

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

11-40437

54. TÍTULO TRATAMIENTO SISTÉMICO DE PARÁSITOS HEMATÓFAGOS Y CONSUMIDORES DE SANGRE POR ADMINISTRACIÓN ORAL DE UN AGENTE ANTIPARASITARIO.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/44

71. SOLICITANTE BAYER B.V.

72.DOMICILIO Mijdrecht, Países Bajos

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

7.6.11
03-05-2011



No. 11-040437- -00000-0000

Fecha: 2011-04-01 14:52:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **BAYER B.V.**

Dirección: **Energieweg 1 NL-3641 RT
Mijdrecht , Países Bajos.**

Nacionalidad o Domicilio: **Mijdrecht , Países
Bajos**

Lugar de Constitución : **Países Bajos**

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **DILIA MARIA RODRIGUEZ
D'ALEMAN**

Dirección: **Cra. 11 No. 86-53 piso 6**

Teléfono: **6 181088** Fax: **6350824**

E-mail: **clarkemodet@clarkemodet.com.co**

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número 41.654.882

T.P 20824 CSJ

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER HOJA ANEXA**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. **PCT/US2009/059111** Fecha **30 de septiembre de 2009**

Publicación Internacional No. **WO 2010/039892 A8** Fecha **08 de abril de 2010**

6 **TÍTULO (54)** **TRATAMIENTO SISTÉMICO DE PARÁSITOS HEMATÓFAGOS Y CONSUMIDORES
DE SANGRE POR ADMINISTRACIÓN ORAL DE UN AGENTE ANTIPARASITARIO**

7 **Clasificación Internacional (51)** **A61K 31/44**

8 **Prioridad**

SI



NO



(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

03 de octubre de 2008

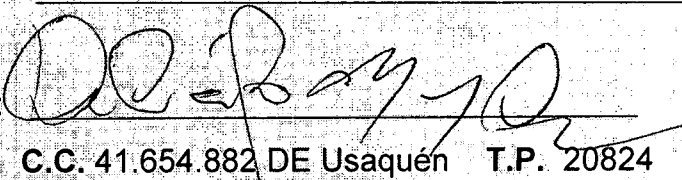
(31) Número de Solicitud

61/102.774

9 **Comprobante de pago No. 11-26788 // 11-20020 // 11-20021 // 11-26960 //11-27009 // 11-27029**

Fecha 25 de marzo de 2011 // 04 de marzo de 2011

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☐ 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 de 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 deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 Solicito la concesión de la patente**NOMBRE: DILIA MARÍA RODRIGUEZ D'ALEMANFIRMA: 

C.C. 41.654.882 DE Usaquén T.P. 20824

ANEXO
INVENTORES

- 1.) **JOHNSON, Roland, H.**
(223 Larkspur Lane Lexington, North Carolina 27292, Estados Unidos de América);
- 2.) **HEPLER, Douglas, I.**
(815 Cliff Drive Mcleansville, North Carolina 27301, Estados Unidos de América);
- 3.) **PALMA, Kathleen, G.**
(815 Cliff Drive Mcleansville, North Carolina 27301, Estados Unidos de América);
- 4.) **CAMPBELL, William, R.**
(4849 Harvey Road Jamestown, North Carolina 27282, Estados Unidos de America).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0026788

Bogotá D.C., Marzo 25 de 2011 - 07:06:52

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325077546	23/03/2011	95.510.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-040437 - 00000-0000

Fecha: 2011-04-01 14:52:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 25 de 2011 - 07:07:17

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0020020

Bogotá D.C., Marzo 04 de 2011 - 07:31:39

RECIBIDO DE : CLARKE.MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	420743002	03/03/2011	100.545.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	200.000.00	200.000.00
				\$200.000.00

SON: **DOSCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-040437- -00000-0000

Fecha: 2011-04-01 14:52:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Marzo 4 de 2011 - 07:32:06

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0020021

Bogotá D.C., Marzo 04 de 2011 - 07:31:39

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	420743002	03/03/2011	100.545.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	200.000.00	200.000.00
				\$200.000.00

=====

SON: **DOSCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-040437- -00000-0000

Fecha: 2011-04-01 14:52:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Marzo 4 de 2011 - 07:32:06

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0026960

Bogotá D.C., Marzo 25 de 2011 - 07:06:52

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325077546	23/03/2011	95.510.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	20.000.00	20.000.00
				\$20.000.00
=====				

SON: **VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-040437- -00000-0000

Fecha: 2011-04-01 14:52:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 25 de 2011 - 07:07:22

6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0027009

Bogotá D.C., Marzo 25 de 2011 - 07:06:52

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325077546	23/03/2011	95.510.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	10.000.00	10.000.00
				\$10.000.00
			=====	

SON: **DIEZ MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-040437- -00000-0000

Fecha: 2011-04-01 14:52:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Marzo 25 de 2011 - 07:07:24

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0027029

Bogotá D.C., Marzo 25 de 2011 - 07:06:52

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325077546	23/03/2011	95.510.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	2.000.00	2.000.00
				\$2.000.00
			=====	

SON: **DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-040437- -00000-0000

Fecha: 2011-04-01 14:52:22
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 72

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Marzo 25 de 2011 - 07:07:24

8

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Composiciones farmacéuticamente aceptables de un
único agente antiparasitario de imidacloprid para suministro
5 oral a mamíferos para controlar sistémicamente a parásitos
específicos hematófagos y consumidores de sangre, tales como
pulgas, garrapatas y ciertas especies de helmintos y sarna.

10

a

TRATAMIENTO SISTÉMICO DE PARÁSITOS HEMATÓFAGOS Y CONSUMIDORES

DE SANGRE POR ADMINISTRACIÓN ORAL DE UN AGENTE

ANTIPARASITARIO

5

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se relaciona con la administración oral de agentes antiparasitarios. Más particularmente, la invención se relaciona a la administración de agentes antiparasitarios, tales como neonicotinoide, a mamíferos para tratar parásitos
10 externos hematófagos y consumidores de sangre y ciertos parásitos internos hematófagos o consumidores de sangre.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Con la excepción de lufenuron, un regulador del crecimiento de los insectos, el mercado para el control
15 ectoparasitario en mamíferos ha sido largamente dominado por composiciones para administración tópica. Esta última incluye los dos productos tópicos líderes en venta para el control de pulgas y garrapatas, ADVANTAGE® (imidacloprid) con eficacia en contra de pulgas (pero no garrapatas), vendido para su uso
20 en perros y gatos, y FRONTLINE® (fipronil) con eficacia en contra de pulgas, garrapatas y sarna, también vendido para uso en perros y gatos. Tanto el imidacloprid y el fipronil son tóxicos a un dosificaciones orales relativamente bajas. También se sabe que el fipronil causa emesis cuando se

administra oralmente para el control de pulgas, mientras que la eficacia del imidacloprid oral en contra de parásitos de destino no se ha reportado. De hecho, aun cuando se administra tópicamente, se reporta que el imidacloprid solo
5 tiene poco o nada de efecto sobre las garrapatas. En su lugar, se requiere aun una mezcla activa con imidacloprid, tal como el permetrin utilizado en el producto ADVANTIX®, el cual tiene algo de eficacia contra garrapatas.

Aunque, estos productos tienen eficacia contra las
10 pulgas al menos cuando se aplica tópicamente, la ruta de administración plantea problemas en relación a los efectos potencialmente tóxicos de los compuestos activos en humanos. Para ambos productos, se sugiere generalmente que los humanos no hagan contacto con el sitio de administración por varias
15 horas después de la aplicación. Cumplir con este consejo en lo que se refiere al tratamiento de mascotas domésticas puede ser difícil, especialmente para los niños. Adicionalmente, los vehículos utilizados para tales productos tópicos frecuentemente contienen ceras, aceites u otros agentes de
20 propagación, por lo cual permanecen sobre la piel del animal que se encuentra bajo tratamiento por un largo periodo de tiempo suficiente para poner en riesgo la contaminación o manchar el ambiente. Más aun, ciertos productos contienen estos activos incluyendo otros agentes que son tóxicos para

otras especies. Por ejemplo, el permetrin^{MR} es apropiado para utilizarse en perros pero es potencialmente letal para los gatos, haciendo problemático el uso tópico de dichos productos en ambientes de múltiples especies.

5 Por ello es deseable proporcionar un compuesto de suministro oral para el control de parásitos específicos. Es especialmente deseable proporcionar tal compuesto en una forma de dosificación que se consuma fácilmente.

SUMARIO DE LA INVENCION

10 La invención está basada en parte en el descubrimiento sorprendente de que el imidacloprid, cuando se administra oralmente a dosis sub-tóxicas relativamente bajas, mata sistémicamente a parásitos hematófagos y consumidores de sangre ("parásitos específicos") de los mamíferos de forma
15 rápida y exhaustivamente, y lo puede hacer en la ausencia de otros agentes antiparasitarios.

La invención por tanto proporciona composiciones antiparasitarias farmacéuticamente aceptables de imidacloprid para suministro oral a mamíferos para controlar parásitos
20 específicos. Las composiciones antiparasitarias de la invención pueden ser formuladas en cualquier forma oral apropiada; por ejemplo, una golosina masticable.

En una modalidad de la invención, los parásitos específicos son pulgas adultas, garrapatas y ninfas de

garrapatas. En una modalidad de la invención, los parásitos específicos son pulgas o larvas o huevos de garrapatas.

En una modalidad más de la invención, los parásitos específicos son pulgas, y se proporciona el imidacloprid a un nivel de dosis única de 10 mg/kg o menos, con dosis tan bajas como aproximadamente 0.25 mg/kg siendo suficiente para eliminar una infestación de los animales tratados dentro de 1-24 horas de haber sido dosificados. Opcionalmente, la dosificación puede repetirse a la misma dosis o mayor (hasta 10 mg/kg) para controlar o prevenir la reinfestación.

En una modalidad más de la invención, los parásitos específicos son garrapatas, ninfas de garrapatas o huevos de garrapatas, y se proporciona el imidacloprid a un nivel de dosis única de 30 mg/kg o menos, con dosis tan bajas como aproximadamente 3.0 mg/kg siendo suficiente para eliminar una infestación de los animales tratados dentro de 1-72 horas de haber sido dosificados. Opcionalmente, la dosificación puede repetirse a la misma dosis o mayor (hasta 30 mg/kg) para controlar o prevenir la reinfestación.

En una modalidad más de este aspecto de la invención, la composición de imidacloprid se administra oralmente tan frecuente como sea necesario para control los parásitos. Se puede esperar razonablemente que se mataran al menos aproximadamente 60% de todas las garrapatas adultas y

ninfas de garrapatas dentro de 1-24 horas tras la administración de una dosis única de acuerdo con la invención, y que se mataran aproximadamente 100% de todas las pulgas adultas dentro de 1-24 horas tras la administración de una dosis única de acuerdo con la invención.

La invención adicionalmente se relaciona al uso de fipronil como un agente antiparasitario oral, cuando se administra oralmente a dosis que son sub-tóxicas para los animales tratados, mata rápidamente a los parásitos específicos, exhaustivamente y sin emesis cuando se proporciona en ciertos formatos de dosis oral. La invención por tanto proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables de fipronil para suministro oral a mamíferos para controlar parásitos específicos.

En otra modalidad de este aspecto de la invención, los parásitos específicos son pulgas adultas, garrapatas adultas o ninfas de garrapatas. En otra modalidad de la invención, los parásitos específicos son pulgas o larvas o huevos de garrapatas.

En otra modalidad de este aspecto de la invención, el agente antiparasitario presente en la composición farmacéutica es fipronil, sin derivación o modificación del compuesto. En otro aspecto de esta modalidad, este fipronil

94

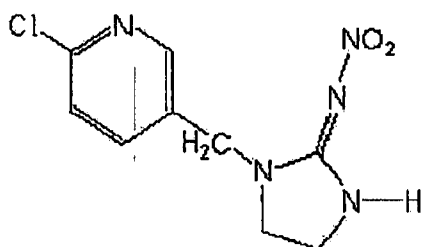
activo es el único agente antiparasitario presente en la composición farmacéutica.

En una modalidad más de la invención, los parásitos específicos son helmintos hematófagos o consumidores de sangre.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

A. INGREDIENTES ACTIVOS DE LAS COMPOSICIONES ANTIPARASITARIAS FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES DE LA INVENCION.

10 Por "composición antiparasitaria farmacéuticamente aceptable" y "composición antiparasitaria" se entiende que el agente antiparasitario activo presente se formula para suministro oral de forma que hace al producto de la composición adecuado para administración a mamíferos de
15 sangre caliente (humanos o animales). Los agentes activos antiparasitarios preferidos son los neonicotinoides activos del sistema nervioso central, una clase que incluye acetamiprid, clotianidina, dinotefuran, imidacloprid, nitenpiram, tiacloprid y tiametoxam. El neonicotinoide activo
20 preferido presente es imidacloprid, cuya fórmula química es la siguiente:



5

Imidacloprid: isómero E o Z de (preferiblemente E)
de 1-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-IV-nitro-2-
imidazolidinimina.

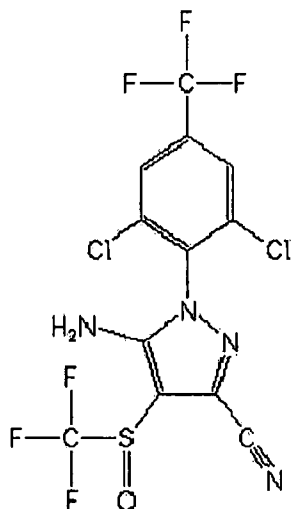
Aquellos con conocimientos medios en la técnica
10 reconocerán que las modificaciones a los compuestos
neonicotinoides son posibles, tal como la pegelación. También
se puede introducir sustituyentes al compuesto. Sin embargo,
la introducción de sustituyentes incluye halógenos, grupos
alcoxi, alquilos y otros en la posición 5 del anillo de
15 piridina del imidacloprid en particular puede reducir la
actividad neurobloqueadora del imidacloprid. La introducción
de grupos alcoxi en esta posición también puede ser poco
favorable para la actividad. Como tal, el imidacloprid sin
modificación de sustituyentes en la posición 5 del anillo de
20 piridina podría evitarse convenientemente en la invención. El
imidacloprid sin modificar y sin derivar es altamente
efectivo tal y como se usa de acuerdo a la invención, y por
tanto se prefiere su uso.

Otra clase activa cuyo uso está contemplado por la

invención son los fenilpirazoles, tal como el fipronil, o sus metabolitos desulfinilo, sulfinilo, sulfuro o sulfona. La estructura química del fipronil es como sigue:

5

10



15

Fipronil:

5-amino-1-[2,6-dicloro-4-

(trifluorometil)fenil]-4-[(trifluorometil)sulfinil]-1H-

pirazol-3-carbonitrilo. Como se nota, ciertos metabolitos de fipronil también pueden ser útiles en la invención. Sin embargo, en una modalidad preferida, no es necesario
 20 modificar el compuesto activo en sí mismo para evitar efectos adversos en el huésped que se trata, tal como la emesis.

Igualmente, tampoco es necesario incluir otros agentes activos en las composiciones farmacéuticamente aceptables de neonicotinoides o fenilpirazoles para lograr el

nivel deseado de eficacia.

B. Ectoparásitos Específicos

Los compuestos activos en las formulaciones de la invención son adecuados para el control de parásitos hematófagos o que consumen sangre que pueden encontrarse en humanos y animales mamíferos, incluyendo animales domésticos, ganado de producción, animales de zoológico, animales de laboratorio, animales de experimentación y mascotas, al tiempo que tienen toxicidad favorable para los mamíferos a las dosis previstas en la invención. El ganado de producción y cría de animales incluyen mamíferos, tales como, por ejemplo, ganado, caballos, ovejas, cerdos, cabras, camellos, búfalos, burros, conejos, gamos, renos, animales para peletería, como por ejemplo el visón, chinchilla, mapaches, aves como, por ejemplo, el pollo, gansos, pavos y patos. Los animales de laboratorio y de experimentación incluyen ratones, ratas, cobayas, hámsteres dorados, los perros y gatos. Mascotas incluyen perros y gatos.

La composición farmacéutica es activo antiparasitario contra todas las etapas de desarrollo de parásitos hematófagos o consumidores de sangre, incluyendo, larvas, ninfas y huevos. Los parásitos son aquellos que muerden al huésped o de otra manera consiguen acceso a su sangre durante la infestación e incluyen el orden

Siphonaptera (pulgas) que se extiende, por ejemplo, a los géneros Ctenocephalides., Echidnophaga, Pulex y Ceratophyllus; el orden Ixodida (garrapatas), incluyendo todos los infraordenes, con énfasis en la familia Ixodidae que se extiende, por ejemplo, a los géneros Ixodes, Dermacentor, Rhipicephalus, Amblyomma, Haemaphysalis y Boophilus, así como la familia Argasidae que se extiende, por ejemplo, a los géneros Argasinae, Ornithodorinae, Otobinae, Antricolinae y Nothoaspinae; el orden Anplura (piojos chupadores) que se extiende, por ejemplo, a los géneros Haematopinus, Linognathus, Solenopotes, Pediculus y Pthirus; el orden Mallophaga (piojos de aves) que se extiende, por ejemplo, a los géneros Trimenopon, Menopon, Eomenacanthus, Menacanthus, Trichodectes, Felicola, Damalinae y Bovicola; el orden Diptera que se extiende, por ejemplo, las especies consumidoras, como aquellos del género Ceratopogonidae; el orden Astigmata que se extiende, por ejemplo, al género Sarcoptes (en presencia de sangre) y el orden Strongiloidae que se extiende a aquellas especies que muerden y/o chupan sangre, tal como anquilostoma, tenias (solitarias) y *Dirofilaria immitis*.

C. Formas de Dosificación para las Composiciones Antiparasitarias de la Invención

1. Intervalos de Dosis

El control parasitario de conformidad con la invención puede efectuarse profilácticamente, así como terapéuticamente. Para aquellos fines, la erradicación de una infestación de pulgas se puede lograr con una sola dosis de neonicotinoid en el intervalo de 0.01 hasta 10 mg/kg, preferiblemente 0.25 hasta aproximadamente 0.5 mg/kg, proporcionalmente 1, 3, 6 o 10 mg/kg, incluyendo todas las dosis que se encuentran en los intervalos establecidos. Como se demostró en los Ejemplos, una sola dosis de la composición antiparasitaria que proporciona 0.25 mg/kg de imidacloprid fue 100% efectiva contra una infestación de pulgas en animales tratados, en apenas una hora de administración de la dosis.

Para controlar contra la reinfestación sin redosificar al animal, la dosis inicial más alta con una dosis de neonicotinoid es más efectiva, con el nivel máximo de 10 mg/kg para imidacloprid, que tiene efecto más grande a una postdosis de una semana, como se ilustra en la Tabla 3 del Ejemplo II. Sin embargo, la dosis repetida a niveles más bajos será tan efectiva, sin riesgo de toxicidad. Por lo tanto, se puede proporcionar las composiciones antiparasitarias de la invención para uso contra pulgas en un empaque de dosis única o múltiples, siendo cada dosis la misma o diferente para lograr los resultados de tratamiento

20

mejor adaptados a un caso en particular.

Además, la erradicación de una infestación de ninfas de garrapata y/o garrapatas se puede conseguir con una sola dosis en el intervalo de 0.01 hasta 30 mg/kg por día. En
5 aparentemente resultados anómalos, como se ilustra en el Ejemplo II, las Tablas 4 y 5 la dosis de aproximadamente el nivel de 3 mg/kg fue significativamente más efectiva contra una infestación de garrapatas que la dosis al nivel de 10 mg/kg y más efectiva que la dosis al nivel de 15 mg/kg.
10 Conforme la dosis se aproximaba al nivel subtóxico máximo de 30 mg/kg, la eficacia incremento hasta aproximadamente el mismo nivel alcanzado al nivel de 3 mg/kg. Por lo tanto, una sola dosis de composición antiparasitaria que proporciona 3 mg/kg de imidacloprid fue al menos 60% efectiva contra una
15 infestación de garrapatas en animales tratados, en apenas 24-48 horas de administración de la dosis.

Se puede esperar que, como se observó con respecto a las pulgas, dosis más altas pueden sostener vidas medias más largas y por lo tanto, un grado de eficacia contra la
20 reinfestación durante periodos más largos de tiempo que dosis más bajas. Tal como, pueden proporcionarse dosis en los niveles de 15, 22 o 30 mg/kg (y todos los puntos contenidos en este intervalo), para evitar la necesidad de redosificar o se pueden proporcionar de dosis múltiples a niveles de

dosificación más bajos (por ejemplo, 3 mg/kg) sin riesgo de toxicidad. Por lo tanto, las composiciones antiparasitarias de la invención para uso contra garrapatas pueden proporcionarse en paquetes de dosis únicas o dosis múltiples, 5 siendo cada dosis la misma o diferente para lograr los resultados de tratamiento mejor adaptados a un caso en particular.

Los intervalos de dosis efectiva de las formulaciones farmacéuticas de un compuesto de fenilpirazol, 10 tal como una composición de fipronil para administración oral en el intervalo de 0.01 hasta 0.3 mg/kg por día, preferiblemente aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 0.3 mg/kg por día.

Después de la administración oral de las 15 composiciones farmacéuticas de la presente invención, el agente activo pasa a través de las barreras de la mucosa del tracto gastrointestinal y es absorbido en el torrente sanguíneo donde puede ser detectado en el plasma de los sujetos. El nivel de agente activo en el torrente sanguíneo, 20 como se mide en el plasma, es dependiente de la dosis. El agente activo facilita la absorción del fármaco (agente activo) administrado, con esto (ya sea en la misma forma de dosis o simultáneamente con ella) o secuencialmente (en cualquier orden, tan largo como ambos, el agente activo y el

fármaco son administrados dentro de un periodo de tiempo que proporciona ambos en la misma localización, por ejemplo, el estómago, al mismo tiempo). Al medir las concentraciones en plasma y con los estudios de respuesta a la dosis, la dosis
5 diaria para el imidacloprid de la invención puede ser modificada para la administración menos frecuente.

2. Formas de dosificación

Las composiciones antiparasitarias de la invención pueden ser proporcionadas en cualquier forma farmacéutica
10 aceptable terapéuticamente. Por ejemplo, las composiciones pueden ser formuladas para administración oral como polvos, cristales, gránulos, pequeñas partículas (que incluyen partículas de tamaño en el orden de micrómetros, como microesferas y microcápsulas), partículas (que incluyen
15 partículas de tamaño en el orden de milímetros), perlas, microperlas, pellets, píldoras, microtabletas, tabletas comprimidas o triturados en tabletas, tabletas moldeadas o triturados en tableta y en capsulas del fármaco, que son duras o blandas y contienen la composición como un polvo,
20 perlas, solución o suspensión. Las composiciones antiparasitarias también pueden ser formuladas para administración oral como una solución o suspensión en un líquido acuoso, como un líquido incorporado dentro de una cápsula de gel o como cualquier otra formulación conveniente

para administración o para administración rectal como un supositorio, enema u otra forma conveniente. La composición antiparasitaria también puede ser proporcionada como un sistema de liberación controlada (véase, por ejemplo, Langer, 5 1990, Science 249: 1527-1533).

En lo que respecta a las formas de dosificación oral de la presente invención que son sólidas, el principio activo puede ser proporcionado simplemente en cápsulas de gelatina, con o sin excipientes farmacéuticos opcionales. Los 10 excipientes farmacéuticos adecuados son conocidos por aquellos con conocimientos medios en la técnica e incluyen, además de aquellos mencionados con respecto a la forma de dosificación de golosinas masticables, los siguientes: agentes acidulantes (ácido acético, ácido acético glacial, 15 ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido clorhídrico diluido, ácido málico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido fosfórico diluido, ácido sulfúrico, ácido tartárico); propelente de aerosoles (butano, diclorodifluorometano, diclorotetrafluoroetano, isobutano, propano, 20 tricloromonofluorometano); desplazamientos de aire (dióxido de carbono, nitrógeno); desnaturalizantes de alcoholes (benzoato de denatonio, metil isobutil cetona, octacetato de sucrosa); agentes alquilantes (solución amoniacal fuerte, carbonato de aminoio, dietanolamina, diisopropanolamina,

24

hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trolamina); agentes antiendurecimiento, tales como deslizantes; agentes antiespumantes (dimeticona, simeticona); conservadores
5 antimicrobianos (cloruro de benzalconio, solución de cloruro de benzalconio, cloruro de benzaltonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, butilparabeno, cloruro de cetilpiridino, clorobutanol, clorocresol, cresol, ácido dehidroacético, etilparabeno, metilparabeno, metilparabeno de sodio, fenol,
10 feniletíl alcohol, acetato de fenilmercurio II, nitrato de fenilmercurio II, benzoato de potasio, sorbato de potasio, propilparabeno, propilparabeno de sodio, benzoato de sodio, dehidroacetato de sodio, propionato de sodio, ácido sorbico, timerosal, timol); antioxidantes (ácido ascórbico, palmitato
15 de ascorbilo, hidroxianil butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, ggalato de propilo, sulfoxilato de formaldehído y sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, dióxido de azufre, tocoferol, excipiente de tocoferoles); agentes amortiguadores (ácido acético,
20 carbonato de amonio, fosfato de amonio, ácido bórico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido fosfórico, citrato de potasio, metafosfato de potasio, fosfato de potasio monobásico, acetato de sodio, citrato de sodio, solución de lactato de sodio, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio

|

monobásico); lubricantes para cápsula (véase lubricante para cápsula y tableta); agentes quelantes (edetato de disodio, ácido y sales de etilendiamintetracético, ácido edético); agentes de recubrimiento (carboximetil celulosa de sodio, acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, etilcelulosa, gelatina, esmalte farmacéutico, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, ftalato de hidroxipropil metil celulosa, copolímero de ácido metacrílico, metilcelulosa, polietilen glicol, acetato ftalato de polivinilo, laca, sucrosa, dióxido de titanio, cera carnauba, cera microcristalina, zeína); colorantes (caramelo, rojo, amarillo, negro o mezclas, óxido férrico); agentes complejantes (ácido etilendiaminotetracético y sales (EDTA); ácido edético, ácido gentísico etanolamina, esulfato de oxiquinolina); desecantes (cloruro de calcio, sulfato de calcio, dióxido de silicio); agentes solubilizantes y/o emulsificantes (acacia, colesterol, dietanolamina (complemento), monoestearato de glicerilo, alcoholes de lanolina, lecitina, mono y digliceridos, monoetanolamina (complemento), ácido oleico (complemento), octadecenol (estabilizador), poloxamero, estearato de polioxietileno 50, aceite de ricino polioxilo 35, aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40, oleil éter polioxilo 10, cetostearil éter polioxilo 20, estearato de polioxilo 40, polisorbato 20,

polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, diacetato de propilen glicol, monoestearato de propilen glicol, lauril sulfato de sodio, estearato de sodio, monolaurato de sorbitan, monooleato de sorbitan, monopalmitato de sorbitan, 5 monoestearato de sorbitan, ácido esteárico, trolamina, cera emulsificante); auxiliares de filtrado (celulosa pulverizada, tierra silicea purificada); saborizantes y perfumes (anetol, benzaldehído, etil vainillina, mentol, salicilato de metilo, glutamato de monosodio, aceite de flor de naranjo, menta, 10 aceite de menta, espíritu de menta, aceite de rosas, agua de rosas más fuerte, timol, tintura de bálsamo de tolú, vainilla, tintura de vainilla, vainillina); agentes deslizantes y/o antiendurecimiento (silicato de calcio, silicato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, almidón); 15 humectantes (glicerina, hexilen glicol, propilen glicol, sorbitol); plastificantes (aceite de ricino, monogliceridos diacetilados, ftalato de dietilo, glicerina, monogliceridos mono y diacetilados, polietilen glicol, propilen glicol, tiacetina, citrato de trietilo); polímeros (por ejemplo, 20 acetato de celulosa, alquil celulosas, hidroxialquilcelulosas, polímeros y copolímeros acrílicos); disolventes (acetona, alcohol, alcohol diluido, hidrato de amileno, benzoato de bencilo, butil alcohol, tetracloruro de carbono, cloroformo, aceite de maíz, aceite de semilla de

27

algodón, acetato de etilo, glicerina, hexilen glicol, isopropil alcohol, metil alcohol, cloruro de metileno, metil isobutil cetona, aceite mineral, aceite de cacahuate, polietilen glicol, carbonato de propileno, propilen glicol, 5 aceite de sésamo, agua para inyección, agua estéril para inyección, agua estéril para irrigación, agua purificada); absorbentes (celulosa pulverizada, carbón, tierra silicea purificada); absorbentes de dióxido de carbono (cal baritada ($\text{Ba}(\text{OH})_2$, cal sodada), agentes de apresto (aceite de ricino 10 hidrogenado, alcohol cetostearílico, alcohol cetílico, cera de ésteres de cetilo, grasa dura, parafina, excipiente de polietileno, alcohol estérilico, cera emulsificante, cera blanca, cera amarilla), agentes que incrementan la viscosidad y/o de suspensión (acacia, agar, ácido alginico, 15 monoestearato de aluminio, bentonita, bentonita purificada, bentonita magma, carbonero 934p, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de sodio 12, carragenano, carboximetilcelulosa de sodio y macrocristalina, celulosa, dextrina, gelatina, goma guar, 20 hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, silicato de aluminio y magnesio, metilcelulosa, pectina, óxido de polietileno, alcohol polivinílico, povidona, alginato de propilen glicol, dióxido de silicio, dióxido de silicio coloidal, alginato de sodio,

tragacanto, goma xantana); agentes endulzantes (aspartame, dextratos, dextrosa, dextrosa excipiente, fructuosa, manitol, sacarina, sacarina de calcio, sacarina de sodio, sorbitol, sorbitol en solución, sucrosa, azúcar compresible, azúcar
5 glas, jarabe); aglutinantes de tabletas (acacia, ácido alginico, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, dextrina, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, goma guar, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, óxido de polietileno, povidona, almidón pregelatinizado, jarabe);
10 diluyentes de cápsula y/o tableta (carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa pulverizada, dextratos, dextrina, excipiente de dextrosa, fructuosa, caolín, lactosa, manitol, sorbitol, almidón,
15 almidón pregelatinizado); lubricantes para cápsulas y/o tabletas (estearato de calcio, behenato de glicerilo, estearato de magnesio, aceite mineral ligero, polietilén glicol, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, ácido esteárico purificado, talco, aceite vegetal hidrogenado,
20 estearato de zinc); agentes tonificantes (dextrosa, glicerina, manitol, cloruro de potasio, cloruro de sodio); vehículos saborizantes, que incluyen fluidos endulzados y/o saborizados (elixir aromático, elixir compuesto de benzaldehído, elixir iso-alcoholico, agua de menta, solución

de sorbitol, jarabe, jarabe de bálsamo de tolú); vehículos
oleosos (aceite de almendras, aceite de maíz, aceite de
semilla de algodón, oleato de etilo, miristato de
isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, aceite
5 mineral ligero, alcohol miristilico, octildodecanol, aceite
de oliva, aceite de cacahuete, aceite pérsico, aceite de
ajonjolí, aceite de frijol de soya, escualeno); vehículos
portadores (esferas de azúcar); agentes que incrementan la
viscosidad (véase agente de suspensión); agentes repelentes
10 de agua (ciclometicona, dimeticona, simeticona); y agentes
solubilizantes y/o humectantes (cloruro de benzalconio,
cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, docusato de
sodio, nonoxinol 9, nonoxinol 10, octoxinol 9, poloxamero,
aceite de ricino polioxilo 35, polioxilo 40, aceite de ricino
15 hidrogenado, estearato de polioxilo 50, oleil éter polioxilo
10, polioxilo 20, cetostearil éter, estearato de polioxilo
40, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60,
polisorbato 80, lauril sulfato de sodio, monolaureato de
sorbitan, monooleato de sorbitan, monopalmitato de sorbitan,
20 monoestearato de sorbitan, tiloxapol). Esta lista no quiere
decir que es exclusiva, sino al contrario es meramente
representativa de las clases de excipientes y los excipientes
particulares que pueden ser usados en cualquier forma para
dosificación oral de la presente invención.

Las composiciones antiparasitarios de la invención, también, pueden ser formulados para tener una capa entérica junto con otro vehículo aceptable farmacéuticamente. Por ejemplo, una tableta puede ser formada por compresión de la
5 composición, sin excipientes (dentro de una tableta de dureza y friabilidad aceptable farmacéuticamente), opcionalmente con un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio) cubierta entérica.

Los polímeros que son útiles para la preparación de
10 recubrimientos entéricos incluyen, pero no están limitados a, laca, almidón y acetatos ftalatos de amilosa, copolímeros de estirina-ácido maleico, acetato succinato de celulosa, acetato ftalato de celulosa (CAP), acetato ftalato de polivinilo (PVAP), ftalato de hidroxipropil metilcelulosa
15 (grados HP-50 y HP-55), etilcelulosa, grasas, estearato de butilo y copolímeros de ácido metacrílico-éster de ácido metacrílico con grupos ionizables con ácido ("EUDRAGIT.TM."), como "EUDRAGIT.TM. L 30D", "EUDRAGIT.TM. RL 30D",
"EUDRAGIT.TM. RS 30D", "EUDRAGIT.TM. L 100-55" y
20 "EUDRAGIT.TM. L 30D-55".

La desintegración de la capa entérica ocurre ya sea por hidrólisis debida a las enzimas intestinales o por emulsificación y dispersión debido a las sales biliares, dependiendo del tipo de recubrimiento usado. Por ejemplo, las

estearasas hidrolizan el éster estearato de butilo de butanol y ácido esteárico y, como el butanol se disuelve, el ácido esteárico se descarapela del medicamento. Adicionalmente, las sales biliares emulsifican y dispersan etilcelulosa, 5 hidroxipropilmetilcelulosa, grasas y derivados grasos. Otros tipos de recubrimientos se eliminan, dependiendo del tiempo de contacto con la humedad, por ejemplo, recubrimientos preparados a partir de cera carnauba pulverizada, ácido esteárico y fibras vegetales de agar y ruptura de barenillo 10 del olmo después de que las fibras vegetales absorben humedad y se hinchán. El tiempo requerido para la desintegración depende del grosor del recubrimiento y la proporción de fibras vegetales respecto a la cera.

La aplicación del recubrimiento entérico a la 15 composición antiparasitaria puede realizarse por cualquier método conocido en el estado de la técnica para la aplicación de recubrimientos entéricos. Por ejemplo, aunque no a manera de limitación, los polímeros entéricos pueden ser aplicados usando soluciones basadas en disolventes orgánicos que 20 contiene a partir de 5 hasta 10% en p/p de polímero para aplicaciones en spray y hasta 30% en p/p de polímero para los recubrimientos de cazuelas. Los disolventes que son comúnmente usados incluyen, pero no se limitan a, acetona, mezclas de acetona/acetato de etilo, mezclas de cloruro de

|

32

metileno/metanol y mezclas terciarias que contienen estos disolventes. Se pueden aplicar algunos polímeros entéricos, como copolímeros de ácido metacrílico-éster de ácido metacrílico empleando agua como un dispersante. La

5 volatilidad del sistema de disolventes puede ser ajustada para prevenir la adhesión debida a la adherencia y prevenir la alta porosidad del recubrimiento debido al secado o precipitación del spray prematura del polímero al evaporarse el disolvente.

10 Además, los plastificantes pueden ser adicionados a la capa entérica para prevenir la ruptura de la película de recubrimiento. Los plastificantes adecuados incluyen los ésteres ftalato de bajo peso molecular, tal como ftalato de dietilo, monogliceridos acetilados, citrato de trietilo,

15 citrato de polietil glicoltributilo y triacetina. Generalmente, los plastificantes son adicionados a una concentración de 10% en peso del peso de polímero del recubrimiento entérico. Otros aditivos como los emulsificantes, por ejemplo, detergentes y simeticona y

20 polvos, por ejemplo, talco, pueden adicionarse a los recubrimientos para mejorar la fuerza y suavidad del recubrimiento. Adicionalmente, los pigmentos pueden adicionarse a los recubrimientos para adicionar color a la formulación farmacéutica.

En general, las composiciones antiparasitarias de la invención también pueden prepararse en forma de polvo o granulada (por ejemplo, para uso en un régimen de dosificación "feed-through") empleando cualquier método conocido en el estado de la técnica, tal como, pero no limitados a, cristalización, secado por atomización o cualquier método de conminución (transformación en polvo), incluyendo granulación en seco o húmedo. Los agentes granulantes que son útiles para preparar los gránulos de composición antiparasitaria, incluyendo pero no limitados a, derivados de celulosa (incluyendo carboximetilcelulosa, metilcelulosa y etilcelulosa), gelatina, glucosa, polivinilpirrolidona (PVP), pasta de almidón, sorbitol, sucrosa, dextrosa, melazas, lactosa, goma acacia, alginato de sodio, extracto de musgo irlandés, goma panwar, goma ghatti, mucilado de cascara de isapol, arabogalactano de Veegum y alerce, polietilen glicol y ceras. Los agentes granulantes pueden adicionarse en concentraciones que están en el intervalo de 1 hasta 30% de la masa de las partículas o gránulos.

Las partículas en polvo o gránulos de la composición antiparasitaria también pueden estar suspendidas en una solución para administración oral como un líquido. La suspensión puede ser preparada a partir de soluciones acuosas

a las que se adicionan espesantes y coloides protectores para incrementar la viscosidad de la solución, para prevenir la rápida sedimentación de las partículas o gránulos en polvo recubiertas. Cualquier material que incremente la fuerza de la capa de hidratación formada alrededor de las partículas suspendidas a través de interacciones moleculares y que es compatible farmacéuticamente con la composición antiparasitaria puede usarse como un espesante, como, pero no limitado a, gelatina, gomas naturales (por ejemplo, tragacanto, xantana, guar, acacia, panwar, ghatti, etc.), y derivados de celulosa (por ejemplo, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetil celulosa de sodio, etc.) Opcionalmente, se puede adicionar un surfactante como Tween® para mejorar la acción del agente espesante.

Las composiciones antiparasitarias de la invención también pueden ser formuladas o administradas con una sustancia no antiparasitaria que inactiva o inhibe la acción de las enzimas del estómago, como pepsina. Alternativamente, la composición farmacéutica que contiene la composición antiparasitaria se administra de manera concurrente con o subsecuente a, la administración de una composición farmacéutica activa para inactivar o inhibir la acción de las enzimas del estómago. Por ejemplo, pero no a manera de limitación, inhibidores de proteasa, como aprotina, pueden

utilizarse para inactivar las enzimas del estómago, en otra modalidad, la composición antiparasitaria es formulada o administrada con un compuesto o compuestos que inhiben la secreción de ácido en el estómago. Los compuestos que son
5 útiles para inhibir la secreción de ácido en el estómago incluyendo, pero no limitados a, ranitidina, nizatidina, famotidina, cimetidina y misoprostol.

Un formato de liberación especialmente útil para animales es la golosina masticable suave (friable suavemente
10 bajo presión) para uso comestible. Preferiblemente, un proceso de manufactura se utiliza para producir golosinas suaves comestibles para la liberación de las composiciones antiparasitarias de la invención, donde la mezcla de ingredientes activos dentro de la mezcla masticable se logra
15 sin la generación de calor a un nivel que ocasionaría la degradación parcial o completamente del principio activo. El método se realiza preferentemente de modo que la mezcla masticable y golosinas formadas no estén expuestas a temperaturas a o por encima de aquellas típicamente generadas
20 por la compresión y/o tensión de corte ejercidas durante la extrusión, que puede ser medida a través de los medios conocidos por aquellos con conocimientos medios en la técnica en el área de manufactura (véase por ejemplo, Vermeulen y colaboradores, Chemical Engineering Science (1971) 26: 1445-

1455; Chung y colaboradores, Polymer Engineering and Science (1977) 17: 9-20; Mount y colaboradores, Polymer Engineering and Science (1982) 22(12): 729-737; Lindt, J.T., Conference Proceedings, ANTEC '84, Society of Plastics Engineers (1984) 5 73-76; Rauwendaal, C, Conference Proceedings, ANTEC '93, Society of Plastics Engineers (1993) 2232-2237; Miller y colaboradores, Conference Proceedings, ANTEC '74, Society of Plastics Engineers (1974) 243- 246; Derezinski, S.J., Conference Proceedings, ANTEC '88, Society of Plastics 10 Engineers (1988) 105-108; Derezinski, S.J., Journal of Materials Processing & Manufacturing Science (1997) 6(1): 71-77; Derezinski, S.J., Conference Proceedings, ANTEC '96, Society of Plastics Engineers (1996) 417-421).

En un aspecto del proceso de manufactura de 15 golosinas suaves favorecido, la mezcla masticable y las golosinas formadas no están expuestas a temperaturas de más de aproximadamente 10°C por arriba de la temperatura ambiente (20°C), pueden estar expuestas a temperaturas tan bajas como 0° hasta aproximadamente 10° por debajo de la temperatura 20 ambiente y más preferiblemente se mantienen a temperatura ambiente a través de los pasos de formado y mezclado. Tal como, los principios activos en la mezcla masticable y las golosinas formadas no están expuestas a calores por arriba de o por debajo de las temperaturas establecidas durante el

desarrollos de los pasos de formado y mezclado, ya sea al
mezclar con ingredientes a temperaturas fuera de los
intervalos establecidos, por aplicación de calor generado por
una fuente de calor o compresión, o por otros medios. La
5 estabilidad de los principios activos es, por lo tanto,
conservada durante el mezclado y formación de las golosinas
suaves comestibles y se proporciona una textura suave y bien
mezclada.

En general, las medicaciones y golosinas
10 masticables suaves comestibles incluyen como ingredientes
inactivos materiales como aglutinantes, vitaminas y colores
para mejorar la manufacturabilidad, textura y apariencia del
producto. Aquellas personas con conocimientos medios en la
técnica estarán familiarizados con dichos ingredientes
15 inactivos, las cuales necesitan no incluir agua para uso en
la invención. Ningún ingrediente no comestible está presente
dentro de las golosinas suaves.

Ningún ingrediente inactivo del masticable suave
comestible debe ser al menos de calidad grado alimenticio y
20 puede ser de más alta calidad (por ejemplo, grado USP p NF).
En este contexto, "grado alimenticio" se refiere al material
que no contiene o imparte reactivos químicos o agentes
peligrosos para la salud. Así, un saborizante grado
alimenticio, si es de origen animal, será uno que haya sido

preparado para reducir sustancialmente o eliminar la presencia de agentes infecciosos o contaminantes en el mismo, por ejemplo, por procesos como pasteurización, presurización o irradiación.

5 El último proceso en particular puede eliminar efectivamente agentes infecciosos como E. coli O157:H7, Salmonella y Campylobacter de una amplia variedad de sustancias derivadas de animales y alimentos, como productos de carne cruda, vegetales, granos y frutas. Preferiblemente;
10 sin embargo, las golosinas suaves comestibles de la invención no contendrán ningún ingrediente de origen animal y más preferiblemente no contendrán ningún saborizante de origen animal. Todos los ingredientes deben ser aceptables farmacéuticamente (por ejemplo, grado alimenticio, USP o NF,
15 como sea apropiado).

Los saborizantes están presentes preferiblemente en las golosinas y son al menos de grado alimenticio en calidad y más preferiblemente excluyen saborizantes de origen animal, donde sean aceptados por las especies tratadas. Los
20 saborizantes de origen no animal favorecidos son proteínas vegetales, como proteína de soya, a la que se ha adicionado saborizantes tipo alimenticio artificiales comestibles (por ejemplo, sabor a tocino derivado de soya). Dependiendo del animal objetivo, otros saborizantes no animales pueden

incluir aceite de anís, algarrobo, cacahuates, sabores de frutas, endulzantes como miel, azúcar, jarabe de maple y fructuosa, hiervas como perejil, hojas de apio, menta, menta verde, ajo o combinaciones de los mismos.

5 Un saborizante favorecido de manera particular para el uso en la invención es Provesta™ 356, manufacturado por Ohly, Inc. Es un polvo soluble en agua color canela claro que se desarrolla en las propiedades de extractos de levadura y sabores de reacción para proporcionar un sabor a tocino
10 curado, ahumado agradable. Provesta 356 no contiene ingredientes derivados de animales.

Para la administración a caballos y otros animales de pastoreo, así como animales pequeños como conejos, hámsteres, jerbos y conejillos de indias, los granos y
15 semillas son especialmente agentes saborizantes adicionales atractivos. Los granos pueden estar presentes en cualquier forma consiste con la producción del masticable incluyendo harina, salvado, cereal, fibra, formas de granos enteros y
20 harina, incluyendo harinas de gluten y pueden ser enrolladas, onduladas, picados, deshidratado o molido. También se pueden adicionar minerales como saborizantes, como sal y otras especias. Preferiblemente, el grano utilizado es deshidratado, molido o separado en escamas. Los vegetales como zanahorias y semillas deshidratadas como semillas de

cártamo o semillas de milo son especialmente atractivos para animales pequeños y pueden ser incluidos.

Además, los agentes que potencian la manufacturabilidad y textura de un masticable suave comestible pueden incluir agentes suavizantes (que pueden ser un agente antiadherente), un agente antiendurecimiento o lubricante y un agente humectante o de mojado. Los ejemplos ilustrativos de lubricantes o agentes antiendurecimiento que pueden ser empleados en la invención incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilen glicoles sólidos. Si se funden, los agentes pueden volver a temperatura ambiente $\pm 10^\circ$ antes de mezclarse con un principio activo, lauril sulfato de sodio o mezclas de los mismos. El estearato de magnesio es favorecido particularmente para lubricación y como un componente para ayudar a cuajar las golosinas suaves comestibles después del moldeo.

Otros aditivos y excipientes se describen adicionalmente aquí. Por ejemplo, la glicerina es un humectante favorecido útil en para mantener la suavidad del masticable suave comestible durante la vida de anaquel del producto. La glicerina es un líquido transparente, incoloro, inodoro, viscoso e higroscópico.

Un agente antiendurecimiento, preferiblemente polietilen glicol y más preferiblemente PEG 3350 (Dow

u1

Chemical), se incluirá preferiblemente en la mezcla masticable suave comestible antes del moldeo a un volumen de aproximadamente 1.0% hasta 3.0% en p/p. después del moldeo, las golosinas suaves comestibles con el agente
5 antiendurecimiento adicionado se cuajará, usualmente durante un periodo de 8 hasta 24 horas para PEG 3350. El PEG 3350 se cuaja rápidamente, suaviza la mezcla masticable y previene que las unidades masticables suaves comestibles se peguen unas a otras después del moldeo.

10 Los agentes suavizantes utilizados son aquellos que limitan la densidad y dureza del producto masticable suave comestible. Tales agentes pueden incluir polisacáridos y fibras. Un polisacárido puede estar incluido en la forma de un alimento complejo como una fruta, un almidón vegetal como
15 almidón de papa o tapioca. El polisacárido también puede proporcionarse separadamente, por ejemplo, en forma de sulfato de condroitina o clorhidrato de glucosamina.

La fibra también puede proporcionarse como relleno o como un agente de carga y para proporcionar o mantener la
20 porosidad en el masticable suave comestible. Las fibras empleadas para este fin pueden derivarse de frutas, granos, legumbres, vegetales o semillas o proporcionada en formas como fibras de madera, fibra de papel o fibra de celulosa como fibra de celulosa pulverizada. Un agente de carga

u2

particularmente favorecido para el uso en la invención es el salvado, como salvado de avena.

Los aglutinantes utilizados en golosinas comestibles suaves puede ser una sustancia pegajosa, pero
5 preferiblemente dará al producto una textura similar al alimento. Un aglutinante preferido particularmente es el Almidón 1500, un almidón pregelatinizado hecho por Colorcon Corporation. El almidón pregelatinizado es una almidón que ha sido química o/y mecánicamente modificado para romper todo o
10 parte de los gránulos de almidón y así hacer que el almidón sea fluido. Contiene 5% de amilasa libre, 15% de amilopectina libre y 80% de almidón sin modificar. La fuente es el maíz.

El azúcar en polvo (sacarosa) sirve ya sea como endulzante así como aglutinante. La sacarosa se obtiene ya
15 sea de la caña de azúcar o de la remolacha azucarera. La sal y/u otras especies se pueden añadir apropiadamente (en su caso), siendo la sal especialmente preferida para incrementar el sabor.

Un conservador tal como el sorbato de potasio, el benzoato de sodio o propionato de calcio pueden ser incluidos
20 para retardar el crecimiento de microorganismos y hongos. El Tenox 4 es una combinación de los antioxidantes BHA y BHT, hechos por Eastman Chemicals. Es un sistema conservador preferido y conveniente.

13

Las vitaminas pueden proporcionarse de acuerdo a los requerimientos nutricionales de la especie animal de destino, y se puede proporcionar como un elemento de los aceites utilizados. Las vitaminas también están presentes en
5 varios aceites que pueden adicionarse como agentes suavizantes; por ejemplo, |aceite de canola, aceite de maíz, aceite de soya y aceite vegetal.

Se utilizan los aceites para la formación de una suspensión activa, así como un reforzador del sabor y un
10 agente suavizante. Los aceites vegetales (tales como el aceite de maíz, de cártamo, de algodón y de olivo) son especialmente preferidos, siendo el aceite de soya el más preferido.

Los excipientes que pueden utilizarse incluyen
15 almidones, celulosa, o derivados o mezclas de los mismos, en cantidades que van, por |ejemplo, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 60 por ciento (w/w), preferiblemente desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 50 por ciento, más preferiblemente desde aproximadamente 15 hasta 50 por
20 ciento. Por ejemplo, el excipiente puede consistir de glicolato de almidón sódico, almidón de maíz pregelatinizado (Almidón 1500), crospovidona (poliplasdon XLTM, International Specialty Products), y croscarmelosa sódica (Ac-Di-SolTM, FMC Corp.), y derivados de los mismos.

|

44

Los excipientes pueden ser utilizados para crear una trituration de un activo. Por ejemplo, para crear una trituration al 10%, 100 gramos del activo se combinan con 900 gramos de un excipiente, tal como un excipiente preferido, Almidón 1500. Idealmente, se lleva a cabo una dilución geométrica del activo, por lo cual primero se disuelve en un disolvente alcohólico apropiado; por ejemplo, alcohol etílico. El activo disuelto se combina entonces con el excipiente, y se permite que el alcohol se evapore. Este paso permite a una cantidad pequeña del activo ser exhaustivamente e igualmente mezclado en todo el almidón. La mezcla seca se tamiza a través de una malla, se fluidiza y se recubre después preferiblemente.

Si se proporciona un recubrimiento (para ayudar a proteger la estabilidad del activo y enmascarar su sabor), se prefieren los recubrimientos grado alimenticio, tal como un recubrimiento pelicular acuoso de Colorcon Corporation vendido como OPADRY™. El OPADRY es un producto a base de metilcelulosa con un plastificante y un pigmento. Debido a que el recubrimiento es de base acuosa, no se requieren precauciones en su manipulación especiales durante la fabricación del comestible suave masticable. Sin embargo, después de la administración, el recubrimiento pelicular acuoso comenzará a erosionarse y/o disolverse en minutos

US

cuando se exponga al agua u otros líquidos en el estómago. Por lo tanto, la desintegración y disolución del comestible suave masticable no debe demorarse después de ser administrado al sujeto.

5 La fórmula descrita para el producto ejemplar puede modificarse fácilmente para el suministro de activos a otras especies. Por ejemplo, golosinas suaves comestibles para equinos pueden basarse en la misma fórmula básica, sustituyendo la melaza en polvo, salvado de avena y manzana
10 por el tocino. Los saborizantes particularmente aquellos atractivos para gatos incluyen compuestos a base de soya artificial con sabor similar a pescado. Los receptores humanos pueden preferir sabores dulces, tales como azúcares o melaza.

15 3. Procesos para fabricar un vehículo de dosificación masticable.

Preferentemente, se adiciona una mezcla masticable formulada como se describió anteriormente, incluyendo ingredientes activos e inactivos, a un recipiente de mezclado
20 de una mezcladora capaz de mezclar el material y depositarlo contra el lado del recipiente de mezclado. Esta acción permite a los ingredientes ser bien y consistentemente mezclados sin aplicar calor o adicionar agua grado farmacéutico a la mezcla.

46

Los mezcladores adecuados incluyen mezcladores horizontales, que generalmente comprenden una cámara de mezclado, un eje alargado de mezcla horizontal el cual rota, y una pluralidad de herramientas de mezclado la cual depende
5 perpendicularmente generalmente del eje horizontal para rotar alrededor del interior de la cámara (ver, por ejemplo, U.S. Patent No. 5,735,603, la divulgación la cual se incorpora aquí por referencia). Las herramientas de mezclado están configuradas y dimensionadas tal como se requiera para el
10 proceso de mezclado y tomar la forma de las paredes de la cámara conforme rota para el mezclado apropiado de todo el material presente. Algunas de dichas cámaras tienen forma cilíndrica, mientras que otras tienen forma acanalada, tales mezcladoras son nombradas comúnmente en la técnica como
15 mezcladores de doble brazo o mezcladores de cinta.

En general, un mezclador horizontal tendrá un eje de mezclado horizontal que se extiende hacia afuera de la cámara en ambos extremos terminales. En un mezclador motorizado, en un extremo terminal del eje, referido como la
20 unidad final, el eje está acoplado operablemente a un motor de impulso para hacer rotar el eje. En la unidad final, el eje está típicamente acoplado a través de una estructura de soporte localizada entre el motor de impulso y la cámara. La estructura de soporte proporciona soporte del eje de la

u7

unidad final y también asegura una rotación suave. Se proporciona frecuentemente una estructura de sello independiente a lo largo de la longitud del eje para sellarlo contra fugas del material hacia dentro y fuera de la cámara
5 de mezclado.

Un mezclador preferido para usarse en la invención es un mezclador de cinta de tipo arado con hojas de agitación opcionales, vendido bajo la marca comercial FXM Series™ por Littleford Day Corporation. Se puede utilizar una mezcladora
10 con capacidad para 200 kg para la producción a escala comercial, y es capaz de producir tan sólo 50 kg de mezcla masticable para trabajos de investigación a escala. No se aplica calor durante el mezclado, el producto mezclado producido tiene un peso consistente, distribución de
15 ingrediente y textura de lote a lote.

Preferiblemente, se mezclan primero los ingredientes secos de la mezcla masticable, luego una suspensión de aceite del activo mezclado en él, seguido por la mezcla con los ingredientes líquidos (por ejemplo,
20 humectantes y agentes suavizantes) para formar una mezcla bien mezclada. Después del mezclado, la mezcla masticable se descarga sin compresión desde un puerto de la mezcladora hacia un contenedor adecuado para su procesamiento en unidades de dosificación individual con una máquina de

48

formación.

Puede utilizarse en la invención una variedad de equipo de formación, pero aquellos particularmente preferidos para usarse son máquinas de moldeo desarrolladas para usarse para producir productos alimenticios moldeados, tales como empanadas de hamburguesas preformadas y nuggets de hamburguesas. Por ejemplo, las máquinas moldeadas divulgadas en las patentes U.S. No. 3,486,186; 3,887,964; 3,952,478; 4,054,967; 4,097,961; 4,182,003; 4,334,339; 4,338,702; 4,343,068; 4,356,595; 4,372,008; 4,535,505; 4,597,135; 4,608,731; 4,622,717; 4,697,308; 4,768,941; 4,780,931; 4,818,446; 4,821,376; 4,872,241; 4,975,039; 4,996,743; 5,021,025; 5,022,888; 5,655,436; y 5,980,228 (las divulgaciones son incorporadas en la presente solicitud) son representativas de equipos de formación que pueden utilizarse en la invención.

Los equipos de formación para utilizarse en la invención son máquinas de moldeo que no aplican compresión de calor a la mezcla masticable, tal como la mequina de moldeo Formax F6TM hecho por Formax Corporation. La máquina F6 tiene las capacidades de 60 golpes por minuto. Puede usarse un molde de formación cuadrado de 15.24 cm por 15.24 cm para formar aproximadamente 16 unidades masticables suaves comestibles similares a pedazos por golpe, cada unidad

49

pesando 4 gramos y con un tamaño aproximadamente de 12.7/20.32 cm por 12.7/20.32 cm. También pueden utilizarse moldes para la producción de otras formas (por ejemplo, golosinas con forma de hueso).

5 En tal máquina, se abre una válvula rotatoria para causar que fluya la mezcla masticable a través de espacios llenos debajo en un primer conjunto de cavidades de molde. Una placa de molde se adelanta, forzando a la mezcla masticable hacia un segundo conjunto de espacios, luego la
10 placa de molde se retrae para que el ciclo inicie de nuevo. El mecanismo de moldeo es hidráulico, y trabaja a través de ligera presión sobre la placa de molde, sin aplicar calor.

Se proporciona un mecanismo de eliminación copas que se alinean con las cavidades para expulsar la mezcla
15 moldeada de todas las cavidades de la placa de molde simultáneamente. Para moldear las golosinas suaves comestibles de la invención, tal máquina podría producir una producción por hora de aproximadamente 57,600 unidades, asumiendo que se usa una mezcladora de mezclas que produce
20 50,000 unidades por sub-lote. Puede empaquetarse cada lote de golosinas a granel o, preferiblemente, cada masticable se empaca individualmente para su almacenaje.

Habiendo sido totalmente descrita la invención, su práctica se ilustra (pero no se limita) por los siguientes

50

ejemplos. Se aplican las abreviaciones y medidas estándar en todos los ejemplos a menos que se dé una definición diferente.

EJEMPLO 1

5 Animales de Prueba y Protocolos

SISTEMA DE PRUEBA

Especie de pulga: *Ctenocephalides felis*

Número: ~100 adultos sin alimentar por perro por infestación con una relación de sexo de ~50/50.

10 Fuente de las pulgas: Colonia de pulgas Stillmeadow, Inc., Sugarland, Texas.

Especie de garrapata: *Rhipicephalus sanguineus*

Número: ~50 adultos sin alimentar por perro por infestación (~25 machos y ~25 hembras)

15 Fuente de las garrapatas: Ecto Services, Inc., Henderson, NC

ANIMALES HUÉSPED

Especies / Cepa / Fuente: Perro / beagles / colonia de perros Stillmeadow, Inc.

20 Justificación de las especies: el perro es un animal de destino

Edad de los animales: adulto

Peso corporal (pre-prueba): 7.2 a 17.6 kg

Identificación: tatuajes y tarjetas de jaula

51

MANEJO ADECUADO DE LOS ANIMALES

Tipo de jaula: corrales de aluminio de 7.62 cm- 10.16 cm
x 10.16 cm;

Alojamiento: individual

5 Ajuste de controles ambientales para mantener:

- Intervalo de temperatura de $20^{\circ} \pm 3^{\circ} \text{ C}$
- Intervalo de humedad de 30-70%
- Ciclo de luz/oscuridad de 12 horas
- Recambio de aire de 10-12 por hora

- 10 - Alimento: Dieta de Alta Densidad Canina PMI 5L18
- Tipo de agua: suministro de agua municipal, disponible *ad libitum* (a voluntad), analizada por la Comisión de Texas en Calidad Ambiental (TCEQ por sus siglas en Inglés) División de Servicios de Agua
- 15 - Sistema de agua: agua de la taza

PROTOCOLOS

Los pesos corporales se registraron durante el periodo de pre-prueba. Fueron seleccionados seis perros para el estudio, se pesaron y asignaron al azar a dos grupos de tres y se infestaron ya sea con 100 pulgas o 50 garrapatas. Para el estudio con pulgas cuyos resultados se muestran en la Tabla 3, se llevó a cabo la repetición de la infestación con 100 pulgas en los Días 2 y 5, sin dosificación adicional. Para todos los estudios, el Grupo 1 de perros sirvieron como

52

controles sin tratamiento. Todos los animales excepto aquellos en el Grupo II del estudio cuyos resultados se reportan en la Tabla 1 fueron dosificados oralmente con el artículo de prueba en cápsulas de gelatina. Los animales del

5 Grupo II, Tabla 1 recibieron 5 mg del activo imidacloprid en un vehículo de suministro de fármaco masticable.

Para las recolecciones de sangre, se recolectó la sangre extraída en tubos Vacutainer® de lavander superior. Se centrifugaron los tubos y se extrajo el plasma y se congeló a

10 aproximadamente -20° C quedando pendiente el envío posible futuro al patrocinador para el análisis de los niveles del artículo de prueba en el plasma. Los conteos de peine y cazuela se llevaron a cabo tal como se indica en las Tablas, a lo que siguió la dosificación. Se registró el número de

15 pulgas vivas y garrapatas eliminadas del conteo de peine así como el conteo de garrapatas muertas, como se indica en las Tablas.

EJEMPLO II

Eficacia del Imidacloprid Oral en Contra de

20 Infestaciones de Pulgas y Garrapatas .

En general, la dosis oral de imidacloprid fue 100% eficaz contra infestaciones de *C. felis* pre existentes cuando se dio una dosis a una tasa tan baja como 0.25 mg/kg. El incremento de la dosis por lo tanto no incrementó la eficacia

53

en contra de la infestación inicial. Sin embargo, el incremento de los niveles de dosificación inicial mejoraron sustancialmente la resistencia a la reinfestación, especialmente a los 5 días seguidos a la administración de la
5 dosis.

Para el uso en contra de garrapatas de *R. sanguineus*, incrementar la dosis más allá de un nivel umbral de prueba (3 mg/kg) tuvo el efecto contraintuitivo de no mejorar (a los niveles de 22 y 30 mg/kg) o incluso reducir (a
10 niveles de 10 y 15 mg/kg) la eficacia, a pesar de que la eficacia podría mejorar ligeramente al paso de los días seguido a la dosificación inicial. Por lo tanto, dosis relativamente bajas de imidacloprid oral (por ejemplo 3 mg/kg) son suficientes para controlar sustancialmente las
15 infestaciones de garrapatas, mientras que dosificaciones más altas (pero aun sub-tóxicas) pueden opcionalmente utilizarse en donde el riesgo por reinfestación es significativo.

Tabla 1. Conteo de Pulgas y Resultados (Dosis tan bajas como 0.25 mg/kg).

20

			Conteo	
Animal	1 hora	3 horas	de Peine	Eficacia
Número	Conteo de cacerola	Conteo de cacerola	Día 1	Media
Grupo 1 - Sin tratamiento				
4133-M	1	0	19	

5

4115-M	0	0	65	
4144-F	0	0	70	
Media	0.0	0.0	56.3	NA
D.E.	0.0	0.0	14.4	

10

			Conteo	
Animal	1 hora	3 horas	de Peine	Eficacia
Número	Conteo de cacerola	Conteo de cacerola	Día 1	Media
Grupo II - Imidacloprid oral 0.25 mg/kg				
3652-M	0	2	0	
3949-M	0	9	0	
Media	0.0	5.5	0.0	100.0
D.E.	0.0	17.1	0.0	

15

			Conteo	
Animal	1 hora	3 horas	de Peine	Eficacia
Número	Conteo de cacerola	Conteo de cacerola	Día 1	Media
Grupo II - Imidacloprid masticable (5.0 mg a animales de 1.81 kg - 9.07 kg)				
4114-M	0	14	0	
4141-F	0	25	0	
4142-F	1	18		
Media	0.3	19.0	0.0	100.0
D.E.	0.6	5.6	0.0	

20

SS

Tabla 2. Conteo de Pulgas y Resultados (Dosis a 0.5 y 1.0 mg/kg).

Animal	4 horas	# Vivas	6 horas	# Vivas	Eficacia
Número	Conteo de cazuela	Pulgas eliminadas	Conteo de cazuela	Pulgas eliminadas	Media
Grupo I - Sin tratamiento					
4163-M	0	56	0	56	
4164-M	2	50	0	35	
4174-F	0	51	0	49	
Media	0.0	52.3	0.0	45.3	NA
D.E.	0.0	0.0	0.0	9.1	
Animal	4 horas	# Vivas	6 horas	# Vivas	Eficacia
Número	Conteo de cazuela	Pulgas eliminadas	Conteo de cazuela	Pulgas eliminadas	Media
Grupo II - Imidacloprid Oral 0.5 mg/kg					
4162-M	5	31	39	0	
4166-M	45	2	33	0	
4173-F	15	35	47	0	
Media	0.0	22.7	39.7	0.0	100.0
D.E.	0.0	18.0	7.0	0.0	

56

5

10

Animal	4 horas	# Vivas	6 horas	# Vivas	Eficacia
Número	Conteo de cazuela	Pulgas eliminadas	Conteo de cazuela	Pulgas eliminadas	Media
Grupo II - Imidacloprid Oral 1.0 mg/kg					
4161-M	44	4	35	0	
4171-F	41	12	44	0	
4177-F	40	11	53	0	
Media	41.7	9.0	44.0	0.0	100.0
D.E.	2.1	4.4	9.0	0.0	

Tabla 3. Conteo de Pulgas y Resultados (Dosis a 3.6 y 10 mg/kg).

15

20

	Promedio	Promedio	Cuenta	Cuenta	Cuenta
Animal	1 hora	3 horas	de Peine	de Peine	de Peine
Número	Cuenta de cazuela	Cuenta de cazuela	Día 1	Día 2 (reinfestación)	Día 5 (reinfestación)
Grupo I - Sin tratamiento					
3767-M	1	0	70	19	19
4086-M	0	0	65	65	65
3886-F	0	0	40	70	70
Media	0.0	0.0	58.3	56.3	56.3
			NA	NA	NA

57

5

10

15

20

	Promedio	Promedio	Cuenta	Cuenta	Cuenta
Animal	1 hora	3 horas	de Peine	de Peine	de Peine
Número	Cuenta de cazuela	Cuenta de cazuela	Día 1	Día 2 (reinfestación)	Día 5 (reinfestación)
Grupo II - Imidacloprid Oral 3.0 mg/kg					
2859-M	2	7	0	15	32
3880-M	1	9	0	40	80
3045-F	1	11	0	12	42
Media	1.3	9.0	0.0	22.3	25.3
Eficacia	-	-	100.0	68.1	42.1

	Promedio	Promedio	Cuenta	Cuenta	Cuenta
Animal	1 hora	3 horas	de Peine	de Peine	de Peine
Número	Cuenta de cazuela	Cuenta de cazuela	Día 1	Día 2 (reinfestación)	Día 5 (reinfestación)
Grupo III - Imidacloprid Oral 6.0 mg/kg					
3184-M	5	13	0	0	7
3895-F	6	22	0	0	17
3896-F	12	27	0	0	31
Media	7.6	19.6	0.0	0.0	12.1
Eficacia	-	-	100.0	100.0	79.3

58

5

10

	Promedio	Promedio	Cuenta	Cuenta	Cuenta
Animal	1 hora	3 horas	de Peine	de Peine	de Peine
Número	Cuenta de cazuela	Cuenta de cazuela	Día 1	Día 2 (reinfestación)	Día 5 (reinfestación)
Grupo IV - Imidacloprid Oral 10.0 mg/kg					
3171-F	10	14	0	0	0
3175-F	16	25	0	0	5
3897-F	8	18	0	0	1
Media	11.3	19.0	0.0	0.0	2.0
Eficacia	-	-	100.0	100.0	97.7

15 Tabla 4. Conteo de Garrapatas y Resultados (Dosis a 3 y 10 mg/kg)

20

	Garrapatas	Muertas		Vivas	Muertas	Vivas	Muertas	Eficacia
	Eliminadas	Pegadas	Media	Pegadas	Pegadas	Libres	Libres	
Número	Día 2	Día 3	Eficacia	Día 6	Día 6	Día 6	Día 6	
Grupo I - Sin tratamiento								
2923	21	0		9	1	0	0	
3176	25	0		33	0	0	0	
3180	17	1		17	0	0	0	
Media	21	0		20	0	0.0	0.0	
D.E.	4	1	NA	12	1	0.0	0.0	NA

59

	Garrapatas	Muertas		Vivas	Muertas	Vivas	Muertas	Eficacia
	Eliminadas	Pegadas	Media	Pegadas	Pegadas	Libres	Libres	
Número	Día 2	Día 3	Eficacia	Día 6	Día 6	Día 6	Día 6	
Grupo II - Imidacloprid Oral 3 mg/kg								
2922	17	1		6	2	1	0	
2942	8	1		4	2	0	0	
3196	28	0		13	0	0	0	
Media	18	1		8	0	0	0.0	
D.E.	10	1	15.9	5	1	1	0.0	61.0

	Garrapatas	Muertas		Vivas	Muertas	Vivas	Muertas	Eficacia
	Eliminadas	Pegadas	Media	Pegadas	Pegadas	Libres	Libres	
Número	Día 2	Día 3	Eficacia	Día 6	Día 6	Día 6	Día 6	
Grupo III - Imidacloprid Oral 10 mg/kg								
2849	16	2		14	1	1	0	
3943	22	0		8	0	0	0	
3194	23	6		28	0	0	0	
Media	20	3		17	0	0	0	
D.E.	4	3	3.2	10	1	1	0	15.3

Tabla 5. Conteo de Garrapatas y Resultados en el
Día 1 (Dosis a 15.22 y 30 mg/kg).

Grupo I - Sin tratamiento			
Animal	Garrapatas Vivas	Garrapatas Muertas	Eficacia Media
3172	26	0	
3582	30	0	
3583	32	0	
Media	29	0	
D.E.	3	0	NA

Grupo II- Imidacloprid Oral a 15 mg/kg			
Animal	Garrapatas Vivas	Garrapatas Muertas	Eficacia Media
3170	33	0	
3201	2	3	
3581	10	1	
Media	15	1	
D.E.	16	2	48.9
Grupo II- Imidacloprid Oral a 22 mg/kg			
Animal	Garrapatas Vivas	Garrapatas Muertas	Eficacia Media
3356	3	2	
3357	12	1	
3529	13	0	
Media	9	1	
D.E.	6	2	68.2
Grupo II- Imidacloprid Oral a 30 mg/kg			
Animal	Garrapatas Vivas	Garrapatas Muertas	Eficacia Media
3197	10	7	
3200	12	0	
3210	11	0	
Media	11	2	
D.E.	1	4	62.5

61

Tabla 6. Conteo de Garrapatas y Resultados a los
Días 2 y 3 (Dosis a 30 mg/kg).

	Grupo I - Sin tratamiento				
5	Animal	Conteo Manual Día 2	Conteo de Peine Día 3 Vivas	Conteo de Peine Día 3 Muertas	Eficacia Media
	3353-M	No hecho	27	0	
	3172-M	No hecho	28	0	
10	3582-F	No hecho	18	0	
	Media	-	24	0	
	D.E.	-	6	0	NA
	Grupo II - Imidacloprid Oral a 30 mg/kg				
15	Animal	Conteo Manual Día 2	Conteo de Peine Día 3 Vivas	Conteo de Peine Día 3 Muertas	Eficacia Media
	3197-M	8	6	0	
	3200-M	13	5	2	
	3201-F	7	4	0	
20	Media	9	5	1	
	D.E.	3	1	1	79.5

62

Esta invención ha sido totalmente descrita, aquellos con conocimientos medios en la técnica reconocerán que ésta se extiende a equivalentes y modificaciones de la misma, sin alejarse del alcance de la invención, la cual se defina por

5 las reivindicaciones adjuntas.

NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito el presente invento se considera como novedad y por lo tanto se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

5

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéuticamente aceptable de un antiparasitario efectivo, cantidad subtóxica de imidacloprid para suministro oral a mamíferos para controlar parásitos hematófagos o consumidores de sangre al respecto, 10 caracterizado porque el imidacloprid es el único agente antiparasitario presente en la composición farmacéutica.

2. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la composición proporciona imidacloprid en un nivel de dosis única de 0.01 15 mg/kg a 10 mg/kg.

3. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el imidacloprid se proporciona a un nivel de dosis única de 0.25 mg/kg.

4. La composición de conformidad con la 20 reivindicación 1, caracterizada porque la composición se formula como una golosina masticable suave.

5. La composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque comprende un empaque y etiqueta de la misma, en donde la etiqueta dirige el uso de

69

la composición como un tratamiento para pulgas.

6. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la cantidad efectiva antiparasitaria es suficiente para matar pulgas adultas.

5 7. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la composición proporciona imidacloprid en un nivel de dosis única de 0.01 mg/kg a 30 mg/kg.

10 8. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el imidacloprid se proporciona a un nivel de dosis única de 3 mg/kg.

15 9. La composición de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque comprende un empaque y una etiqueta de la misma, en donde la etiqueta dirige el uso de la composición como un tratamiento para garrapatas.

10. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la cantidad efectiva antiparasitaria es suficiente para matar garrapatas adultas y ninfas de garrapatas.

20 11. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la cantidad efectiva antiparasitaria es suficiente para matar helmintos hematófagos o consumidores de sangre.

12. La composición de conformidad con la

65

reivindicación 1, caracterizada porque la cantidad efectiva antiparasitaria es suficiente para matar sarna hematófaga o consumidora de sangre.

13. Un método para el control de parásitos hematófagos o consumidores de sangre en mamíferos, el método comprende la administración oral al mamífero de una composición farmacéuticamente aceptable que comprende una cantidad subtóxica efectiva antiparasitaria de imidacloprid, en donde el imidacloprid es el único agente antiparasitario presente en la composición farmacéutica.

14. El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque la composición proporciona imidacloprid en un nivel de dosis única de 0.01 mg/kg a 10 mg/kg.

15. El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el imidacloprid se proporciona a un nivel de dosis única de 0.25 mg/kg.

16. El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la composición se formula como un golosina masticable suave.

17. El método de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque la composición se administra como un tratamiento para pulgas.

18. El método de conformidad con la reivindicación

66

14, caracterizado porque la cantidad efectiva antiparasitaria es suficiente para matar pulgas adultas.

19. El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la composición proporciona 5 imidacloprid en un nivel de dosis única de 0.01 mg/kg a 30 mg/kg.

20. El método de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque el imidacloprid se proporciona a un nivel de dosis única de 3 mg/kg.

10 21. El método de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada además porque comprende un empaque y etiqueta de la misma, en donde la etiqueta dirige el uso de la composición como un tratamiento para garrapatas.

15 22. El método de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque la cantidad efectiva antiparasitaria es suficiente para matar garrapatas adultas o ninfas de garrapatas.

20 23. El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la cantidad efectiva antiparasitaria es suficiente para matar helmintos hematófagos o consumidores de sangre.

24. El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la cantidad efectiva antiparasitaria es suficiente para matar sarna hematófago o consumidor de

67

sangre.

25. El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque la composición se administra para prevenir reinfestación de un mamífero con pulgas.

5 26. El método de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque la composición se administra para prevenir reinfestación de un mamífero con garrapatas.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 April 2010 (08.04.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/039892 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/44 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2009/059111

(22) International Filing Date:
30 September 2009 (30.09.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/102,774 3 October 2008 (03.10.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **TRIAD SPECIALTY PRODUCTS LLC** [US/US]; 204 Muirs Chapel Road, Suite 200, Greensboro, NC 27410 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **JOHNSON, Roland, H.** [US/US]; 223 Larkspur Lane, Lexington, NC 27292 (US). **HEPLER, Douglas, I.** [US/US]; 815 Cliff Drive, Mcleansville, NC 27301 (US). **PALMA, Kathleen, G.** [US/US]; 815 Cliff Drive, Mcleansville, NC 27301 (US). **CAMPBELL, William, R.** [US/US]; 4849 Harvey Road, Jamestown, NC 27282 (US).

(74) Agent: **TAYLOR, Stacy, L.**; DLA Piper LLP (US), 4365 Executive Drive, Suite 1100, San Diego, CA 92121-2133 (US).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: SYSTEMIC TREATMENT OF BLOOD-SUCKING AND BLOOD-CONSUMING PARASITES ORAL ADMINISTRATION OF A PARASITICIDAL AGENT

(57) Abstract: Pharmaceutically acceptable single parasitocidal agent compositions of imidacloprid for oral delivery to mammals to systemically control targeted blood-sucking or blood-consuming parasites, such as fleas, ticks and certain species of helminthes and scabies.

WO 2010/039892 A1

69

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 April 2010 (08.04.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/039892 A8

(51) International Patent Classification:
A61K 31/44 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2009/059111

(22) International Filing Date:
30 September 2009 (30.09.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/102,774 3 October 2008 (03.10.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **BAYER B.V.** [NL/NL]; Energieweg 1, NL-3641 RT Mijdrecht (NL).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **JOHNSON, Roland, H.** [US/US]; 223 Larkspur Lane, Lexington, NC 27292 (US). **HEPLER, Douglas, I.** [US/US]; 815 Cliff Drive, McLeansville, NC 27301 (US). **PALMA, Kathleen, G.** [US/US]; 815 Cliff Drive, McLeansville, NC 27301 (US). **CAMPBELL, William, R.** [US/US]; 4849 Harvey Road, Jamestown, NC 27282 (US).

(74) Agent: **TAYLOR, Stacy, L.**; DLA Piper LLP (US), 4365 Executive Drive, Suite 1100, San Diego, CA 92121-2133 (US).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(48) Date of publication of this corrected version: 24 March 2011

(15) Information about Correction:
see Notice of 24 March 2011

(54) Title: SYSTEMIC TREATMENT OF BLOOD-SUCKING AND BLOOD-CONSUMING PARASITES BY ORAL ADMINISTRATION OF A PARASITICIDAL AGENT

(57) Abstract: Pharmaceutically acceptable single parasiticidal agent compositions of imidacloprid for oral delivery to mammals to systemically control targeted blood-sucking or blood-consuming parasites, such as fleas, ticks and certain species of helminthes and scabies.

WO 2010/039892 A8

20

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:
TAYLOR, Stacy, L. DLA Piper LLP (US) 4365 Executive Drive, Suite 1100 San Diego, CA 92121-2133 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 18 October 2010 (18.10.2010)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference PIED1170-1WO	
International application No. PCT/US2009/059111	International filing date (day/month/year) 30 September 2009 (30.09.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address TRIAD SPECIALTY PRODUCTS LLC 204 Muirs Chapel Road, Suite 200 Greensboro, NC 27410 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No. 336-544-0320	
	Facsimile No. 336-544-0322	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☒ the person	☐ the name	☐ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address PIEDMONT PHARMACEUTICALS LLC 204 Muirs Chapel Road, Suite 200 Greensboro, NC 27410 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No. 336-544-0320	
	Facsimile No. 336-544-0322	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☒ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☐ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Taylor Sean
Facsimile No. +41 22 338 89 65	e-mail pt02.pct@wipo.int
	Telephone No. +41 22 338 94 79

21

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

TAYLOR, Stacy, L.
DLA Piper LLP (US)
4365 Executive Drive, Suite 1100
San Diego, CA 92121-2133
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 04 February 2011 (04.02.2011)	
Applicant's or agent's file reference PIED1170-1WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2009/059111	International filing date (day/month/year) 30 September 2009 (30.09.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address PIEDMONT PHARMACEUTICALS LLC 204 Muirs Chapel Road, Suite 200 Greensboro, NC 27410 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No. 336-544-0320	
	Facsimile No. 336-544-0322	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☒ the person	☐ the name	☐ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address BAYER B.V. Energieweg 1 NL-3641 RT Mijdrecht Netherlands	State of Nationality NL	State of Residence NL
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Coppolino Sita
Facsimile No. +41 22 338 89 65	e-mail pt02.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 02

72



No. 11-040437- -00000-0000

Fecha: 2011-04-01 14:52:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE U

- ☐ 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)
RODRIGUEZ D' ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER B.V.

REFERENCIA	Radicación No.	11 040437
	Solicitud internacional	PCT/US2009/59111
	Fecha inicio fase nacional	03/05/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	08233

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

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

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



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 20 MAYO 2011
adpa11