



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-162857-00000-0000

Fecha: 2010-12-27 15:31:46
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 36

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

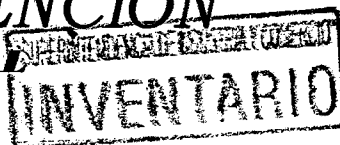
Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT- FASE NACIONAL



21. EXPEDIENTE No.

10-162857

22. TITULO

**NUEVAS POSIBILIDADES DE LUCHA CONTRA LA
GIARDIASIS**

CLASIFICACION

INTERNACIONAL

SOLICITANTE

BAYER ANIMAL HEALTH GMBH

DOMICILIO

51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA

APODERADO

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

Bogotá, D.C.,

Cm, lk
02-02-2011

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-162857- -00000-0000

Fecha: 2010-12-27 15:31:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 36

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

1

ENTRADA EN FASE NACIONAL

2

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I

☐ Capítulo II

3

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **BAYER ANIMAL HEALTH GMBH**
Dirección: **51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA**
Nacionalidad o domicilio: **LEVERKUSEN, ALEMANIA**
Lugar de Constitución: **LEVERKUSEN, ALEMANIA**
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual: _____

Número:

4

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**
Dirección: **Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202
BOGOTA D.C., COLOMBIA**
Teléfono: **2444096** Fax: **2442496**
E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cuál

Número: 19.270.955 T.P. 43.308 C.S.J.
BOGOTA

5

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre:
Dirección: **VER HOJA ANEXA**
Nacionalidad o Domicilio:

6

PCT '(86)
Solicitud Internacional No. **PCT/EP09/004475** Fecha: **20 - 06 -09**
Publicacion Internacional No. **WO 2009/000399 A1** Fecha: **07 - 01 - 10**

7

Título (54)

NUEVAS POSIBILIDADES DE LUCHA CONTRA LA GIARDIASIS

Clasificación internacional (51) **A61K 31/541; 38/15** **7**

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

02/07/2008

(31) Número de Solicitud

10 2008 031 284.3

9

Comprobante de pago No.

Fecha:

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

INVENTORES

- 1) **GREIF, Gisela**
Marienhöhe 15,
53424 Remagen, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 2) **HARDER, Achim**
Europaring 54,
51109 Köln ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 3) **BACH, Thomas**
Berghauserstraße 18,
42349 Wuppertal, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 4) **PETRY, Gabriele**
Maybach-strasse 15,
47809 Krefeld, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 5) **KRUEDEWAGEN, Eva-Maria**
Opladener Strasse 117,
40789 Monheim, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

10

ANEXOS

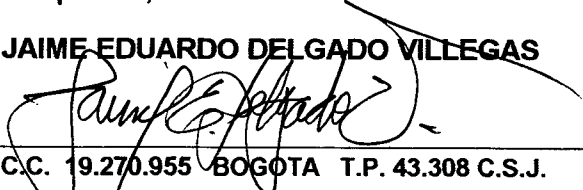
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia 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 2009/000399 A1

FIGURA CARACTERISTICA

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

FIRMA:



C.C. 19.270.955 BOGOTA 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

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 logotype, 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 (Authorised 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,

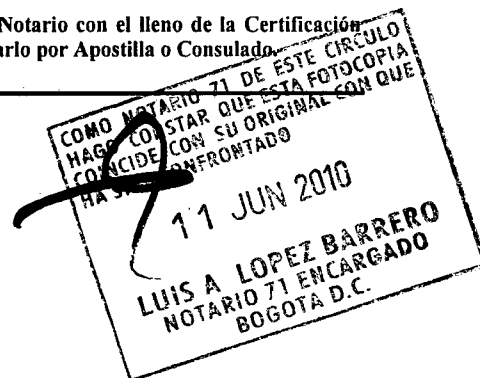
3371530Y Madrid
DNI expedido en

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

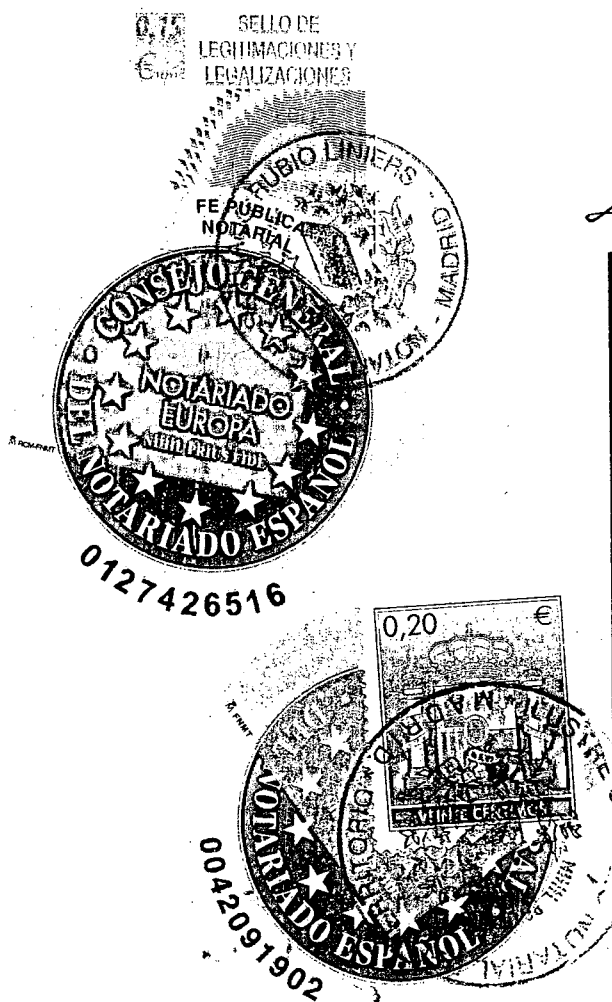
Notario Público.

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 de *[signature]*
5. En Madrid
6. El *20* de *octubre* de *2008*
7. Por el Decano del Colegio Notarial de Madrid.
8. Con el número *749411*
9. Sello / timbre:
10. Firma *[signature]*

Don Ignacio Goma 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) 28 July 2009 (28.07.2009)	To: BAYER ANIMAL HEALTH GMBH Law and Patents, Patents and Licensing 51368 Leverkusen ALLEMAGNE	
Applicant's or agent's file reference BHC081012-WO		IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2009/004475		International filing date (day/month/year) 20 June 2009 (20.06.2009)
International publication date (day/month/year) Not yet published		Priority date (day/month/year) 02 July 2008 (02.07.2008)
Applicant BAYER ANIMAL HEALTH GMBH et al		

- 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).
- (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.
- (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.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
02 July 2008 (02.07.2008)	10 2008 031 284.3	DE	20 July 2009 (20.07.2009)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Agnes Wittmann-Regis e-mail PT06.PCT@WIPO.INT Telephone No. +41 22 338 74 06
---	--

Nuevas posibilidades de lucha contra la giardiasis

La presente invención se refiere al uso de nifurtimox para el tratamiento de giardiasis, en particular en perros y gatos.

5 La actividad de compuestos nitroheterocíclicos contra enfermedades por protozoos es conocida (1).

Los protozoos incluyen organismos mononucleares, cuya estructura básica es una célula eucariota. En la sistemática estricta existen grandes diferencias en el modo de vida, la morfología y el metabolismo bioquímico de
10 los diferentes filos, clases, géneros y especies. Por ello, las sustancias químicas, dependiendo de su punto de ataque y su mecanismo de acción, no actúan, generalmente, de forma similar contra todos los protozoos, sino sólo contra grupos especiales de protozoos (2, 3, 4).

Hasta la fecha sólo se ha descrito la actividad del nifurtimox contra
15 especies de protozoos del género *Tripanosoma*, por ejemplo *Trypanosoma brucei* y *Trypanosoma cruzi* (5). Los tripanosomas poseen un flagelo, que surge del cuerpo basal ("cinetosoma") y que conforma junto con el cuerpo base una membrana ondulante. Los parásitos con este tipo básico morfológico pertenecen al orden de los cinetoplástidos en la sistemática de protozoos. Los
20 tripanosomas se reproducen principalmente en el plasma sanguíneo y se transmiten por artrópodos chupadores de sangre. Estos organismos patógenos causan la enfermedad de Chagas ("tripanosomiasis") en los seres humanos. El nifurtimox es actualmente casi el único compuesto que actúa contra este organismo patógeno. Esta actividad se basa probablemente en la inhibición de
25 la tripanotión reductasa, una enzima especial de los tripanosomas. Esta enzima

está ausente en otros protozoos patógenos.

En una solicitud de patente en trámite paralelo, describimos la actividad del nifurtimox contra los tricomonádidos.

Respecto a la giardiasis, se trata de una enfermedad infecciosa causada por parásitos unicelulares flagelados del género *Giardia*. Este género pertenece al orden de los diplomonádidos. Un representante importante es *Giardia lamblia* (sin. *Giardia intestinalis*, *Giardia duodenalis*). En el mundo hasta un 50 % de muestras tomadas a perros y gatos dan positivas, en Centroeuropa del 2 al 7 %. La infección causada, en particular en los animales más jóvenes, de hasta medio año de vida, diarreas prolongadas, y es la causante de deposiciones parcialmente sanguinolientas debidas a la inflamación del duodeno y el yeyuno. Las enfermedades crónicas pueden provocar retrasos prolongados en el crecimiento (6).

Se han descrito más de 7 genotipos (A-G) para aislados de giardias. Para los seres humanos son infecciosos los genotipos A + B, que a su vez también pueden estar presentes en gatos, perros, castores, ovejas, terneros, caballos, cerdos y monos. Por ello, la enfermedad se considera como una "zoonosis": Los seres humanos pueden contagiarse por agua de bebida contaminada con cisteína procedente de perros y gatos. Las infecciones por giardias se incluyen mundialmente entre las causantes más frecuentes de los denominados "brotes de transmisión hídrica" en los seres humanos (7).

La infección se realiza la mayor parte de las veces por vía oral, por agua de bebida contaminada o por heces infecciosas, en forma de quiste. En el intestino salen del quiste los denominados trofozoitos. Un trofozoito mide 11-17 x 7-11 μm , tiene dos núcleos y 8 flagelos. A diferencia de otros grupos de

parásitos flagelados, los trofozoitos de giardias no penetran intracelularmente en epitelios. Los trofozoitos disponen de una ventosa y usando la misma se anclan en el lumen intestinal de seres humanos, monos, cerdos, perros y gatos, en su lado exterior. Allí se reproducen mediante fisión binaria. Un ataque masivo bloquea y modifica la superficie absorbente del intestino y causa diarreas parcialmente sanguinolientas. En el intestino ciego se forman de nuevo quistes, que con una prepatencia de 5 a 16 días después de la primera infección se excretan de nuevo a través de los excrementos. Los quistes pueden excretarse durante un periodo de 4 a 5 semanas y se mantienen infecciosos durante varias semanas (8, 9).

Morfológica y bioquímicamente existen grandes diferencias respecto al orden de los cinetoplástidos: Los diplomonádidos poseen 8 flagelos y dos núcleos, pero no tienen ni mitocondrias ni complejo de Golgi y dentro de su desarrollo no se conoce ningún estadio intracelular. A diferencia de los tripanosomas, las proteínas de superficie de las giardias no poseen ancla GPI (10).

Para perros y gatos se recomienda actualmente una terapia con metronidazol (Clont®, Flagyl®, Elyzol®) con una dosis de 12,5-22 mg/kg de peso corporal, 2 veces al día durante 5 días. (11). El metronidazol y otros 5-nitroimidazoles se activan mediante la enzima piruvato-ferredoxin-oxidoreductasa, formando radicales nitro libres que después atacan al metabolismo de ADN del parásito. Por ello, son también adecuados para la terapia contra la giardiasis en perros los iprinidazoles (Ipropan®, 126 mg/l de agua de bebida durante 7 días) y el tinidazol (Fasigyn® 44 mg/kg de peso corporal durante 3 días) (12,13).

-4-

Del grupo de los bencimidazoles se recomiendan mebendazol, albendazol o fenbendazol (vía oral durante 3 días). Los bencimidazoles interfieren con la polimerización de los microtúbulos, uniéndose a la subunidad de la β -tubulina. Los microtúbulos son elementos importantes del citoesqueleto de los parásitos, que estabilizan de un modo particular el disco adhesivo de los trofozoitos.

En seres humanos se usan también antibióticos (por ejemplo paramomicina, 25-35 mg/kg/día en tres dosis durante 7- 10 días), quinacrina y furazolidona (100 mg tres veces al día durante 7 días) o nitazoxanida (500 mg dos veces al día durante 3 días) (14).

Muchas de estas clases de principios activos se usan desde hace tiempo para el tratamiento de enfermedad por giardias y para la mayor parte pudo demostrarse el desarrollo de resistencia, lo que ha llevado a fracasos terapéuticos documentados. Por lo tanto, el desarrollo de nuevos principios activos y conceptos de tratamiento es absolutamente necesario (15).

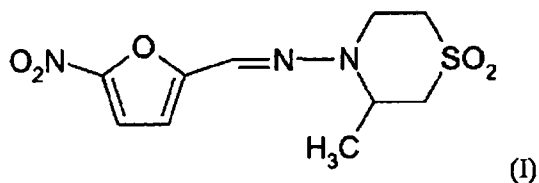
Sorprendentemente, ahora hemos descubierto la actividad del nifurtimox contra giardias. Esta actividad no se ha descrito hasta ahora. La actividad se dirige contra estadios de microorganismos patógenos del intestino y previene la formación de quistes.

Por lo tanto, la invención se refiere:

al uso de nifurtimox para la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades causadas por giardias.

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

-5-



Dado el caso también se considera el uso en forma de sales habituales farmacéuticamente aceptables. Además, también se considera, dado el caso, el uso de hidratos o de otros solvatos de los principios activos o, dado el caso, de sus sales.

La aplicación puede realizarse tanto profiláctica como también terapéuticamente. La actividad se dirige contra diferentes estadios de microorganismos patógenos; el nifurtimox actúa en particular contra los estadios de microorganismos patógenos del intestino y previene la formación de quistes.

Entre las giardias tienen una importancia particular *Giardia lamblia* (sin. *Giardia intestinalis*, *Giardia duodenalis*), *Giardia bovis* y *Giardia caprae*. Las especies aquí indicadas se mencionan frecuentemente como sinónimos entre ellas y son poco específicas del huésped.

Según la invención, se tratan animales (carnívoros y animales silvestres), preferentemente mamíferos, como por ejemplo caballos, cerdos, conejos, en particular perros o gatos.

Entre los mamíferos es preferente, según una forma de realización, el tratamiento de animales silvestres y en particular de carnívoros (perros, gatos).

También se considera a los seres humanos para un tratamiento, ya que pueden infectarse por agua de bebida contaminada con las especies de giardias patógenas de animales.

La giardiasis aparece sobre todo en animales jóvenes, preferentemente en edades de 3 a 10 semanas y causa diarreas graves y una disminución del aumento de peso.

5 La aplicación de los principios activos se realiza directamente o en forma de preparaciones adecuadas mediante aplicación enteral, parenteral o dérmica.

La aplicación enteral de los principios activos se realiza, por ejemplo, por vía oral en forma de polvos, supositorios, comprimidos, cápsulas, pastas, pociones, gránulos, brebajes, bolos, alimentos medicados o agua de bebida medicada. La aplicación dérmica se realiza, por ejemplo, en forma de inmersión
10 (sumersión), pulverización (aerosol), baño, lavado, vertido (en dorso y en la cruz) y espolvoreo. La aplicación parenteral se realiza, por ejemplo, en forma de inyección (intramuscular, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal) o mediante implantes.

Son preparaciones adecuadas:

15 Soluciones tales como soluciones para inyección, soluciones orales, concentrados para administración oral tras dilución, soluciones para uso sobre la piel o en las cavidades corporales, formulaciones para verter, geles;

Emulsiones y suspensiones para administración oral o dérmica, tales como inyección, preparaciones semisólidas;

20 Formulaciones en las que el principio activo se administra 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, pellas, comprimidos, bolos, cápsulas, aerosoles e inhalados, cuerpos moldeados que contienen el principio activo.

25 Las soluciones de inyección se administran, por ejemplo, por vía

intravenosa, intramuscular y subcutánea.

Las soluciones orales se administran directamente. Los concentrados se administran oralmente después de una dilución previa a la concentración de administración.

- 5 Las soluciones para aplicar sobre la piel se aplican mediante goteo, unción, frotando, salpicando, pulverizando o se aplican por inmersión (sumersión), baño o lavado.

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

- 10 Las formulaciones para verter se vierten o se rocían sobre zonas limitadas de la piel; la sustancia activa bien penetra la piel y actúa sistemáticamente o bien se distribuye sobre la superficie corporal.

- Las emulsiones son bien del tipo de agua en aceite o bien del tipo de aceite en agua y pueden administrarse oralmente, dérmicamente o como
15 inyecciones.

Las suspensiones se pueden administrar oralmente, dérmicamente o como inyecciones.

- Las preparaciones semisólidas pueden administrarse oralmente o dérmicamente. Sólo se diferencian de las suspensiones y emulsiones descritas
20 anteriormente por tener una viscosidad más elevada.

Para la preparación de preparaciones sólidas se mezclan los principios activos con los vehículos adecuados añadiendo, dado el caso, coadyuvantes, y se aplican en la forma deseada.

- La administración oral es particularmente preferente según la invención,
25 siendo los comprimidos particularmente preferentes de entre las formas

habituales de administración oral.

Todas las formas farmacéuticas mencionadas anteriormente, los aditivos y coadyuvantes que hay que usar y la preparación de estas formas farmacéuticas son conocidas, en principio, por los expertos.

- 5 Los principios activos pueden estar presentes en combinación con sinergistas o con otros principios activos. Pueden mencionarse como principios activos adicionales:

- Agentes contra la coccidiosis tales como robenidina o amprolium en combinación, en parte, con antagonistas de ácido fólico (por ejemplo
 10 pirimetamina, epiroprim, trimetoprim); antibióticos tales como por ejemplo clindamicina, paramomicina o espiamicina; sulfonamidas tales como por ejemplo sulfadimetoxina, sulfadimidina, sulfadiazina; antihelmínticos tales como por ejemplo depsipéptidos cíclicos (por ejemplo emodépsido, PF1022A), derivados de amidina (tribendimidina, amidantel, Bay d 9216), praziquantel o
 15 benzoato de bencilo.

Para un efecto en el tratamiento a largo plazo es recomendable desinfectar regularmente los lugares de tenencia de los animales.

- Los antihelmínticos, en particular los octadepsipéptidos cíclicos tales como PF1022A o emodépsido son adecuados para la lucha contra las
 20 infecciones causadas por nematodos en seres humanos y animales (16). A este respecto, se destruyen todos los nematodos con importancia económica en el conducto gastrointestinal, entre otros, también en perros. También se sabe que en caso de no tratamiento de los animales, la respuesta inmunitaria del GALT (= tejido linfoide asociado al aparato gastrointestinal) está dirigida
 25 contra los gusanos (17). Se habla, a este respecto, de una respuesta Th2 del

sistema inmunitario. Normalmente, en caso de no infección, la respuesta inmunitaria está equilibrada, es decir, el oponente de la respuesta Th2, es decir la respuesta Th1, que está dirigida contra protozoos, virus y bacterias, es tan alta como la respuesta Th2.

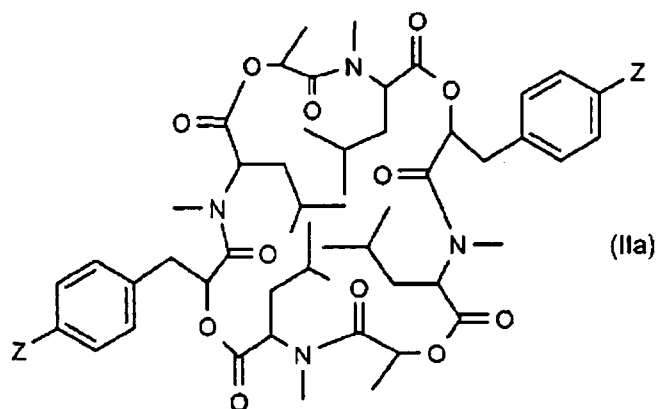
- 5 Si en el animal de referencia, por ejemplo en el perro, existe infección por nematodos, por ejemplo infección por anquilostomas, ascárides o tricocéfalos, el equilibrio se altera, lo que conduce, de forma exagerada, a una infección por protozoos en el intestino, causada, por ejemplo, por giardias. Si se cura ahora la infección por nematodos usando el antihelmíntico adecuado,
- 10 se potencia indirectamente la defensa contra giardias, lo que provoca que la respuesta Th1 contra estos protozoos cobre importancia. En la combinación de nifurtimox con antihelmíntico, el nifurtimox puede entonces combatir la infección por giardias más fácilmente, ya que ésta, parcialmente, se mantiene dentro de los límites por la respuesta Th1, aumentada indirectamente por la lucha contra
- 15 los nematodos, es decir, el número de parásitos en el intestino ya ha disminuido.

Según una forma de realización preferente, el nifurtimox se usa en combinación con antihelmínticos.

- Los antihelmínticos que se usan con preferencia son ciclodepsipéptidos
- 20 (ciclooctadepsipéptidos). Se pueden mencionar como tales:

Compuestos de la fórmula (IIa)

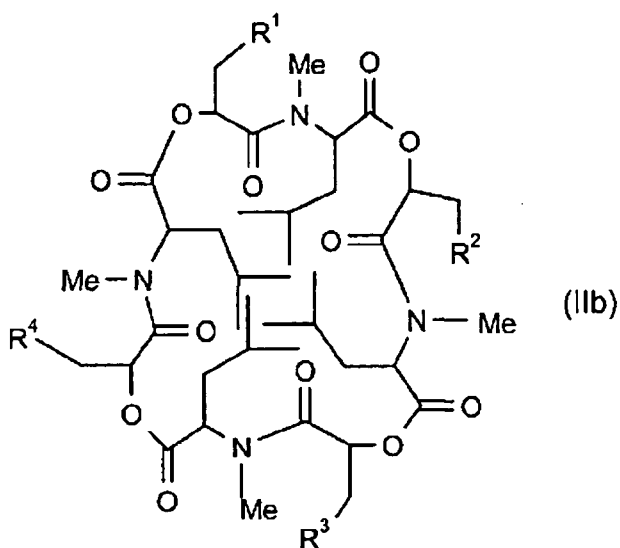
-10-



en la que

Z representa hidrógeno, N-morfolinilo, NH_2 , mono- o dimetilamino.

Además, se pueden mencionar compuestos de la fórmula siguiente (IIb):



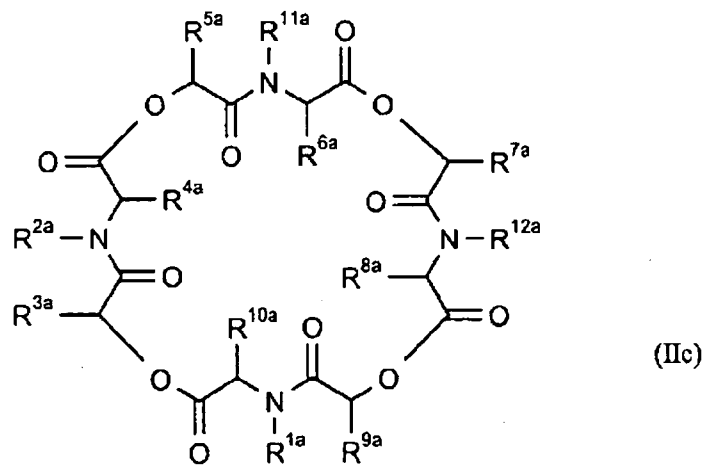
5

en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , independientemente unos de otros, representan hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ o arilo, en particular fenilo, que dado el caso están sustituidos con hidroxilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ o halógeno.

Los compuestos de la fórmula general (IIb) son conocidos y pueden obtenerse según 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.

Entre los depsipéptidos cíclicos con 24 átomos anulares se encuentran también compuestos de la fórmula general (IIc)



en la que

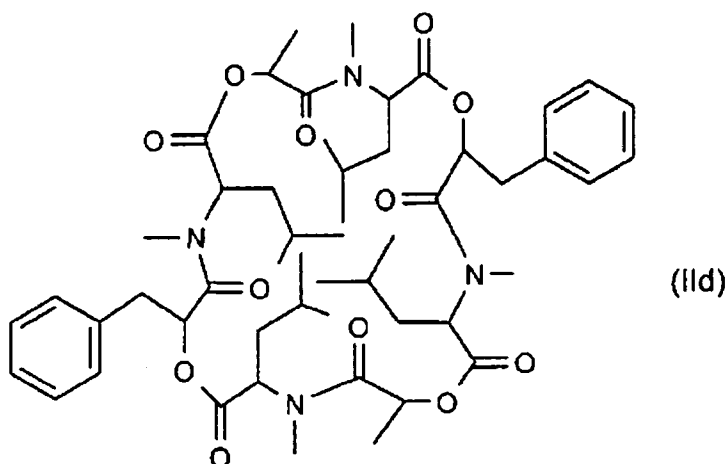
- 10 R^{1a} , R^{2a} , R^{11a} y R^{12a} , independientemente unos de otros, representan alquilo C_1 - C_8 , halogenoalquilo C_1 - C_8 , cicloalquilo C_3 - C_6 , aralquilo, arilo, R^{3a} , R^{5a} , R^{7a} , R^{9a} , independientemente unos de otros, representan hidrógeno o alquilo C_1 - C_8 de cadena lineal o ramificado, que dado el caso puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi C_1 - C_4 , carboxi, $-C(=O)-OH$, carboxamida, $-O-C(=O)-NH_2$, imidazolilo, indolilo, guanidino, $-SH$ o alquil C_1 - C_4 -tio y además representan arilo o aralquilo, que pueden estar sustituidos con halógeno, hidroxilo, alquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 ,
- 15

- R^{4a} , R^{6a} , R^{8a} , R^{10a} , independientemente unos de otros, representan hidrógeno, alquilo C_1-C_5 de cadena lineal, alqueno C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , que dado el caso pueden estar sustituidos con hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , carboxi, carboxamida, imidazolilo, indolilo, guanidino, SH o alquil C_1-C_4 -tio, así como arilo o aralquilo que pueden estar sustituidos con halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , así como sus isómeros ópticos y racematos.
- 5
- Son compuestos preferentes de la fórmula (IIc) aquellos en los que R^{1a} , R^{2a} , R^{11a} y R^{12a} , independientemente unos de otros, representan metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-, s-, t-butilo o fenilo, que dado el caso está sustituido con halógeno, alquilo C_1-C_4 , OH, alcoxi C_1-C_4 , así como representan bencilo o feniletilo, que dado el caso pueden estar sustituidos con los restos indicados para el fenilo;
- 10
- R^{3a} a R^{10a} tienen el significado indicado anteriormente.
- 15
- Son compuestos particularmente preferentes de la fórmula (IIc) aquellos en los que R^{1a} , R^{2a} , R^{11a} y R^{12a} , independientemente unos de otros, representan metilo, etilo propilo, isopropilo o n-, s-, t-butilo,
- 20
- R^{3a} , R^{5a} , R^{7a} , R^{9a} representan hidrógeno, alquilo C_1-C_8 de cadena lineal o ramificado, en particular metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-, s-, t-butilo, que dado el caso pueden estar sustituidos con alcoxi C_1-C_4 , en particular metoxi, etoxi, imidazolilo, indolilo o alquil C_1-C_4 -tio, en particular metiltio, etiltio, además representan fenilo, bencilo o fenetilo, que dado el caso pueden estar sustituidos con halógeno, en particular con cloro.
- 25
- R^{4a} , R^{6a} , R^{8a} , R^{10a} , independientemente unos de otros, representan hidrógeno,

metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, vinilo, ciclohexilo, que dado el caso pueden estar sustituidos con metoxi, etoxi, imidazolilo, indolilo, metiltio, etiltio, así como representan isopropilo, s-butilo, y representan además fenilo, bencilo o feniletilo dado el caso sustituidos con halógeno.

5 Los compuestos de la fórmula (IIc) pueden obtenerse también según 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.

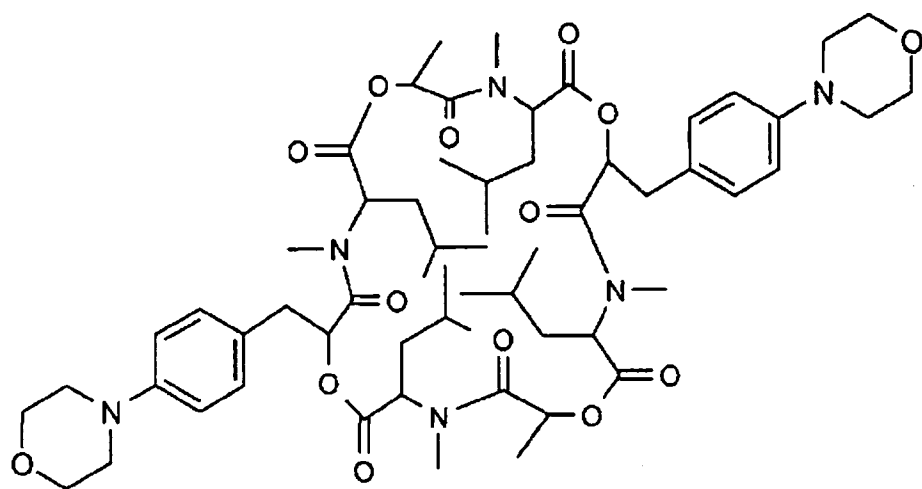
10 Como depsipéptido muy particularmente preferente se tiene el compuesto PF 1022, conocido por el documento EP-OS 382 173; se trata de un compuesto de la fórmula (IIa) en la que ambos sustituyentes Z representan hidrógeno. Por lo tanto, el PF 1022 tiene la fórmula (IIId) siguiente:



15 Otros depsipéptidos conocidos son compuestos conocidos por la solicitud PCT WO 93/19053 y, concretamente, compuestos de la fórmula (IIa), en la que

Z representa N-morfolinilo, NH₂, mono- o dimetilamino.

De entre estos compuestos es muy particularmente preferente el
depsipéptido emodépsido (PF 1022-221). Se trata de un compuesto de la
fórmula (IIa) en la que ambos restos Z representan el resto morfolinilo. La DCI
5 emodépsido la 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*-morfolino-fenil)lactoil-*N*-metil-L-leucilo. El emodépsido
se describe en el documento WO 93/19053 y tiene la fórmula siguiente:



10 Los principios activos adecuados para combinación mencionados
anteriormente pueden, dependiendo de su estructura, estar presentes en
formas estereoisómeras o como mezclas de estereoisómeros, por ejemplo
como enantiómeros o racematos. Tanto las mezclas de estereoisómeros como
también los estereoisómeros puros pueden usarse según la invención.

15 Además, dado el caso, pueden usarse: sales de principios activos con
ácidos o bases farmacéuticamente aceptables y también solvatos, en particular
hidratos, de los principios activos o de sus sales.

La aplicación en combinación significa que el nifurtimox y el segundo principio activo, en particular un ciclodepsipéptido, pueden aplicarse bien juntos o bien de forma temporalmente escalonada. En este caso el nifurtimox y el segundo principio activo se formulan en cada caso como medicamentos
5 separados.

También es posible una aplicación simultánea. Según una forma de realización adecuada para este caso, los principios activos de la combinación se formulan conjuntamente en un agente.

Las preparaciones listas para su uso contienen el principio activo
10 correspondiente, habitualmente, en concentraciones de 10 ppm al 20 % en peso, preferentemente del 0,1 al 10 % en peso.

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

En general, se ha demostrado que es ventajoso administrar cantidades de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 400 mg, preferentemente de 0,1
20 a 200 mg, de principio activo por kg de peso corporal por día para obtener resultados eficaces.

En la mezcla con otros agentes contra la coccidiosis, antibióticos o antihelmínticos, los principios activos según la invención están presentes en una relación de desde 1 a 0,01-50 hasta 1 a 1-50.

25 Los principios activos también pueden administrarse junto con el pienso

o el agua de bebida de los animales.

Los alimentos y el pienso contienen de 0,005 a 1.000 ppm, preferentemente de 0,05 a 500 ppm, de principio activo en combinación con un material comestible adecuado.

- 5 Dichos alimentos y piensos pueden usarse tanto con fines curativos como también con fines profilácticos.

- Como complemento del tratamiento con nifurtimox puede usarse un agente desinfectante. Con el agente desinfectante se desinfectan los sitios de alojamiento de los animales (o de los seres humanos) durante el tratamiento. El
- 10 agente desinfectante se encarga preferentemente de la destrucción de las formas de quiste excretadas para una eliminación de los estadios parasitarios de larga duración e impide, con ello, una reinfección después de finalizar el tratamiento. Por lo tanto, el desinfectante puede usarse ya antes del tratamiento con nifurtimox, pero es mejor, por regla general, usarlo
- 15 simultáneamente al tratamiento con nifurtimox o al menos antes de finalizarlo.

- Los desinfectantes son, por ejemplo, los basados en fenoles biocidas y/o derivados de fenol. Por fenoles biocidas se entiende los compuestos de fenol que portan un grupo OH libre y que presentan una actividad biocida. Estos fenoles pueden portar otros sustituyentes anulares como, por ejemplo,
- 20 halógenos, en particular cloro, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, clorofenilo, bencilo y/o clorofenilo.

- Fenoles biocidas no clorados son, por ejemplo: 2-metilfenol, 3-metilfenol, 4-metilfenol, 4-etilfenol, 2,4-dimetilfenol, 2,5-dimetilfenol, 3,4-dimetilfenol, 2,6-dimetilfenol, 4-n-propilfenol, 4-n-butilfenol, 4-n-amilfenol, 4-n-hexilfenol, timol (5-
- 25 metil-2-isopropilfenol), 2-fenilfenol, 4-fenilfenol, 2-bencilfenol. Preferentemente,

como fenol biocida no clorado se usa 2-fenilfenol.

Fenoles biocidas clorados son, por ejemplo, 4-cloro-3-metilfenol (PCMC, p-cloro-m-cresol), 4-cloro-3-etilfenol, 2-n-amil-4-clorofenol, 2-n-hexil-4-clorofenol, 2-ciclohexil-4-clorofenol, 4-cloro-3,5-xilenol (PCMX, p-cloro-m-xilenol), 2,4-dicloro-3,5-xilenol (DCMX, dicloro-p-xilenol), 4-cloro-2-fenilfenol, 2-bencil-4-clorofenol, bencil-4-cloro-m-cresol, 4-clorobencil-dicloro-m-cresol. Fenoles biocidas clorados preferentes son 2-bencil-4-clorofenol, 4-cloro-3,5-xilenol, 2,4-dicloro-3,5-xilenol y, en particular, 4-cloro-3-metilfenol.

Por derivados de fenol se entiende en el presente documento los compuestos derivados de fenol cuyo grupo OH está derivatizado, de modo que no contienen ningún grupo OH libre. Son preferentes los éteres fenólicos, en particular con alcoholes alifáticos con 1 a 6 átomos de carbono. Como ejemplo preferente se puede mencionar el fenoxietanol.

Se usan preferentemente los desinfectantes descritos en el documento WO 2007/009606, que contienen biocida y un compuesto queratolítico. En el documento WO 2007/009606 se describen con detalle biocidas o combinaciones de biocidas y compuestos queratolíticos adecuados, que se indican expresamente en este documento.

20 Ejemplos

Ejemplos de formulación

Ejemplo 1 (formulación líquida):

Suspensiones en 100 ml de glicerinformal/glicerina-ricinoleato de polietilenglicol (Cremophor® EL)/agua con una relación de mezcla de 1 : 10 con:

- 25 • 500 mg de nifurtimox

- 1.000 mg de nifurtimox

Ejemplo 2 (formulación líquida):

Suspensiones en 100 ml de Cremophor® EL/agua con una relación de mezcla de 1 : 5 con:

- 5
- 500 mg de nifurtimox
 - 1.000 mg de nifurtimox

Ejemplo 3 (formulación sólida)

Se llena una cápsula de gelatina con los principios activos en forma de polvo en las cantidades que se indican a continuación:

- 10
- 250 mg de nifurtimox

Ejemplo 4 (comprimido)

Los comprimidos de nifurtimox son conocidos y pueden obtenerse en forma de medicamento, por ejemplo, con la denominación comercial Lampit®.

15 **Ejemplos biológicos Ejemplo 1**

- Cachorros Beagle de 10-11 semanas de edad, que antes de la infección pudieron aclimatarse al centro de animales durante 11 días, se infectaron por vía oral con 50.000 quistes de *Giardia duodenalis*. Los quistes para la infección se obtuvieron de excrementos de perros con quistes de giardias usando un
- 20 gradiente de sacarosa y se almacenaron en medio de bacto-casitona durante no más de 2 semanas a 4 grados Celsius. A partir del día 10 después de la infección, los cachorros se mantuvieron en jaulas individuales para recoger los excrementos totales diarios individualmente. La determinación cuantitativa de la excreción de quistes se realizó en los 4 días anteriores al tratamiento (día -3 a
- 25 0) y los cachorros se distribuyeron en dos grupos aleatoriamente mediante sus

excreciones de quistes. El día 0 se realizó el tratamiento de 7 cachorros del grupo de tratamiento con una toma oral única de 50 mg/kg de nifurtimox (Lampit®), mientras que los 6 perros del grupo de control se mantuvieron sin tratamiento. Del día 1 al día 8 después del tratamiento, se determinó de nuevo
5 cuantitativamente la excreción de quistes. Resultados: La actividad se calculó con la fórmula siguiente:

$$\text{Actividad (\%)} = \frac{\text{Número de quistes del grupo de control} - \text{Número de quistes del grupo de tratamiento}}{\text{Número de quistes del grupo de control}} \times 100$$

La actividad calculada para una única toma de nifurtimox fue del 90,4 % (véase
10 la tabla 1).

Procedimiento: La determinación cuantitativa de la excreción de quistes se realizó según una versión modificada de Hewlett (18): Se disolvieron 4 g de excrementos en 100 ml de agua, se filtraron y se dejaron sedimentar. El sedimento se estratificó en un gradiente de sacarosa 1 M (peso específico
15 1,13) y los quistes, que se enriquecieron tras centrifugación en la capa de separación de sacarosa-agua, se pipetearon. Tras una etapa de lavado con centrifugación posterior, se contaron los quistes en el sedimento. Para ello, se hizo un recuento de una parte alicuota del sedimento al microscopio y se calculó la cantidad de quistes por g de excremento.

Tabla 1: Excreción de quistes de giardias antes y después del tratamiento con nifurtimox

50 mg/kg de nifurtimox el día D 0												
Perro	D -3	D -2	D -1	D 0	D 1	D 2	D 3	D 4	D 5	D 6	D 7	D 8
9048	22402	186750	189275	19681	0	0	0	424	0	0	191	1621
9028	5259	45672	45725	16419	2636	180	224	1451	1318	4102	4615	1768
8343	5339	28322	26163	13644	2391	0	0	193	153	6315	223	508
8329	29625	907	1306	4397	504	0	0	590	1700	3693	8881	3294
9040	1063	923	14238	8456	4928	0	0	0	1094	2000	431	517
9038	1385	5897	2264	0	152	0	0	0	0	1201	1873	14181
9020	3263	905	788	375	0	0	0	652	137	353	608	0
Σ	9762	38482	39966	8996	1516	26	32	473	629	2523	2403	3127
Controles infectados no tratados												
Perro	D -3	D -2	D -1	D 0	D 1	D 2	D 3	D 4	D 5	D 6	D 7	D 8
9008	65325	41925	368	0	450	179	1183	3288	4747	14232	22237	3684
8341	21150	44988	35525	3138	1332	806	23399	17739	27253	9321	2660	12901
8309	7144	34613	33688	4531	25050	13238	5547	26106	52000	5125	47365	47999
8327	21250	21485	1350	3991	5383	4520	3529	17355	6145	14298	25331	110846
8313	2975	3185	8168	1209	609	6133	8438	6739	18113	4027	7103	2645
9026	945	2813	1723	2038	3544	3366	20163	11291	6719	4621	5867	5621
Σ	19798	24835	13470	2485	6061	4707	10377	13753	19163	8604	184427	30616

D -3 a D -1: Días antes del tratamiento
D 0: Día del tratamiento
D 1 a D 8: Días después del tratamiento

5

Tratamiento	Σ Excreción de quistes de giardias		Actividad
	Día -3 a 0	Día 1 a 8	
50 mg/kg de nifurtimox	24302	1341	90,4 %
Controles infectados no tratados	15147	13963	

Ejemplo 2

Cachorros Beagle de 11-15 semanas de edad, que antes de la infección pudieron aclimatarse al centro de animales durante 11 días, se infectaron por vía oral, antes del comienzo del estudio, con 50.000 quistes de Giardia duodenalis. Los quistes para la infección se obtuvieron de excrementos de perros con quistes de giardias usando un gradiente de sacarosa y fueron almacenaron en medio de bacto-casitona durante no más de 2 semanas a 4 grados Celsius. Se incluyeron en el estudio 18 cachorros que excretaban quistes de giardias y se mantuvieron en jaulas individuales, para recoger el excremento diario total. La determinación cuantitativa de la excreción de quistes se realizó como en el ensayo 145.717, con la modificación de que la parte alícuota del sedimento se contó usando la cámara de recuento Fuchs-

Rosenthal bajo el microscopio. La determinación cuantitativa de la excreción de quistes se realizó durante 4 días antes del tratamiento (día -3 a 0) y los cachorros se distribuyeron en tres grupos aleatoriamente mediante sus excreciones de quistes. En tres días sucesivos siguientes (día 0, 1 y 2) se

5 realizó el tratamiento de los seis cachorros del grupo de tratamiento 1 por la mañana con una toma oral de 50 mg/kg de nifurtimox (Lampit®), mientras que los 6 perros del grupo de tratamiento 2 se trataron en estos tres días por la mañana con una toma oral de 50 mg/kg de fenbendazol (comprimidos de fenbendazol). Los 6 perros del grupo de control se mantuvieron sin tratamiento.

10 Del día 1 al día 8 después del tratamiento se determinó cuantitativamente de nuevo la excreción de quistes.

Resultados: La actividad calculada de nifurtimox fue del 98,6 %, mientras que la actividad del fenbendazol fue del 48,3 % (véase la tabla 2).

15 **Tabla 2: Excreción de quistes de giardias antes y después del tratamiento con nifurtimox en comparación con el tratamiento con fenbendazol.**

50 mg/kg de nifurtimox en los días D 0, D 1 y D 2												
Perro	D -3	D -2	D -1	D 0	D 1	D 2	D 3	D 4	D 5	D 6	D 7	D 8
9300	63463	79689	91293	103442	1261	527	0	0	0	0	0	903
0136	102900	68914	59273	112084	2000	0	0	622	1299	93	0	0
0116	57571	10685	25515	60420	809	741	0	0	229	0	0	517
8553	40909	8278	3472	675	187	0	0	185	0	98	0	0
8531	4891	1618	37203	89880	974	0	0	0	0	0	87	975
0134	28773	133	8528	86	0	0	0	0	2299	1842	237	0

Σ	31594	32251	45463	34868	45905	15986	10001	2836	7289	38926	31439	20645

D -3 a D -1: Días antes del tratamiento

D 0, D 1, D 2: Días del tratamiento

D 3 a D 8: Días después del tratamiento

Tratamiento	Σ Excreción de quistes de giardias		Actividad
	Día -3 a 0	Día 3 a 8	
50 mg/kg de nifurtimox	44154	261	98,6 %
50 mg/kg de fenbendazol	32871	9578	48,3 %
Controles infectados no tratados	36044	18523	

5

Bibliografía

(1) Raether w., Hanel H. (2003): Nitroheterocyclic drugs with broad spectrum activity Parasitol Res. 90: página 19- página 39.

(2) Harder A, Greif G, Haberkorn A. (2001a): Chemotherapeutic approaches to protozoa: Haemosporina - current level of knowledge and outlook.

10 (3) Harder A, Greif G., Haberkorn A. (2001b): Chemotherapeutic approaches to protozoa: Giardia, Trichomonas and Entamoeba - current level of knowledge and outlook.

(4) Greif G, Harder A, Haberkorn A (2001): chemotherapeutic approaches to

protozoa: Coccidia - 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.
- 5 (6) Adam R.D. (2001): Biology of *Giardia lamblia*. Clinical Microbiology Reviews, julio: 447-475.
- (7) Marshall MM, Naumovitz D., Ortega Y., Sterling CR. (1997): Waterborne Protozoan Pathogens. Clinical Microbiology Reviews, enero:67-85.
- (8) Roxstrom-Lindquist, K. Palm D., Reiner D., Ringqvist E., Svard SG. (2006):
10 *Giardia* immunity - an update. Trends in Parasitology Vo. 22(1):26-31.
- (9) Beckmann L. (2003): Mucosal defences against *Giardia*. Parasite Immunology 25:259-270.
- (10) Hülsmeyer A. J., Kohler P. (2005): *Giardia duodenalis*: direct experimental evidence for the absence of a glycosylphosphatidylinositol anchor in a
15 variant surface protein. Experimental Parasitology 109:49-52.
- (11) Kirkpatrick, CE, Farrell JP (1984): Feline giardiasis: observations on natural and induced infections. Amer. J. Vet. Res. 45:2182-2188.
- (12) Zimmer JF, Burrington DB (1986): Comparison of four protocols for the treatment of canine giardiasis. J. Amer. Anim. Hosp. Ass. 22:168-172.
- 20 (13) Abbitt B, Huey RL, Eugster AK, Syler J. (1986): Treatment of giardiasis in adult greyhounds, using ipronidazole-medicated water. J. Amer. Vet. Med. Ass. 188:67-69.
- (14) Wright JM., Dunn L.A., Upcroft P., Upcroft J.A. (2003): Efficacy of anti-giardial drugs. Expert Opin. Drug Saf. 2(6):529-541.
- 25 (15) Escobedo A.A & Cimerman S. (2007): Giardiasis: a pharmacotherapy

review. Expert Opin. Pharmacother. 8(12): 1885-1902.

(16) Harder A. y col. (2003) Cyclooctadepsipeptides - an anthelmintically active class of compounds exhibiting a novel mode of action. Int. J. Antimicrobial Agents. 22 : 318-331.

5 (17)Mehlhom (ed) (2001) Giardiasis, Man; Encyclopedic Reference of Parasitology, Diseases, treatment, Therappy, segunda edición, Springer-Verlag, páginas 234-235.

(18)Hewlett, E.L., Andrews, J.S.Jr., Ruffier, J., Schaefer HI, F.W. (1982): experimental Infection of Mongroel Dogs with Giardia lamblia Cysts and

10 Cultured Trophozoites

En: The Journal of infectious diseases, Vol. 145, N°. 1, páginas 89-93

Habiéndose descrito la presente invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

Reivindicaciones:

5

1. Uso de nifurtimox para la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades causadas por giardias.

2. Uso según la reivindicación 2 para el tratamiento de enfermedades
10 causadas por *Giardia lamblia*.

3. Agente que contiene nifurtimox y un antihelmíntico.

4. Agente que contiene nifurtimox y un ciclooctadepsipéptido antihelmíntico.
15

Uso de nifurtimox para el tratamiento de la giardiasis

Resumen

La presente invención se refiere al uso de nifurtimox para el tratamiento de giardiasis, en particular en perros y gatos.

33

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) **GREIF, Gisela; HARDER, Achim; BACH, Thomas; PETRY, Gabriele; KRUEDEWAGEN, Eva-Maria**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		10 2008 031 284.3		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/ EP09/004475**

,m

(87)

Publicación internacional

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

N° publicación: **WO 2009/ 000399 A1**

(54) Título: **NUEVAS POSIBILIDADES DE LUCHA CONTRA LA GIARDIASIS**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICOPATENTE 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): GREIF, Gisela; HARDER, Achim; BACH, Thomas; PETRY, Gabriele; KRUEDEWAGEN, Eva-Maria

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		10 2008 031 284.3		02/07/2008		DE

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

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

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

No. de solicitud **PCT/ EP09/004475**

(87) **Publicación internacional:**

Fecha: **07 - 01 - 10**

No. Publicación: WO2009/ 000399 A1

(54) Título: NUEVAS POSIBILIDADES DE LUCHA CONTRA LA GIARDIASIS

(57) Resumen:

1. Uso de nifurtimox para la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades causadas por giardias.
2. Uso según la reivindicación 2 para el tratamiento de enfermedades causadas por *Giardia lamblia*.
3. Agente que contiene nifurtimox y un antihelmíntico.
4. Agente que contiene nifurtimox y un ciclooctadepsipéptido antihelmíntico.

CONTINUA AL RESPALDO

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) BAYER ANIMAL HEALTH GMBH (72) Inventor(es) GREIF, Gisela; HARDER, Achim; BACH, Thomas; PETRY, Gabriele; KRUEDEWAGEN, Eva-Maria (74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 10 2008 031 284.3	(32) Fecha 02/07/08	(33) País DE
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 02-02-11 Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 20 - 06 -09 No. de solicitud PCT/ EP09/004475		(87) Publicación Internacional Fecha: 07 - 01 - 10 N° publicación: WO 2009/ 000399 A1	
(54) Titulo: NUEVAS POSIBILIDADES DE LUCHA CONTRA LA GIARDIASIS			

Resumen:

1. Uso de nifurtimox para la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades causadas por giardias.
2. Uso según la reivindicación 2 para el tratamiento de enfermedades causadas por *Giardia lamblia*.
3. Agente que contiene nifurtimox y un antihelmíntico.
4. Agente que contiene nifurtimox y un ciclooctadepsipéptido antihelmíntico.

36

Este recibo debe ser utilizado
Unicamente para tramites de
Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.
Marca: Reg. Pat. Inv.
Expediente: P07/EP091004475

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176087-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 106,950
FECHA : DICIEMBRE 15 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-162857- -00000-0000

Fecha: 2010-12-27 15:31:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 36

***** 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. 10-162857-00000-0000

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO D

Fecha: 2010-12-27 15:31:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 36

- ☐ 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 162857
	Solicitud internacional	PCT/EP09/004475
	Fecha inicio fase nacional	02/02/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

003910

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 162857



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)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 04 MAR. 2011
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.

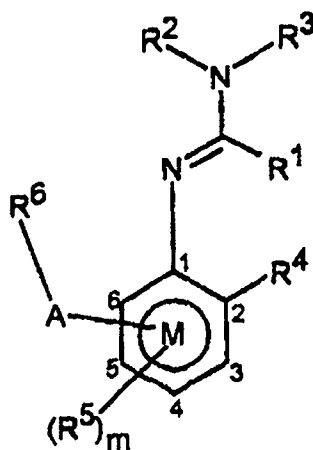
El resumen no debe contener declaraciones relativas a las ventajas asociadas a la invención.

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 heterociclilo y que pueden sustituirse por hidroxi, 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