



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-162853-00000-0000

Fecha: 2010-12-27 15:29:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 42

**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

Of

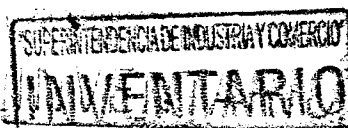
PCT

Delegatura de Propiedad Industrial

Of

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD



**PATENTE DE INVENCION**  
**PCT- FASE NACIONAL**

10-162853

21. EXPEDIENTE No.

22. TITULO

**NIFURTIMOX PARA EL TRATAMIENTO DE  
ENFERMEDADES CAUSADAS POR TRICHOMONADIDA**

CLASIFICACION  
INTERNACIONAL

SOLICITANTE

**BAYER ANIMAL HEALTH GMBH**

DOMICILIO

**51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA**

APODERADO

**JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

Bogotá, D.C.,

02-02-2011



## INVENTORES

- 1) **HARDER, Achim**  
Europaring 54,  
51109 Köln ALEMANIA  
Nacionalidad: Alemana
- 2) **GREIF, Gisela**  
Marienhöhe 15,  
53424 Remagen, ALEMANIA  
Nacionalidad: Alemana
- 3) **FROYMAN, Robrecht**  
Heerweg 112, 40789  
Monheim, ALEMANIA  
Nacionalidad: Belga

10

ANEXOS

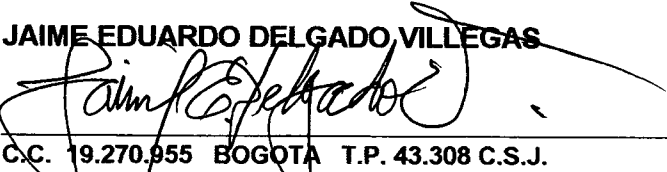
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12X12 cm.
- ☐ De ser el caso, información de otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas total o parcialmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional, Nuevas Reivindicaciones
- ☒ Otros: Informe de Búsqueda de Antecedentes Internacional junto con la traducción  
Publicación Internacional No. WO 2009/000398 A1

FIGURA CARACTERISTICA

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

FIRMA:

  
C.C. 19.270.955 BOGOTÁ T.P. 43.308 C.S.J.

Marcas – Patentes  
Modelos – Diseños  
Nombres Comerciales – Enseñas  
Propiedad Intelectual  
Registros en el Exterior  
Registros Sanitarios INVIMA – ICA  
Acciones Judiciales – Administrativas  
Derecho Comercial – Industrial  
Asesoría – Contratos – Otros  
Corresponsalia a Nivel Mundial



Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Bogotá D.C. - Colombia  
Avda. 22 Park Way No. 37 - 31 Of. 202  
Tels. (571) 2444096 - 3690624  
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207  
E-mail: [mde@mdelaw.com](mailto:mde@mdelaw.com)

Miembros ACPI – ASIPI - AIPPI

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

The Undersigned José Antonio Hernández Rodríguez, citizen, adult and living in Spain, in my position of legal Representative of the company with headquarters in which was initially incorporated at Japan, grant ample an sufficient power of attorney to: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS and/or CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS, attorneys, adults, residing in Bogotá (Colombia), so that on our behalf and representation, carry out in Colombia and in any other Countries all types of errands an especial procedures for the registration and renewal of all kinds of Product and Service trademarks, deposits of name and commercial logotipe, industrial models and drawings, invention patents, utility models, Integrated circuits, name of domain, Copyrights, plant varieties, agricultural, veterinary and sanitary registries, capacity certificates, renewal, modification, transfer, assignment and expansions and to be responsible as general attorneys, for the supervision of all matters related to industrial and Intellectual property, being empowered to present and withdraw objections, to present appeals, to request testimonies, to receive documents, to pay legal fees, to approve exploitations, to agree on transactions on trademark agreements with third parties of legal entities, to abandon action, to substitute and to carry out all the necessary actions before any administrative authority of the aforementioned purposes' in the event that such procedures shall be transferred unto a judicial field, the legal representatives are authorized to act as plaintiff or defendant before the competent authorities, having an ample power to settle, to submit to arbitration, to waive, to present appeals and all other necessary special faculties.

For that purpose, I kindly request to gran ample powers to our attorneys, who shall be able to exercise the functions independently or collectively.

The present power of attorney revokes and cancels any other previous powers of attorney given by the Company in the territory of the Colombian Republic.

Sincerely,

ID Card No. issued in

Please, submit to a public deed by public notary

Notarial Certificate:

The undersigned Notary Public certifies that the preceding signature reading Jose Antonio Hernández Rodríguez is authentic: that signer is (Authorized signatory) of Bayer Animal Health GmbH and that he is empowered to grant this power, and that said Company exists and is duly organized in accordance with the laws of Leverkusen, Alemania.

All the foregoing facts are know to the Notary due to his having examined the respective documents to wich he, the Notary, attests.

Granted and signed, at 2.0 on

Notary Public.

This Power of Attorney should be authenticated with the filed Notarial certificate and legalized by Apostille or by the Colombian Consulate.

Atentamente se dirige a Usted José Antonio Hernández Rodríguez, ciudadano español, mayor de edad y vecino de Madrid, ES, para manifestarle que en mi condición de Representante legal de la firma **Bayer Animal Health GmbH** domiciliada en 51368 Leverkusen, Alemania, y constituida inicialmente en Alemania, confiero poder general, amplio y suficiente a los Dres. JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS, y/o CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS, Abogados, mayores y vecinos de Bogotá, D.C. (Colombia), para que en nuestro nombre y representación adelanten en Colombia y en otros países toda clase de diligencias y procedimientos especiales para el Registro y Renovación en su Despacho, de toda clase de Marcas de Producto y Servicio, Depósitos de Nombre y Enseña Comercial, Diseños Industriales y Patentes de Invención, Patentes modelo de Utilidad, Esquemas de Circuitos integrados, Nombres de dominio, Derechos de Autor, Variedades vegetales, registros agrícolas, veterinarios y sanitarios, certificados de capacidad, renovación, modificación, traspaso y ampliación de los mismos y atiendan como Apoderados generales todo asunto referente a la Propiedad Industrial e intelectual, quedando facultados para presentar y retirar Oposiciones, interponer recursos, solicitar testimonios, recibir documentos, cancelar costos legales, probar explotaciones, aceptar transacciones, llegar a acuerdos marcarios con terceras personas o entidades jurídicas, desistir, sustituir y hacer cuanto fuere necesario ante cualquier autoridad administrativa para los fines arriba indicados; y en caso de que el procedimiento debiera pasar a conocimiento judicial, quedan facultados para actuar como demandantes o demandados ante los Jueces que sean competentes, con poder amplio, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, interponer recursos y con todas las demás facultades especiales que fueren necesarias.

Con éste objeto, luego le confieran personería suficiente a nuestros Apoderados quienes podrán obrar en forma conjunta o independiente e incluso sustituir el presente poder.

Atentamente,

3371530Y  
DNI

Madrid  
expedido en

Certificación Notarial:

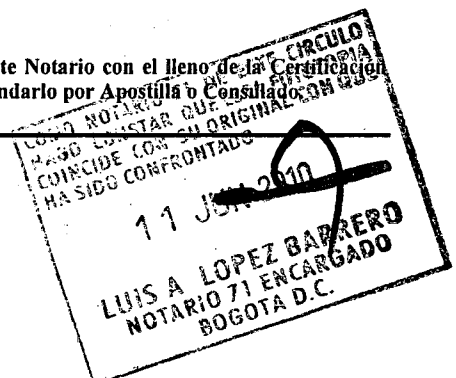
El infrascrito Notario Público certifica que la firma que antecede y dice Jose Antonio Hernández Rodríguez es auténtica: que el firmante es (Firmante Autorizado) de Bayer Animal Health GmbH, que tiene facultad para otorgar este poder y que dicha compañía existe y está debidamente organizada de conformidad con las Leyes de Leverkusen, Alemania.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en Madrid el 18 de Julio de 2.008

Notario Público.

Autenticarlo ante Notario con el lleno de la Certificación Notarial y refrendarlo por Apostilla o Consulado.



LEGITIMACIÓN: Yo, SANTIAGO RUBIO LINIERS, Notario del Ilustre colegio de Madrid con residencia en esta Capital: -----

Conozco y considero legítima la firma que antecede de José Antonio Hernández Rodríguez. Y que he levantado acta del presente documento , con el número 1.870 de mi protocolo, a los efectos del artículo 207 del reglamento Notarial. En Madrid a dos de octubre de dos mil ocho. DOY FE.=.

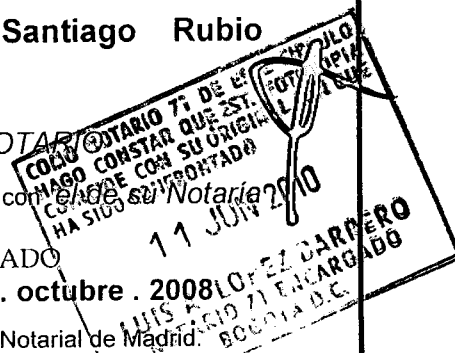


*[Handwritten signature of Santiago Rubio Liniers]*

Apostille (o legalización única)  
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)  
(Real Decreto 2433/1978, de 2 de octubre)

1. País: *España*  
El presente documento público
2. Ha sido firmado por **D. Santiago Rubio Liniers**
3. Actuando en calidad de **NOTARIO**
4. Se halla sellado / timbrado con el sello de su Notaría
5. En Madrid
6. El **20 . octubre . 2008**
7. Por el Decano del Colegio Notarial de Madrid:
8. Con el número **74941**
9. Sello / timbre:
10. Firma

**Don Ignacio Gerra Lanzón**  
Miembro de la Junta Directiva en funciones de Decano



From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

|                                                                      |                                                                                                                |                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>24 July 2009 (24.07.2009)        | To:<br><br>BAYER ANIMAL HEALTH GMBH<br>Law and Patents, Patents and Licensing<br>51368 Leverkusen<br>ALLEMAGNE |                                                                         |
| Applicant's or agent's file reference<br>BHC081005-WO                |                                                                                                                | IMPORTANT NOTIFICATION                                                  |
| International application No.<br>PCT/EP2009/004474                   |                                                                                                                | International filing date (day/month/year)<br>20 June 2009 (20.06.2009) |
| International publication date (day/month/year)<br>Not yet published |                                                                                                                | Priority date (day/month/year)<br>02 July 2008 (02.07.2008)             |
| Applicant<br>BAYER ANIMAL HEALTH GMBH et al                          |                                                                                                                |                                                                         |

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

| Priority date             | Priority application No. | Country or regional Office<br>or PCT receiving Office | Date of receipt<br>of priority document |
|---------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 02 July 2008 (02.07.2008) | 10 2008 031 283.5        | DE                                                    | 23 July 2009 (23.07.2009)               |

|                                                                                               |                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland | Authorized officer<br>Agnes Wittmann-Regis<br>e-mail PT06.PCT@WIPO.INT<br>Telephone No. +41 22 338 74 06 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Form PCT/IB/304 (October 2005)

I/D4WDB6YQ0

**NIFURTIMOX PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CAUSADAS  
POR TRICHOMONADIDA**

La presente invención se refiere al uso de nifurtimox para el tratamiento  
5 de enfermedades causadas por Trichomonadida y Diplomonadida, tales como,  
por ejemplo, la histomoniasis, particularmente en pavos.

En principio se conoce la eficacia de compuestos nitroheterocíclicos  
contra enfermedades protozoarias (1).

A los protozoos pertenecen los organismos mononucleares cuya  
10 estructura básica es una célula eucariota. Sin embargo, en la sistemática  
exacta existen grandes diferencias en el modo de vida, morfología y el  
metabolismo bioquímico de los filos, clases, géneros y especies individuales.  
Por tanto, las sustancias químicas actúan dependiendo de su diana y principio  
de acción habitualmente no de forma uniforme contra todos los protozoos, sino  
15 solamente contra grupos especiales de protozoos (2, 3, 4).

Hasta ahora, la eficacia del nifurtimox solamente se ha descrito contra  
especies de protozoos del género Trypanosoma, por ejemplo, *Trypanosoma*  
*brucei* y *Trypanosoma cruzi* (5, documento DE-AS-1 170 957). Los  
tripanosomas poseen un flagelo, que se origina en el cuerpo basal  
20 ("cinetosoma", por tanto, orden de los Kinetoplastida) y que configura junto con  
el cuerpo base una membrana ondulante. Los tripanosomas se reproducen  
sobre todo en el plasma sanguíneo y se transmiten mediante artrópodos  
chupadores de sangre. Estos patógenos causan la enfermedad de Chagas  
("tripanosomiasis") del ser humano. Actualmente, el nifurtimox es  
25 prácticamente el único compuesto que actúa contra estos patógenos. Esta

eficacia se basa probablemente en la inhibición de la tripanotona reductasa, una enzima especial de los tripanosomas. Esta enzima falta en otros patógenos protozoarios, particularmente tricomonas e histomonas.

Dentro del orden de los Trichomonadida y Diplomonadida hasta ahora  
5 no se ha descrito la eficacia del nifurtimox. Los Trichomonadida son protozoos que viven de forma parasitaria sin excepción, para los que son típicos, por norma general, de 4 a 6 flagelos. Una gran particularidad morfológica es una barra contráctil (= costa) en el interior de los organismos, que participa en el movimiento. A diferencia de los cinetoplástidos, los Trichomonadida no poseen  
10 mitocondrias, que son orgánulos importantes del metabolismo energético. En lugar de esto, el metabolismo energético se realiza en los denominados hidrogenosomas. En estos orgánulos, la descarboxilación oxidativa del piruvato está acoplada a la síntesis de ATP y a un transporte de electrones controlado mediante ferredoxina (6). La reproducción de estos parásitos unicelulares se  
15 realiza mediante bipartición. No aparecen estadios sexuales o quistes. Al orden de los Trichomonadida pertenecen muchos géneros (particularmente los géneros Trichomonas e Histomonas) y, por lo demás, muchas especies, sin embargo, la mayoría de las mismas son más bien inocuas y apatógenas. A pesar de esto existen representantes que desencadenan graves enfermedades  
20 y que causan daños económicos importantes en la ganadería. A éstos pertenecen el género Trichomonas (particularmente *T. gallinae* y *T. gallinarum*), el género Tritrichomonas (particularmente *T. foetus* y *T. suis*) y el género Histomonas (particularmente *H. meleagridis*).

En el caso de la tricomoniasis de la paloma y de la gallina doméstica se  
25 trata de una enfermedad infecciosa causada por *Trichomonas gallinae* y *T.*

*gallinarum*. *T. gallinae* parasita principalmente la faringe, el esófago y el buche. Sin embargo, en el transcurso de la enfermedad también se ven afectados otros órganos, sobre todo el hígado, el corazón y el pulmón. La infección de palomas jóvenes se realiza ya durante la primera alimentación con leche de buche de animales de mayor edad infectados de manera latente. Otras fuentes de infección son el agua de bebida o pienso contaminado. La enfermedad se considera la enfermedad de animales jóvenes más frecuente en palomas y causa grandes daños particularmente en poblaciones de cría. Además de la alta mortalidad aparecen alteraciones de la digestión, pérdida de apetito, una ingesta obstaculizada de agua de bebida y alimentos así como una capacidad de vuelo limitada. *Trichomonas gallinarum* parasita el ciego de gallina y pavo. La enfermedad causa retrasos del crecimiento, diarreas graves así como una inflamación necrótica del hígado.

En el caso de la histomoniasis se trata de una enfermedad infecciosa causada por *Histomonas meleagridis*. Las Histomonas son parásitos intestinales. La histomoniasis tiene una particular importancia en pavos, en este caso se habla también de la denominada enfermedad de la cabeza negra. En pavos, la enfermedad se causa particularmente por el patógeno *Histomonas meleagridis*. Además del pavo, debido al patógeno también pueden enfermar gallinas, gallinas de Guinea, pavos reales, faisanes, perdices y codornices y se consideran huéspedes de tipo reservorio.

Debido a la infección por *Histomonas meleagridis* se produce una grave inflamación de ciego e hígado, ya que el patógeno daña el tejido intestinal y alcanza a través de la sangre el hígado, donde causa una formación de necrosis. Como un síntoma concomitante de la enfermedad aparece con

frecuencia una insuficiencia circulatoria, que se puede reconocer en las cabezas negras-azules de animales enfermos, a las que la enfermedad debe su nombre.

En poblaciones de animales infectados, por ejemplo, en granjas de cría de aves, la enfermedad se propaga muy rápidamente a toda la población y lleva debido a tasas de mortalidad muy altas (en circunstancias de hasta el 100 %) a grandes pérdidas económicas.

*Histomonas meleagridis* pertenece debido a sus flagelos estructurales al subfilo de los flagelados (Mastigophora) y al orden de los Trichomonadida. Los estadios flagelados se reproducen en el ciego mediante bipartición. Los estadios de tipo ameba penetran a través del torrente sanguíneo partiendo desde el ciego infectado en el hígado y destruyen el mismo mediante necrosis de gran superficie (7).

La transmisión de las histomonas de un modo directo, por ejemplo, la ingesta oral de heces frescas que contienen histomonas, es infrecuente, ya que los patógenos en el exterior de un huésped solamente son capaces de sobrevivir un breve tiempo y en la mayoría de los casos se destruyen durante el paso a través del tubo digestivo. Los ensayos de investigadores americanos dieron como resultado que en el ensayo animal una infección en pavos a través de la cloaca se realiza esencialmente de forma más sencilla que por vía oral. Ya que la cloaca después de la defecación genera una ligera succión, es probable una infección por esta vía en condiciones prácticas, por ejemplo, a través de cama contaminada. La transmisión de patógenos mediante huéspedes intermedios está demostrada científicamente de forma clara. Como transmisor (particularmente como vector de transporte de *Histomonas*

*meleagridis*) se conoce sobre todo el gusano del ciego *Heterakis gallinarum* (huevos o larvas). En huevos embrionados de *Heterakis*, las histomonas pueden permanecer infecciosas hasta durante 4 años. Otros huéspedes intermedios pueden ser lombrices y artrópodos, que están contaminados con 5 huevos de *Heterakis*. También las gallinas y otras especies de aves representan un peligro potencial. Son menos sensibles que los pavos y portan con frecuencia el patógeno sin ser clínicamente aparentes; de este modo contribuyen a la propagación del patógeno.

Los pavos pueden infectarse a cualquier edad, sin embargo, la 10 enfermedad aparece con más frecuencia entre la 3ª y 12ª semana de vida. El periodo de tiempo entre la infección y la aparición de la enfermedad asciende la mayoría de las veces a 7-12 días. La mortalidad puede ascender hasta al 100 % y alcanza su punto máximo el día 17 después de la infección. A partir del 8º día se pueden encontrar inflamaciones en el ciego, a partir del 10º día, en el 15 hígado.

Los animales infectados están decaídos y agotados, dejan caer alas y cabezas y rechazan la ingesta de pienso. Es típica la deposición de heces amarillo azufre, diarrea y posteriormente también presencia de sangre. Las alteraciones de la circulación que se producen con la enfermedad causan una 20 marcada coloración negra-azul de la cabeza, que le dio su nombre a la enfermedad.

El desarrollo de la enfermedad se determina en primera línea por la edad y la flora intestinal de los pavos. Las infecciones adicionales por bacterias con *E. coli*, *Clostridium perfringens* o coccidios pueden dificultar el desarrollo. (8)

25 El diagnóstico de la histomoniasis puede realizarse mediante preparados

nativos de ciego e hígado con ayuda de una solución salina. Los estadios móviles de tipo ameba son visibles en el microscopio de contraste de fases. Histológicamente es habitual la tinción PAS.

Hasta 1950, los compuestos de arsénico (por ejemplo, nitarsona, carbarsona, roxarsona) eran los únicos compuestos eficaces contra la histomoniasis. Sin embargo, se conoce que los compuestos de arsénico generalmente no son lo suficientemente fuertes para tratar infecciones ya establecidas. Una desventaja adicional es su índice de seguridad extremadamente bajo: incluso una dosificación doble de roxarsona conduce a funciones motoras alteradas en el pavo doméstico.

Desde 1960 se utilizaron otros nitroimidazoles o nitrofuranos, por ejemplo, en el pienso o en el agua de bebida, sin embargo, a mitad de los años 90 se prohibieron de forma creciente por la UE y los EE.UU. para la aplicación en el animal de producción y como aditivo de piensos: el dimetridazol se retiró del mercado en 1997 en EE.UU. y se prohibió en 2001 para la utilización como aditivo de piensos en la UE. Desde el 31.03.2003 ahora ya tampoco se puede utilizar nifursol, el único producto todavía permitido en la UE, debido a consideraciones de seguridad. Por tanto, actualmente y en el futuro no están disponibles fármacos para la terapia ni preparados para combatir profilácticamente la histomoniasis.

Las únicas estrategias disponibles actualmente para evitar una enfermedad están compuestas de medidas para la higiene, optimización de la densidad de población y del suministro de nutrientes así como la evitación de una propagación de patógenos. Estas medidas son insuficientes y en solitario no pueden evitar una infección y enfermedad.

Las vacunas contra la histomoniasis no están disponibles. Por ejemplo, biológicamente no es posible una vacunación contra *Histomonas meleagridis*, ya que después de una infección no se puede adquirir tampoco una inmunidad natural. Los animales infectados una vez pueden enfermar de nuevo. Los intentos de inmunizar mediante vacunas vivas atenuadas no tuvieron éxito.

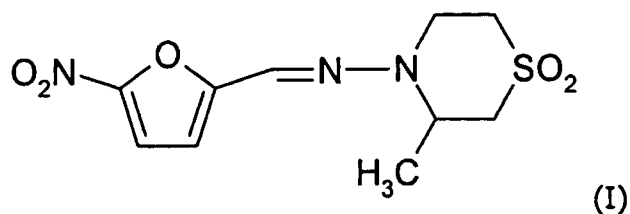
Por tanto, existe una necesidad de principios activos para el tratamiento de enfermedades causadas por Trichomonadida, tales como, por ejemplo, la histomoniasis, que presenten una buena acción y buenas propiedades toxicológicas.

10 Sorprendentemente, los inventores han hallado ahora la eficacia del nifurtimox contra Trichomonadida, presentando el nifurtimox también buenas propiedades toxicológicas. Esta eficacia no se había descrito hasta ahora y tampoco se esperaban las buenas propiedades toxicológicas.

La invención se refiere a:

15 El uso de nifurtimox para la fabricación de fármacos para el tratamiento de enfermedades causadas por Trichomonadida.

El nifurtimox es el compuesto de la Fórmula (I):



Eventualmente también se considera la utilización en forma de sales farmacéuticamente compatibles habituales. Además se considera eventualmente también la utilización de hidratos u otros solvatos de los principios activos o eventualmente de sus sales.

La aplicación se puede realizar de forma tanto profiláctica como terapéutica. A los Trichomonadida pertenecen los géneros Histomonas, Trichomonas, Tritrichomonas. Del género Trichomonas se mencionan particularmente *T. gallinae* y *T. gallinarum*. Del género Tritrichomonas se  
5 mencionan particularmente *T. foetus*, *T. suis* y *T. equi*. Del género Histomonas se menciona particularmente *H. meleagridis*.

A los Diplomonadida pertenece el género Hexamita. Del género Hexamita se mencionan particularmente *H. columbae*, *H. meleagridis* y *H. salmonis*.

10 Se prefiere la lucha contra la histomoniasis. Está causada por Histomonas spp.. Es particularmente preferida la lucha de acuerdo con la invención contra la histomoniasis causada por *Histomonas meleagridis*. La eficacia del nifurtimox en la lucha contra la histomoniasis no está orientada solamente contra los estadios de patógenos del intestino, sino también contra  
15 los estadios en el hígado de los patógenos.

De acuerdo con la invención se tratan animales. Por ejemplo, se mencionan mamíferos, tales como, por ejemplo, vaca, caballo, cerdo, perro, gato. Preferentemente se tratan aves, tales como, por ejemplo, gallinas, gallinas de Guinea, perdices, codornices, patos, gansos, pavos reales,  
20 faisanes, palomas y particularmente pavos (en el presente documento de forma sinónima con pavos domésticos).

De forma ilustrativa se resaltan las siguientes enfermedades:

Tricomoniasis de la paloma, del pavo o de la gallina doméstica, causada por *T. gallinarum* y/o *T. gallinae*.

25 Histomoniasis en gallinas, gallinas de Guinea, pavos reales, faisanes,

perdices, codornices y particularmente en el pavo. La histomoniasis en pavos (enfermedad de la cabeza negra) se causa particularmente por *H. meleagridis*.

La aplicación de los principios activos se realiza directamente o en forma de preparaciones adecuadas por vía entérica, parenteral, dérmica.

- 5           La aplicación entérica de los principios activos tiene lugar, por ejemplo, por vía oral en forma de polvos, supositorios, comprimidos, cápsulas, pastas, bebidas, granulados, pociones, bolos, pienso medicado o agua de bebida. La aplicación dérmica tiene lugar, por ejemplo, en forma de la inmersión (sumergido), pulverización (nebulización), baño, lavado, vertido (unción dorsal
- 10 continua y unción dorsal puntual (pour-on y spot-on)) y del empolvado. La aplicación parenteral tiene lugar, por ejemplo, en forma de inyección (intramuscular, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal) o mediante implantes.

Son preparaciones adecuadas:

- Soluciones, tales como soluciones para inyección, soluciones orales,
- 15 concentrados para la administración oral después de la dilución, soluciones para el uso sobre la piel o en cavidades corporales, formulaciones de vertido, geles;

emulsiones y suspensiones para la aplicación oral o dérmica así como para la inyección; preparaciones semisólidas;

- 20 formulaciones, en las que el principio activo está procesado en una base de pomada o en una base de emulsión de aceite en agua o de agua en aceite;

preparaciones sólidas, tales como polvos, premezclas o concentrados, gránulos, miniesferas, comprimidos, bolos, cápsulas; aerosoles e inhalaciones, cuerpos de moldeo que contienen principio activo.

- 25 Las soluciones para inyección se administran, por ejemplo, por vía

intravenosa, intramuscular y subcutánea.

Las soluciones orales se aplican directamente. Los concentrados se aplican por vía oral después de dilución previa hasta la concentración de aplicación.

- 5 Las soluciones para el uso sobre la piel se aplican gota a gota, extienden, untan, rocían, pulverizan o se aplican mediante inmersión (sumergido), baño o lavado.

Los geles se aplican o extienden sobre la piel o se introducen en cavidades corporales.

- 10 Las formulaciones de vertido se vierten o pulverizan sobre zonas limitadas de la piel, penetrando el principio activo a través de la piel y actuando sistémicamente o distribuyéndose sobre la superficie corporal. Las emulsiones son del tipo agua en aceite o del tipo aceite en agua y pueden aplicarse por vía oral, dérmica o como inyecciones.

- 15 Las suspensiones pueden aplicarse por vía oral, dérmica o como inyección.

Las preparaciones semisólidas se pueden administrar por vía oral o dérmica. Se diferencian de las suspensiones y emulsiones que se han descrito anteriormente solamente por su mayor viscosidad.

- 20 Para la fabricación de preparaciones sólidas, los principios activos se mezclan con vehículos adecuados eventualmente con adición de coadyuvantes y se llevan hasta la forma deseada.

- De acuerdo con la invención es particularmente preferida la aplicación en aves. Ésta se realiza preferentemente por vía oral, particularmente mediante  
25 pienso medicado o mediante el agua de bebida.

Todas las formas farmacéuticas que se han mencionado anteriormente, los aditivos y adyuvantes a usar así como la fabricación de estos fármacos básicamente se conocen por el experto.

Los principios activos pueden estar presentes en combinación con  
5 sinergistas o con otros principios activos. Como otros principios activos se mencionan:

coccidiostáticos, tales como robenidina o amprolio, en parte en combinación con antagonistas de ácido fólico (por ejemplo, etopabato, pirimetamina, epiroprim);

10 antibióticos de poliéter, tales como monensina, salinomycin, lasalocid, narasina, semduramicina o maduramicina;

triazinonas, tales como toltrazurilo, ponazurilo o diclazurilo;

sulfonamidas (sulfaquinoxalina, sulfadimidina, sulfadiazina);

Para un efecto de tratamiento a largo plazo es recomendable desinfectar  
15 la explotación ganadera antes de la introducción de los animales o después de la finalización del periodo de cebo.

Los helmintos, particularmente *Heterakis spp. (Larvas)* (9) funcionan como vectores de transporte en la transmisión de las histomonas. Durante el tratamiento de la histomoniasis, por tanto, puede ser razonable un tratamiento  
20 de combinación con antihelmínticos. De este modo se conoce que los antihelmínticos, tales como, por ejemplo, los bencimidazoles albendazol o fenbendazol, son eficaces *in vivo* profilácticamente cuando se trata a partir de la infección. Es habitual un tratamiento antihelmíntico durante 14 días a partir del momento de la infección. Mediante un tratamiento combinado con  
25 nifurtimox y antihelmínticos, por tanto, se puede conseguir un tratamiento

mejorado de enfermedades causadas por tricomonas.

Como antihelmínticos se mencionan bencimidazoles, tales como albendazol, fenbendazol o probencimidazol, tales como febantel. Estas sustancias son eficaces, por ejemplo, contra *Heterakis spp.*, particularmente  
5 contra *Heterakis gallinarum*, que funciona de forma conocida como vector de transporte de *Histomonas meleagridis* (10).

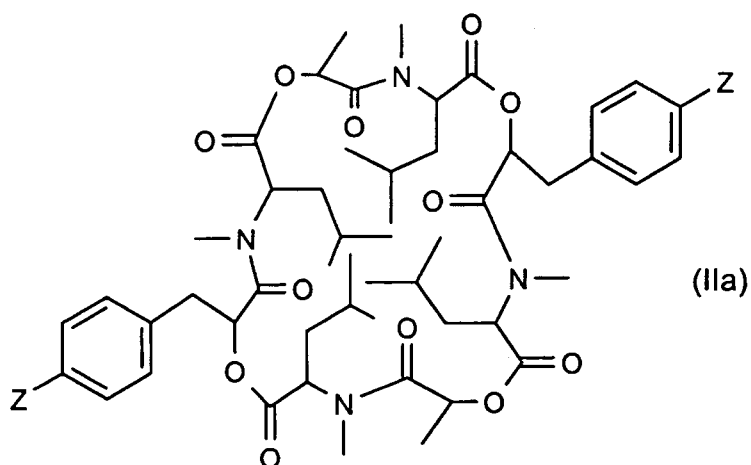
Por lo demás, se mencionan imidazoltiazoles (levamisol, tetramisol), tetrahidropirimidinas (pirantel, morantel, oxantel), derivados de amidina, por ejemplo, amidantel, tribendimidina así como el derivado de amidantel  
10 desacilado Bay d 9216 y derivados de aminoacetonitrilo (véase, por ejemplo, Kaminsky y col. *Nature* **452**, 176-180 (13 de marzo de 2008), tales como, por ejemplo, AAD 1470.

Entre los antihelmínticos se mencionan preferentemente los antihelmínticos de depsipéptido. Los antihelmínticos de depsipéptido, tales  
15 como el PF1022A y el emodépsido, tienen una amplia eficacia antihelmíntica contra nematodos en diferentes especies animales, tales como gallináceas, roedores, reptiles, perros, gatos, ovejas, vacas, cabras, caballos (11, 12, 13, 14). A este respecto se pudo demostrar que PF1022A y emodépsido son eficaces contra nematodos de la superfamilia de los Heterakoidea. A estos  
20 pertenecen, por ejemplo, de la familia de los Heterakidae además de *Heterakis gallinarum* en la gallina el nematodo de ratón *Heterakis spumosa*. Contra el último, PF1022A es eficaz, por ejemplo, a una dosis oral de 50 mg/kg así como emodépsido, por ejemplo, en el intervalo de dosis de 1-10 mg/kg (13, 15). Además, de forma demostrada, por ejemplo, PF1022A es eficaz contra un  
25 representante adicional de la superfamilia Heterakoidea, *Ascaridia galli* en la

gallina, que pertenece a la familia de las Ascaridiidae. En este caso actúa el compuesto a una dosificación de 2 mg/kg (16). Estas sustancias de la clase de compuestos de los depsipéptidos cíclicos, por tanto, son adecuadas para combatir profilácticamente particularmente la histomoniasis.

- 5 Los antihelmínticos de depsipéptido utilizados preferentemente son ciclodepsipéptidos de 24 miembros. Como tales se mencionan:

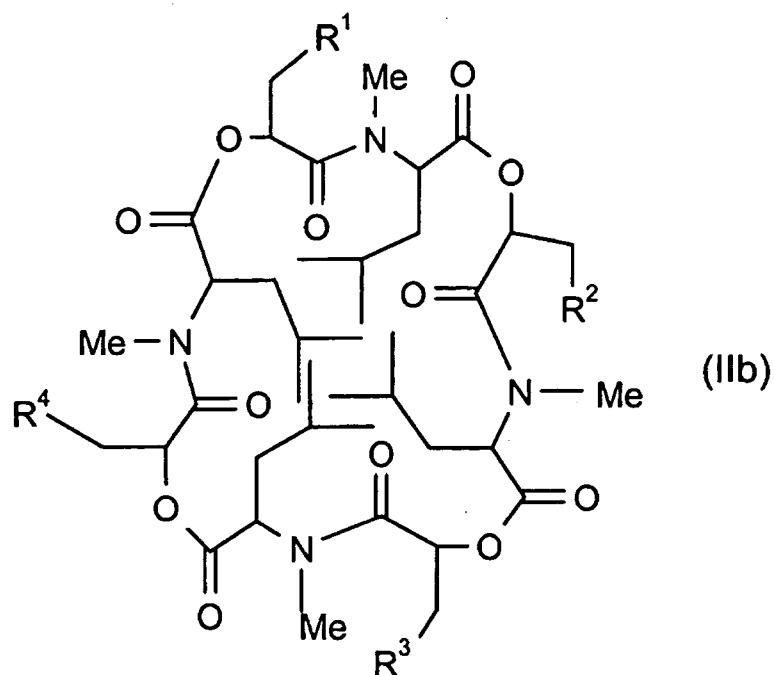
Compuestos de la fórmula (IIa)



- 10 en la que

Z representa hidrógeno, *N*-morfolinilo, NH<sub>2</sub>, mono- o dimetilamino.

Además se mencionan compuestos de la siguiente fórmula (IIb):

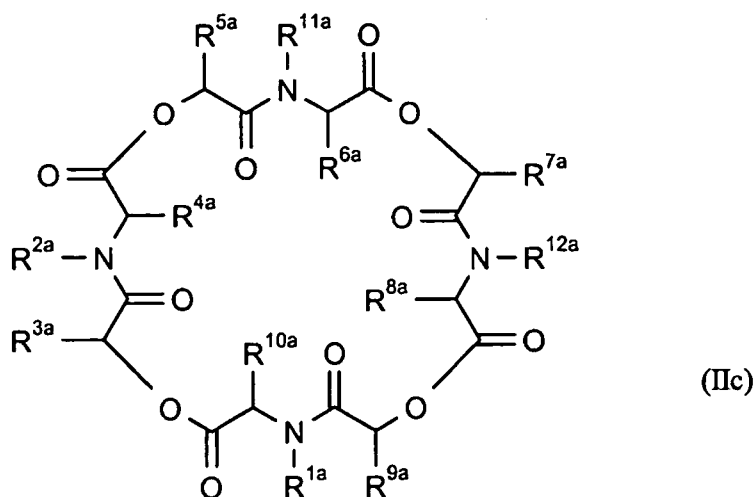


en la que

5  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo o arilo  $C_1$ - $C_{10}$ , particularmente fenilo, que eventualmente están sustituidos con hidroxilo, alcoxi  $C_1$ - $C_{10}$  o halógeno.

Los compuestos de la fórmula general (IIb) son conocidos y se pueden obtener de acuerdo con los procedimientos descritos en los documentos EP-A-382 173, DE-A 4 137 432, DE-A 4 317 457, DE-A 4 317 458, EP-A-634 408, 10 EP-A-718 293, EP-A-872 481, EP-A-685 469, EP-A-626 375, EP-A-664 297, EP-A-669 343, EP-A-787 141, EP-A-865 498, EP-A-903 347.

A los depsipéptidos cíclicos con 24 átomos de anillo pertenecen también compuestos de la fórmula general (IIc)



en la que

$R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{11a}$  y  $R^{12a}$  representan independientemente entre sí alquilo  $C_{1-8}$ , halogenoalquilo  $C_{1-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , aralquilo, arilo,

5  $R^{3a}$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{7a}$  y  $R^{9a}$  representan independientemente entre sí hidrógeno o alquilo  $C_{1-8}$  lineal o ramificado, que eventualmente puede estar sustituido con

hidroxi, alcoxi  $C_{1-4}$ , carboxi,  $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ (-\text{COH}) \end{smallmatrix}$ , carboxamida,  $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ (-\text{O}-\text{C}-\text{NH}_2) \end{smallmatrix}$ , imidazolilo, indolilo, guanidino, -SH o alquiltio  $C_{1-4}$  y además arilo o aralquilo, que pueden estar sustituidos con halógeno, hidroxi, alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ ,

10  $R^{4a}$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^{8a}$  y  $R^{10a}$  representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo  $C_{1-5}$  lineal, alquenilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , que eventualmente pueden estar sustituidos con hidroxi, alcoxi  $C_{1-4}$ , carboxi, carboxamida, imidazolilo, indolilo, guanidino, SH o alquiltio  $C_{1-4}$ , así como arilo o aralquilo, que pueden estar sustituidos con halógeno, hidroxi, alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$

así como sus isómeros ópticos y racematos.

Los compuestos preferidos de la fórmula (IIc) son aquellos en los que

$R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{11a}$  y  $R^{12a}$  representan independientemente entre sí metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-, *s*-, *t*-butilo o fenilo, que eventualmente está sustituido con halógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , OH, alcoxi  $C_{1-4}$ , así como bencilo o feniletilo, que eventualmente pueden estar sustituidos con los restos indicados en fenilo;

5  $R^{3a}$  a  $R^{10a}$  tienen el significado que se ha indicado anteriormente.

Los compuestos particularmente preferidos de la fórmula (IIc) son aquellos en los que  $R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{11a}$  y  $R^{12a}$  representan independientemente entre sí metilo, etilo, propilo, isopropilo o *n*-, *s*-, *t*-butilo,

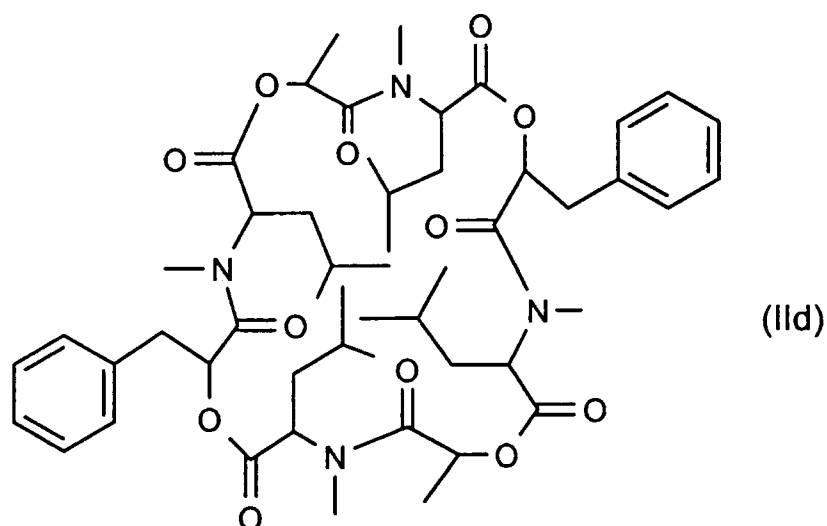
10  $R^{3a}$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{9a}$  representan hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$  lineal o ramificado, particularmente metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, *n*-, *s*-, *t*-butilo que eventualmente pueden estar sustituidos con alcoxi  $C_{1-4}$ , particularmente metoxi, etoxi, imidazolilo, indolilo o alquiltio  $C_{1-4}$ , particularmente metiltio, etiltio, además fenilo, bencilo o fenetilo, que eventualmente pueden estar sustituidos con halógeno, particularmente cloro.

15  $R^{4a}$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{10a}$  representan independientemente entre sí hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, vinilo, ciclohexilo, que eventualmente pueden estar sustituidos con metoxi, etoxi, imidazolilo, indolilo, metiltio, etiltio, así como isopropilo, *s*-butilo, además fenilo, bencilo o feniletilo eventualmente sustituido con halógeno.

20 Los compuestos de la Fórmula (IIc) pueden obtenerse asimismo de acuerdo con los procedimientos descritos en los documentos EP-A-382 173, DE-A 4 317 432, DE-A 4 317 457, DE-A 4 317 458, EP-A-634 408, EP-A-718 293, EP-A-872 481, EP-A-685 469, EP-A-626 375, EP-A-664 297, EP-A-669 343, EP-A-787 141, EP-A-865 498, EP-A-903 347.

25 Como un depsipéptido muy particularmente preferido se menciona el

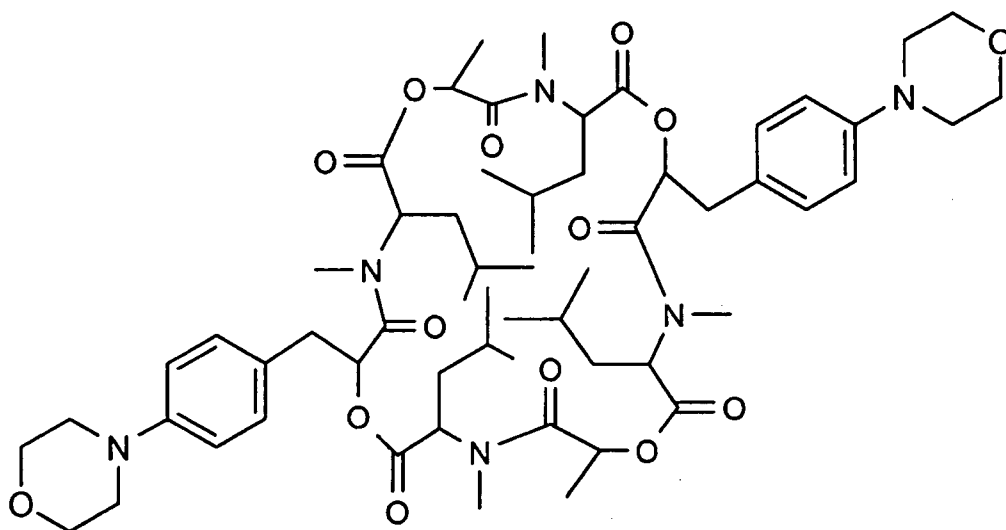
compuesto PF 1022 conocido por el documento EP-OS 382 173, se trata del compuesto de la Fórmula (IIa) en la que ambos sustituyentes Z representan hidrógeno. Por tanto, PF 1022 tiene la siguiente fórmula (IIId):



5 Otros depsipéptidos preferidos son compuestos que se conocen por la Solicitud PCT WO 93/19053 y, de hecho, compuestos de la Fórmula (IIa), en la que

Z representa *N*-morfolinilo,  $\text{NH}_2$ , mono- o dimetilamino.

De estos compuestos se prefiere muy particularmente el depsipéptido  
 10 emodépsido (PF 1022-221). Se trata del compuesto de la fórmula (IIa) en la que ambos restos Z representan el resto morfolinilo. La DCI emodépsido representa el compuesto con el nombre sistemático: ciclo[(*R*)-lactoil-*N*-metil-*L*-leucil-(*R*)-3-(*p*-morfolinofenil)lactoil-*N*-metil-*L*-leucil-(*R*)-lactoil-*N*-metil-*L*-leucil-(*R*)-3-(*p*-morfolinofenil)lactoil-*N*-metil-*L*-leucilo. El emodépsido está descrito en  
 15 el documento WO 93/19053 y tiene la siguiente fórmula:



Los principios activos adecuados para la combinación que se han mencionado anteriormente pueden estar presentes dependiendo de la estructura en formas estereoisoméricas o como mezclas de estereoisómeros, por ejemplo, como enantiómeros o racematos. Tanto las mezclas de estereoisómeros como los estereoisómeros puros se pueden usar de acuerdo con la invención.

Además se pueden usar eventualmente: sales de los principios activos con ácidos o bases farmacéuticamente aceptables y también solvatos, particularmente hidratos, de los principios activos o de sus sales.

La aplicación en combinación significa que el nifurtimox y el segundo activo, particularmente un ciclodepsipéptido, se pueden aplicar de forma separada o escalonada en el tiempo. En este caso, el nifurtimox y el segundo principio activo están formulados respectivamente como fármacos independientes.

También se puede concebir la aplicación simultánea. De acuerdo con

una realización adecuada para este caso, los principios activos de la combinación están formulados de forma conjunta en un agente.

Las preparaciones listas para la aplicación contienen el respectivo principio activo habitualmente en concentraciones de 10 ppm hasta el 20 % en peso, preferentemente del 0,1 al 10 % en peso.

Las preparaciones que se diluyen antes de la aplicación contienen el respectivo principio activo en concentraciones del 0,5 al 90 % en peso, preferentemente del 5 al 50 % en peso. En soluciones concentradas para la dosificación en el agua de bebida, el respectivo principio activo se encuentra, por ejemplo, en concentraciones del 0,5 al 20 % en peso, preferentemente del 1 al 15 % en peso, particularmente preferentemente del 2 al 10 % en peso.

Generalmente se ha demostrado que es ventajoso administrar cantidades de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 200 mg, preferentemente de 0,1 a 100 mg de principio activo por kg de peso corporal por día para la obtención de resultados eficaces.

En la mezcla con otros agentes para coccidiosis y antibióticos de poliéter, los principios activos de acuerdo con la invención están presentes por regla general en una proporción de peso de 1 a 0,01 - 50 a 1 a 1 - 50.

Los principios activos también se pueden administrar junto con el pienso o el agua de bebida de los animales.

El pienso y los alimentos contienen de 0,005 a 1000 ppm, preferentemente de 0,05 a 500 ppm del principio activo en combinación con un material comestible adecuado.

Un pienso o alimento de este tipo puede usarse tanto para fines de curación como para fines profilácticos.

La producción de un pienso o alimento de este tipo se realiza mediante mezcla de un concentrado o una premezcla que contiene del 0,5 al 30 %, preferentemente del 1 al 20 % en peso de un principio activo mezclado con un vehículo orgánico o inorgánico comestible con piensos habituales. Los vehículos comestibles son, por ejemplo, harina de maíz o harina de maíz y semillas de soja o sales minerales, que contienen preferentemente una reducida cantidad de un aceite antipolvo comestible, por ejemplo, aceite de maíz o aceite de soja. La premezcla obtenida de este modo puede añadirse entonces al pienso completo antes de su suministro a los animales.

10 De forma ilustrativa se describe la utilización en la histomoniasis:

para la curación y la profilaxis de la histomoniasis en aves, particularmente en gallinas, patos, gansos o pavos domésticos se mezclan de 0,005 a 1000 ppm, preferentemente de 0,05 a 500 ppm de un principio activo con un material comestible adecuado, por ejemplo, un pienso nutritivo. En el caso de que se desee, estas cantidades se pueden aumentar, particularmente cuando el principio activo se tolera bien por el receptor. De forma correspondiente, la administración se puede realizar mediante del agua de bebida.

A pesar de esto, temporalmente puede ser necesario apartarse de las cantidades mencionadas, particularmente dependiendo del peso corporal del animal de ensayo o del tipo del procedimiento de administración, sin embargo, también debido al género animal y su reacción individual al principio activo o el tipo de la formulación y el momento o la separación en el que se administra. De este modo, en ciertos casos puede ser suficiente trabajar con menos de la cantidad mínima que se ha mencionado anteriormente, mientras que en otros

casos se tiene que superar el límite superior que se ha mencionado. Con la administración de mayores cantidades puede ser apropiado dividir las mismas a lo largo del día en varias administraciones individuales.

La eficacia de los compuestos de acuerdo con la invención se puede  
5 demostrar, por ejemplo, en ensayos de jaula con la siguiente disposición de ensayo, en la que los animales se tratan con el respectivo principio activo.

Un pienso que contiene principio activo se prepara mezclando cuidadosamente la cantidad requerida de principio activo con un pienso animal equilibrado en cuanto a nutrientes, por ejemplo, con el pienso para pollitos  
10 indicado a continuación.

Cuando se deba preparar un concentrado o una premezcla que se tiene que diluir finalmente en el pienso hasta los valores mencionados en el ensayo, se mezclan generalmente de aproximadamente el 1 al 30 %, preferentemente de aproximadamente el 10 al 20 % de principio activo con un vehículo orgánico  
15 o inorgánico comestible, por ejemplo, harina de maíz y soja o sales minerales, que contienen una pequeña cantidad de un aceite de desempolvadura comestible, por ejemplo, aceite de maíz o aceite de semilla de soja. La premezcla obtenida de este modo se puede añadir entonces al pienso para aves completo antes de la administración.

20 Como ejemplo del uso de los agentes de acuerdo con la invención en el pienso para aves se considera la siguiente composición.

|          |                                                                         |
|----------|-------------------------------------------------------------------------|
| 52,00 %  | cereales forrajeros triturados, y de hecho: maíz al 40 %, trigo al 12 % |
| 17,00 %  | soja triturada extr.                                                    |
| 5,00 %   | harina de gluten de maíz                                                |
| 5,00 %   | harina de trigo para pienso                                             |
| 3,00 %   | harina de pescado                                                       |
| 3,00 %   | mezcla de minerales                                                     |
| 3,00 %   | harina de alfalfa                                                       |
| 2,50 %   | premezcla de vitaminas                                                  |
| 2,00 %   | gérmenes de trigo, molidos                                              |
| 2,00 %   | aceite de soja                                                          |
| 2,00 %   | harina de huesos de carne                                               |
| 1,50 %   | polvo de suero de leche                                                 |
| 1,00 %   | melaza                                                                  |
| 1,00 %   | levadura de cerveza, unida a orujo                                      |
| <hr/>    |                                                                         |
| 100,00 % |                                                                         |

Un pienso de este tipo contiene proteína bruta al 18 %, fibra bruta al 5 %, Ca al 1 %, P al 0,7 % así como por kg 1200 U.I. de Vitamina A, 1200 U.I. de Vitamina D3, 10 mg de Vitamina E, 20 mg de bacitracina de cinc.

### **Bibliografia:**

1. Raether W., Hänel H (2003): Nitroheterocyclic drugs with broad spectrum activity Parasitol Res. 90: S19-S39.
2. Harder A., Greif G., Haberkorn A. (2001a): Chemotherapeutic approaches to protozoa: Haemosporina – current level of knowledge and outlook.
3. Harder A., Greif G., Haberkorn A. (2001b): Chemotherapeutic approaches to protozoa: Giardia, Trichomonas and Entamoeba – current level of knowledge and outlook.
- 10 4. Greif G., Harder A., Haberkorn A. (2001): Chemotherapeutic approaches to protozoa: Coccidiae – current level of knowledge and outlook.
5. Harder A., Greif G., Haberkorn A. (2001c): Chemotherapeutic approaches to protozoa: Kinetoplastida – current level of knowledge and outlook. Parasitol Res 87: 778-780.
- 15 6. Kulda J. (1999): Trichomonas, hydrogenosomes and drug resistance. International Journal for Parasitology 29: 199-212
7. McDougald L. R. (2005): Blackhead Disease (Histomoniasis) in Poultry: A critical Review. Avian Diseases 49(4): 462-476.
- 20 8. McDougald, L. R., Hu, J. (2001): Blackhead Disease (*Histomonas meleagridis*) aggravated in broiler chickens by concurrent infection with cecal coccidiosis (*Eimeria tenella*). Avian Diseases 45: 307-312
9. Hegngi F. N., Doerr J., Cummings T. S., Schwartz R. D., Saunders G., Zajac A., Larsen C. T., Pierson F. W. (1999): The effectiveness of benzimidazole derivatives for the treatment and prevention of
- 25

- histomonosis (blachhead) in turkeys. Veterinary Parasitology 81: 29-37.
10. Hegngi, F. N., Doeerr, J., Cummings, T. S., Schwartz, R. D., Saunders, G., Zajac, A., Larsen, C. T., Pierson, F. W. (1999): The effectiveness of benzimidazole derivatives for the treatment and prevention of histomonosis (bleackhead) in turkeys. Veterinary Parasitology 81: 29-37.
  11. von Samson-Himmelstjerna G., Harder A., Schnieder T., Kalbe J., Mencke N. (2000): In vivo activities of the new anthelmintic depsipeptide PF1022A. Parasitol. Res. 86: 194-199.
  - 10 12. Mehlhorn H., Nicolay F., Harder A., von Samson-Himmelstjerna A. (2000): Synergistic action of Bay 44-4400 and piperazine on nematodes of the mouse in vitro and in vivo: a light and transmission electron microscopic study. Parasitol. Res. 86: 982-992
  13. Harder A., Schmitt-Wrede H.-P., Krücken, J., Marinovski P., Wunderlich F., Willson J., Amliwala K., Holden-Dye L., Walker R. (2003): Cyclooctadepsipeptides – an anthelmintically active class of compounds exhibiting a novel mode of action. Int. J. Antimicrobial Agents 22: 318-331.
  - 15 14. Mehlhorn H., Schmahl G., Frese M., Mevissen I., Harder A., Krieger K. (2005): Effects of a combination emodepside and praziquantel on parasites of reptiles and rodents. Parasitol. Res. 97: Supl 1: S65-S69
  - 20 15. Bernt U., Junkersdorf B., Londershausen M., Harder A., Schierenberg E. (1998): Effects of anthelmintics with different modes of action on the behaviour and development of *Caenorhabditis elegans*. Fundam. Appl. Nematol. 21: 251-263.
  - 25

16. Sasaki T, Takagi M, Yaguchi T, Miyadoh S, Okada T, Koyama S (1992)  
A new anthelmintic cyclodepsipeptide, PF1022A. Journal of Antibiotics  
45: 692-697

5 **Ejemplo**

Piensos medicados

Mediante mezcla de nifurtimox en forma de polvo en concentraciones de 50, 100, 200 y 400 ppm en la mezcla de pienso que se indica a continuación se pueden producir piensos medicados.

|          |                                                                         |
|----------|-------------------------------------------------------------------------|
| 52,00 %  | cereales forrajeros triturados, y de hecho: maíz al 40 %, trigo al 12 % |
| 17,00 %  | soja triturada extr.                                                    |
| 5,00 %   | harina de gluten de maíz                                                |
| 5,00 %   | harina de trigo para pienso                                             |
| 3,00 %   | harina de pescado                                                       |
| 3,00 %   | mezcla de minerales                                                     |
| 3,00 %   | harina de alfalfa                                                       |
| 2,50 %   | premezcla de vitaminas                                                  |
| 2,00 %   | gérmenes de trigo, molidos                                              |
| 2,00 %   | aceite de soja                                                          |
| 2,00 %   | harina de huesos de carne                                               |
| 1,50 %   | polvo de suero de leche                                                 |
| 1,00 %   | melaza                                                                  |
| 1,00 %   | levadura de cerveza, unido a residuos de cervecería                     |
| <hr/>    |                                                                         |
| 100,00 % |                                                                         |

### Comprimidos

Los comprimidos de nifurtimox son conocidos y están disponibles, por ejemplo, con el nombre comercial Lampit® como fármaco.

#### 5 **A. Ejemplo biológico: ensayos de jaula, eficacia contra histomonas en pavos**

Pavos macho de 10 días de edad sin histomonas reciben a partir del día -4 (= 4 días antes de la infección) hasta el día 14 nifurtimox o el compuesto comparativo nitarsona en la concentración indicada en "ppm" con el pienso. La  
10 infección se realiza el día 0. En cada jaula de grupo se alojan 10 animales. Por dosificación se utilizan de 1 a 3 de tales grupos.

La infección se realiza con una cepa de campo de histomonas, que se somete a pases en el laboratorio y se almacena en nitrógeno líquido. El día 0 se infectan respectivamente 5 animales de una jaula (excepto el control no  
15 infectado) por vía intracloacal con 250.000 histomonas en respectivamente 1 ml de medio de Dwyer's (= infección directa). Estos animales infectados excretan después de pocos días nuevas histomonas y transmiten por tanto el patógeno a los restantes 5 animales de la jaula (= infección indirecta).

Para la evaluación de la eficacia se tienen en cuenta los criterios de  
20 acuerdo con Mc Dougald y Hu 2001 (7):

- la tasa de mortalidad debida a infección
- el aumento de peso desde el comienzo del ensayo hasta el final del ensayo
- ingesta de pienso
- 25 - conversión alimenticia

- evaluación macroscópica de las lesiones dependientes de la infección en los ciegos (caecum) y en el hígado. En esta valoración significan "puntuación 0" = ninguna lesión y "puntuación 4" = lesiones graves.

5

Tabla 1: diseño de estudio de 210 animales

| Grupo       | Código | Tratamiento |               |             | Infección |
|-------------|--------|-------------|---------------|-------------|-----------|
|             |        | Compuesto   | Concentración | Día         |           |
| no inf.     | D      | no tratado  | -             | -           | -         |
| contr. inf. | F      | no tratado  | -             | -           | +         |
| 30 ppm      | E      | nifurtimox  | 30 ppm        | de -4 a +14 | +         |
| 60 ppm      | B      | nifurtimox  | 60 ppm        | de -4 a +14 | +         |
| 120 ppm     | C      | nifurtimox  | 120 ppm       | de -4 a +14 | +         |
| 200 ppm     | G      | nifurtimox  | 200 ppm       | de -4 a +14 | +         |
| nita.       | A      | nitarsona   | 187,5 ppm     | de -4 a +14 | +         |

Tabla 2: diseño de estudio de 210 animales

| Grupo       | Código | Tratamiento |               |             | Infección |
|-------------|--------|-------------|---------------|-------------|-----------|
|             |        | Compuesto   | Concentración | Día         |           |
| no inf.     | G      | no tratado  | -             | -           | -         |
| contr. inf. | A      | no tratado  | -             | -           | +         |
| 100 ppm     | D      | nifurtimox  | 100 ppm       | de -4 a +14 | +         |
| 200 ppm     | F      | nifurtimox  | 200 ppm       | de -4 a +14 | +         |
| 300 ppm     | B      | nifurtimox  | 300 ppm       | de -4 a +14 | +         |
| 400 ppm     | C      | nifurtimox  | 400 ppm       | de -4 a +14 | +         |
| nita.       | E      | nitarsona   | 187,5 ppm     | de -4 a +14 | +         |

Tabla 3: mortalidad causada por histomoniasis

| Tratamiento | Mortalidad |  | Tratamiento | Mortalidad |
|-------------|------------|--|-------------|------------|
| contr. inf. | 7          |  | contr. inf. | 11         |
| 30 ppm      | 5          |  | 100 ppm     | 13         |
| 60 ppm      | 6          |  | 200 ppm     | 4          |
| 120 ppm     | 5          |  | 300 ppm     | 2          |
| 200 ppm     | 4          |  | 400 ppm     | 0          |
| nita.       | 1          |  | nita.       | 2          |

Tabla 4: aumento medio de peso (g) entre el día 0 y el momento de la muerte

| Tratamiento | Infección Directa |     |  | Tratamiento | Infección Directa |     |
|-------------|-------------------|-----|--|-------------|-------------------|-----|
|             | no                | sí  |  |             | no                | sí  |
| no inf.     | 791               |     |  | no inf.     | 819               |     |
| contr. inf. | 741               | 197 |  | contr. inf. | 666               | 259 |
| 30 ppm      | 730               | 235 |  | 100 ppm     | 581               | 135 |
| 60 ppm      | 838               | 304 |  | 200 ppm     | 525               | 270 |
| 120 ppm     | 744               | 182 |  | 300 ppm     | 750               | 450 |
| 200 ppm     | 744               | 264 |  | 400 ppm     | 832               | 691 |
| nita.       | 782               | 541 |  | nita.       | 725               | 426 |

pienso de rata SNIFF (gránulos de 10 mm). Los ratones se infectan con *Heterakis spumosa* mediante la aplicación oral de 90 huevos embrionados. Los huevos se obtuvieron de gusanos hembra, que se aislaron del colon de los ratones 40 días después de la infección. Los huevos se incubaron durante 3

5 semanas adicionales a 37 °C. 35 días después de la infección, los ratones se tratan con la dosis correspondiente de PF1022A o emodépsido en cuatro días sucesivos. El PF1022A se suspende en Cremophor EL. Los ratones se sacrifican el día 7 después del tratamiento, se retira la zona de intestino delgado/ciego/colon y los gusanos se cuentan macroscópicamente. La

10 proporción del número de los gusanos expulsados en porcentaje con respecto al número total de los gusanos en animales de control infectados no tratados se define como medida para la eficacia antihelmíntica.

Los experimentos en la gallina se describen en (14) y en la bibliografía citada en ese documento.

15 **Tabla 9: actividad antihelmíntica de PF1022A y emodépsido contra nematodos de la superfamilia de los Heterakoidea**

| Nematodo                         | Dosificación con eficacia completa |
|----------------------------------|------------------------------------|
| PF1022A                          |                                    |
| <i>Heterakis spumosa</i> (ratón) | 50 mg/kg                           |
| <i>Ascaridia galli</i> (gallina) | 2 mg/kg                            |
| emodépsido                       |                                    |
| <i>Heterakis spumosa</i> (ratón) | 1-10 mg/kg                         |

Habiendo descrito la invención como antecede, se reivindica como propiedad lo contenido en las siguientes

### **REIVINDICACIONES**

- 5 1. El uso de nifurtimox para la fabricación de fármacos para el tratamiento de enfermedades causadas por Trichomonadida.
2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento de enfermedades causadas por histomonas.
- 10 3. Uso de acuerdo con la reivindicación 2 para el tratamiento de enfermedades causadas por *Histomonas meleagridis*.
4. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento de
- 15 enfermedades causadas por tricomonas.
5. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento de enfermedades causadas por tritricomonas.
- 20 6. Nifurtimox para el uso para el tratamiento de las enfermedades causadas por Trichomonadida.
7. Agente que contiene nifurtimox y un antihelmíntico.
- 25 8. Agente que contiene nifurtimox y un depsipéptido antihelmíntico.

**NIFURTIMOX PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CAUSADAS  
POR TRICHOMONADIDA**

**RESUMEN**

5

La presente invención se refiere al uso de nifurtimox para el tratamiento de enfermedades causadas por tricomonas, tales como, por ejemplo, la histomoniasis, particularmente en pavos.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

**TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS**

PATENTE DE INVENCION  X  PCT  X  MODELO DE UTILIDAD   DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante (s)

**BAYER ANIMAL HEALTH GMBH**

(72) Inventor(es)

**HARDER, Achim; GREIF, Gisela; FROYMAN, Robrecht**

(74) Apoderado:

**JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

**10 2008 031 283.5**

**02/07/2008**

**DE**

(85) Fecha inicio fase nacional: **02-02-11**

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

Fecha de presentación de la solicitud: **20 - 06 -09**

No. de solicitud **PCT/ EP09/004474**

,m  
(87)

Publicación internacional

Fecha: **07 - 01 - 10** Fecha (dd/mm/aa)

N° publicación: **WO 2009/ 000398 A1**

(54) Título: **NIFURTIMOX PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CAUSADAS POR TRICHOMONADIDA**

# SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

## DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

### TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION  X  PCT  X  MODELO DE UTILIDAD   DISEÑO INDUSTRIAL

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |                          |                                           |                   |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------|-------------------------------------------|-------------------|-----------|
| (21) N° de solicitud:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |      |                          | (22) Fecha de solicitud:                  |                   |           |
| (51) Clasificación Internacional :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |      |                          |                                           |                   |           |
| (71) Solicitante(s) <b>BAYER ANIMAL HEALTH GMBH</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |      |                          |                                           |                   |           |
| (72) Inventor(es): <b>HARDER, Achim; GREIF, Gisela; FROYMAN, Robrecht</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |      |                          |                                           |                   |           |
| (74) Apoderado: <b>JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |      |                          |                                           |                   |           |
| Prioridad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | (31) | No. Prioridad            | (32)                                      | Fecha             | (33) País |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      | <b>10 2008 031 283.5</b> |                                           | <b>02/07/2008</b> | <b>DE</b> |
| (85) Fecha limite inicio fase nacional: <b>02-02-11</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |      |                          | (87) Publicación internacional:           |                   |           |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |      |                          | Fecha: <b>07 - 01 - 10</b>                |                   |           |
| Fecha de presentación de la solicitud: <b>20 - 06 - 09</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |      |                          | No. Publicación: <b>WO2009/ 000398 A1</b> |                   |           |
| No. de solicitud <b>PCT/ EP09/004474</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |      |                          |                                           |                   |           |
| (54) Título: <b>NIFURTIMOX PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CAUSADAS POR TRICHOMONADIDA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                               |      |                          |                                           |                   |           |
| (57) Resumen: 1. El uso de nifurtimox para la fabricación de fármacos para el tratamiento de enfermedades causadas por Trichomonadida.<br>2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento de enfermedades causadas por histomonas.<br>3. Uso de acuerdo con la reivindicación 2 para el tratamiento de enfermedades causadas por <i>Histomonas meleagridis</i> |      |                          |                                           |                   |           |

CONTINUA AL RESPALDO

|                                                                                                                                                                                                                               |                                                |                                                                                                                                                                                                                 |                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|  <div> <div>Industria y Comercio</div> <div>SUPERINTENDENCIA</div> </div>                                                                    |                                                | <div> <div>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</div> <div>DIVISION DE NUEVAS CREACIONES</div> <div>EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN</div> <div>SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION</div> </div>                     |                        |
| (21) N° de solicitud:<br><br>(22) Fecha de solicitud:<br><br>                                                                                                                                                                 |                                                | (51) Int Cl:<br><br>(71)Solicitante(s) <b>BAYER ANIMAL HEALTH GMBH</b><br>(72) Inventor(es) <b>HARDER, Achim; GREIF, Gisela; FROYMAN, Robrecht</b><br><br>(74) Apoderado: <b>JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS</b> |                        |
| (30) Prioridad<br>                                                                                                                                                                                                            | (31) No. Prioridad<br><b>10 2008 031 283.5</b> | (32) Fecha<br><b>02/07/08</b>                                                                                                                                                                                   | (33) País<br><b>DE</b> |
| (85) Fecha limite inicio fase nacional: <b>02-02-11</b><br><br>Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT<br>Fecha de presentación de la solicitud: <b>20 - 06 -09</b><br>No. de solicitud <b>PCT/ EP09/004474</b> |                                                | (87)Publicación Internacional<br>Fecha: Fecha (dd/mm/aa)<br><b>07 - 01 - 10</b><br><br>N° publicación: <b>WO 2009/ 000398 A1</b>                                                                                |                        |
| (54) Titulo: <b>NIFURTIMOX PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CAUSADAS POR TRICHOMONADIDA</b>                                                                                                                                |                                                |                                                                                                                                                                                                                 |                        |

Resumen:

- El uso de nifurtimox para la fabricación de fármacos para el tratamiento de enfermedades causadas por Trichomonadida.
- Uso de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento de enfermedades causadas por histomonas.
- Uso de acuerdo con la reivindicación 2 para el tratamiento de enfermedades causadas por *Histomonas meleagridis*.

Este recibo debe ser utilizado  
 Únicamente para tramites de  
 Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.  
 Marca: Reg. Pat. Inv.  
 Expediente: PC7/EPO9 1004474

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 80017

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 106,949  
 FECHA : DICIEMBRE 15 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-162853- -00000-0000

Fecha: 2010-12-27 15:29:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 42

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE             | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | Nº. PAGO  | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| MARIO DELGADO ECHEVERRY | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 387316296 | 15/12/2010 | 16,038,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                          | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|-----------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 | SOLICITUDES                       |                |
| 1     |             | TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 554,000.00     |
|       |             | TOTAL :                           | \$ 554,000.00  |

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_



Nº 10-162853-00000-0000

Fecha: 2010-12-27 15:29:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEYI Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 42

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
  - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
  - ☐ Descripción de la invención
  - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
  - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
  - ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
  - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
  - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
  - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
  - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
  - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
  - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
  - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
  - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,  
2020

Doctor(a)  
DELGADO VILLEGAS JAIME EDUARDO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
BAYER ANIMAL HEALTH GMBH

|            |                            |                 |
|------------|----------------------------|-----------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 10 162853       |
|            | Solicitud internacional    | PCT/EP09/004474 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 02/02/2011      |
|            | Trámite                    | 11              |
|            | Evento                     | 378             |
|            | Actuación                  | 430             |
|            | Oficio No.                 |                 |

**003909**

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

1. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a lo dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.

Anexo al presente requerimiento se sugieren los lineamientos principales para la presentación adecuada del resumen.

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 X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 10 162853



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

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ  
Director de Nuevas Creaciones (c)

04 MAR. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha \_\_\_\_\_.  
adpa11

## **ANEXO INFORMATIVO**

### **Presentación**

El resumen debe ser claro y tan conciso como lo permita la descripción. No debe exceder de 250 palabras, debiendo contener preferentemente de 50 a 150 palabras y puede incluir fórmulas químicas y matemáticas, cuadros o figuras, en tamaño 12x12.

### **Contenido**

El resumen debe tratar esencialmente de lo que es nuevo y aporta la invención al estado de la técnica al que pertenece. De esta manera, si la naturaleza de la invención es la modificación de un aparato, o la presentación de un procedimiento, producto o compuesto, el resumen debe enfocarse hacia la descripción técnica de la modificación.

En el caso de que el documento de patente reivindique un producto, particularmente un compuesto o componente y también contenga un procedimiento o método de preparación, éste también debe ser incluido en el resumen.

En lo que concierne a los compuestos o composiciones químicas, el resumen debe contener la naturaleza química del compuesto o de la composición, así como el campo de aplicación. El resumen debe indicar la fórmula química que mejor caracterice la invención.

En lo que respecta a los procedimientos, el resumen debe explicar el tipo de reacción, los reactivos y las condiciones para llevar a cabo el procedimiento.

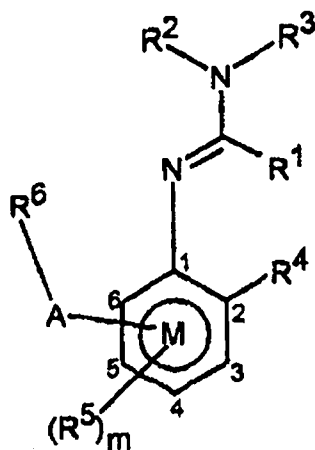
El resumen no debe contener declaraciones relativas a las ventajas asociadas a la invención.

### Ejemplo:

**Objeto de la Invención:** Derivados de fenilamidina de fórmula (I) con aplicación como antifúngicos.

**Características de la Invención:** Compuestos fungicidas de fórmula (I) y sales donde: R1 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbocíclico o heterocíclico cada uno de los cuales se encuentra sustituido; R2 y R3 son iguales o diferentes y se eligen entre: ciano, acilo, -ORa o -OSRa donde Ra es alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo o heterociclilo, o bien, R2 y R3 forman conjuntamente con el átomo al cual se unen un anillo que puede sustituirse por R4 que es alquilo, alquenilo, alquinilo, carbocíclico o heterocíclico y que pueden sustituirse por hidroxilo, mercapto, azido, nitro, halógeno, ciano, acilo. R5 es igual a la definición contemplada para R4, R6 es un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido y A es un grupo enlazante o AR6 y AR5 forman un anillo fusionado con el anillo de benceno M.

### Figura característica:



**Campo de aplicación:** Producción de agentes antifúngicos con aplicación farmacéutica