional, tal como un pirazol por ejemplo fipronil, piriprol; un neonicotinoide por ejemplo imidacloprid, dinotefurano; un piretroide por ejemplo permetrina, piretrinas; un regulador del crecimiento de insecto por ejemplo piriproxifen, S-metopreno o una mezcla de los mismos. Todavía más particular, la composición
15 comprende comprises 26%-40% de metaflumizona. Todavía más particular, la composición comprende adicionalmente amitraz.

En otra modalidad, el ectoparasitocida mata selectivamente las pulgas. En otra modalidad el ectoparasitocida mata
20 selectivamente pulgas y garrapatas. En otra modalidad, la composición comprende un ectoparasitocida y un agente insecticida adicional que nmo mata pulgas. Preferiblemente, el agente adicional mata selectivamente garrapatas.

25 En otra modalidad, dicho animal es un perro. En otra modalidad, dicho animal es un gato. En otra modalidad, dicho animal es un animal de finca. En otra modalidad, dicho animal es un caballo.

En otra modalidad, dicha dosis es mayor de aproximadamente 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 42, 44, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 220, 240, 260, 280, 300 o 400 mg de ectoparasitocida por kg de peso corporal.

En otra modalidad, dicha dosis es de aproximadamente: 20-200, 25-175, 25-150, 30-150, 30-130, 35-120, 35-100, 40-120, 40-100, 40-90, 40-80, 45-90, 45-80, 45-120, 45-180, 50-180, 50-160, 50-120, 50-100, 60-180, 60-150, 60-120, 60-100, 70-200, 70-150, 70-100, 80-150, 80-120, 80-100, 90-150, 90-120, o 90-100 mg por kg de peso corporal. En otra modalidad, dicha dosis se aplica a un gato. En otra modalidad, dicha dosis es de aproximadamente 35-120 mg por kg de peso corporal y el animal es un perro. En otra modalidad, dicha dosis es de aproximadamente 35-100 mg por kg de peso corporal y el animal es un perro. En otra modalidad dicha dosis es de aproximadamente 40-80 mg de metaflumizona por kg de peso corporal. En otra modalidad, dicha dosis se aplica a un perro. En otra modalidad, la dosis se aplica a un gato.

En otra modalidad, la composición es metaflumizona y dicha dosis es de aproximadamente 35-100 mg por kg de peso corporal. En otra modalidad, la composición es metaflumizona y dicha dosis es de aproximadamente 40-80 mg de metaflumizona por kg de peso corporal.

En otra modalidad, dicho animal es un gato y dicha dosis es de aproximadamente 60-240 mg por kg de peso corporal. Más particularmente, dicha dosis es de aproximadamente 70-160 mg por kg de peso corporal. Todavía más particularmente, dicha dosis es de aproximadamente 80-160 mg por kg de peso corporal.

En otra modalidad, dicho ectoparasitocida es fipronil y dicha dosis es de aproximadamente 10-50 mg por kg de peso corporal. Más particularmente, dicha dosis es de aproximadamente 15-45 mg por kg de peso corporal. Todavía más particularmente, dicha dosis es de aproximadamente 15-40 mg por kg de peso corporal. Más particularmente, dicha dosis es de aproximadamente 15-35 mg por kg de peso corporal.

En otra modalidad, dicho ectoparasitocida es imidacloprid y dicha dosis es de aproximadamente 15-60 mg por kg de peso corporal. Más particularmente, dicha dosis es de aproximadamente 20-50 mg por kg de peso corporal.

En otra modalidad, dicho ectoparasitocida es piriprol y dicha dosis es aproximadamente 30-200 mg por kg de peso corporal. Más particularmente, dicha dosis es 35-100 mg por kg de peso corporal. Más particularmente, dicha dosis es 35-75 mg por kg de peso corporal. En otra modalidad la concentración de piriprol en la composición es 13%-40% p/v, 15%-40% p/v, 20%-40% p/v, 25%-40% p/v o aproximadamente 30%-40% p/v. En otra modalidad la composición comprende adicionalmente butilhidroxitolueno.

En otra modalidad, dicho ectoparasiticida es dinotefurano y dicha dosis es aproximadamente 30-150 mg por kg de peso corporal.

En otra modalidad la concentración de dinotefurano en la composición es 5%-40% p/v, 6%-30% p/v, 7%-25% p/v, 8%-20% p/v o aproximadamente 10%-20% p/v. En otra modalidad la composición comprende adicionalmente permetrina y/o piriproxifen.

En otra modalidad, el ectoparasiticida está presente en una composición que comprende aproximadamente 5%-50% p/v, 5%-45% p/v, 10%-45% p/v, 15%-45% p/v, 20%-45% p/v, 25%-45% p/v, 5%-40% p/v, 10%-40% p/v, 15%-40% p/v, 20%-40% p/v, 25%-40% p/v, 30%-40% p/v, 5%-35% p/v, 10%-35% p/v, 15%-35% p/v, 20%-35% p/v, 25%-35% p/v, 30%-35% p/v, 5%-30% p/v, 10%-30% p/v, 15%-30% p/v, 20%-30% p/v, o 25%-30% p/v de dicho ectoparasiticida. Preferiblemente, el ectoparasiticida es metaflumizona, dinotefurano, imidacloprid, o fipronil.

En otro aspecto de la invención, el ectoparasiticida está en una composición que comprende:

- (a) aproximadamente 5% a aproximadamente 40% del ectoparasiticida;
- (b) aproximadamente 5% a aproximadamente 25% de un agente de puente;
- (c) aproximadamente 0% a aproximadamente 15% de un tensoactivo; y
- (d) aproximadamente 5% a aproximadamente 80% de un disolvente portador o una mezcla de disolventes.

Otro aspecto de la invención suministra una composición que comprende sobre una base de peso a volumen:

- (a) 26% a aproximadamente 40% de metaflumizona;
- 5 (b) aproximadamente 4% a aproximadamente 25% de un agente de puente;
- (c) aproximadamente 0% a aproximadamente 15% de un tensoactivo; y
- (d) aproximadamente 5% a aproximadamente 70% de un
10 disolvente portador o una mezcla de disolventes.

En otra modalidad la metaflumizona está presente de 27%-40% p/v, 28%-40% p/v, 29%-40% p/v, 30%-40% p/v, 27%-35% p/v, 28%-35% p/v, 29%-35% p/v o 30%-35% p/v. En otra modalidad la
15 metaflumizona está presente en aproximadamente 30% p/v. En otra modalidad la metaflumizona está presente en 30% p/v.

Más particularmente, el ectoparasitocida es metaflumizona, fipronil o imidacloprid. Más particularmente, el ectoparasitocida
20 es metaflumizona, fipronil o imidacloprid. Más particularmente, el ectoparasitocida es metaflumizona y está presente al 26% al 35% sobre una base de peso a volumen.

En otra modalidad, dicho agente de puente está presente en
25 aproximadamente 5% a aproximadamente 15% p/v.

En otra modalidad, dicho agente de puente se selecciona del grupo que consiste de un alquil metilsulfóxido, dimetilsulfóxido (DMSO), decilmetil sulfóxido, tetradecilmetil sulfóxido, una

pirrolidona, 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona, N-(2-hidroxietil)pirrolidona, un laurocapram, un disolvente, acetona, dimetil acetamida, dimetilformamida, y tetrahidrofurfuril alcohol. En otra modalidad, el agente de puente se selecciona del grupo que consiste de un L-aminoácido, dimetilsulfóxido (DMSO) y un ácido graso.

En otra modalidad, el tensoactivo se selecciona del grupo que consiste de un tensoactivo de alcohol alcoxilato, un nonilfenol etoxilato, un tensoactivo aniónico o catiónico, y un tensoactivo no iónico.

En otra modalidad, el disolvente portador se selecciona del grupo que consiste de un diluyente, un adyuvante, un excipiente, un conservante, y un vehículo con el cual se administra un compuesto o composición. En otra modalidad, dicho disolvente portador se selecciona del grupo que consiste de aceite de petróleo, aceite de animal, aceite vegetal, aceite de maní, aceite de soya, aceite mineral, y aceite de sésamo. Preferiblemente, dicho disolvente portador comprende γ -hexalactona.

En otra modalidad, la composición comprende adicionalmente un segundo disolvente portador seleccionado del grupo que consiste de N,N-dietil-m-toluamida, eucaliptol, dimetil isosorburo, diisopropil adipato, y 1-metoxi-2-propil acetato.

En otra modalidad, la composición no comprende un tensoactivo.

En una modalidad particular, la composición comprende, sobre una base de peso a volumen, entre aproximadamente 15% y aproximadamente 35% de ectoparasitocida; aproximadamente 10% del agente de puente de sulfóxido de dimetilo; y entre aproximadamente 45% y aproximadamente 60% del disolvente portador γ -hexalactona.

En una modalidad particular, la composición comprende, sobre una base de peso a volumen, entre aproximadamente 26% y aproximadamente 35% de ectoparasitocida;; aproximadamente 10% del agente de puente dimetil sulfóxido; y entre aproximadamente 45% y aproximadamente 60% del disolvente portador γ -hexalactona.

En una modalidad particular, la composición comprende, sobre una base de peso a volumen, entre aproximadamente 25% y aproximadamente 35% de metaflumizona; aproximadamente 10% del agente de puente dimetil sulfóxido; y entre aproximadamente 45% y aproximadamente 60% del disolvente portador γ -hexalactona.

En otra modalidad, la composición comprende adicionalmente un conservante seleccionado del grupo que consiste de metilparabeno, propilparabeno, tiomersal, y EDTA.

En otra modalidad, la composición comprende adicionalmente un agente gelificante seleccionado del grupo que consiste de dióxido de silicio coloidal, etil celulosa, metil celulosa, un copolímero de éster metacrílico, un terpolímero de vinil acetato carboxilado, un copolímero de polivinilpropileno (PVP)/Vinil

acetato, polivinilmetiléter, poli(vinilmetiléter/anhídrido maléico, un etil o butil éster de un copolímero de polivinilmetiléter/anhídrido maléico, y un etil o butil éster de un copolímero PVM/MA.

5

En otra modalidad, el ectoparasitocida está presente en una concentración de 10-450 mg/mL, 50-750 mg/mL, 100-500 mg/mL, 150-400 mg/mL, r 200-350 mg/mL. En otra modalidad, el ectoparasitocida está presente por encima de 50 mg/mL, 60 mg/mL, 70 mg/mL, 80 mg/mL, 90 mg/mL, 100 mg/mL, 110 mg/mL, 120 mg/mL, 130 mg/mL, 140 mg/mL, 150 mg/mL, 160 mg/mL, 170 mg/mL, 180 mg/mL, 190 mg/mL, 200 mg/mL, 210 mg/mL, 220 mg/mL, 230 mg/mL, 240 mg/mL, 250 mg/mL, 260 mg/mL, 270 mg/mL, 280 mg/mL, 290 mg/mL, 300 mg/mL, 350 mg/mL, 400 mg/mL o 450 mg/mL.

10

En otra modalidad, el volumen total de la composición es de menos de 15 mL, 14 mL, 13.5 mL, 13 mL, 12.5 mL, 12 mL, 11.5 mL, 11 mL, 10.5 mL, 10 mL, 9.5 mL, 9 mL, 8.5 mL, 8 mL, 7.5 mL, 7 mL, 6.5 mL, 6 mL, 5.5 mL, 5 mL, 4.5 mL, 4 mL, 3.5 mL, 3 mL, 2.5 mL, 2 mL, 1.5 mL, 1 mL o 0.5 mL.

20

En otra modalidad el animal es un perro, el ectoparasitocida es metaflumizona y la dosis respectiva, peso corporal, volumen y concentraciones del animal son como se muestran en la Tabla 13. En otra modalidad, el animal es un gato, el ectoparasitocida es metaflumizona y la dosis, el peso corporal, volumen y concentraciones del animal son como se muestran en la Tabla 14.

25

Otro aspecto de la invención suministra un equipo para evitar o tratar una infestación de ectoparásito en un animal de

sangre caliente que comprende una formulación de dosis unitaria tópica de un ectoparasitocida que comprende sobre una base de peso por volumen:

- 5 (a) aproximadamente 5% a 40% de un ectoparasitocida;
 (b) aproximadamente 5% a 25% de un agente de puente;
 (c) aproximadamente 0% a 15% de un tensoactivo; y
 (d) aproximadamente 5% a 80% de un disolvente portador o
 una mezcla de disolventes;

10 en donde la dosis unitaria comprende aproximadamente 1.5 a 5 veces la cantidad de ectoparasitocida comparada con la dosis convencional de dicho ectoparasitocida.

Otro aspecto de la invención suministra un equipo para
15 evitar o tratar una infestación de ectoparásito en un perro o gato que comprende:

- (a) aproximadamente 15% a 40% de una metaflumizona;
 (b) aproximadamente 5% a 25% de un agente de puente;
20 (c) aproximadamente 0% a 15% de un tensoactivo; y
 (d) aproximadamente 5% a 80% de un disolvente portador o
 mezcla de disolventes; e

instrucciones para la administración tópica de la composición al perro o al gato.

25 Más particularmente, el ectoparasitocida es metaflumizona, fipronil o imidacloprid.

En una modalidad más particular, el equipo comprende una formulación de dosis unitaria de la composición para la

administración al perro o al gato en una cantidad que comprende 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 42, 44, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 5 130, 135, 140, 145, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 220, 240, 260, 280, 300 o 400 mg/kg de ectoparasiticida por kg de peso corporal del animal. En otra modalidad, dicha dosis es de aproximadamente 35-120 mg por kg de peso corporal. En otra modalidad, dicha dosis es de aproximadamente 35-100 mg por kg de peso corporal. En otra 10 modalidad dicha dosis es de aproximadamente 40-80 mg de metaflumizona por kg de peso corporal. En otra modalidad, dicha dosis es de aproximadamente: 20-200, 25-175, 25-150, 30-150, 30-130, 35-120, 35-100, 40-120, 40-100, 40-90, 40-80, 45-90, 45-80, 45-120, 45-180, 50-180, 50-160, 50-120, 50-100, 60-180, 60-150, 15 60-120, 60-100, 70-200, 70-150, 70-100, 80-150, 80-120, 80-100, 90-150, 90-120, o 90-100 mg por kg de peso corporal.

En otra modalidad, dicho ectoparasiticida es metaflumizona, dicho animal es un perro y dicha dosis unitaria comprende entre 20 aproximadamente 35 mg y aproximadamente 120 mg de metaflumizona por kg de peso corporal del perro al cual se le va a administrar dicha composición. En otra modalidad, la formulación comprende adicionalmente amitraz.

25 En otra modalidad, dicho ectoparasiticida es metaflumizona, dicho animal es un gato y dicha dosis única comprende entre aproximadamente 60 mg y aproximadamente 240 mg de metaflumizona por kg de peso corporal del gato al cual se le va a administrar dicha composición.

En otra modalidad, dicho ectoparasitocida es imidacloprid, dicho animal es un gato o un perro y dicha dosis única comprende entre aproximadamente 15 mg y aproximadamente 100 mg de imidacloprid por kg de peso corporal del gato o perro al cual se le va a administrar dicha composición. Más particularmente, dicho animal es un perro y dicha formulación comprende adicionalmente permetrina.

En otra modalidad, dicho ectoparasitocida es fipronil, dicho animal es un gato o un perro y dicha dosis única comprende entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 100 mg de fipronil por kg de peso corporal del gato o perro al cual se va a administrar dicha composición. Más particularmente, el animal es un perro y la formulación comprende adicionalmente metopreno.

En otra modalidad, dicha dosis unitaria es efectiva para evitar o tratar la infestación de ectoparásito en dicho animal de sangre caliente durante un período mayor de aproximadamente 6 semanas.

Como se utiliza en la especificación y reivindicaciones, los términos "aproximado" y "aproximadamente" designan que un valor está dentro de un rango estadísticamente significativo. Tal rango puede estar típicamente dentro del 20%, más típicamente todavía dentro del 10%, y aún más típicamente dentro del 5% de un valor o rango dado. La variación permisible abarcada por los términos "aproximado" y "aproximadamente" depende del sistema particular

bajo estudio, y se puede apreciar fácilmente por un experto en la técnica.

5 Como se utiliza aquí, el término "p/p" designa peso/peso, el término "p/v" designa peso/volumen, y el término "mg/kg" designa miligramos por kilogramo de peso corporal. El término "a.i." o "ai" designa el ingrediente activo, y se puede combinar con otros términos. Por ejemplo, "mg a.i./kg" designa miligramos de ingrediente activo por kilogramo de peso corporal.

10

El término "portador" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente, conservante, y/o vehículo con el cual se administra un compuesto o composición.

15

Como se utiliza aquí, el término "tratar" o "tratamiento" de una afección, tal como infestación de ectoparásito incluye inhibir una afección existente o disminuir su desarrollo; o mejorar u originar una regresión de la afección. El término "prevenir" o "prevención" de una afección, tal como una infestación de ectoparásito, incluye bloquear o inhibir sustancialmente el desarrollo o crecimiento de una afección antes de que ésta inicie. Las composiciones que tratan o evitan las infestaciones aquí explicadas exhibirán preferiblemente por lo menos 90% de eficacia.

25

Como se utiliza aquí, el término "ectoparasitocida" se refiere a un agente que es capaz de evitar, reducir o eliminar las infestaciones de ectoparásito. Los ectoparasitocidas

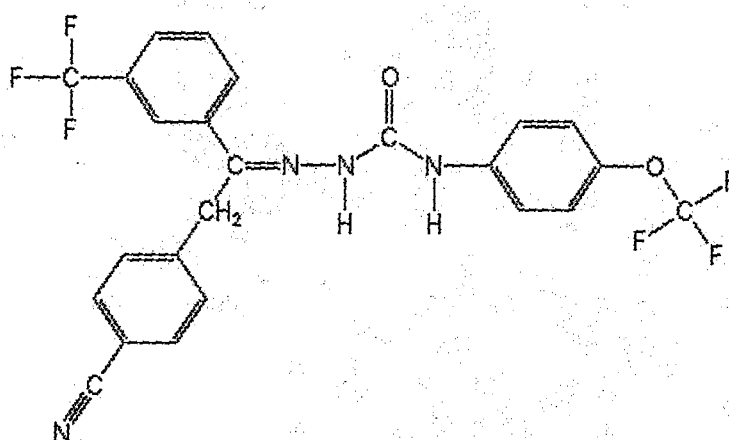
preferidos de la presente invención incluyen metaflumizona, fipronil, piriprol, dinotefurano e imidacloprid.

Como se utiliza aquí, el término "dosis convencional" se refiere a la dosis que se describe y se enseña en la técnica cualquier un ectoparasitida específico, es decir, la dosis reconocida en la técnica, particularmente la dosis recomendada suministrada por el fabricante, tal como la dosis establecida en la etiqueta de un ectoparasitida particular. La dosis convencional de metaflumizona (Promeris®) es 40 mg/kg para gatos y 20 mg/kg para perros, en una formulación de 20% p/v de formulación en gatos y 15% w/v de formulación en perros (con amitraz). La dosis convencional del fipronil (Frontline®) es aproximadamente 7 mg/kg en una formulación de 10% p/v. La dosis convencional de imidacloprid (Advantage®) es aproximadamente 10 mg/kg en una formulación de 10% p/v. La dosis convencional para piriprol (Prac-Tic®) es 12-28 mg/kg de peso corporal y en una formulación de 12.5% p/v de piriprol. La dosis convencional para dinotefurano (Vectra 3D™) es 7-16 mg/kg de peso corporal y en una formulación de 5% p/v de dinotefurano

Las composiciones de metaflumizona de alta dosis, y acción prolongada como se utiliza aquí comprenden aproximadamente 20% a 40% de metaflumizona, preferiblemente 26% a 40% de metaflumizona sobre una base de peso a volumen. Más típicamente, las composiciones comprenden metaflumizona a una concentración seleccionada del grupo que consiste de 20%; 21%; 22%; 23%; 24%; 25%; 26%; 27%; 28%; 29%; 30%; 31%; 32%; 33%; 34%; 35%; 36%; 37%; 38%; 39%; y 40% sobre una base de peso a volumen.

24
~~000-74~~

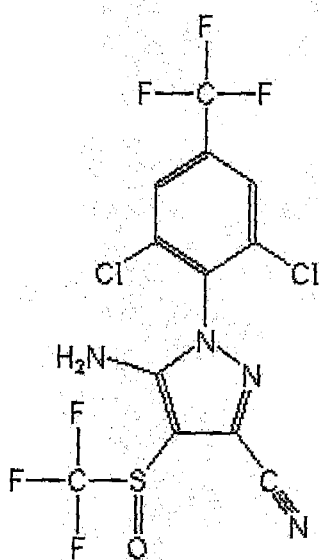
La metaflumizona es conocida en la técnica por su nombre químico: (E Z)-2-[2-(4-cianofenil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etilideno]-N-[4-(tri-fluorometoxi)-fenil]hidrazinocarboxamida y se describe en la U.S. 5,543, 573, y la U.S. 2004/0122075A1, entre otras publicaciones. La estructura química de la metaflumizona se muestra adelante.



ProMeris™ es el nombre comercial para la formulación veterinaria de metaflumizona comercializada por Fort Dodge Animal Health (Wyeth). ProMeris™ aplicación tópica para gatos es un producto que contiene metaflumizona en una solución no acuosa, designada como un tratamiento tópicamente aplicado para controlar las pulgas en los gatos a una tasa de 40 mg/kg de peso corporal. ProMeris™ aplicación tópica para perros es un producto que contiene metaflumizona y amitraz en una solución no acuosa, designada como un tratamiento tópicamente aplicado para controlar pulgas y garrapatas en perros a una tasa de 20 mg/kg de peso corporal de cada ingrediente activo.

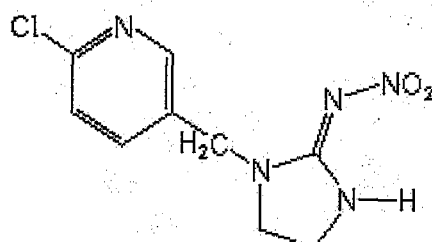
Las composiciones de alta dosis, de acción prolongada de la presente descripción pueden comprender alternativa o adicionalmente uno o más agentes ectoparasiticidas alternativos tales como, por ejemplo, imidacloprid, fipronil, amitraz, o una
5 mezcla de los mismos.

Frontline® es el nombre comercial para la formulación veterinaria de fipronil comercializada por Merial Limited (Duluth, GA). Frontline® es una solución no acuosa, designada
10 como un tratamiento tópicamente aplicado para controlar pulgas y garrapatas con una tasa de 7 mg/kg de peso corporal en una formulación de 10% p/v de fipronil. El Frontline® Plus comprende adicionalmente el ingrediente activo metopreno. La estructura química del fipronil se muestra adelante:

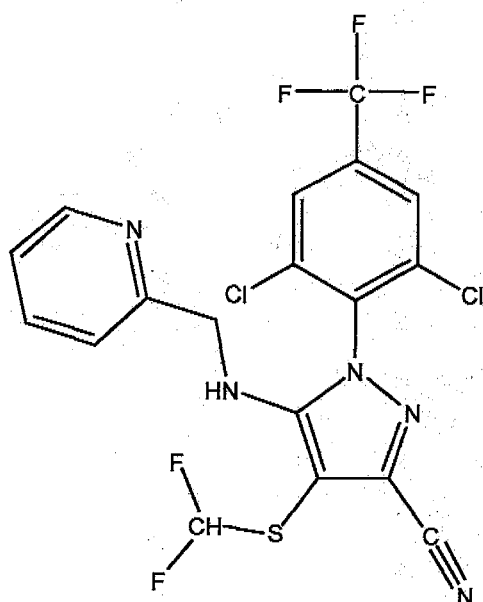


Advantage® y Advantix® son nombres comerciales para las formulaciones veterinarias de imidacloprid comercializadas por Bayer Corporation (Shawnee Mission, KS). Advantage® es una
25 solución no acuosa, designada como un tratamiento tópicamente aplicado para controlar pulgas con una tasa de 10 mg/kg y en una

formulación del 10% p/v de imidacloprid. Advantix® para uso en perros, comprende adicionalmente el ingrediente activo permetrina. La estructura química del imidacloprid se muestra adelante:



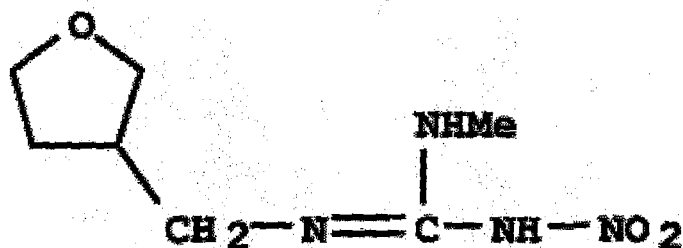
Prac-tic® es un nombre comercial para la formulación veterinaria de piriprol comercializada por Novartis Corp. Advantage® es una solución no acuosa, diseñada como un tratamiento aplicado tópicamente para controlar pulgas con una tasa de 12-28 mg/kg de peso corporal y en una formulación de 12.5% p/v de piriprol. La estructura química del piriprol se muestra adelante:



Vectra3DTM es la marca comercial para formulación veterinaria de dinotefurano comercializado por Summit Vet Pharm.

77
~~77~~

El Vectra3DTM es una solución, designada como un tratamiento aplicado tópicamente para controlar pulgas con una tasa de 7-16 mg/kg de peso corporal y en una formulación de 5% p/v de dinotefurano. El Vectra3DTM también contiene permetrina y piriproxifen. La estructura química de dinotefurano se muestra adelante:



En ciertas modalidades aproximadamente el 5% al 15% sobre una base de peso a volumen de un agente de puente se incluye en las composiciones descritas aquí. En otras modalidades aproximadamente 5% a aproximadamente 25% sobre una base de peso a volumen un agente de puente se incluye en las composiciones descritas aquí. Más típicamente, las composiciones comprenden uno o más de los agentes de puente a una concentración seleccionada del grupo que consiste de: 5%; 6%; 7%; 8%; 9%; 10%; 11%; 12%; 13%; 14%; y 15% sobre una base de peso a volumen.

Los agentes de puente que se emplean adecuadamente en las composiciones descritas aquí incluyen, sin limitación, alquil metil sulfóxidos (tales como dimetilsulfóxido (DMSO), decilmetil sulfóxido y tetradecilmetil sulfóxido); las pirrolidonas (tales como 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona y N-(2-hidroxietil)pirrolidona); laurocapram; y disolventes misceláneos tales como acetona, dimetil acetamida, dimetil formamida, y

tetrahidrofurfuril alcohol. Otros agentes de puente incluyen amfifilos tales como L-aminoácidos, y ácidos grasos. Agentes de puente adicionales se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19° Edición (1995), en la página 1583.

5

La composición de la invención comprende adicionalmente aproximadamente 0% a 15% de un tensoactivo sobre una base de peso a volumen. Más típicamente, el tensoactivo está presente a una concentración seleccionada del grupo que consiste de: 0%; 1%; 2%; 3%; 4%; 5%; 6%; 7%; 8%; 9%; 10%; 11%; 12%; 13%; 14%; y 15% sobre una base de peso a volumen.

10

Los tensoactivos empleados adecuadamente en la composición de la invención incluyen un tensoactivo único, o una mezcla de dos o más tensoactivos. Los tensoactivos adecuados son no irritantes y no tóxicos. Ejemplificados aquí, sin limitación, están tensoactivos no iónicos, de baja espuma, tales como los tensoactivos de alcohol alcoxilato vendidos por Unigema bajo el nombre comercial Synperonic® NCA 810, 830 y 850. Otros tensoactivos adecuados son los nonilfenol etoxilatos, tales como aquellos venidos bajo el nombre comercial Tergitol®NP por la Compañía Dow Chemical. Los tensoactivos adicionales, incluyen apropiadamente tensoactivos aniónicos y catiónicos escogidos, también se pueden utilizar en la composición de la presente invención. Propiedades especialmente útiles se encuentran en tensoactivos aniónicos, tales como las sales de dioctilsulfosuccinato. Tensoactivos particularmente efectivos para uso con un disolvente portador orgánico son tensoactivos no

20

25

iónicos tales como aceite de ricino polioxil 35 vendido bajo el nombre comercial Cremophor®.

La composición de la invención también puede comprender uno o más disolventes portadores que pueden estar presentes en aproximadamente 5% a 80% sobre una base de peso a volumen. Más típicamente, el disolvente portador o mezcla de disolventes está presente en una concentración seleccionada del grupo que consiste de: aproximadamente 5% a 45%; aproximadamente 50%; aproximadamente 55%; aproximadamente 60%; aproximadamente 65%; aproximadamente 70%; aproximadamente 75%; y aproximadamente 80% sobre una base de peso a volumen.

Los disolventes portadores que se pueden emplear adecuadamente en la composición de la invención incluyen disolventes únicos, o una mezcla de dos o más disolventes. Debido a la inestabilidad de la metaflumizona en la presencia de alcoholes primarios, los disolventes preferidos son disolventes que no contienen el grupo hidroxilo, especialmente aquellos tales como γ -hexalactona (también conocida como γ -caprolactona; etil butirolactona; γ -etil-n-butirolactona; hexanolide-1,4; ácido 4-hidroxi hexanóico γ -lactona o tonkalide), δ -hexalactona, γ -butirolactona, etc. γ -Hexalactona, Synperonic NCA 830, y dimetil sulfóxido se emplean dentro de algunas modalidades de la presente invención. Dentro de otras modalidades, los disolventes tales como el N,N-dimetil-m-toluamida, eucaliptol, dimetil isosorburo, diisopropil adipato y/o 1-metoxi-2-propil acetato se pueden utilizar ventajosamente en combinación con la γ -hexalactona para comprender la mezcla de disolvente portadora. Los portadores

farmacéuticamente adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin, 18ª Edición. Una amplia variedad de portadores están fácilmente disponibles y la selección de portadores específicos corresponde al nivel de
5 aquellos expertos en la técnica.

Para elaborar una composición de metaflumizona de alta dosis de acción prolongada de la presente invención, la metaflumizona se puede disolver en un disolvente o disolventes portadores y agente de puente, y el tensoactivo, si se desea, se agrega a la
10 solución disolvente de metaflumizona/portador. Estas composiciones se pueden entonces utilizar como aplicación tópica de alta dosis de acción prolongada para administración de forma tópica o se pueden adicionalmente diluir para usos alternativos.
15 Las composiciones son adecuadamente formuladas como cremas, geles, soluciones, o como microesferas.

Una composición de ejemplo para la administración tópica a animales de sangre caliente comprende típicamente, sobre una base
20 de peso a volumen, aproximadamente 5%-40% p/v de metaflumizona; aproximadamente 10% p/v de un agente de puente, tal como dimetil sulfóxido; aproximadamente 0%-8% p/v de un tensoactivo no iónico, de baja espuma; y aproximadamente 45%-60% de un disolvente portador o una mezcla de disolvente, tal como γ -hexalactona por
25 si misma o en combinación con aproximadamente 10% p/v de N,N-dietil-m-toluamida, aproximadamente 10% p/v de eucaliptol y aproximadamente 20% p/v de 1-metoxi-2-propil acetato.

Las composiciones de metaflumizona de alta dosis de acción prolongada de la invención pueden comprender adicionalmente otros agentes conocidos en la técnica, tales como conservantes (por ejemplo, metilparabeno y propilparabeno), colorantes, antioxidantes, o similares. En general, estos agentes están presentes en la composición en una cantidad hasta de aproximadamente 2% sobre una base de peso a volumen. Los conservantes pueden incluir, por ejemplo, tiomersal, EDTA, o similares.

10

Los polímeros de ejemplo adecuados para ("agentes poliméricos") para gelificación y/o adherencia que se pueden utilizar en las composiciones de la invención incluyen, pero no están limitados a, dióxido de sílica coloidal, etil celulosa, metil celulosa, copolímeros de ésteres metacrílicos, terpolímero de vinil acetato carboxilado, y copolímeros de polivinilpropileno (PVP)/Vinil acetato. "Gantrez®" es el nombre comercial para una familia de formulaciones de polivinilmetiléter (como soluciones, cremas, polvos, etc.) elaborado por International Specialty Products, de Wayne, New Jersey. Las formulaciones en polvo de Gantrez comprenden poli(vinilmetiléter/anhídrido maléico). Las formulaciones en crema de Gantrez comprenden etil o butil ésteres de copolímero de polivinilmetiléter/anhídrido maléico y etil o butil ésteres de copolímero PVM/MA. Resyn® 29-15 2930 es la marca comercial para copolímero de acetato de vinilo/crotanoato/vinilneodecanoato.

20

25

El Carbopol® es el nombre comercial de los carbómeros de ejemplo utilizados en la formulación de ciertas modalidades de

las composiciones actualmente descritas. Otros polímeros de ácido acrílico diferentes a los carbómeros se pueden utilizar, aunque se pueden emplear carbómeros.

- 5 En aquellas modalidades en las cuales las composiciones de metaflumizona de alta dosis, de acción prolongada se formulan como microesferas, los polímeros incluyen, pero no están limitados a, sulfopoliéster (polímero AQ55S de Eastman Chemical Co., Kingsport, Tenn., USA; unidades típicas repetitivas de los
- 10 mismos polímeros se describen en la columna 7 de la U.S. 5,260,052.), y se pueden emplear acetato butirato de celulosa (CAB), poli(lacturo-co-glicólido) (PLGA). Alternativamente, la formulación de microesfera puede emplear uno o más de galacturo poliláctico, microesferas huecas tales como Expancel (Nobel
- 15 Industrie), Polytrap (Dow Corning), y microesferas huecas de sílice (Sílice Beads de Maprecos).

- Adicionalmente, los compuestos que absorben UV, fotoestabilizadores, agentes modificadores de la viscosidad,
- 20 agentes antimicrobianos, tintes, espesantes, antioxidantes, mejoradores de sabor o disuasivos, vitaminas, adherentes, perfumes, desodorantes, portadores fisiológica o dermatológicamente aceptables, diluyentes, excipientes o adyuvantes se pueden incluir en las composiciones y formulaciones
- 25 de la presente invención.

Ventajosamente, la composición veterinaria tópica ectoparasiticida de la invención permite altas concentraciones de ingredientes activos y no demuestra irritación de la

piel/pellejo/pelo del animal anfitrión. De acuerdo con esto, la presente invención suministra un método para el tratamiento de una infección o infestación ectoparasitícida en un animal de sangre caliente que comprende administrar tópicamente a dicho animal una composición que comprende una cantidad de metaflumizona efectiva, un agente de puente o un mejorador de penetración, un tensoactivo opcional, y un disolvente portador o mezcla de disolventes.

10 Cuando se administra tópicamente, la composición de metaflumizona de alta dosis, de acción prolongada de la invención es altamente efectiva para prevenir o mitigar la infección y/o la infestación ectoparasítica durante períodos prolongados de tiempo en animales de sangre caliente tales como cerdos, ganado, ovejas, 15 caballos, cabras, camellos, búfalos de agua, bisontes, asnos, conejos, canguros, gamos, renos, minks, chinchillas, mapaches, pollos, gansos, pavos, patos, perros, gatos, o similares, preferiblemente perros, gatos, cerdos, ganado, caballos u ovejas, y más preferiblemente gatos o perros.

20 Ejemplos de administración tópica adecuada para uso en el método de la invención incluye "aplicación tópica", "unción dorsal", "inmersión" lavados, shampoo, espuma, gel, loción, crema, formulación encapsulada de microesfera, polvo, o cualquier otro 25 medio convencional de aplicar tópicamente una composición veterinaria líquida o semilíquida. El modo tópico de administración variará con las especies y el tamaño del animal anfitrión. Como un ejemplo, para animales de compañía tales como perros o gatos, puede ser adecuada una formulación "aplicación

tópica", de gel, crema, polvo, o encapsulada de microesferas, y más preferiblemente una formulación "aplicación tópica". Puede ser adecuado para grandes animales agronómicos tales como el ganado, caballos u ovejas, una "unción dorsal" o pulverizado, más
5 preferiblemente una "unción dorsal".

La infección o infestaciones ectoparasíticas adecuadas para el tratamiento mediante los métodos de la invención incluyen pulgas, garrapatas, piojos, ácaros y moscas. En particular, los
10 métodos y equipos de la presente invención son adecuados para tratar o evitar infestaciones de pulgas, y aún más particularmente, infestaciones de la pulga de gato, *Ctenocephalides felis* y la pulga de perro, *Ctenocephalides canis*.

15 En la práctica actual, la composición de la invención se puede administrar en tasas de dosis de mg del ingrediente activo por kg de peso corporal del animal anfitrión. Como se entenderá por aquellos expertos en la técnica, las tasas de dosis adecuados para uso en el método de la invención variarán dependiendo de la
20 identidad del ectoparasitocida, el modo de administración, las especies y la salud del animal anfitrión, el parásito objetivo, el grado de infección o infestación, el hábitat de la raza, la potencia del compuesto parasiticida adicional, o similar.

25 Para perros, se puede administrar una dosis de metaflumizona de aproximadamente 30-120 mg por kg de peso corporal. Más típicamente, una dosis de metaflumizona será aproximadamente 35-100 mg por kg de peso corporal o aproximadamente 40-80 mg de metaflumizona por kg de peso corporal.

Para gatos, se puede administrar una dosis de metaflumizona de aproximadamente 60-240 mg por kg de peso corporal. Más típicamente, una dosis de metaflumizona será de aproximadamente 70-160 mg por kg de peso corporal o de aproximadamente 80-160 mg de metaflumizona por kg de peso corporal.

Las aplicaciones "aplicación tópica" típicas de las modalidades de ejemplo de la invención se aplican a la base del cuello del animal o generalmente a lo largo de la línea media dorsal en el área entre las paletas de los hombros, con el fin de ayudar a hacer la composición aplicada difícil de remover por el animal.

De manera sorprendente, se ha encontrado ahora que las dosificaciones de dos a tres veces las tasas de dosis convencionales de un ectoparasiticida en formulaciones tópicas ofrecen protección efectiva sustancialmente prolongada contra ectoparásitos en animales de sangre caliente, que incluyen tanto perros como gatos. De acuerdo con esto, la presente invención suministra un método para extender el período de eficacia de un ectoparasiticida que comprende administrar una alta dosis de dicho ectoparasiticida. Las altas dosis adecuadas para uso en el método de la invención incluyen tasas de dosis de aproximadamente 2 a 4 veces la tasa de dosis convencional de dicho ectoparasiticida. De manera benéfica, el método de la invención suministra protección de infestación de ectoparásito durante un período extendido de tiempo comparado con las formulaciones comerciales actualmente disponibles. El período extendido de

eficacia obtenido por el método de la invención puede ser mayor de aproximadamente 6 semanas y puede ser aproximadamente 6-20 semanas de eficacia extendida.

5 En una modalidad de la invención, para perros o gatos, se puede administrar una dosis de imidacloprid de aproximadamente 15-60 mg por kg de peso corporal. Más típicamente, se puede administrar una dosis de imidacloprid de aproximadamente 20-50 mg por kg de peso corporal para obtener una eficacia extendida
10 contra ectoparásitos de aproximadamente seis semanas o más.

En otra modalidad de la invención, se puede administrar, para perros o gatos, una dosis de fipronil de aproximadamente 10-50 mg por kg de peso corporal. Más típicamente, se puede
15 administrar una dosis de fipronil de aproximadamente 15-35 mg por kg de peso corporal para obtener protección de infestación de ectoparásito durante un período extendido de tiempo comparado con las formulaciones comerciales actualmente disponibles.

20 La administración tópica de una dosis alta, tal como 2-4 veces la dosis convencional, de las composiciones y formulaciones que contienen ectoparasiticidas tales como metaflumizona, fipronil, imidacloprid o similares, o una mezcla de los mismos son adecuados para uso en el método de la invención para la
25 protección a largo plazo de animales de sangre caliente contra infección o infestación de ectoparásito. De manera ventajosa, el método de la invención incrementa el período de tiempo para reducir o controlar efectivamente la proliferación de ácaros o ectoparásitos artrópodos.

Para un entendimiento más claro de la invención, se establecen a continuación los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son simplemente ilustrativos y no pretenden limitar el alcance o los principios subyacentes de la invención de ninguna manera. De hecho, varias modificaciones de la invención, además de aquellas mostradas y descritas aquí, serán evidentes para aquellos expertos en la técnica de los ejemplos establecidos a continuación y de la descripción anterior. Tales modificaciones también pretenden estar dentro del alcance de las reivindicaciones finales.

A menos que se designe otra cosa, todas las partes son partes en peso/volumen. El término qs designa cantidad suficiente para obtener un total del 100%. El término DMSO designa dimetil sulfóxido. El término G.M. designa la media geométrica.

EJEMPLO 1

Preparación de una Composición Concentrada de Acción

prolongada de Alta Dosis de Metaflumizona, Adecuada para Uso como un Tratamiento "Aplicación tópica"

Ingredientes	A (% p/v)	B (% p/v)	C (% p/v)
Metaflumizona	30	30	20
Synperonic NCA 830	5	5	5
DMSO	10	10	10
Resyn® 29-2930	--	5	--
γ-hexalactona	qs	qs	qs

Composición A

A 10 gramos de DMSO se agregaron 40 gramos de γ -hexalactona.

- 5 A esta mezcla disolvente se agregaron 30 g de metaflumizona. Se utilizó calor medio (40°C) para facilitar el proceso de disolución. A la solución resultante, se agregó con agitación 5 gramos de Synperonic® NCA 830 marca del tensoactivo alcohol alcóxilato. Esta solución se llevó a un volumen final de 100 ml
- 10 con γ -hexalactona.

Composición B

A 10 gramos de DMSO se agregaron 40 gramos de γ -hexalactona.

- 15 A esta mezcla disolvente se agregaron 30 g de metaflumizona. Se utilizó calor medio (40°C) para facilitar el proceso de disolución. A la solución resultante, se agregó con agitación 5 gramos de Synperonic® NCA 830 marca del tensoactivo alcohol alcóxilato. A esto se agregaron 5 g de Resyn® 29-2930 marca del
- 20 polímero y la mezcla se agitó para disolver los sólidos. Esta solución se llevó a un volumen final de 100 ml con γ -hexalactona.

Composición C

- 25 Utilizando esencialmente el mismo procedimiento descrito anteriormente para la composición A, la composición C se preparó.

Las composiciones A, B y C se aplicaron como un tratamiento "aplicación tópica" para gatos o perros.

EJEMPLO 2Preparación de una Composición Concentrada de Acción

5 prolongada de Alta Dosis de Metaflumizona, Adecuada para Uso como
un Tratamiento "Aplicación tópica"

Ingredientes	(% p/v)
Metaflumizona	30
DMSO	10
N,N-Dietil-m-toluamida	10
Eucaliptol	10
1-Metoxi-2-propil acetato	20
γ-hexalactona	qs

10

15 Composición D

A 10 gramos de DMSO se agregaron 10 gramos de N,N-dimetil-m-toluamida, 10 gramos de eucaliptol, 20 gramos de 1-metoxi-2-propil acetato y 20 gramos de γ-hexalactona. A esta mezcla
20 disolvente se agregaron 30 g de metaflumizona. La mezcla resultante se agitó por medios mecánicos para facilitar la disolución. Esta solución resultante se llevó a un volumen final de 100 ml con γ-hexalactona.

25 Se aplica esta composición como un tratamiento "aplicación tópica" para gatos y perros.

Las composiciones E y F se preparan como se describió anteriormente, con las siguientes mezclas sobre una base de peso por volumen.

5 Composición E

Ingredientes	Cantid	Cantid	Cantid	Cantid
	ad (%)	ad (%)	ad (%)	ad (%)
	p/v)	p/v)	p/v)	p/v)
Metaflumizona	30.0	30.0	30.0	30.0
Sulfóxido de dimetilo	10.0	10.0	10.0	10.0
Synperonic™ (grado NCA 830)	5.0	5.0	5.0	5.0
Éter monoetilo de dietilenglicol	10.0	-	-	-
Polivinil pirrolidona (grado C30)	-	1.0	-	-
Phosal® (grado 50PG)	-	-	-	5.0
Dermacryl® (grado 79)	-	-	1.0	-
γ-Hexalactona	Qs ad	Qs ad	Qs ad	Qs ad
	100	100	100	100

Synperonic NCA 830 es un alcohol graso etoxilado

Dermacryl es un copolímero acrilate/octilacrilamida

Phosal es una dispersion de 50% de fosfatidilcolina en un portador propilenglicol/etanol

Composición F

	Ingredientes	Cantidad	Cantidad
		(% p/v)	(% p/v)
5	Metaflumizona	30.0	30.0
	Sulfóxido de dimetilo	11.6	11.6
	1-Metoxi-2-propil acetato	23.0	-
	N,N-Dietil-m-toluamida	11.6	11.6
	Éter monoetilo de	-	23.0
10	dietilenglicol		
	Hidroxitolueno butilado	-	0.20
	γ-Hexalactona	Qs ad 100	Qs ad 100

Esta composición se aplicó como un tratamiento "aplicación
15 tópica" para gatos o perros.

EJEMPLO 3

Evaluación de la Eficacia de las Composiciones de Prueba contra
la pulga de gato *Ctenocephalides felis*, en gatos

20

En esta evaluación, se utilizaron gatos domésticos de pelo corto de sexo mezclado, de edad aproximadamente de 4 años. Los gatos estuvieron libres de tratamiento de ectoparasitocida durante 60 días antes de la administración de las Composiciones de Prueba. No se dio ningún fármaco, baños, shampoo, o pesticidas a los gatos durante la fase de pre-acondicionamiento o durante el curso del estudio diferente a lo que se describe en el protocolo. Los gatos se preacondicionaron durante 13 días. En el día 13, cada gato se infestó con 100 pulgas de gato no alimentadas,

Ctenocephalides felis. En el día 12, cada gato se examinó completamente y luego se peinó para remover y contar las pulgas. Los gatos fueron calificados en orden descendente por conteo de pulgas. De este escalafón, los gatos fueron puestos en tres grupos. Los gatos en cada uno de los tres bloques fueron localizados aleatoriamente en los grupos de tratamiento (A-G). Los gatos se pesaron en el Día 1 y recibieron uno de los tratamientos presentados en la Tabla 1.

TABLA 1

Tratamientos para Pulgas Aplicados a Gatos

Grupo	Número de gatos	Tratamiento ¹	Tasa de aplicación, ml/kg	Dosis mg ai/kg BW
A	3	No tratado	0	0
B	3	30% p/v Metaflumizona, 5% polímero	0.27	80
C	3	30% p/v Metaflumizona, 1% polímero	0.27	80
D	3	20% p/v Metaflumizona, 5% polímero	0.2	40
E	3	20% p/v Metaflumizona, 1% polímero	0.2	40
F	3	30% p/v Metaflumizona, 0% polímero	0.27	80
G	3	20% p/v ProMeris™ "Spot on"	0.2	40

¹ El "polímero" utilizado en el tratamiento enlistado en la Tabla 1 fue Resyn 28-2930, disponible de National Starch and Chemical. Otros excipientes utilizados en las formulaciones anteriores fueron Synperonic NCA830, gama hexalactona GMP04-15, y DMSO, Sigma-Aldrich.

Las aplicaciones de los grupos B-G se administraron utilizando una pipeta desechable. La dosis se aplicó como un "aplicación tópica" único en el dorso del cuello en la base del cráneo. El grupo A se dejó sin tratamiento. Los gatos se observaron para cualquier reacción inmediata a los tratamientos, y se observaron para las reacciones post-tratamiento adversas, irritación de la piel, y comportamiento de las formulaciones de prueba al momento del tratamiento, después de aproximadamente cuatro horas, y en los Días 1 y 2 luego de administración de los

tratamientos. Posteriormente, se observaron los gatos una vez al día durante el resto del estudio.

Los gatos se infestaron con 100 pulgas de gato adultas en el
5 Día 1, luego se examinaron en busca de pulgas vivas el Día 2 para
determinar su abatimiento. Los gatos se volvieron a infestar en
el Día 13 y luego se examinaron en busca de pulgas en el Día 15.
Los gatos se volvieron a infestar y se examinaron de nuevo en los
Días 27 y 29, luego mensualmente hasta la disminución de la
10 eficacia.

En cada infestación, se aplicaron 100 pulgas adultas no
alimentadas a lo largo del cuarto trasero dorsal de cada gato. El
grupo de control negativo (Grupo A) se infestó antes de la prueba
15 de los grupos de compuesto. Las pulgas se recuperaron mediante
examen y peinado de los grupos en el mismo orden. Las peinillas
se lavaron y se enjuagaron con alcohol entre los gatos, y los
guantes de látex se cambiaron entre los grupos de tratamiento.

Los conteos de pulgas se transformaron por log (conteo+1), y
20 las medias geométricos se utilizaron para calcular la eficacia
porcentual de los tratamientos utilizando $(Y_c - Y_t) / Y_c \times 100$,
donde Y_c y Y_t son iguales a los conteos medios para los grupos de
control y tratados, respectivamente.

25 Los resultados se muestran en la Tabla 2 adelante. Como se
muestra en la Tabla 2, de las formulaciones probadas en este
estudio, la formulación de metaflumizona de alta dosis sin
polímero (Grupo F) ofreció la mejor protección a largo plazo
contra las pulgas - suministrando muy alta eficacia (94.1%) en el

Día 85, y mayor eficacia en el Día 113 (74.9%) que la mayoría de otras formulaciones exhibidas en el Día 85.

Tabla 2

Conteos en Peinilla de Pulgas Promedio para Gatos a los que se les Administró Varias Composiciones de Prueba

Tr. Grupo ¹		Día 12	Día 2 ¹	Día 15	Día 29	Día 57	Día 85	Día 113
A	G.M. ²	52.5	53.9	83.9	62.9	65.2	74.0	66.9
B	G.M.	55.8	1.9	0.7	0.0	10.1	27.7	NT ³
	% de eficacia		96.5	99.2	100.0	84.5	62.5	NT
C	G.M.	51.2	0.8	0.3	0.8	2.6	15.9	NT
	% de eficacia		98.5	99.7	98.7	96.1	78.5	NT
Tr. Grupo ¹		Día 12	Día 2 ¹	Día 15	Día 29	Día 57	Día 85	Día 113
D	G.M.	53.9	10.5	0.6	5.5	23.3	44.3	NT
	% de eficacia		80.4	99.3	91.3	64.3	40.2	NT
E	G.M.	59.9	0.3	0.0	1.5	4.1	36.4	NT
	% de eficacia		99.5	100.0	97.6	93.7	50.9	NT
F	G.M.	55.1	0.6	0.3	0.0	0.36	4.3	16.8
	% de eficacia		98.9	99.7	100.00	99.1	94.1	74.9
G	G.M.	58.8	0.0	0.0	0.0	1.9	14.8	

¹Tratamientos:

- A= No tratado;
- B= 30% p/v metaflumizona, 5% polímero, a 80 mg/kg
- C= 30% p/v metaflumizona, 1% polímero, a 80 mg/kg
- D= 20% p/v metaflumizona, 5% polímero, a 40 mg/kg
- E= 20% p/v metaflumizona, 1% polímero, a 40 mg/kg
- F= 30% p/v metaflumizona, 0% polímero, a 80 mg/kg
- G= 20% p/v ProMeris™ "Aplicación tópica", a 40 mg/kg

²G.M. = Media geométrica

³NT= no probado

Estos datos demuestran la sorprendente eficacia a largo plazo de las formulaciones novedosas de metaflumizona de alta dosis en el tratamiento de las pulgas de gato en los gatos.

5

EJEMPLO 4Evaluación de la Eficacia de las Composiciones de Prueba Contra la Pulga de Gato, *Ctenocephalides felis*, en Perros

En esta evaluación, se utilizaron Beagles que pesaron no más de 10 kg, edad de 1 a 10 años. Los perros estuvieron libres de tratamiento de ectoparacitocida durante 60 días antes a la administración de las formulaciones de acción prolongada. No se dio ningún fármaco, baños, shampoo, o pesticidas a los perros durante la fase de pre-acondicionamiento o durante el curso del estudio diferente a lo que se describe en el protocolo. Los perros se preacondicionaron durante 14 días. Todos los perros se bañaron con un shampoo no insecticida entre los días 12 a 10. En el día 7, cada perro se infestó con 100 pulgas de gato no alimentadas, *Ctenocephalides felis*. En el día 6, cada perro se examinó completamente y luego se peinó para remover y contar las pulgas. Los perros se seleccionaron para inclusión sobre la base de comportamiento y/o retención de la pulga. Los perros con los más altos conteos de pulgas se seleccionaron para el estudio. Los perros que retuvieron por lo menos 30 pulgas estuvieron incluidos en el presente estudio. Los animales se colocaron en bloques por medio del número de pulgas retenidas en los tres bloques. En bloques, los perros se ubicaron aleatoriamente en grupos (A-J) de 3 perros cada uno. Los perros seleccionados se pesaron en el Día 1 y recibieron tratamiento para pulgas en el Día 0. Los cinco

grupos de tratamiento incluidos en este ejemplo se presentan en la Tabla 3, en donde la columna encabezada n es el número de animales.

5
TABLA 3Tratamientos para Pulgas Aplicados a Perros

Grupo	n	Tratamiento	Tasa de aplicación,	Dosis (mg/kg)
A	3	Control - No tratamiento	0.00	0
B	3	30% p/v Metaflumizona "spot-on"	0.20 ml/kg	60
H	3	30% p/v Metaflumizona/polvo Gantrez	.02 g/kg	60
I	3	6% p/v Metaflumizona/complejo Gantrez en una suspensión	1.0 g/kg	60
J	3	30% p/v Metaflumizona 2spot-on" de gato con 5% de polímero	0.20 ml/kg	60

Los Grupos B y J recibieron una marca en la piel (mediante jeringa) en la línea media dorsal entre las paletas de los hombros. El polvo de metaflumizona/Gantrez (Grupo H) y la suspensión del complejo de metaflumizona/Gantrez (Grupo I) se aplicaron (vertidos o agitados de un recipiente apropiado) directamente a la piel a lo largo de la parte trasera y se restregaron sobre la piel utilizando un dedo enguantado. El grupo A se dejó sin tratar. Todos los tratamientos con metoflumizona fueron a una dosis de 60 mg/kg. Los perros se observaron para cualquier reacción inmediata a los tratamientos. Las observaciones del comportamiento y características de las formulaciones se anotaron, con observaciones para reacciones de post-tratamiento adversas, irritación de la piel y comportamiento de las formulaciones de prueba hecha a aproximadamente las 4 y las 24 horas luego de la administración de los tratamientos. Posteriormente, los perros se observaron una vez diariamente en los Días 2-14 para la aceptabilidad de la formulación, las

reacciones adversas o signos de irritación en la piel luego del tratamiento. Las observaciones diarias de la condición física de los perros se hicieron durante el ensayo, en parte para monitorear por dolor o daño.

5

Los perros se infestaron con 100 pulgas adultas de gato en el Día 14 y luego se examinaron en busca de pulgas vivas en el Día 16. Los perros se infestaron de nuevo en el Día 28 y se examinaron en busca de pulgas en el Día 30, y luego se infestaron de nuevo periódicamente guante hasta cinco meses después del tratamiento dependiendo de la actividad del control de pulgas observado. En cada infestación, 100 pulgas adultas no alimentadas se aplicaron a lo largo de la línea media lateral de cada perro. El grupo de control negativo (Grupo A) se infestó antes que los grupos del compuesto de prueba. Las pulgas se recuperaron al examinar y peinar los grupos en el mismo orden. Las peinillas se lavaron y enjuagaron con alcohol entre perros. Los guantes plásticos y delantales se cambiaron entre los grupos de tratamiento.

20

Los conteos de pulgas se transformaron mediante $\log(\text{conteo}+1)$, y las medias geométricas se utilizaron para calcular la eficacia porcentual para los tratamientos utilizando $(Y_c - Y_t) / Y_c * 100$, donde Y_c y Y_t son iguales a los conteos medios para los grupos de control y tratados, respectivamente. Los resultados se muestran en la Tabla 4 adelante, en donde la columna encabezada n representa el número de animales.

25

Como se muestra en la Tabla 4, los perros tratados con 30% formulación "aplicación tópica de metaflumizona a 60 mg/kg (Grupo B) estuvieron casi completamente protegidos (97.7% de eficacia) de las pulgas en el Día 114, y protegidas con 72.1% de eficacia en el Día 142. En total, las formulaciones "aplicación tópica" (Grupos B y J) se desempeñaron significativamente mejor que otras formulaciones en polvo o suspensión de alta dosis probadas (Grupos H e I).

Tabla 4

Conteos en Peinilla de Pulgas Promedio para Perros a los que se les Administró Varias Composiciones de Prueba

Grupo	n	Conteos de Pulgas/Perros (Medias Geométricas) ¹							
		Día 16	Día 30	Día 58	Día 86	Día 100	Día 114	Día 128	Día 142
A		63.8	71.1	65.1	69.1	66.9	70.3	77.6	74.6
B		0.0	0.0	0.0	1.9	1.5	1.6	9.0	20.8
	% E ²	100.0	100.0	100.0	97.3	97.8	97.7	88.4	72.1
H	3	0.3	0.3	14.0	23.1	NT	NT	NT	NT
	% E ²	99.7	99.7	78.5	66.5				
I	3	0.0	1.4	4.4	21.9	NT	NT	NT	NT
	% E ²	100.0	98.6	93.2	68.3				
J	3	0.0	0.0	0.3	9.8	5.0	8.1	NT	NT
	% E ²	100.0	100.0	99.6	85.7	92.5	88.4		

¹NT= Noprobado

²% de Eficacia

Tratamientos:

A= No tratado

B= 30% Metaflumizona "Spot-On"

H= 30% Metaflumizona/Polvo Gantrez

I_ 6% Metaflumizona/Suspensión de Complejo Gantrez

J= 30% Metaflumizona "Spot-On" p/5% de polímero

EJEMPLO 5

Evaluación de la Duración de la Eficacia de Altas Dosis (2X y 3X
la Dosis Convencional) de Ectoparasiticidas Contra la Pulga de
5 Gato, *Ctenocephalides felis*, en Gatos

En esta evaluación, 32 gatos domésticos de pelo corto de sexo mezclado, de edad de por lo menos 6 meses, se utilizaron para probar las dosis altas de ectoparasiticidas descritos aquí.

10 Los gatos estuvieron libres de tratamiento de ectoparasiticide durante 60 días antes de la administración de los tratamientos experimentales. No se les dio fármacos, baños, shampoo, o pesticidas a los gatos durante la fase de pre-acondicionamiento durante o durante el curso del estudio diferente a lo que se

15 describe en el protocolo. Por lo menos 36 gatos se pre-acondicionaron guante 7 días. En el día 7, cada gato se infestó con 100 pulgas de gato no alimentadas, *Ctenocephalides felis*. En el Día 5, cada gato se examinó y se peinó completamente para remover y contar las pulgas. 32 gatos fueron escalafonados en

20 orden descendente por conteo de pulgas. Del escalafón, los gatos se dividieron en cuatro bloques de ocho gatos cada uno. Los ocho gatos en cada uno de los cuatro bloques se ubicaron aleatoriamente en los grupos de tratamiento (A-H). Los gatos se pesaron en el Día 1 y recibieron uno de los tratamientos

25 presentados en la Tabla 5.

TABLA 5

Tratamientos para Pulgas Aplicados a Gatos

Grupo	Número de Gatos	Tratamiento	Tasa de aplicación, ml/kg	Dosis mg/kg
A	4	No tratado	0	0
B	4	20% p/v Metaflumizona	0.200	40
C	4	30% p/v Metaflumizona	0.270	80
D	4	30% p/v Metaflumizona	0.400	120
E	4	10% p/v fipronil*	0.075	7.5
F	4	10% p/v fipronil*	0.225	22.5
G	4	10% p/v imidacloprid**	0.100	10
H	4	10% p/v imidacloprid**	0.300	30

* La formulación de fipronil utilizada en el presente Ejemplo fue Frontline®, vendida por Merial Limited (Duluth, GA)

** La formulación de imidacloprid utilizada en el presente Ejemplo fue Advantage® vendida por Bayer Corporation (Shawnee Mission, KS)

Las aplicaciones para los grupos B-H se administraron utilizando una jeringa desechable. La dosis se aplicó como un "aplicación tópica" único en el cuello dorsal en la base del cráneo. El grupo A se dejó sin tratamiento. Los gatos se observaron por cualquier reacción inmediata a los tratamientos, y se observaron reacciones post-tratamiento adversas, irritación en la piel, y comportamiento de las formulaciones de prueba al momento del tratamiento, después de aproximadamente cuatro horas. En los Días 1 a 14 luego de la administración de los

tratamientos, se observaron los gatos diariamente por reacciones y aceptabilidad de la formulación. Posteriormente, los gatos se observaron una vez al día durante el resto del estudio. Los gatos se infestaron con 100 pulgas de gato adultas en el Día 14 y luego

5 se examinaron para buscar pulgas en el Día 16. Los gatos se reinfestados y examinados de nuevo en los Días 28 y 30, en los Días 56 y 58 se hizo bi-semanalmente hasta que la eficacia disminuyó. En cada infestación, se aplicaron 100 pulgas adultas sin alimentar a lo largo del cuarto trasero dorsal de cada gato.

10 El grupo de control negativo (Grupo A) se infestó antes de los grupos con el compuesto de prueba. Las pulgas se recuperaron al examinar y peinar los grupos en el mismo orden. Las peinillas se lavaron y se enjuagaron con alcohol entre gatos, y los guantes de látex se cambiaron entre los grupos de tratamiento.

15 Los conteos de pulga se transformaron mediante $\log(\text{conteo}+1)$ y las medias geométricas se utilizaron para calcular la eficacia porcentual de los tratamientos utilizando $(Y_c - Y_t) / Y_c \times 100$, donde Y_c y Y_t igualan los conteos medios para los grupos

20 de control y tratados, respectivamente. Los resultados se muestran en la Tabla 6 adelante.

Como se muestra en la Tabla 6, los gatos tratados con más altas dosis (2X o 3X la dosificación convencional) de los tres

25 ectoparasiticidas probados (metaflumizona, fipronil, e imidacloprid) experimentaron protección sostenida de pulgas durante largos períodos de tiempo comparados con los gatos tratados con dosis estándar.

Tabla 6

Conteos con Peinilla de Pulga Promedio para Gatos a los que se les Administró Tasas con Altas Dosis de Metaflumizona, Fipronil,

o Imidacloprid

Grupo de Tratamiento		Día 16	Día 30	Día 58	Día 72	Día 86	Día 100
A no tratado	G.M.	52.5	63.4	54.1	66.3	57.9	59.0
B	G.M.	1.3	3.2	13.7	9.8	27.2	43.3
20% metaflumizona 40 mg/kg	% Eficacia	97.4	94.9	74.7	85.2	53.1	26.5
C	G.M.	0.9	3.9	14.4	9.4	24.4	31.9
30% metaflumizona 80 mg/kg	% Eficacia	98.3	93.9	73.4	85.8	57.8	45.9
D	G.M.	0.0	0.7	0.3	1.1	1.4	15.9
30% metaflumizona 120 mg/kg	% Eficacia	100.0	98.9	99.4	98.4	97.5	73.1
E	G.M.	1.2	2.3	11.5	12.5	19.2	50.6
7.5 mg Fipronil*/kg	% Eficacia	97.7	96.4	78.8	81.1	66.9	14.3
F	G.M.	1.2	0.0	3.4	3.5	20.3	40.4
22.5 mg Fipronil*/kg	% de eficacia	97.8	100.0	93.8	94.7	64.9	31.5
G	G.M.	0.0	1.0	10.0	10.0	16.7	33.3
10 mg imidacloprid**/kg	% Eficacia	100.0	98.5	81.4	84.8	71.1	43.5
H	G.M.	0.0	0.3	0.0	0.7	2.3	5.1
30 mg imidacloprid/kg	% Eficacia	100.0	99.5	100.0	99.0	96.0	91.4

* La formulación de fipronil utilizada en el presente Ejemplo fue Frontline®, vendida por Merial Limited (Duluth, GA)

5 ** La formulación de imidacloprid utilizada en el presente Ejemplo fue Advantage® vendida por Bayer Corporation (Shawnee Mission, KS)

EJEMPLO 6

10 Evaluación de la Duración del Control en Perros Tratados con Ectoparasiticidas en hasta 3X la Dosis Convencional Contra la Pulga de Gato, *Ctenocephalides felis*

En esta evaluación, se utilizaron 32 perros macho o hembra de razas mezcladas, de edad entre 1 a 10 años. Los perros no se
15 trataron con ningún ectoparasiticida durante 60 días antes del estudio. No se les dio ningún fármaco, baño, shampoo o pesticida a los perros durante la fase de preacondicionamiento o durante el curso del estudio diferente a que se describió en el protocolo. Por lo menos 36 perros se pre-acondicionaron durante 14 días.
20 Todos los perros se bañaron con shampoo no insecticida (Día 12 a 8). En el Día 7, cada perro se infestó con 100 pulgas de gato no alimentadas, *Ctenocephalides felis*. En el Día 5, cada perro se examinó completamente y luego peinado para remover y contar las pulgas. Los perros se seleccionaron para inclusión en el estudio
25 sobre la base de la retención y/o comportamiento de pulgas. Los 32 perros con los conteos de pulga más altos se seleccionaron para el estudio, excepto para la exclusión de los perros considerados fácilmente manejables. Los perros fueron puestos en bloque por el número de pulgas retenidas, y ubicados

aleatoriamente en bloques en 8 grupos de 4 perros. Los perros seleccionados se pesaron en el Día 1 y recibieron uno de los tratamientos para pulga presentados en la Tabla 7.

TABLA 7

Tratamientos para Pulgas Aplicados a Perros

Grupo	Número de Perros	Tratamiento	Tasa de aplicación, (ml/kg)	Dosis (mg/kg)
A	4	Control - No tratamiento	0.0	0
B	4	15% Metaflumizona	0.13	20
C	4	30% Metaflumizona	0.40	120
D	4	30% Metaflumizona	0.20	60
E	4	10% imidacloprid**	0.10	10
F	4	10% imidacloprid**	0.30	30
G	4	10% fipronil*	0.07	7
H	4	10% fipronil*	0.21	21

* La formulación de fipronil utilizada en el presente Ejemplo fue Frontline®, vendida por Merial Limited (Duluth, GA)

** La formulación de imidacloprid utilizada en el presente Ejemplo fue Advantage® vendida por Bayer Corporation (Shawnee Mission,KS)

Las aplicaciones para los Grupos B-H se administraron utilizando jeringas desechables. Cada perro recibió una marca de la formulación apropiada en la piel (mediante jeringa sin aguja) en la línea media dorsal entre las paletas de los hombros. El grupo A se dejó sin tratamiento. Los perros se observaron por cualquier reacción inmediata a los tratamientos. Las observaciones para las reacciones post-tratamiento adversas, la irritación en la piel, y el comportamiento de las formulaciones de prueba se hizo a las cuatro horas luego de la administración de los tratamientos. Posteriormente, los perros se observaron una vez al día en los Días 1-14 para la aceptabilidad de la formulación, las reacciones adversas, o los signos de irritación en la piel luego del tratamiento. Se hicieron observaciones diarias de la condición física de los animales a lo largo del

ensayo. Los perros se infestaron con 100 pulgas de gato adultas *Ctenocephalides felis*, en el Día 14 y luego se examinaron en busca de pulgas vivas en el Día 16. Los perros se infestaron de nuevo/examinaron en los Días 28/30, 56/58, 70/72, 84/86 y luego se infestaron y examinaron de nuevo con intervalos de 2 semanas hasta que la eficacia disminuyó. En cada infestación, se aplicaron 100 pulgas adultas sin alimentar a lo largo de la línea media lateral de cada perro. El grupo de control negativo (Grupo A) se infestó antes de los grupos con el compuesto de prueba. Las pulgas se recuperaron al examinar y peinar los grupos en el mismo orden. Las peinillas se lavaron y se enjuagaron con alcohol entre perros. Los guantes plásticos y delantales se cambiaron entre los grupos de tratamiento.

Los conteos de pulga se transformaron mediante $\log(\text{conteo}+1)$, y las medias geométricas se utilizaron para calcular la eficacia porcentual para los tratamientos utilizando $(Y_c - Y_t)/Y_c \times 100$, donde Y_c y Y_t igualan los conteos medios para los grupos de control y tratados, respectivamente. Los resultados se muestran en la Tabla 8 adelante.

Como se muestra en la Tabla 8, la formulación que suministra la dosificación 3X (60 mg/kg) (Grupo D) de metaflumizona fue sustancialmente más efectiva en los Días 86, 100, 114 y 128 comparados con la dosificación 1X (20 mg/kg; el Grupo B) (no se probó en los Días 114 y 128 debido a la baja eficacia en los días previos); la dosificación 3X de metaflumizona fue 96.5% efectiva en el día 128. De manera similar, la dosificación 3X (30 mg/kg, Grupo F) de imidacloprid fue sustancialmente más efectiva en los

Días 72, 86, 100, 114 y 128 comparados con la dosificación 1X (10 mg/kg, Grupo E); la dosificación 3X de imidacloprid fue de 94.5% efectiva en el Día 128.

Tabla 8

Conteos en Peinilla de Pulgas Promedio para Perros a los que se les Administró Tasas con Altas Dosis de Metaflumizona, Fipronil, o Imidacloprid

Grupo ¹	n	Conteos de Pulgas/Perro/Día (Medias Geométricas)							
		16	30	58	72	86	100	114	128
A Control No tratado		79.8	85.2	81.0	77.8	87.2	72.9	67.0	46.3
B 15% MTF "Spot-On"		0.0	0.2	4.2	10.8	35.9	35.9	NT ²	NT
	%								
20 mg/kg (1X)	Eficacia	100.0	99.8	94.8	86.1	58.8	50.8	-	-
C 30% MTF "Spot-On"	^a	0.0	0.0	0.0	2.3	13.2	14.8	29.4	NT
	%								
120 mg/kg (6X)	Eficacia	100.0	100.0	100.0	97.1	84.9	79.7	56.2	-
D 30% MTF "Spot-On"		0.0	0.0	2.5	0.6	1.3	1.4	1.2	1.6
	%								
60 mg/kg (3X)	Eficacia	100.0	100.0	96.9	99.3	98.5	98.1	98.3	96.5
E 10 mg imidacloprid**/kg		0.0	0.0	1.5	15.4	9.7	15.8	31.7	NT
	%								
	Eficacia	100.0	100.0	98.1	80.3	88.9	78.3	52.6	-
F 30 mg imidacloprid**/kg	^a	0.0	0.0	0.0	2.4	3.1	2.3	2.3	2.5
	%								
	Eficacia	100.0	100.0	100.0	97.0	96.4	96.8	96.6	94.5
G 7 mg fipronil*/kg (1X)		0.2	0.2	0.0	2.4	2.3	4.3	10.2	NT
	%								
	Eficacia	99.8	99.8	100.0	96.9	97.4	94.1	84.7	-
H 21 mg fipronil*/kg (3X)		0.0	0.0	7.5	11.4	45.3	44.1	NT	NT
	%								
	Eficacia	100.0	100.0	90.7	85.4	48.0	39.5	-	-

¹MTF= Metaflumizona

²NT= No probado.

^a Murió un perro. N= 3 después Día 30.

*La formulación de fipronil utilizada en el presente Ejemplo fue Frontline®, vendida por Merial Limited (Duluth, GA)

**La formulación de imidacloprid utilizada en el presente Ejemplo fue Advantage® vendida por Bayer Corporation (Pittsburg, PA)

EJEMPLO 7

Evaluación de la duración de la eficacia de dosis altas (1.5X,
3x, 4x, 5x y 6x la dosis convencional) de ectoparasiticidas
5 contra la pulga del gato, *Ctenocephalides felis*, en gatos

En esta evaluación, se utilizan 48 gatos de pelo corto
domésticos de sexo mezclado, edad de por lo menos 6 meses, para
ensayar las dosis altas de ectoparasiticidas descritos aquí. Los
10 gatos están libres de tratamiento ectoparasiticida antes de la
administración de los tratamientos experimentales. No se les da
ningún fármaco, champú o pesticida a los gatos durante la fase de
pre-acondicionamiento o durante el curso del estudio diferente de
lo que se describe en el protocolo. Por lo menos 48 gatos se pre-
15 acondicionan durante 14 días. En el día 8, cada gato se infesta
con 100 pulgas de gato no alimentadas, *Ctenocephalides felis*. En
el día 6, cada gato se examina vigorosamente y se peinan para
remover y contar las pulgas. Se clasifican 48 gatos en orden
descendente por conteo de pulgas. A partir de la clasificación,
20 los gatos se dividen en 8 bloques de 6 gatos cada uno. Los 6
gatos dentro de cada uno de los 8 bloques se ubican
aleatoriamente para grupos de tratamiento (A-F). Los gatos se
pesan en el día 1 y reciben uno de los tratamientos presentados
en la tabla 9.

TABLA 9Tratamiento de pulgas aplicado a gatos

Grupo	No. Gatos	Tratamiento	Proporción de aplicación (mL/kg BW)	Dosis de Metaflumizona (mg/kg BW)
A	8	No tratado	0	0
B	8	35% Metaflumizona	0.171	60
C	8	35% Metaflumizona	0.343	120
D	8	35% Metaflumizona	0.457	160
E	8	35% Metaflumizona	0.571	200
F	8	35% Metaflumizona	0.686	240

Las aplicaciones para los grupos B-F se administran utilizando una jeringa desechable. La dosis se aplica como un único punto en el dorso de la nuca en la base del cráneo. El grupo A se deja sin tratar. Los gatos se observan para cualquier reacción inmediata al tratamiento, y se observa para reacciones adversas post-tratamiento, irritación de piel, y comportamientos de formulaciones de prueba al momento de tratamiento, después de aproximadamente 4 horas. En el día 1 a 14 luego de administración de los tratamientos, los gatos se observan diariamente para reacciones y aceptabilidad de la formulación. Después de esto, los gatos se observan una vez al día durante lo restante del estudio. Los gatos se infestan con 100 pulgas de gato adulto en el día 14 se examinan luego para pulgas en el día 16. Los gatos se re-infestan y se examinan de nuevo los días 28 y 30, en los días 56 y 58, los días 70 y 72, días 84 y 84, y días 98 y 100. En cada infestación, 100 pulgas adultas sin alimento se aplican a lo largo de la línea media lateral de cada gato. El grupo de control negativo (grupo A) se infesta antes de los grupos de compuesto de ensayo. Las pulgas se recuperan al examinar y peinar los grupos en el mismo orden. Los peines se lavan y se enjuagan con alcohol

entre gatos, y se cambian los guantes de látex entre los grupos de tratamiento.

5 Los conteos de pulgas se transforman por medio de log (conteo + 1), y geométrico se utilizan para calcular el porcentaje de eficacia para los tratamientos utilizando $(Y_c - Y_t)/Y_c \times 100$, en donde Y_c y Y_t iguales significan conteos para los grupos de control y tratados, respectivamente. Los resultados se muestran en la tabla 10 adelante.

10

Como se muestra en la tabla 10, los gatos tratados con dosis mayores (5X o 6X la dosificación convencional) de metaflumizona experimentan protección sostenida de pulgas durante mayores periodos de tiempo comparado con gatos tratados con dosis más
15 bajas.

Tabla 10

Conteo promedio de pulgas en peine para gatos administrados con
proporciones de dosis altas de metaflumizona

Grupo de Tratamiento		Día 16	Día 30	Día 58	Día 72	Día 86	Día 100
A No tratado	G.M.	43.8	65.7	55.0	56.3	55.7	33.3
B 35% p/v Metaflumizona	G.M.	0.3	0.9	11.2	8.1	16.8	9.8
60 mg ai/kg BW	% Eficacia	99.2	98.6	79.7	85.6	69.8	70.7
C 35% p/v Metaflumizona	G.M.	0.1	0.3	10.0	8.4	19.1	12.9
120 mg ai/kg BW	% Eficacia	99.8	99.5	81.9	85.1	65.8	61.1
D 35% p/v Metaflumizona	G.M.	0.1	0.0	8.4	7.4	18.5	11.6
160 mg ai/kg BW	% Eficacia	99.8	100.0	84.7	86.9	66.7	65.3
E 35% p/v Metaflumizona	G.M.	0.0	0.1	3.9	7.6	2.2	8.7
200 mg ai/kg BW	% Eficacia	100.0	99.9	92.8	86.5	96.1	73.8
F 35% p/v Metaflumizona	G.M.	0.1	0.0	2.9	4.5	2.8	8.2
240 mg ai/kg BW	% Eficacia	99.8	100.0	94.7	92.0	94.9	75.4

Ejemplo 8

Evaluación de la duración del control en perros tratados con
ectoparasiticidas en 35% (p/v) dosis de metaflumizona

En esta evaluación, 40 perros beagle machos o hembras de 2 a 9 años de edad se utilizan. Los perros no se tratan con un ectoparasiticida durante 60 días del estudio. No se les da fármacos, baños champús, o pesticidas a los perros durante la fase de pre-acondicionamiento o durante al curso del estudio

diferente de lo que se describe en el protocolo. Por lo menos 42
perros, se pre-acondicionan durante 10 días. Todos los perros se
bañan con champú no insecticida (día 9). En el día 8, cada perro
se infesta con 100 pulgas de gato no alimentadas, *Ctenocephalides*
5 *felis*. En el día 6, cada perro se examina vigorosamente y se
peinan para remover y contar las pulgas. Los perros se selccionan
para inclusión en el estudio sobre la base de retención de pulgas
y/o comportamiento. Los 40 perros con los mayores conteos de
pulgas se seleccionan para el estudio. Los perros se bloquean
10 mediante el número de pulgas retenidas, y se asignan
aleatoriamente dentro de bloques en 5 grupos de 8 perros, los
perros seleccionados se pesan en el día 1 y reciben uno de los
tratamientos para pulgas presentado en la tabla 11

TABLA 11

Tratamiento para pulgas aplicado a perros

Grupo	Número de perros	Tratamiento	Proporción de Aplicación (ml/kg)	Dosis (mg/kg)
A	8	Control - Sin tratamiento	0.0	0
B	8	35% Metaflumizona (Fórmula Perro)	0.086	30
C	8	35% Metaflumizona (Fórmula Perro)	0.171	60
D	8	35% Metaflumizona (Fórmula Perro)	0.343	120
E	8	35% Metaflumizona (Fórmula Gato)	0.171	60

Las aplicaciones para los grupos B-E se administran utilizando jeringas desechables. Cada perro recibe un punto de la formulación apropiada en la piel (mediante jeringa sin aguja) en la línea media dorsal entre los homoplatos. El grupo A se deja sin tratamiento. Los perros se observan para cualquier reacción inmediata a los tratamientos. Las observaciones para reacciones adversas post-tratamiento, de irritación de la piel y comportamiento de las formulaciones de ensayo se hacen en aproximadamente intervalos de hora durante 4 horas luego de tratamiento del último perro. Después de esto, se observan los perros una vez diariamente hasta el conteo de pulgas final. Las observaciones diarias de la condición física de los animales se hace a través del ensayo.

Los perros se infestan con 100 pulgas de gato de adulto, *Ctenocephalides felis*, en el día 14 y luego se examina para pulgas vivas en el día 16. Los perros se re-infestan/examinan en los días 28/30, 56/58, y luego se infestan y examinan de nuevo en intervalos de dos semanas hasta que se disminuye la eficacia. En cada infestación, 100 pulas adultas no alimentadas se aplican a los largo de la línea media lateral de cada perro. El grupo de control negativo (grupo A) se infesta antes de los grupos de compuestos de ensayo. Las pulgas se recuperan al examinar y cepillar los grupos en el mismo orden. Los peines se lavan y enjuagan con alcohol entre perros. Los guantes plásticos y delantales se cambian entre los grupos de tratamiento.

Los conteos de pulgas se transforman mediante los medios Log (conteo + 1), y geométrico se utilizan para calcular el

porcentaje de eficacia para los tratamientos utilizando $(Y_c - Y_t)/Y_c \times 100$, en donde Y_c y Y_t iguales significan conteos para los grupos de control y tratados, respectivamente. Los resultados se muestran en la tabla 12 adelante.

Tabla 12

Conteos promedio de pulgas en peine para perros que se administra
proporciones de altas dosis (35%) de metaflumizona

		Conteos de Pulgas/Perro (Medias geométricas)									
Group		Día -6	Día 16	Día 30	Día 58	Día 72	Día 86	Día 100	Día 114	Día 128	Día 142
A Control/ No tratado		77.0	69.9	74.2	70.5	75.5	75.9	76.6	70.7	70.0	71.9
B 30 mg/kg		76.5	0.1	0.0	0.4	0.8	2.9	5.9	5.0	10.4	13.4
Fórmula para perro	%Eff	-	99.9	100.0	99.4	99.0	96.2	92.3	92.9	85.2	81.4
C 60 mg/kg		75.3	0.4	0.1	0.7	1.9	4.4	7.9	6.4	12.4	13.3
Fórmula para perro	%Eff	-	99.5	99.9	99.1	97.5	94.2	89.6	90.9	82.3	81.5
D 120 mg/kg		77.3	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.5	1.2	4.4	8.7
Fórmula para perro	%Eff	-	99.9	100.0	100.0	100.0	99.9	99.4	98.3	93.7	87.9
E 60 mg/kg		78.3	0.0	0.0	0.4	0.7	1.4	2.0	3.8	5.0	7.8
Fórmula para gato	%Eff	-	100.0	100.0	99.5	99.0	98.1	97.4	94.6	92.9	89.2

El tratamiento de los perros con 35% p/v de formulaciones aplicación tópica de metaflumizona en 30 a 120 mg/kg BW proporciona por lo menos 90% de control de pulga residual durante 114 días (30 y 60 mg/kg de dosis) a 128 días (120 mg/kg y mg/kg de fórmula de gato).

Ejemplo 9

Formulaciones de la Dosificación

Las Tablas 13 y 14 muestran las cantidades de los ingredientes activos para las formulaciones basadas en metaflumizona para perros (Tabla 13) y gatos (Tabla 14)

Tabla 13

	Metaflumizona (a.i.) Formulación de Perro				
Peso de Cuerpo (kg)	<5	5-10	10-20	20-40	40-60
Volumen de composición (mL)	1	2	4	8	12
Dosis de a.i. (g)	0.3	0.6	1.2	2.4	3.6
Conc. de a.i. (% p/v)	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0

Tabla 14

	Metaflumizona (a.i.) Formulación de Gato	
Peso de Cuerpo (kg)	<4	4-8
Volumen de composición (mL)	1.6	3.2
Dosis de a.i. (g)	0.48	0.96
Conc. de a.i. (% p/v)	30.0	30.0

Ejemplo 10

Dosificación y aplicación de composiciones que contienen Piriprol

El recubrimiento en la espalda del animal se divide entre las paletas hasta la piel que es visible. Se aplica la punta de una pipeta que contiene piriprol sobre la piel y se masaje

gentilmente varias veces en un punto o dos puntos, vaciando por lo tanto los contenidos sobre la piel. Para perros grandes se puede aplicar puntos adicionales debajo de la espalda para evitar escorrentía.

En la tabla 15B se utiliza una dosis mínima 30 mg/kg de piriprol por peso corporal. Mientras una concentración constante de piriprol (25% p/v) se muestra en la tabla 15A, concentraciones adicionales, tal como 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 26%, 27%, 28%, 29% y 30% también se contemplan para uso aquí.

Tabla 15A

Peso del perro (kg)	Volumen de 25% (p/v) solución (ml)
2 - 4.5 kg	0.5-1
> 4.5 - 11 kg	1.5-2.5
> 11 - 22 kg	3-4.5
> 22 - 50 kg	5-9
Más de 50 kg	6-12

Tabla 15B

Peso del perro (kg)	Piriprol (mg/kg bw)
2 - 4.5 kg	30 - 60
> 4.5 - 11 kg	30 - 70
> 11 - 22 kg	30-80
> 22 - 50 kg	30-90
Más de 50 kg	30-120

Será evidente para los expertos en la técnica que varias modificaciones y variaciones se pueden hacer a las composiciones y métodos descritos aquí y tal como se suministra en los ejemplos anteriores sin apartarse del espíritu o alcance de las composiciones y los métodos.

Todas las patentes y publicaciones referidas en esta solicitud se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES:

1. Un método para evitar o tratar una infestación de ectoparásito en un animal de sangre caliente durante un período mayor de 6 semanas, que comprende:

Administrar tópicamente al animal de sangre caliente una composición que comprende un ectoparasitocida en una dosis que es de aproximadamente 1.5 a 6 veces la cantidad de una dosis convencional para dicho ectoparasitocida.

2. El método de la reivindicación 1, en donde dicho período es de 8 a 20 semanas.

3. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde dicho ectoparasitocida es metaflumizona, fipronil, imidacloprid, piriprol, dinotefurano o una mezcla de los mismos

4. El método de la reivindicación 1, 2, o 3 en donde dicho animal es un perro o un gato.

5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho ectoparasitocida es metaflumizona.

6. El método de la reivindicación 5, en donde dicho animal es un perro y dicha dosis es de aproximadamente 35-120 mg de metaflumizona por kg de peso corporal.

7. El método de la reivindicación 6, en donde dicha dosis es de aproximadamente 35-100 mg de metaflumizona por kg de peso corporal.

5 8. El método de la reivindicación 6, en donde dicha dosis es de aproximadamente 40-80 mg de metaflumizona por kg de peso corporal.

10 9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en donde la composición comprende adicionalmente amitraz.

10. El método de la reivindicación 5, en donde dicho animal es un gato y dicha dosis es de aproximadamente 60-240 mg de metaflumizona por kg de peso corporal.

15 11. El método de la reivindicación 10, en donde dicha dosis es de aproximadamente 70-160 mg de metaflumizona por kg de peso corporal.

20 12. El método de la reivindicación 10, en donde dicha dosis es de aproximadamente 80-160 mg de metaflumizona por kg de peso corporal.

25 13. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho ectoparasiticida es fipronil y dicha dosis es de aproximadamente 10-50 mg de fipronil por kg de peso corporal.

14. El método de la reivindicación 13, en donde dicha dosis es de aproximadamente 15-35 mg de fipronil por kg de peso corporal.

5 15. El método de la reivindicación 13 o 14, en donde la composición comprende adicionalmente metopreno.

10 16. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho ectoparasitocida es imidacloprid y dicha dosis es de aproximadamente 15-60 mg de imidacloprid por kg de peso corporal.

15 17. El método de la reivindicación 16, en donde dicha dosis es de aproximadamente 20-50 mg de imidacloprid por kg de peso corporal.

18. El método de la reivindicación 16 o 17, en donde la composición comprende adicionalmente permetrina.

20 19. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde el ectoparasitocida está en una dosis unitaria 1.5 a 5 veces más concentrada que la dosis convencional para dicho ectoparasitocida.

25 20. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde la composición comprende 26%-40% p/v de metaflumizona.

21. El método de la reivindicación 20, en donde la composición comprende aproximadamente 30% p/v de metaflumizona.

22. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde el volumen de la composición por peso corporal del animal es de 0.1mL/kg a 1 mL/kg.

23. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde la composición comprende adicionalmente por lo menos dos de un agente de puente, tensoactivo y un disolvente portador.

24. El método de la reivindicación 23, en donde la composición comprende aproximadamente 30% p/v de metaflumizona, dimetilsulfóxido y γ -hexalactona.

25. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende:

administrar tópicamente al animal de sangre caliente una composición que comprende sobre una base de peso por volumen:

- (a) aproximadamente 5% a aproximadamente 40% de ectoparasitocida;
- (b) aproximadamente 5% a aproximadamente 25% de un agente de puente;
- (c) aproximadamente 0% a aproximadamente 15% de un tensoactivo; y
- (d) aproximadamente 5% a aproximadamente 80% de un disolvente portador o una mezcla de disolventes;

en donde el ectoparasitocida está en una dosis que es de aproximadamente 1.5 a 5 veces la cantidad de una dosis convencional para dicho ectoparasitocida.

5 26. El método de la reivindicación 25, en donde el ectoparasitocida es metaflumizona.

27. El método de la reivindicación 26, en donde la composición comprende adicionalmente amitraz.

10 28. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27, en donde el disolvente portador comprende γ -hexalactona.

15 29. El método de la reivindicación 28, en donde el disolvente portador comprende adicionalmente N,N-diethyl-m-toluamida.

20 30. El método de la reivindicación 28 o 29, en donde el disolvente portador comprende adicionalmente 1-metoxi-2-propil acetato.

25 31. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 28 a 30, en donde el disolvente portador comprende adicionalmente eucaliptol.

32. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 31, en donde el agente de puente es dimetilsulfóxido (DMSO).

33. Una composición que comprende sobre una base de peso a volumen:

- (a) 26% a aproximadamente 40% de metaflumizona;
- (b) aproximadamente 4% a aproximadamente 25% de un agente de puente;
- (c) aproximadamente 0% a aproximadamente 15% de un tensoactivo; y
- (d) aproximadamente 5% a aproximadamente 70% de un disolvente portador o una mezcla de disolventes.

34. La composición de la reivindicación 33, en donde la metaflumizona está presente en aproximadamente 30% sobre una base de peso a volumen.

35. La composición de la reivindicación 33 o 34, en donde dicho agente de puente se selecciona del grupo que consiste de un alquil metilsulfóxido, dimetilsulfóxido (DMSO), decilmetil sulfóxido, tetradecilmetil sulfóxido, una pirrolidona, 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona, N-(2-hidroxietil)pirrolidona, un laurocapram, un disolvente, acetona, dimetil acetamida, dimetilformamida, y tetrahidrofurfuril alcohol.

36. La composición de la reivindicación 33 o 34, en donde el agente de puente se selecciona del grupo que consiste de un L-aminoácido, dimetilsulfóxido (DMSO) y un ácido graso

37. La composición de la reivindicación 33 a 36, en donde el tensoactivo se selecciona del grupo que consiste de un

tensoactivo alcoxilato alcohol, un etoxilato nonilfenol, un tensoactivo aniónico o catiónico, y un tensoactivo no iónico.

38. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 33 a 37, en donde el disolvente portador se selecciona del grupo que consiste un diluyente, un adyuvante, un excipiente, un conservante, y un vehículo con el que se administra un compuesto o composición.

39. La composición de la reivindicación 38, en donde dicho disolvente portador se selecciona del grupo que consiste de de aceite de petróleo, aceite animal, aceite vegetal, aceite de maní, aceite de soya, aceite mineral, y aceite de sésamo.

40. La composición de la reivindicación 38, en donde dicho disolvente portador comprende γ -hexalactona.

41. La composición de la reivindicación 40, que comprende adicionalmente un segundo disolvente portador seleccionado del grupo que consiste de N,N-dietil-m-toluamida, eucaliptol, dimetil isosorburo, diisopropil adipato, y 1-metoxi-2-propil acetato.

42. La composición de la reivindicación 33, que comprende, sobre una base de peso a volumen, 27% a 40% de metaflumizona; aproximadamente 10% del agente de puente dimetil sulfóxido; y entre aproximadamente 45% y aproximadamente 60% del disolvente portador γ -hexalactona.

43. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 33 a 42, que comprende adicionalmente un conservante seleccionado del grupo que consiste de metilparabeno, propilparabeno, timerosol, y EDTA.

44. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 33 a 43, que comprende adicionalmente un agente polimérico.

45. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 33 a 44, en donde el ectoparasiticida está presente en una concentración de 100-500 mg/mL.

46. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 33 a 45, en donde el el volumen total de la composición es menor de aproximadamente 13 mL.

47. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 33 a 46, que comprende adicionalmente un agente polimérico seleccionado del grupo que consiste de dióxido de silicona coloidal, etilcelulosa, metilcelulosa, un copolímero de éster metacrílico, un terpolímero de vinil acetato carboxilado, un copolímero de polivinilpropileno (PVP)/Vinil acetato, polivinilmetiléter, poli(vinilmetiléter/anhídrido maléico, un etil o butil éster del copolímero polivinilmetiléter/anhídrido maléico, y un etil o butil éster de un copolímero PVM/MA.

48. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 33 a 47 que comprende adicionalmente amitraz.

49. Un equipo para evitar o tratar una infestación de ectoparásito en un animal de sangre caliente que comprende una formulación tópica de dosis unitaria de un ectoparasiticida que
5 comprende sobre una base de peso por volumen:

- (a) aproximadamente 5% a aproximadamente 40% de un ectoparasiticida;
 - (b) aproximadamente 5% a aproximadamente 25% de un agente de puente;
 - 10 (c) aproximadamente 0% a aproximadamente 15% de un tensoactivo; y
 - (d) aproximadamente 5% a aproximadamente 80% de un disolvente portador o una mezcla de disolventes;
- 15 en donde la dosis unitaria comprende aproximadamente 1.5 a 5 veces la cantidad de ectoparasiticida comparada con la dosis convencional de dicho ectoparasiticida.

50. El equipo de la reivindicación 49, en donde el ectoparasiticida es metaflumizona, fipronil, imidacloprid,
20 piriprol, dinotefurano o una mezcla de los mismos

51. El equipo de la reivindicación 50, en donde dicho ectoparasiticida es metaflumizona, dicho animal es un perro y dicha dosis unitaria comprende entre aproximadamente 30 mg y
25 aproximadamente 120 mg de metaflumizona por kg de peso corporal del perro al que se administra dicha composición.

52. El equipo de la reivindicación 51, en donde la formulación comprende adicionalmente amitraz.

53. El equipo de la reivindicación 50, en donde dicho ectoparasiticida es metaflumizona, dicho animal es un gato y dicha dosis única comprende entre aproximadamente 60 mg y aproximadamente 240 mg de metaflumizona por kg de peso corporal del gato al que se administra dicha composición.

54. El equipo de la reivindicación 50, en donde dicho ectoparasiticida es imidacloprid, dicho animal es un gato o perro y dicha dosis única comprende entre aproximadamente 15 mg y aproximadamente 100 mg de imidacloprid por kg de peso corporal del gato o perro al que se le administra dicha composición.

55. El equipo de la reivindicación 54, en donde dicho perro y dicha formulación comprenden adicionalmente permetrina.

56. El equipo de la reivindicación 50, en donde dicho ectoparasiticida es fipronil, dicho animal es un gato o perro y dicha dosis única comprende entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 100 mg de fipronil por kg de peso corporal del gato o perro al que se administra dicha composición.

57. El equipo de la reivindicación 56, en donde el animal es un perro y la formulación comprende adicionalmente metopreno.

58. El equipo de la reivindicación 49 a 57, en donde dicha dosis unitaria es efectiva en evitar o tratar la infestación ectoparásita en dicho animal de sangre caliente durante un período mayor de aproximadamente 6 semanas.

59. Uso de una composición que comprende un ectoparasitocida en la elaboración de un medicamento para la administración tópica para el tratamiento o la prevención de una infestación de ectoparásito en un animal de sangre caliente durante un período mayor de 6 semanas, en donde dicho ectoparasitocida está presente en un dosis que es de aproximadamente 1.5 a 6 veces la cantidad de una dosis convencional para dicho ectoparasitocida.

60. Una composición tópica que comprende un ectoparasitocida, en una dosis que es de aproximadamente 1.5 a 6 veces la cantidad de una dosis convencional para dicho ectoparasitocida, para el tratamiento o prevención de una infestación de ectoparásito en un animal de sangre caliente durante un período mayor de 6 semanas.

 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 47/34 ; A01N 25/02; A01N 37/18; A01N 37/52; A01N 47/02; A01N 49/00 , A01N 51/00, A01N 53/00, A01P 7/00, A61K 31/175, A61K 31/341, A61K 31/415, A61K 31/4439	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) WYETH	
(30) Prioridad	(31) No. 60/889,261 60/966,832	32) Fecha 09.02.2007 30.08.2007	(33) País US US
		(72) Inventor(es) KRAFT, Larry A.; HOLZMER, Susan Joan Y OTRO	
		(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 09.09.2009		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 14.08.2008
	Fecha de presentación de la solicitud: 08.02.2008		N° publicación: WO/2008/098168
	No. de solicitud PCT/US2008/053416		
(54) Título: ECTOPARASITICIDA DE ACCIÓN PROLONGADA CON ALTA DOSIS PARA UN CONTROL PROLONGADO			

Reivindicación(es):

1. Un método para evitar o tratar una infestación de ectoparásito en un animal de sangre caliente durante un período mayor de 6 semanas, que comprende:

Administrar tópicamente al animal de sangre caliente una composición que comprende un ectoparasitocida en una dosis que es de aproximadamente 1.5 a 6 veces la cantidad de una dosis convencional para dicho ectoparasitocida.

129

~~PP-129~~

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS	
PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒		MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional : A01N 47/34 ; A01N 25/02; A01N 37/18; A01N 37/52; A01N 47/02; A01N 49/00 , A01N 51/00, A01N 53/00, A01P 7/00, A61K 31/175, A61K 31/341, A61K 31/415, A61K 31/4439			
(71) Solicitante(s) WYETH			
(72) Inventor(es) KRAFT, Larry A.; HOLZMER, Susan Joan; POLLET, Robert Alan; COBB, Ramune Marija; ALBRIGHT, Robert Bruce; SABNIS, Shobhan Shashikant.			
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/889,261	09.02.2007	US
	60/966,832	30.08.2007	US
(85) Fecha inicio fase nacional: 09.09.2009		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 14.08.2008	
Fecha de presentación de la solicitud: 08.02.2008		N° publicación: WO/2008/098168	
No. de solicitud PCT/US2008/053416			
(54) Título: ECTOPARASITICIDA DE ACCIÓN PROLONGADA CON ALTA DOSIS PARA UN CONTROL PROLONGADO			

130

~~130~~

 Industria y Comercio		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	
SUPERINTENDENCIA		TARJETA ARCHIVO TEMATICO	
PATENTE DE INVENCION		MODELO DE UTILIDAD	
PCT		DISEÑO INDUSTRIAL	
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional : A01N 47/34 ; A01N 25/02; A01N 37/18; A01N 37/52; A01N 47/02; A01N 49/00 , A01N 51/00, A01N 53/00, A01P 7/00, A61K 31/175, A61K 31/341, A61K 31/415, A61K 31/4439			
(71) Solicitante(s) WYETH			
(72) Inventor(es) KRAFT, Larry A.; HOLZMER, Susan Joan; POLLET, Robert Alan; COBB, Ramune Marija; ALBRIGHT, Robert Bruce; SABNIS, Shobhan Shashikant.			
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/889,261	09.02.2007	US
	60/966,832	30.08.2007	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 09.09.2009		(87) Publicación Internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 14.08.2008	
Fecha de presentación de la solicitud: 08.02.2008		No. Publicación : WO/2008/098168	
No. de solicitud PCT/US2008/053416			
(54) Título: ECTOPARASITICIDA DE ACCIÓN PROLONGADA CON ALTA DOSIS PARA UN CONTROL PROLONGADO			
(57) Resumen: La presente invención suministra una composición ectoparasitocida tópica de alta dosis, de acción prolongada, equipo y método para proteger contra infestaciones de ectoparásitos en un animal de sangre caliente durante un período mayor de aproximadamente 6 semanas.			

NIT : 800176089-2

~~2009/009~~ ~~800176089-2~~

131

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 9 - 48,658
FECHA : JULIO 6 DE 2009

==== CONSIGNACION =====

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			48090	03/07/2009	85,400,000.00

==== 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 ASUNTO No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-081847- -00000-0000

Fecha: 2009-08-05 16:48:44 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 135

NIT : 800176089-2

~~2009/000~~
~~132~~
132

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 9 - 48,684
FECHA : JULIO 6 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			48090	03/07/2009	845,400,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	
	*** CANCELACION REGISTRO MARCARIO POR	650,000.00
	TOTAL :	\$ 650,000.00

SON: SEISCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-081847- -00000-0000

Fecha: 2009-08-05 16:48:44 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 135

~~8-133~~
~~2009/005~~
133

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900178089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 24,246
FECHA : MARZO 27 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Nº. PAGO
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			23790	27/03/2009	65,162,000.00

[Handwritten signature]
Javier E. Escobar
Vicepresidente
Títulos de E.L.

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-01	SOLICITUDES	
	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	452,000.00
	TOTAL :	5 452,000.00

SON: CUATROCIENTOS CINCUENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

[Handwritten signature]

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-081847- -00000-0000

Fecha: 2009-08-05 16:46:44 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 135

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 900176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE: 09 - 48,368
FECHA: 1 JULIO 8 DE 2009134
~~2009/009~~

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			48090	03/07/2009	85,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD	20,000.00
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	20,000.00
		TOTAL :	20,000.00

SOM: VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE NO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-081847-00000-0000

Fecha: 2009-08-05 16:46:44

Dep: 2020 NUECREACIONE

Tra: 11 PATENTE/II

Eve: 378 FASENACIONAL

Act: 411 PRESENTACION

Folios: 135

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 1 900176099-2

135

CERTIFICACION DE EXCEDENTE 109 - 48.343
FECHA 1 JULIO 6 DE 2009

~~2009/009~~

FORM CONSIGNACION FORM

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VT. PAGO
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			48090	03/07/2009	85.000,00

FORM CONCEPTO FORM

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD 1	
	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	
	TOTAL :	3.000,00

SOM: TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-081847-00000-0000

Fecha: 2009-08-05 16:48:44 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 135

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

436
78

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor (a)
CORREA ORDÓÑEZ ALVARO

REFERENCIA	Radicación No.	9 81847
	Solicitud internacional	PCT/US2008/053416
	Fecha inicio fase nacional	09/09/2009
	Trámite	L1
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11071

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 39 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 el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredite la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. 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 2 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.

Continúa en la página siguiente.