



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-65425

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO

MODIFICACION CRISTALINA DE UN DEPSIPEPTIDO CICLICO

CON ACTIVIDAD MEJORADA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A 61 K 38/15

71. SOLICITANTE

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO

Leverkusen, República Federal de Alemania.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

Código No. 1092

22. BOGOTÁ, D. C.

QF



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 065425 00

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 03065425 00000000 Folios: 52
Fecha (MM): 2003-07-31 17:04:25 Edición
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de la República Federal de
Alemania.

Dirección: D-55368 Leverkusen,
República Federal de Alemania.

Domicilio: Leverkusen,
República Federal de Alemania.

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número:

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 38 11

Fax:: 217 82 11

E-mail: clientes@camyp.com.

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número: 438.019 T.P. 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1- Jochen KALBE
Immigrather Str. 58ª,
D-42799 Leichlingen
República Federal de Alemania.
3- Achim HARDER
Europaring 54,
D-51108 Köln
República Federal de Alemania.

2- Michael TRAEUBEL
Turmstr. 11,
D-50733 Köln,
República Federal de Alemania.
4- Georg VON SAMSON-HIMMELSTJERNA
Orchideenweg 32,
D-30900 Mellendorf,
República Federal de Alemania.

5

PCT (88)

Solicitud Internacional No. PCT/EP02/00541Fecha: 21 de enero de 2002Publicación Internacional No. WO 02/068048 A1Fecha: 29 de agosto de 2002

6

Título (54) MODIFICACION CRISTALINA DE UN DEPSIPEPTIDO CÍCLICO
CON ACTIVIDAD MEJORADA

7

Clasificación Internacional (51) A81K 38/15

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI



NO



DE.

1 de febrero de 2001101 04 382.7

9

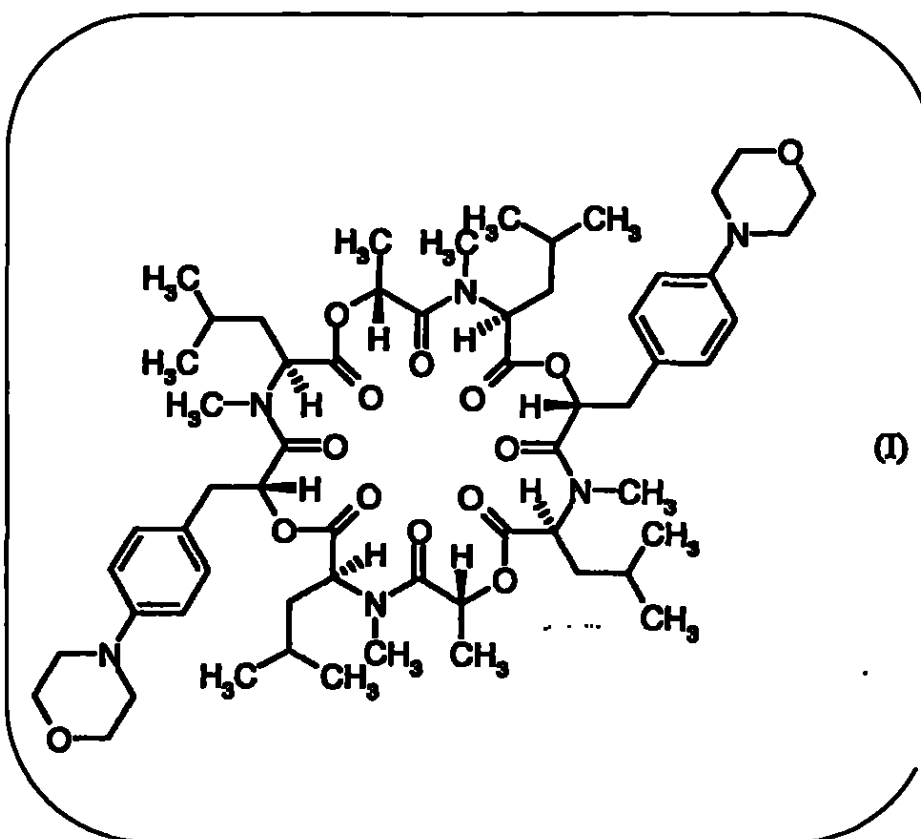
Comprobante de pago No.: 03 - 47.038 Fecha: 8 de julio de 2002

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por 400.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del Inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Declaraciones de cesión del Derecho de la Patente por parte de los inventores al solicitante.
- ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ 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.
- ☐ Otros

11

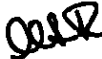
FIGURA CARACTERISTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

 JBP/mmm-Id-344

10/15/24

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª N° 72-35

BOGOTÁ - COLOMBIA

REPRESENTACION Y PODER

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

of/domiciliado (s) en D-51368 Leverkusen,
GERMANY,

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistirse, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin, renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of these rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us); And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy

31st July 1996

in/en Leverkusen

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

Signature

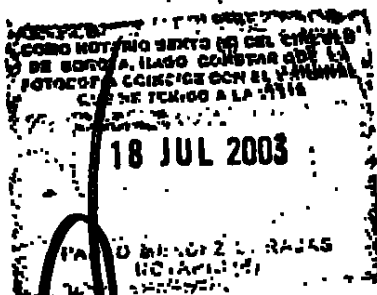
Firma

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un certificado consular sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para dárselo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a consular certificate, the legal existence of the company which is a Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect show the Consul the evidence to prove the above facts and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

que a cualquier certificado
company which is in actual exercise
the persons who exercise the above facts

6

JRNr. 799/1996

Ich beglaubige die vor mir vollzogenen Unterschriften der Herren :

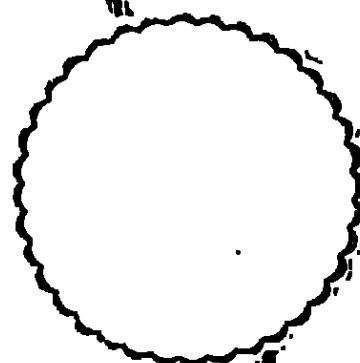
1. Dr. Rolf Braun, geschäftsansässig in D 51368
Leverkusen, Bayerwerk,
2. Dr. Joachim Gremm , geschäftsansässig in D 51368
Leverkusen, Bayerwerk,

- persönlich bekannt -.

Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das Handelsregister des Amtsgerichts Leverkusen - HRB 1122 -, daß die genannten Herren berechtigt sind, die Bayer Aktiengesellschaft in Leverkusen als Prokuristen gemeinschaftlich zu vertreten.

Leverkusen, den 31. Juli 1996

H. Linn
Notar



COPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

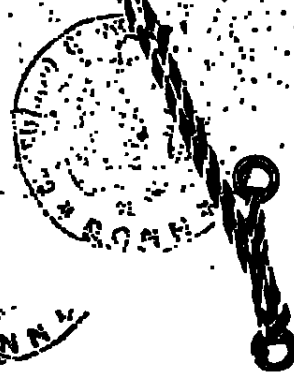
18 JUL 2003

Die Echtheit der vorstehenden Unterschrift des Notars *Dirk Schindlerhoff* in Leverkusen sowie die Echtheit des beige farbigen Dienststempels - siegels werden hiermit bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Notar zur Vornahme der Amtshandlung befugt war.

Köln, den 02. Aug. 1996
Der Präsident des Landgerichts

H. Wöhrling
(Dr. Wöhrling)

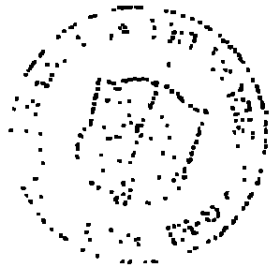




COMO INTERTEXTUAL DE CHILLO
DE BOGOTA HONOR HUNTER DE LA
FOTOCOPIA CUALQUIER CON EL ORIGINAL
CUALQUIER TIEMPO A LA VISTA

18 JUL 2003

PAUL HENRIQUEZ S. RAJAS
BOGOTA (CO)



7

TRADUCCION OFICIAL No. 5424

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación de la representación y poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, el 31 de julio de 1996 por los señores Dr. Rolf Braun y Dr. Joachim Gremm, apoderados de la Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen, RFA:)

Protocolo notarial 1799/1996

Certifico la autenticidad de las firmas puestas ante mi por los señores

1. Dr. Rolf Braun, domiciliado en D. 51068 Leverkusen, Bayerwerk,
 2. Dr. Joachim Gremm, domiciliado en D. 51068 Leverkusen, Bayerwerk,
- a quienes conozco en persona-.

8

Certifico por haber tenido a la vista el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Leverkusen - HRB 1122 - que los señores mencionados están facultados, en su calidad de apoderados, para representar conjuntamente a la Bayer Aktiengesellschaft, domiciliada en Leverkusen.

Leverkusen, 31 de julio de 1996

Fdo.: firma ilegible

Notario

(Hilo y oblea notarial en relieve:)

Dirke Heiderhoff - Notario de Leverkusen

(dorso:)

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del notario de Leverkusen, Dirke Heiderhoff, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Colonia, 02 de agosto de 1996

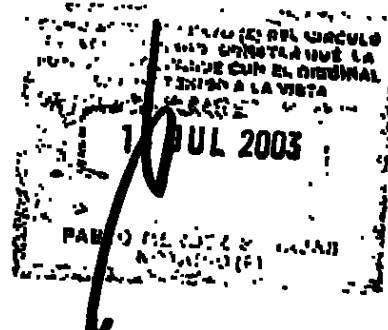
El Presidente del Juzgado Municipal

Fdo.: firma ilegible

(Dr. Wohlmich)

(sello redondo en tinata:)

El Presidente del Juzgado Municipal de Colonia



EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el Consulado de Colombia en Bonn bajo el No. 145 del 08 de agosto de 1996 y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 198692 del 23 de agosto de 1996.

Pagados Impuesto de timbre y derechos consulares US\$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

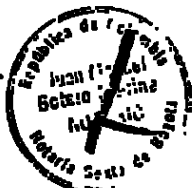
Santafé de Bogotá, 2 de septiembre de 1996

CÓMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ
HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE
[Firma]
C. C. *[Firma]*
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLOS)
EN ESTA NOTARÍA.

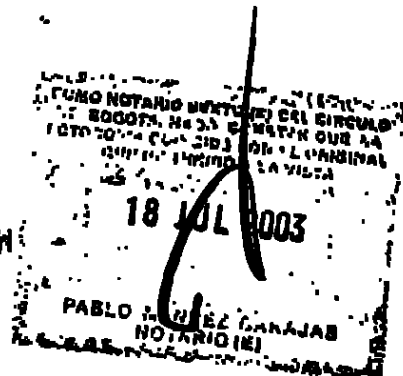
[Firma manuscrita]

SANTAFÉ DE BOGOTÁ, D.C.

JEFE DE CALIFICACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.
1996 SET 14 12 19
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
NO SE ASUME



DE FECHA 23
205398
4-22 Agosto 96
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES



TELEFAX: (57) (11) 2368850
CABLES CAVELEYES
TELEX: 45479

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 49, No. 72-35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE
TELEFONO: (57) (11) 2120100

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

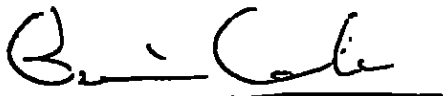
Poderdante: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

Poder conferido el: 31-07-96

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

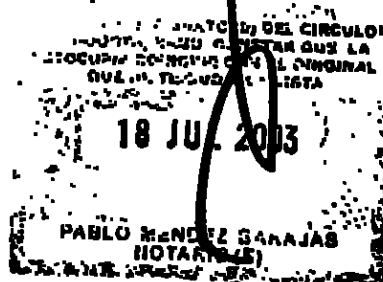
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Santiago de Bogotá D. C.

18 SET 1953

Ante MI JUAN MANUEL GONZALEZ

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció (en su personalidad),

[Signature]

[Signature]

quien(es) exhibió(en) L. C.

478019

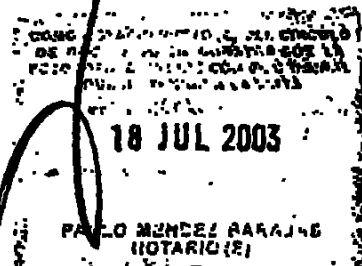
y la(s) libreta(s) número(s).

2877924

77852 7787929

domiciliado(s) en Bogotá y que la(s) firma(s) que
aparece(n) en el presente documento es (son) la(s) suya(s) y que
el contenido es verdadero y correcto.
En constancia se firmó con diligencia.

[Signature]



[Signature]



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED CHEMISTRY
INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED PHYSICS
INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED MATHEMATICS
INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED BIOLOGY

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. August 2002 (29.08.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 02/066048 A1

not Sk

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 38/15

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00541

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. Januar 2002 (21.01.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 04 362.7 1. Februar 2001 (01.02.2001) DE

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), arabisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KALBE, Jochen [DE/DE]; Immigrather Str. 58a, 42799 Leichlingen (DE). TRAEUBEL, Michael [DE/DE]; Turmstr. 11, 50733 Köln (DE). HARDER, Achim [DE/DE]; Europaring 54, 51109 Köln (DE). VON SAMSON-HIMMELST-JERNA, Georg [DE/DE]; Neuenkamper Str. 21, 42657 Solingen (DE).

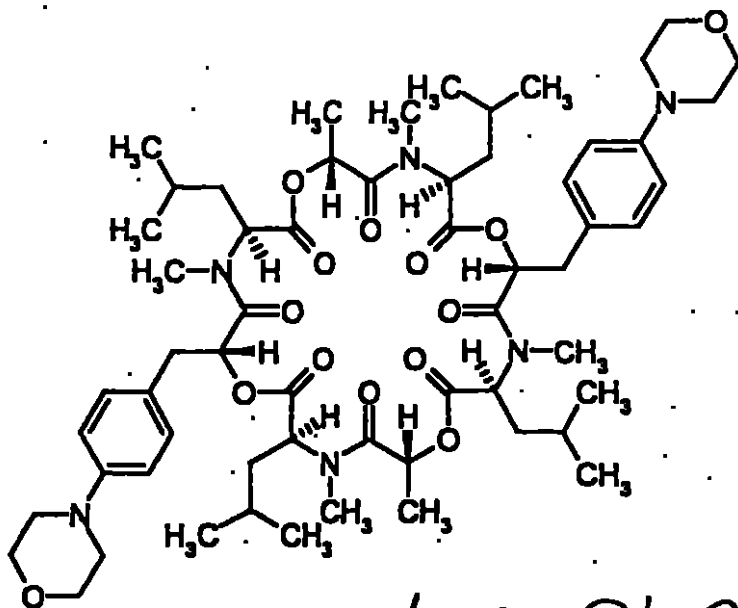
Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer I) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: CRYSTAL MODIFICATION OF A CYCLIC DEPSIPEPTIDE HAVING IMPROVED STRENGTH

(54) Bezeichnung: KRISTALLMODIFIKATION EINES CYCLISCHEN DEPSIPEPTIDS MIT BESSERER WIRKSAMKEIT



(57) Abstract: The invention relates to the use of crystal modification (I) of a cyclic depsipeptide of formula (I) for producing medicaments, particularly for combating endoparasites.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung der Kristallmodifikation (I) des cyclischen Depsipeptids der Formel (I) zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Bekämpfung von Endoparasiten.

6EA 34954

WO 02/066048 A1

LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Kristallmodifikation eines cyclischen Depsipeptids mit besserer Wirksamkeit

Die Erfindung betrifft die Verwendung der Kristallmodifikation I des cyclischen Depsipeptids der Formel (I) zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Bekämpfung von Endoparasiten.

Das cyclische Depsipeptid der Formel (I) ist bereits bekannt aus EP-A-0 634 408 (WO 93/19053).

Ebenfalls bereits bekannt ist das Auftreten dieses Wirkstoffes in vier verschiedenen Kristallmodifikationen wie sie in EP-A-1 031 565 (WO 99/24412) beschrieben sind. Die dort als Kristall (V) beschriebene Modifikation wurde zusammen mit einem neuen Herstellverfahren bereits in EP-A-0 872 481 (WO 97/02256) offenbart.

In der vorliegenden Anmeldung sollen für die verschiedenen Modifikationen die folgenden Bezeichnungen verwendet werden:

Modifikation I wird in EP-A-1 031 565 als "Crystal (III)" bezeichnet und hat einen Schmelzpunkt von 191,9°C.

Modifikation II wird in EP-A-1 031 565 als "Crystal (II)" bezeichnet und hat einen Schmelzpunkt von 182,4°C.

Modifikation III wird in EP-A-1 031 565 als "Crystal (I)" bezeichnet und hat einen Schmelzpunkt von 157,8°C.

Modifikation IV wird in EP-A-1 031 565 als "Prior Art Crystal (V)" beschrieben und hat einen Schmelzpunkt von 145,0°C;

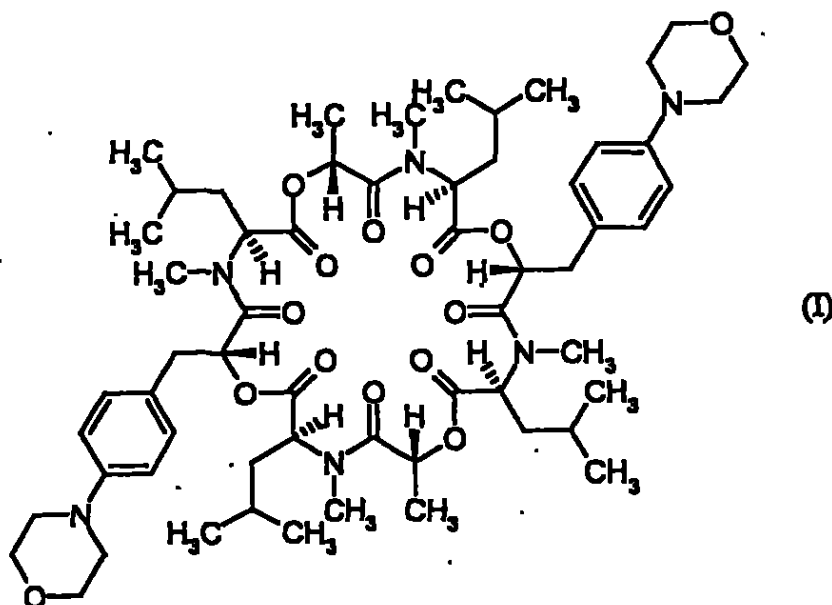
- 2 -

diese Modifikation war gemäß den Angaben aus EP-A-1 031 565 bereits aus EP-A-0 872 481 bekannt.

5 Von den vier Modifikationen ist die Modifikation I die thermodynamisch stabilste, Modifikation II die thermodynamisch zweitstabilste, Modifikation III die thermodynamisch drittstabilste und Modifikation IV die thermodynamisch viertstabilste Modifikation.

10 Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass die thermodynamisch stabilste Modifikation I von den genannten Modifikationen die größte Bioverfügbarkeit und daher die größte Wirksamkeit aufweist. Dies war für den Fachmann nicht zu erwarten: Bei diesem sehr schwer wasserlöslichen Wirkstoff sollte mit zunehmender thermodynamischer Stabilität die Löslichkeit und Bioverfügbarkeit sinken.

15 Die Erfindung betrifft Arzneimittel, enthaltend das Depsipeptid der Formel (I)



als Feststoff in der Kristallmodifikation I.

Aufgrund der überlegenen Bioverfügbarkeit der Modifikation I sollte das betreffende Arzneimittel einen möglichst hohen Anteil an dieser Modifikation enthalten. So sollte der Wirkstoff der Formel (I) in dem betreffenden Arzneimittel vorzugsweise zu mindestens 50 %, besonders bevorzugt mindestens 80 %, ganz besonders bevorzugt zu mindestens 90 % in der Kristallmodifikation I vorliegen. Idealerweise liegt das Depsipeptid im Arzneimittel im wesentlichen vollständig in der Modifikation I vor (d.h. mit einem Anteil von mehr als 99 %).

Erfindungsgemäß können die Arzneimittel enthaltend die Verbindung der Formel (I) in der Modifikation I eingesetzt werden zur Bekämpfung von pathogenen Endoparasiten, die bei Menschen und in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren vorkommen. Sie sind dabei gegen alle oder einzelne Entwicklungsstadien der Schädlinge sowie gegen resistente und normal sensible Arten wirksam. Durch die Bekämpfung der pathogenen Endoparasiten sollen Krankheit, Todesfälle und Leistungsminderungen (z.B. bei der Produktion von Fleisch, Milch, Wolle, Häuten, Eiern, Honig usw.) vermindert werden, so dass durch den Einsatz der Wirkstoffe eine wirtschaftlichere und einfachere Tierhaltung möglich ist. Vorzugsweise werden die Arzneimittel zur Bekämpfung von pathogenen Endoparasiten bei Warmblütern eingesetzt. Zu den pathogenen Endoparasiten zählen Cestoden, Trematoden, Nematoden, Acantocephalen, insbesondere:

Aus der Ordnung der Pseudophyllidea z.B.: Diphyllbothrium spp., Spirometra spp., Schistocephalus spp., Ligula spp., Bothridium spp., Diplogonoporus spp..

Aus der Ordnung der Cyclophyllidea z.B.: Mesocestoides spp., Anoplocephala spp., Paranoplocephala spp., Moniezia spp., Thysanosomus spp., Thysanetia spp., Avitellina spp., Stilesia spp., Cittotaenia spp., Andrya spp., Bertiella spp., Taenia spp., Echinococcus spp., Hydatigera spp., Davainea spp., Raillietina spp., Hymenolepis spp., Echinolepis spp., Echinocotyle spp., Diorchis spp., Dipylidium spp., Joyeuxiella spp., Diplopylidium spp..

Aus der Unterklasse der Monogenea z.B.: Gyrodactylus spp., Dactylogyrus spp., Poly-
stoma spp..

5 Aus der Unterklasse der Digenea z.B.: Diplostomum spp., Posthodiplostomum spp.,
Schistosoma spp., Trichobilharzia spp., Ornithobilharzia spp., Austro-
bilharzia spp., Gigantobilharzia spp., Leucochloridium spp., Brachylaima spp., Echinostoma spp.,
Echinoparyphium spp., Echinochasmus spp., Hypoderaeum spp., Fasciola spp., Fas-
ciolides spp., Fasciolopsis spp., Cyclocoelum spp., Typhlocoelum spp.,
Paramphistomum spp., Calicophoron spp., Cotylophoron spp., Gigantocotyle spp.,
10 Fischoederius spp., Gastrothylacus spp., Notocotylus spp., Catatropis spp., Plagiorchis
spp., Prosthogonimus spp., Dicrocoelium spp., Eurytrema spp., Troglotrema spp.,
Paragonimus spp., Collyriclum spp., Nanophyetus spp., Opisthorchis spp., Clonorchis
spp., Metorchis spp., Heterophyes spp., Metagonimus spp..

15 Aus der Ordnung der Enoplida z.B.: Trichuris spp., Capillaria spp., Trichomosoides
spp., Trichinella spp..

Aus der Ordnung der Rhabditia z.B.: Micronema spp., Strongyloides spp..

20 Aus der Ordnung der Strongylida z.B.: Strongylus spp., Triodontophorus spp.,
Oesophagodontus spp., Trichonema spp., Gyalocephalus spp., Cyliodropharynx spp.,
Poteriostomum spp., Cyclocercus spp., Cylicostephanus spp., Oesophagostomum
spp., Chabertia spp., Stephanurus spp., Ancylostoma spp., Uncinaria spp.,
Bunostomum spp., Globocephalus spp., Syngamus spp., Cyathostoma spp.,
25 Metastrongylus spp., Dictyocaulus spp., Muellerius spp., Protostrongylus spp., Neo-
strongylus spp., Cystocaulus spp., Pneumostomum spp., Spicocaulus spp.,
Elaphostrongylus spp., Paraelaphostrongylus spp., Crenosoma spp., Paracrenosoma
spp., Angiostrongylus spp., Aelurostrongylus spp., Filaroides spp., Parastrongylus spp.,
Trichostrongylus spp., Haemonchus spp., Ostertagia spp., Marshallagia spp., Cooperia
30 spp., Nematodirus spp., Hyostrongylus spp., Obeliscoides spp., Amidostomum spp.,
Ollulanus spp..

Aus der Ordnung der Oxyurida z.B.: Oxyuris spp., Enterobius spp., Passalurus spp., Syphacia spp., Aspiculuris spp., Heterakis spp..

- 5 Aus der Ordnung der Ascaridia z.B.: Ascaris spp., Toxascaris spp., Toxocara spp., Parascaris spp., Anisakis spp., Ascaridia spp..

- 10 Aus der Ordnung der Spirurida z.B.: Gnathostoma spp., Physaloptera spp., Thelazia spp., Gongylonema spp., Habronema spp., Parabronema spp., Draschia spp., Dracunculus spp..

- 15 Aus der Ordnung der Filariida z.B.: Stephanofilaria spp., Parafilaria spp., Setaria spp., Loa spp., Dirofilaria spp., Litomosoides spp., Brugia spp., Wuchereria spp., Onchocerca spp..

Aus der Ordnung der Gigantorhynchida z.B.: Filicollis spp., Moniliformis spp., Macracanthorhynchus spp., Prosthenocheilus spp..

- 20 Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztierchen wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär, Vögel wie z.B. Hühner, Gänse, Puten, Enten, Süß- und Salzwasserfische wie z.B. Forellen, Karpfen, Aale, Reptilien, Insekten wie z.B. Honigbiene und Seidenraupe.

- 25 Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

Zu den Hobbytieren gehören Hunde und Katzen.

- 30 Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

Naturgemäß eignen sich als pharmazeutische Formulierungen erfindungsgemäß nur solche, in denen der Wirkstoff als Feststoff in der Kristallmodifikation I vorliegt. Bei Formulierungen, in denen der Wirkstoff ausschließlich in gelöster oder amorpher Form vorliegt, treten die beschriebenen Vorteile nicht ein.

5

Die Anwendung der Wirkstoffe erfolgt direkt oder in Form von geeigneten Zubereitungen enteral, parenteral, dermal, nasal, durch Behandlung der Umgebung oder mit Hilfe wirkstoffhaltiger Formkörper wie z.B. Streifen, Platten, Bänder, Halsbänder, Ohrmarken, Gliedmaßenbänder, Markierungsvorrichtungen.

10

Die enterale Anwendung der Wirkstoffe geschieht z.B. oral in Form von Pulver, Tabletten, Kapseln, Pasten, Tränken, Granulaten, Suspensionen, Boli, medikiertem Futter oder Trinkwasser. Die dermale Anwendung geschieht z.B. in Form des Tauchens (Dippen), Sprühens (Sprayen) oder Aufgießens (pour-on and spot-on). Die parenterale Anwendung geschieht z.B. in Form der Injektion (intramuskulär, subcutan, intravenös, intraperitoneal) oder durch Implantate.

15

Geeignete Zubereitungen sind:

20

Aufgussformulierungen, Gele;

Suspensionen zur oralen oder dermalen Anwendung sowie zur Injektion; halbfeste Zubereitungen;

25

Formulierungen, bei denen der Wirkstoff in einer Salbengrundlage oder in einer Öl in Wasser oder Wasser in Öl Emulsionsgrundlage verarbeitet ist;

Feste Zubereitungen wie Pulver, Premixe oder Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln; Aerosole und Inhalate, wirkstoffhaltige Formkörper.

30

Aufgieß-Formulierungen werden auf begrenzte Bereiche der Haut aufgegossen oder aufgespritzt, wobei der Wirkstoff die Haut durchdringt und systemisch wirkt.

5 Aufgieß-Formulierungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in geeigneten hautverträglichen flüssigen Hilfsstoffen oder Gemischen suspendiert wird. Gegebenenfalls werden weitere Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, Haftmittel zugefügt.

10 Als flüssige Hilfsstoffe seien genannt: Wasser, Alkanole, Glycole, Polyethylenglycole, Propylenglycol, Polypropylenglycole, Glycerin, Sorbitol, Phenoxyethanol, Ester wie Essigester, Ether wie Alkylenglykolalkylether wie Dipropylenglykolmonomethylether, Diethylenglykolmono-butylether, aromatische und/oder aliphatische Kohlenwasserstoffe, pflanzliche oder synthetische Öle, 2,2-Dimethyl-4-oxy-methylen-1,3-dioxolan.

15 Weiterhin seien genannt: Paraffinöle, Silikonöle, natürliche Pflanzenöle wie Sesamöl, Mandelöl, Rizinusöl, synthetische Triglyceride wie Capryl/Caprinsäure-biglycerid, Triglyceridgemisch mit Pflanzenfettsäuren der Kettenlänge C₂₋₁₂ oder anderen speziell ausgewählten natürlichen Fettsäuren, Partialglyceridgemische gesättigter oder ungesättigter eventuell auch hydroxylgruppenhaltiger Fettsäuren, Mono- und
20 Diglyceride der C₈/C₁₀-Fettsäuren.

Fettsäureester wie Ethylstearat, Di-n-butyryl-adipat, Laurinsäurehexylester, Dipropylenglykolpelargonat, Ester einer verzweigten Fettsäure mittlerer Kettenlänge mit gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C₁₆-C₁₈, Isopropylmyristat, Isopropyl-
25 palmitat, Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C₁₂-C₁₈, Isopropylstearat, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Ethyloleat, Milchsäureethylester, wachsartige Fettsäureester wie künstliches Entenbützeldrüsenfett, Dibutylphthalat, Adipinsäurediisopropylester, letzterem verwandte Estergemische u.a.

30 Fettalkohole wie Isotridecylalkohol, 2-Octyldodecanol, Cetylstearyl-alkohol, Oleylalkohol.

Fettsäuren wie z.B. Ölsäure und ihre Gemische.

5 Farbstoffe sind alle zur Anwendung am Tier zugelassenen Farbstoffe, die gelöst oder suspendiert sein können.

Resorptionsfördernde Stoffe sind z.B. DMSO, spreitende Öle wie Isopropylmyristat, Dipropylenglykolpelargonat, Silikonöle, Fettsäureester, Triglyceride, Fettalkohole.

10 Antioxidantien sind Sulfite oder Metabisulfite wie Kaliummetabisulfit, Ascorbinsäure, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherol, Propylgallat.

Lichtschutzmittel sind z.B. Novantisolaure.

15 Haftmittel sind z.B. Cellulosederivate, Stärkederivate, Polyacrylate, natürliche Polymere wie Alginate, Gelatine.

20 Als weitere Hilfsstoffe seien genannt: Viskositäts erhöhende und die Suspension stabilisierende Stoffe wie Carboxymethylcellulose, Methylcellulose und andere Cellulose- und Stärke-Derivate, Polyacrylate, Alginate, Gelatine, Gummi-arabicum, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Copolymere aus Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid, Polyethylenglykole, Wachse, kolloidale Kieselsäure oder Gemische der aufgeführten Stoffe.

25 Suspensionen können oral, dermal oder als Injektion angewendet werden. Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff in einer Trägerflüssigkeit gegebenenfalls unter Zusatz weiterer Hilfsstoffe wie Netzmittel, Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien Lichtschutzmittel suspendiert.

30 Als Netzmittel (Dispergiermittel) seien genannt:

Nichtionogene Tenside, z.B. polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethyliertes Sorbitanmonooleat, Sorbitanmonostearat, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylstearat, Alkylphenolpolyglykolether,

5 ampholytische Tenside wie Di-Na-N-lauryl-β-iminodipropionat oder Lecithin;

anionaktive Tenside, wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfate, Mono/Dialkylpolyglykoletherorthophosphorsäureester-monoethynolaminsalz.

10 Als weitere Hilfsstoffe seien die weiter oben angegebenen genannt.

Halbfeste Zubereitungen können oral oder dermal verabreicht werden. Sie unterscheiden sich von den oben beschriebenen Suspensionen und Emulsionen nur durch ihre höhere Viskosität.

15

Zur Herstellung fester Zubereitungen wird der Wirkstoff mit geeigneten Trägerstoffen gegebenenfalls unter Zusatz von Hilfsstoffen vermischt und in die gewünschte Form gebracht.

20 Als Trägerstoffe seien genannt alle physiologisch verträglichen festen Inertstoffe. Als solche dienen anorganische und organische Stoffe. Anorganische Stoffe sind z.B. Kochsalz, Carbonate wie Calciumcarbonat, Hydrogencarbonate, Aluminiumoxide, Kieselsäuren, Tonerden, gefälltes oder kolloidales Siliciumdioxid, Phosphate.

25 Organische Stoffe sind z.B. Zucker, Zellulose, Nahrungs- und Futtermittel wie Milchpulver, Tiermehle, Getreidemehle und -schrote, Stärken.

Hilfsstoffe sind Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Farbstoffe, die bereits weiter oben aufgeführt worden sind.

30

Weitere geeignete Hilfsstoffe sind Schmier- und Gleitmittel wie z.B. Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum, Bentonite, zerfallsfördernde Substanzen wie Stärke oder quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Bindemittel wie z.B. Stärke, Gelatine oder lineares Polyvinylpyrrolidon sowie Trockenbindemittel wie mikrokristalline Cellulose.

5

Die Wirkstoffe können in den Zubereitungen auch in Mischung mit Synergisten oder mit anderen Wirkstoffen, die gegen pathogene Endoparasiten wirken, vorliegen. Solche Wirkstoffe sind z.B. L-2,3,5,6-Tetrahydro-6-phenylimidazothiazol, Benzimidazolcarbamate, Praziquantel, Pyrantel, Febantel.

10

Anwendungsfertige Zubereitungen enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 10 ppm - 20 Gewichtsprozent, bevorzugt von 0,1 - 10 Gewichtsprozent.

15

Zubereitungen, die vor Anwendung verdünnt werden, enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 0,5 - 90 Gew.-%, bevorzugt von 5 - 50 Gew.-%.

20

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,1 bis etwa 100 mg Wirkstoff je kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Beispiele

Beispiel 1: Wirksamkeit der Modifikationen I-IV des Depsipeptids der Formel (I) bei verschiedenen oralen Dosierungen gegen *Haemonchus contortus* im Schaf

Schafe (Merino oder Schwarzkopf Rasse, 25-35 kg Körpergewicht) wurden experimentell mit 5000 *H. contortus* L3 Larven infiziert und mit der formulierten Testsubstanz am Ende der Präpatenzperiode des Parasiten behandelt. Die Testverbindungen wurden oral (Gelatinekapsel) appliziert. Die anthelminthische Wirksamkeit der Testsubstanzen wurde als Funktion der Reduktion der Eizahl pro Gramm Kot gemessen. Dazu wurde frischer Kot aus den Versuchstieren entsprechend der McMaster Methode, modifiziert nach Wetzel bearbeitet und die Eizahl ermittelt. Die Ermittlung der Eizahlen erfolgte in regelmäßigen Abständen vor und nach der Behandlung. Die anthelminthische Wirksamkeit wurde folgendermaßen definiert : 3 = >95 %, 2 = 75-95 %, 1 = 50-75 % and 0 = <50 % Eireduktion (vgl. auch G. von Samson-Himmelstjerna, A. Harder, T. Schnieder, J. Kalbe, N. Mencke (2000) In vivo activities of the new anthelmintic depsipeptide PF1022A. Parasitol. Res. 86:194-199).

Nematode	Modifikation	Dosierung (mg/kg)	Wirksamkeit
<i>H. contortus</i>	I	1.0	3 (1 Schaf, EPG)
<i>H. contortus</i>	I	0.5	3 (1 Schaf, EPG)
<i>H. contortus</i>	I	0.1	3 (1 Schaf, EPG)
<i>H. contortus</i>	II	1.0	3 (1 Schaf, EPG)
<i>H. contortus</i>	II	0.5	0 (1 Schaf, EPG)
<i>H. contortus</i>	II	0.1	0 (1 Schaf, EPG)
<i>H. contortus</i>	III	1.0	3 (1 Schaf, EPG)
<i>H. contortus</i>	III	0.5	1 (1 Schaf, EPG)
<i>H. contortus</i>	III	0.1	1 (1 Schaf, EPG)

Nematode	Modifikation	Dosierung (mg/kg)	Wirksamkeit
<i>H. contortus</i>	IV	1.0	3 (1 Schaf, EPG)
<i>H. contortus</i>	IV	0.5	0 (1 Schaf, EPG)
<i>H. contortus</i>	IV	0.1	0 (1 Schaf, EPG)

3 = Wirksamkeit >95 %; 2 = Wirksamkeit 75 % bis 95 %; 1 = Wirksamkeit 50 % bis 75 %; 0 = Wirksamkeit ≤ 50 %; EPG = Eier pro Gramm Kot im Eireduktionstest

5 Beispiel 2: Wirksamkeit der Modifikationen I und IV des Depsipeptids der Formel (I) bei verschiedenen oralen Dosierungen gegen *Cooperia oncophora* im Rind

10 Rinder (Rasse : Hostein Friesean, Art : *Bos taurus*, Kälber oder Jungrinder bis ca. 200 kg) wurden experimentell mit 15000 *C. oncophora* L3 Larven infiziert. Nach erfolgreicher Infektion (Präpatenzzeit etwa 18-21 Tage) wurden innerhalb einer Woche 3 mal die Eizahlen pro Gramm Kot ermittelt. Danach (am Tag 0 = Tag der Behandlung) wurden die Tiere mit der formulierten Testsubstanz oral (Gelatinenkapsel) oder subkutan behandelt. Die anthelminthische Wirksamkeit der Testsubstanzen wurde als

15 Funktion der Reduktion der Wurmzahl (in % der unbehandelten Kontrolle) nach Schlachtung der Tiere (10 Tage nach der Behandlung) im Dünndarm ermittelt (Vgl. auch G. von Samson-Himmelstjerna, A. Harder, T. Schmieder, J. Kalbe, N. Mencke (2000) *In vivo activities of the new anthelmintic depsipeptide PF1022A. Parasitol. Res.* 86 : 194-199.).

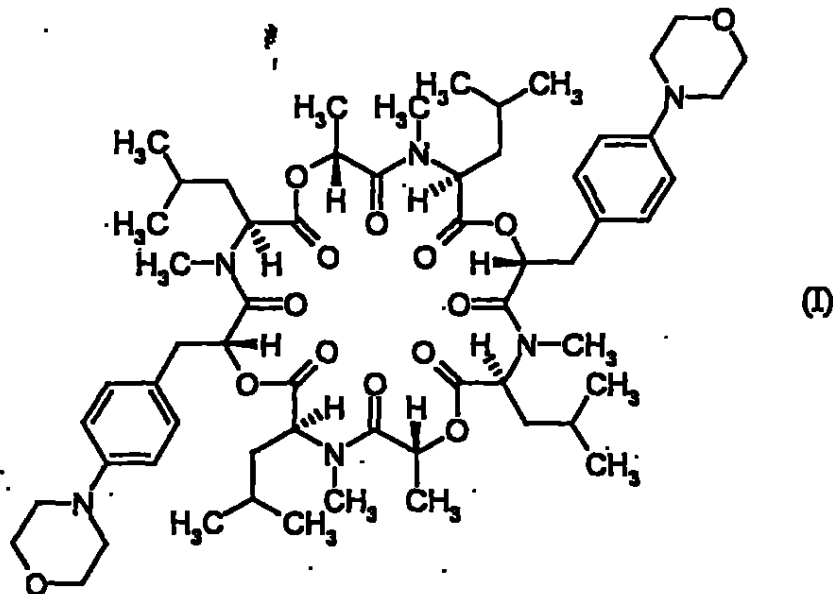
20

Nematode	Modifikation	Dosierung (mg/kg)	Wirksamkeit
<i>C. oncophora</i>	I	1.0	93.81 % (3 Rinder, Schlachtversuch)
<i>C. oncophora</i>	IV	2.0	99.15 % (3 Rinder, Schlachtversuch)
<i>C. oncophora</i>	IV	1.0	43.09 % (3 Rinder, Schlachtversuch)

Die Wirksamkeit ist angegeben in % Wurmreduktion im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle im Schlachtexperiment.

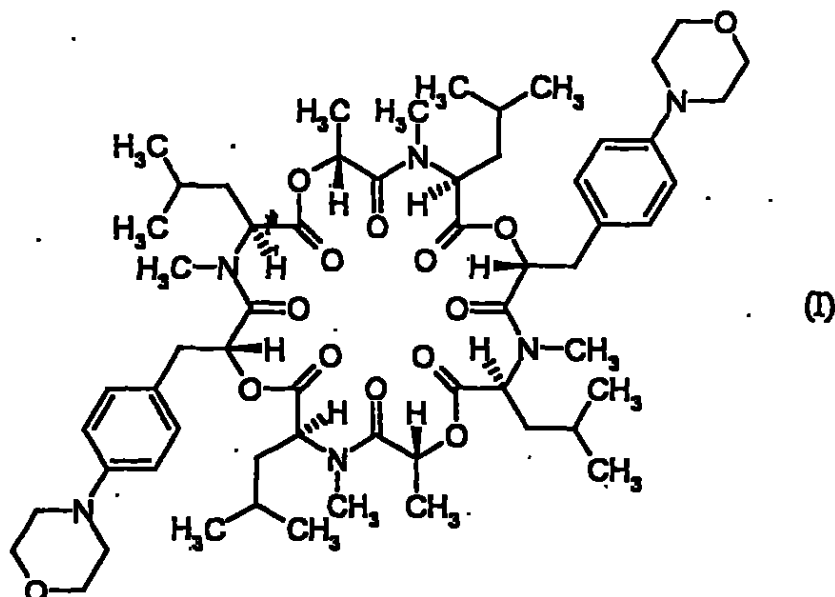
Patentansprüche

1. Arzneimittel, enthaltend das Depsipeptid der Formel (I)



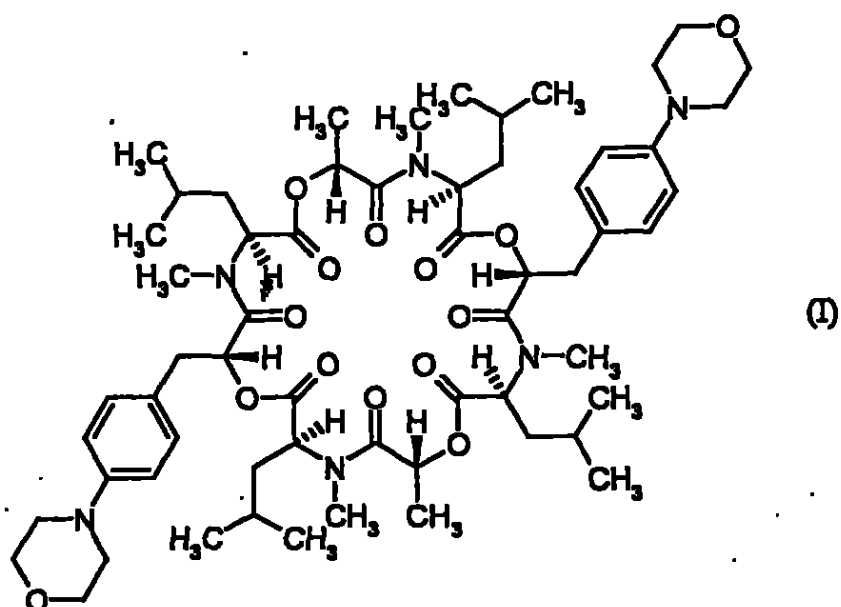
als Feststoff in der Kristallmodifikation I.

2. Arzneimittel gemäß Anspruch 1, worin das Depsipeptid der Formel (I) zu mindestens 50 % in der Kristallmodifikation I vorliegt.
3. Arzneimittel gemäß Anspruch 1, worin das Depsipeptid der Formel (I) zu mindestens 80 % in der Kristallmodifikation I vorliegt.
4. Arzneimittel gemäß Anspruch 1, worin das Depsipeptid der Formel (I) zu mindestens 90 % in der Kristallmodifikation I vorliegt.
5. Arzneimittel gemäß Anspruch 1, worin das Depsipeptid der Formel (I) zu mindestens 99 % in der Kristallmodifikation I vorliegt.
6. Verwendung des Depsipeptids der Formel (I)



5 als Feststoff in der Kristallmodifikation I zur Herstellung von Arzneimitteln,
enthaltend das Depsipeptid der Formel (I) in der Kristallmodifikation I.

7. Verwendung gemäß Anspruch 6 zur Herstellung von oral verabreichbaren Arzneimitteln für Tiere.
- 10 8. Verwendung gemäß Anspruch 6 zur Bekämpfung von Endoparasiten, insbesondere Cestoden, Trematoden, Nematoden, Acantocephalen bei Tieren.
9. Verfahren zur Bekämpfung von Endoparasiten bei Tieren, umfassend den Schritt, dass man dem Tier eine wirksame Menge des Depsipeptids der
15 Formel (I)



in der Kristallmodifikation I verabreicht.

20

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

108

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Le A 34 954-WO Sto	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/ 00541	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 21/01/2002	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 01/02/2001
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K38/15		
Anmelder BAYER AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

1. Der internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 2 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften zum PCT)

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben und die entsprechenden Seiten zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

CAVELIER
ABOGADOS

2552 '03 JUL 14 12:17

Datum der Einreichung des Antrags 26/06/2002	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 08/10/2002
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Bevollmächtigter Bediensteter GELLIE B R Tel. (+49-89) 2399 2828



I. Grundlage des Berichts

Grundlage dieses Berichtes sind die Anmeldungsunterlagen in der ursprünglich eingereichten Fassung.

V. Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(II) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit

In Anbetracht der im internationalen Recherchenbericht angeführten Unterlagen wird festgestellt, daß die Erfindung, wie sie in mindestens einigen von den Ansprüchen gekennzeichnet ist, die in Artikel 33(1) PCT aufgeführten Kriterien allem Anschein nach nicht erfüllt, d.h. nicht als neu und/oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend anzusehen ist (siehe internationaler Recherchenbericht, insbesondere die mit X und/oder Y angeführten Unterlagen und die entsprechenden Anspruchsnummern).

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference LEA34954-WO	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416).
International application No. PCT/EP02/00541	International filing date (day/month/year) 21 January 2002 (21.01.02)	Priority date (day/month/year) 01 February 2001 (01.02.01)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 38/15		
Applicant BAYER AKTIENGESELLSCHAFT		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>2</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 26 June 2002 (26.06.02)	Date of completion of this report 08 October 2002 (08.10.2002)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

I. Basis of the report

The basis of international preliminary examination report is the application as originally filed.

**V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or
Industrial applicability**

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

24

PCT-ANTRAG

LEA34954-WO

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 08.11.2001 01:43:34 PM

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen	
0-1	Internationales Aktenzeichen.	
0-2	Internationales Anmeldedatum	
0-3	Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	
0-4	Formular - PCT/RO/101 PCT-Antrag	
0-4-1	erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.92 (aktualisiert 01.03.2001)
0-5	Antragsersuchen Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird	
0-6	(Vom Anmelder gewähltes) Anmeldeamt	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)
0-7	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	LEA34954-WO
I	Bezeichnung der Erfindung	KRISTALLMODIFIKATION EINES CYCLISCHEN DEPSIPEPTIDS MIT BESSERER WIRKSAMKEIT
II	Anmelder	
II-1	Diese Person ist	nur Anmelder
II-2	Anmelder für	Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US
II-4	Name	BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT
II-5	Anschrift:	D-51368 Leverkusen Deutschland
II-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
II-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
II-8	Telefonnr.	0214 30 71166
II-9	Telefaxnr.	0214 30 53482
III-1	Anmelder und/oder Erfinder	
III-1-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-1-2	Anmelder für	Nur US
III-1-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	KALBE, Jochen
III-1-5	Anschrift:	Immigrather Str. 58a D-42799 Leichlingen Deutschland
III-1-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-1-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

25

III-2	Anmelder und/oder Erfinder	
III-2-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-2-2	Anmelder für	Nur US
III-2-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	TRAEUBEL, Michael
III-2-5	Anschrift:	Turmstr. 11 D-50733 Köln Deutschland
III-2-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-2-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-3	Anmelder und/oder Erfinder	
III-3-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-3-2	Anmelder für	Nur US
III-3-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	HARDER, Achim
III-3-5	Anschrift:	Europaring 54 D-51109 Köln Deutschland
III-3-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-3-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-4	Anmelder und/oder Erfinder	
III-4-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-4-2	Anmelder für	Nur US
III-4-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	VON SAMSON-HIMMELSTJERNA, Georg
III-4-5	Anschrift:	~~Neuenkamper Str. 21~~ Orchideenweg 32 ~~D-42657 Solingen~~ 30900 Mellendorf Deutschland
III-4-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-4-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
IV-1	Anwalt oder gemeinsamer Vertreter; oder besondere Zustellanschrift Die unten bezeichnete Person ist/wird hiermit bestellt, um den (die) Anmelder vor den internationalen Behörden zu vertreten, und zwar als:	gemeinsamer Vertreter
IV-1-1	Name	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
IV-1-2	Anschrift:	D-51368 Leverkusen Deutschland
IV-1-3	Telefonnr.	0214 30 71166
IV-1-4	Telefaxnr.	0214 30 53482

V	Bestimmung von Staaten	
V-1	Regionales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZW und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat des Harare-Protokolls und Vertragsstaat des PCT ist EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat der OAPI und Vertragsstaat des PCT ist
V-2	Nationales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW
V-3	Nationales Patent (Staaten, die dem PCT nach Veröffentlichung dieser PCT-EASY-Version beigetreten sind.)	und alle weiteren Staaten, die am Anmeldetag dem PCT angehören.
V-5	Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen Zusätzlich zu den unter Punkten V-1, V-2 and V-3 vorgenommenen Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der nachstehend unter Punkt V-6 angegebenen Staaten. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt.	
V-6	Staaten, die von der Erklärung über vorsorgliche Bestimmungen ausgenommen werden	KEINE

27

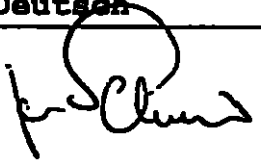
VI-1	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht		
VI-1-1	Anmeldedatum	01 Februar 2001 (01.02.2001)	
VI-1-2	Nummer	10104362.7	
VI-1-3	Staat	DE	
VII-1	Gewählte internationale Recherchenbehörde	Europäisches Patentamt (EPA) (ISA/EP)	
VIII	Erklärungen	Anzahl der Erklärungen	
VIII-1	Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders	--	
VIII-2	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten	1	
VIII-3	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen	--	
VIII-4	Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)	--	
VIII-5	Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit	--	

VIII-2-1	Erklärung: Berechtigung, ein Patent zu beantragen und zu erhalten Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regeln 4.17 Ziffer II und 51bis.1 Absatz a Ziffer II), für den Fall, daß eine Erklärung nach Regel 4.17 Ziffer IV nicht einschlägig ist: Name:	in bezug auf diese internationale Anmeldung BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist kraft des nachfolgend Aufgeführten berechtigt, ein Patent zu beantragen und zu erhalten:
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, KALBE, Jochen
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, TRAEUBEL, Michael
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, HARDER, Achim
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, VON SAMSON-HIMMELSTJERNA, Georg
VIII-2-1 (IX)	Diese Erklärung wird abgegeben im Hinblick auf:	alle Bestimmungsstaaten (mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika)

PCT-ANTRAG

LEA34954-WO

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 09.11.2001 01:43:34 PM

IX	Kontrolliste	Anzahl der Blätter	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-1	Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	6	-
IX-2	Beschreibung	13	-
IX-3	Ansprüche	3	-
IX-4	Zusammenfassung	1	EZABST00.TXT
IX-5	Zeichnung(en)	0	-
IX-7	INSGESAMT	23	
	Beigelegte Unterlagen	Unterlage(n) in Papierform beigelegt	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-8	Blatt für die Gebührenberechnung	✓	-
IX-9	Original einer gesonderten Vollmacht	✓	-
IX-13	Prioritätsbeleg(e)	Unterlage(n) VI-1	-
IX-17	PCT-EASY-Diskette	-	Diskette
IX-19	Nr. der Abb. der Zeichn., die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll		
IX-20	Sprache der int. Anmeldung	Deutsch	
X-1	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters		
X-1-1	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT	

ppa. Dr. Günter Schumacher i.V. Dr. Matthias Storch
VOM ANMELDEAMT AUSZUFÜLLEN

10-1	Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung	
10-2	Zeichnung(en):	
10-2-1	Eingegangen	
10-2-2	Nicht eingegangen	
10-3	Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingeg. Unterlage(n) oder Zeichnung(en) zur Vervollständigung dieser int. Anmeldung	
10-4	Datum des fristgerechten Eingangs der Berichtigung nach PCT Artikel 11(2)	
10-5	internationale Recherchenbehörde	ISA/EP
10-6	Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben	

VOM INTERNATIONALEN BÜRO AUSZUFÜLLEN

11-1	Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim internationalen Büro	
------	---	--

1/1

30

**MODIFICACIÓN CRISTALINA DE UN DEPSIPÉPTIDO CÍCLICO CON
ACTIVIDAD MEJORADA.**

Inventores.-

Solicitante.- BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana.

Residencia.- D-51368, Leverkusen, Alemania.

LeA 34 954-COLOMBIA.

**MODIFICACIÓN CRISTALINA DE UN DEPSIPÉPTIDO CÍCLICO CON
ACTIVIDAD MEJORADA.**

Campo de la invención.

La invención se refiere al empleo de la modificación cristalina I del depsipéptido cíclico de la fórmula I, para la obtención de medicamentos, especialmente para la lucha contra endoparásitos.

Descripción de la técnica anterior.

El depsipéptido cíclico de la fórmula (I) ya es conocido por la EP-A-0 634 408 (WO 93/19053).

Se conoce ya igualmente la aparición de este producto activo en cuatro modificaciones cristalinas diferentes como se ha descrito en la EP-A-1 031 565 (WO 99/24412). La modificación descrita allí como cristal (V) ha sido divulgada junto con un nuevo procedimiento de obtención ya en la EP-A-0 872 481 (WO 97/02256).

Definiciones.

En la presente solicitud se emplearán para las diversas modificaciones las siguientes denominaciones:

La modificación I se denomina en la EP-A-1 031 565 como "cristal (III)" y tiene un punto de fusión de 191,9°C.

La modificación II se denomina en la EP-A-1 031 565 como "cristal (II)" y tiene un punto de fusión de 182,4°C.

La modificación III se denomina en la EP-A-1 031 565 como "cristal (I)" y tiene un punto de fusión de 157,8°C.

La modificación IV se denomina en la EP-A-1 031 565 como "cristal del arte previo (V)" y tiene un punto de fusión de 145,0°C.

Esta modificación se conocía ya por la EP-A-0 872 481 de acuerdo con las indicaciones dadas en la EP-A-1 031 565.

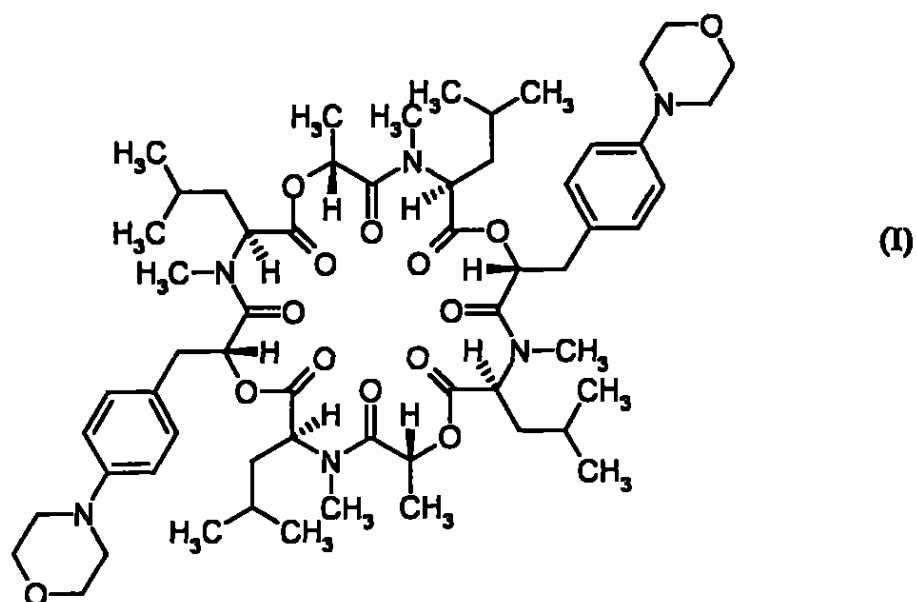
Entre las cuatro modificaciones, la modificación I es la más estable desde el punto de vista termodinámico, la modificación II es la segunda más estable desde el punto de vista termodinámico, la modificación III es la tercera más estable desde el punto de vista termodinámico y la modificación IV es la cuarta más estable desde el punto de vista termodinámico.

Sumario de la invención.

Sorprendentemente se ha encontrado ahora que la modificación I, que es la más estable desde el punto de vista termodinámico, de las modificaciones citadas, presenta la máxima biodisponibilidad y por lo tanto la máxima actividad. Esto no era esperable por el técnico en la materia: en el caso de este producto activo, difícilmente soluble en agua, debería disminuir la solubilidad y la biodisponibilidad a medida que aumentase la estabilidad termodinámica.

Descripción detallada de la invención.

La invención se refiere a medicamentos, que contienen el depsipéptido de la fórmula I



como producto sólido en la modificación cristalina I.

Debido a la biodisponibilidad preponderante de la modificación I deberá a contener el medicamento correspondiente una proporción tan elevada como fuera posible de esta modificación. De este modo el producto activo de la fórmula (I) deberá a estar presente en el medicamento correspondiente, de manera preferente al menos en un 50 %, de forma especialmente preferente, al menos en un 80 %, de forma muy especialmente preferente al menos en un 90 % en la modificación cristalina I. En el caso ideal el depsipéptido está presente en el medicamento fundamentalmente en la modificación I en su totalidad (es decir una proporción mayor que el 99 %).

Según la invención pueden emplearse los medicamentos, que contienen el compuesto de la fórmula (I) en la modificación I para la lucha contra endoparásitos patógenos en el hombre y en el mantenimiento y la cría de animales útiles, de cría, de zoológico, de laboratorio, de ensayo y de compañía. En este caso son

activos contra todos los estadios de desarrollo o contra estadios individuales de desarrollo de las pestes así como contra tipos resistentes y normalmente sensibles. Mediante la lucha contra los endoparásitos patógenos se reducen las enfermedades, los casos de fallecimiento y las pérdidas de rendimiento (por ejemplo en la producción de carne, leche, lana, pieles, huevos, miel, etc.), de tal manera que, mediante el empleo de los productos activos es posible un mantenimiento de los animales más económico y sencillo. Preferentemente se emplearán los medicamentos para la lucha contra endoparásitos patógenos en los animales de sangre caliente. A los endoparásitos patógenos pertenecen cestodos, trematodos, nematodos, acantocéfalos, especialmente

Del orden de los Pseudofilidios por ejemplo: *Diphyllobothrium* spp., *Spirometra* spp., *Schistocephalus* spp., *Ligula* spp., *Bothridium* spp., *Diphlogonoporus* spp.

Del orden de los Ciclofilideos por ejemplo: *Mesocestoides* spp., *Anoplocephala* spp., *Paranoplocephala* spp., *Moniezia* spp., *Thysanosomus* spp., *Thysaniezia* spp., *Avitellina* spp., *Stilesia* spp., *Cittotaenia* spp., *Andrya* spp., *Bertiella* spp., *Taenia* spp., *Echinococcus* spp., *Hydatigera* spp., *Davainea* spp., *Raillietina* spp., *Hymenolepsis* spp., *Echinolepsis* spp., *Echinocotyle* spp., *Diorchis* spp., *Dipylidium* spp., *Joyeuxiella* spp., *Diplopylidium* spp..

De la subclase de los Monogéneos por ejemplo: *Gyrodactylus* spp., *Dactylogyrus* spp., *Polystoma* spp..

De la subclase de los Digéneos, por ejemplo: *Diplostomum* spp.,

Posthodiplostomum spp., Schistosoma spp., Trichobilharzia spp., Ornithobilharzia spp., Austrobilharzia spp., Gigantobilharzia spp., Leucochloridium spp., Brachylaima spp., Echinostoma spp., Echinoparyphium spp., Echinochasmus spp., Hypoderaeum spp., Fasciola spp., Fasciolides spp., Fasciolopsis spp., Cyclocoelum spp., Typhlocoelum spp., Paramphistomum spp., Calicophoron spp., Cotylophoron spp., Gigantocotyle spp., Fischöderius spp., Gastrothylacus spp., Notocotylus spp., Catatropis spp., Plagiorchis spp., Prosthogonimus spp., Dicrocoelium spp., Eurytrema spp., Troglotrema spp., Paragonimus spp., Collyriclum spp., Nanophyetus spp., Opisthorchis spp., Clonorchis spp., Metorchis spp., Heterophyes spp., Metagonimus spp..

Del orden de los Enoplídeos, por ejemplo: Trichuris spp., Capillaria spp.,
Trichlomosoides spp., Trichinella spp..

Del orden de los Rhabditios, por ejemplo: Micronema spp., Strongyloides spp..

Del orden de los Estrongílidos, por ejemplo: Strongylus spp., Triodontophorus spp., Oesophagodontus spp., Trichonema spp., Gyalocephalus spp., Cyliodropharynx spp., Poteriostomum spp., Cyclococercus spp., Cylicostephanus spp., Oesophagostomum spp., Chabertia spp., Stephanurus spp., Ancylostoma spp., Uncinaria spp., Bunostomum spp., Globocephalus spp., Syngamus spp., Cyathostoma spp., Metastrongylus spp., Dictyocaulus spp., Muellerius spp., Protostrongylus spp., Neostrongylus spp., Cystocaulus spp., Pneumostrongylus spp., Spicocaulus spp., Elaphostrongylus spp., Parelaphostrongylus spp., Crenosoma spp., Paracrenosoma

spp., *Angiostrongylus* spp., *Aelurostrongylus* spp., *Filaroides* spp., *Parafilaroides* spp., *Trichostrongylus* spp., *Haemonchus* spp., *Ostertagia* spp., *Marshallagia* spp., *Cooperia* spp., *Nematodirus* spp., *Hyostongylus* spp., *Obeliscoides* spp., *Amidostomum* spp., *Ollalanus* spp..

Del orden de los Oxiuridos por ejemplo: *Oxyuris* spp., *Enterobius* spp., *Passalurus* spp., *Syphacia* spp., *Aspicularis* spp., *Heterakis* spp..

Del orden de los Ascáridos por ejemplo: *Ascaris* spp., *Toxascaris* spp., *Toxocara* spp., *Parascaris* spp., *Anisakis* spp., *Ascaridia* spp..

Del orden de los Spiruridos por ejemplo: *Gnathostoma* spp., *Physaloptera* spp., *Thelazia* spp., *Gongylonema* spp., *Habronema* spp., *Parabronema* spp., *Draschia* spp., *Dracunculus* spp..

Del orden de los Filiáridos, por ejemplo: *Stephanofilaria* spp., *Parafilaria* spp., *Setaria* spp., *Loa* spp., *Dirofilaria* spp., *Litomosoides* spp., *Brugia* spp., *Wuchereria* spp., *Onchocerca* spp..

Del orden de los Gigantohinquídeos por ejemplo: *Filicollis* spp., *Moniliformis* spp., *Macracanthorhynchus* spp., *Prosthenorchis* spp..

A los animales útiles y de cría pertenecen mamíferos tales como por ejemplo vacas, caballos, cabras, cerdos, cabras, camellos, hipopótamos, asnos, conejos, gamos, renos, animales para la producción de piel tales como por ejemplo visones, chinchillas, mapaches, aves tales como por ejemplo gallinas, gansos, patos, pavos, peces de agua dulce y de agua salada tales como, por ejemplo truchas, carpas, anguilas, reptiles, insectos tales como, por ejemplo, abejas de miel y gusanos de seda.

A los animales de laboratorio y de ensayo pertenecen ratones, ratas, conejillos de India, hámsteres dorados, perros y gatos.

A los animales de compañía pertenecen perros y gatos.

La aplicación puede llevarse a cabo tanto de forma profiláctica como terapéutica.

Naturalmente son adecuadas como formulaciones farmacéuticas según la invención únicamente aquellas en las que el producto activo se presente como materia sólida en la modificación cristalina I. En el caso de formulaciones, en las que el producto activo se presente exclusivamente en forma disuelta o amorfa, no se presentan las ventajas descritas.

La aplicación del producto activo se lleva a cabo directamente o en forma de preparaciones adecuadas de manera enteral, parenteral, dermal, nasal, mediante tratamiento del medio ambiente o con ayuda de cuerpos de moldeo que contengan el producto activo tales como por ejemplo tiras, placas, bandas, collarines, marcas para orejas, bandas para las extremidades, dispositivos de marcado.

La aplicación enteral de los productos activos se lleva a cabo por ejemplo de manera oral en forma de polvo, tabletas, cápsulas, pastas, bebidas, granulados, suspensiones, bolos, piensos o agua potable medicinados. La aplicación dermal se lleva a cabo por ejemplo en forma de inmersión (Dippen), rociado (Sprayen) o de regado (pour-on and spot-on). La aplicación parenteral se lleva a cabo por ejemplo en forma de inyección (intramuscular, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal) o mediante implantatos.

Preparaciones adecuadas son:

formulaciones de rociado, geles;

suspensiones para la aplicación oral o dermal así como para inyección; preparaciones semisólidas;

formulaciones en las que el producto activo se administran en una base para ungüentos o en una base emulsiones aceite en agua o agua en aceite;

preparaciones sólidas tales como polvos, premezclas o concentrados, granulados, pellets, tabletas, bolos, cápsulas; aerosoles e inhalados, cuerpos moldeados que contengan el producto activo.

Las formulaciones para regado se riegan o pulverizan sobre zonas limitadas de la piel, atravesando el producto activo la piel y actuando de forma sistémica.

Las formulaciones para regado se preparan disolviendo, suspendiendo o emulsionando el producto activo en disolventes adecuados compatibles con la piel o con mezclas de disolventes. En caso dado se agregan otros productos auxiliares tales como colorantes, agentes favorecedores de la resorción, antioxidantes, protectores contra la luz, adhesivos.

Como producto auxiliares líquidos pueden citarse: alcanoles, glicoles, polietilenglicoles, polipropilenglicoles, glicerina, alcoholes aromáticos tales como alcohol bencílico, fenil-etanol, fenoxietanol, éteres tales como acetatos, butilatos, bencilbenzoatos, éteres tales como alquilenglicolalquilenéteres, como dipropilenglicolmonometiléter, dietilenglicolmonobutiléter, cetonas tales como acetona, metiletilcetona, hidrocarburos aromáticos y/o alifáticos, aceites vegetales o sintéticos,

DMF, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, 2,2-dimetil-4-oxi-metilen-1,3-dioxolano.

Además pueden citarse: aceites de parafina, aceites de silicona, aceites vegetales naturales tales como aceite de sésamo, aceite de almendras, aceite de ricino, triglicéridos sintéticos tales como biglicérido de ácido caprílico/ácido caprílico, mezcla de triglicéridos con ácidos grasos vegetales con una longitud de cadena de 8 a 12 átomos de carbono o con otros ácidos grasos naturales especialmente seleccionados, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos saturados o insaturados, eventualmente también que contengan grupos hidroxilo, mono-, y diglicéridos de ácidos grasos con 8/10 átomos de carbono.

Esteres de ácidos grasos tales como estearato de etilo, adipato de di-n-butilo, laurato de hexilo, pelargonato de dipropilenglicol, ésteres de un ácido graso ramificado con una longitud de cadena media con alcoholes grasos saturados con una longitud de cadena de 16 a 18 átomos de carbono, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, ésteres de los ácidos caprílico/caprílico de alcoholes grasos saturados con una longitud de cadena de 12-18 átomos de carbono, estearato de isopropilo, oleato de oleilo, oleato de decilo, oleato de etilo, lactato de etilo, ésteres de ácidos grasos tipo céreo, tal como grasa sintética de la glándula uropigial de los anades, fitato de dibutilo, adipato de diisopropilo, mezclas de ésteres relacionadas con el anterior y otros.

Alcoholes grasos tales como alcohol isotridecílico, 2-octildodecanol, alcohol cetilestearílico alcohol oleílico.

Ácidos grasos tales como por ejemplo ácido oleico y sus mezclas.

Los colorantes son todos los colorantes admitidos para la aplicación en animales, que pueden estar disueltos o suspendidos.

Los productos favorecedores de la resorción son por ejemplo DMSO, aceites extendedores tales como miristato de isopropilo, dipropilenglicolpelargonato, aceites de silicona, ésteres de ácidos grasos, triglicéidos, alcoholes grasos.

Los antioxidantes son sulfitos o metabisulfitos tales como metabisulfito potásico, ácido ascórbico, butilhidroxitolueno, butilhidroanisol, tocoferol, galato de propilo.

Los agentes protectores contra la luz son por ejemplo ácido novantisólico.

Los adhesivos son por ejemplo derivados de la celulosa, derivados de almidones, poliacrilatos, polímeros naturales tales como alginatos, gelatinas.

Como otros productos auxiliares pueden citarse: productos para aumentar la viscosidad y productos estabilizantes de la emulsión tales como carboximetilcelulosa, metilcelulosa y otros derivados de celulosa y de almidones, poliacrilatos, alginatos, gelatinas, goma arábiga, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, copolímeros de metilviniléter y anhídrido maléico, polietilenglicol, ceras, ácido silícico coloidal o mezclas de los productos indicados.

Las suspensiones pueden emplearse de forma oral, dermal, o a modo de inyección. Se preparan suspendiendo el producto activo en un líquido excipiente en caso dado con adición de otros productos auxiliares tales como humectantes, colorantes, productos favorecedores de la resorción, conservantes, antioxidantes, protectores contra la luz.

Como humectantes (dispersantes) pueden citarse: tensioactivos no iónicos, por ejemplo aceite de ricino polioxietilenado, monooleato de sorbitán polioxietilenado, monoestearato de sorbitán, monoestearato de glicerina, estearato de polioxietilo, alquilfenolpoliglicoléter;

tensioactivos anfólicos tales como N-lauril- β -iminodipropionato disódico o lecitina;

tensioactivos aniónicos tales como laurilsulfato sódico, étersulfato de alcoholes grasos, sales de mono/dialquilpoliglicoléterortofosfatos de monoetanolamina;

Como otros productos auxiliares pueden citarse los que se han citado anteriormente.

Preparaciones semisólidas pueden administrarse de forma oral o dermal. Se diferencian de las suspensiones y emulsiones anteriormente descritas únicamente por su mayor viscosidad.

Para la obtención de preparaciones sólidas se mezcla el producto activo con excipientes adecuados en caso dado con adición de productos auxiliares y se lleva a la forma deseada.

Como excipientes pueden citarse todos los productos inertes sólidos fisiológicamente aceptables. Como tales sirven productos inorgánicos y orgánicos. Productos inorgánicos son por ejemplo sal común, carbonatos tales como carbonato cálcico, bicarbonatos, óxido de aluminio, ácidos silícicos, arcillas, dióxido de silicio precipitado o coloidal, fosfatos.

Productos orgánicos son por ejemplo azúcares, celulosas, alimentos y piensos tales como polvo de azúcar, harina animal, harinas y salvados de cereales, almidones.

Productos auxiliares son conservantes, antioxidantes, colorantes, que ya se han indicado anteriormente.

Otros productos auxiliares adecuados son lubricantes y engrasantes, tales como por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, bentonita, sustancias favorecedoras de la descomposición tales como almidones o polivinilpirrolidona reticulada, aglutinantes tales como por ejemplo almidones, gelatinas o polivinilpirrolidona lineal así como aglutinantes en seco tal como celulosa microcristalina.

Los productos activos pueden presentarse en las preparaciones también en mezcla con sinérgicos o con otros productos activos que actúen contra los endoparásitos patógenos. Tales productos activos son por ejemplo L-2,3,5,6-tetrahidro-6-fenil-imidazotiazol, carbamato de benzimidazol, Praziquantel, Pyrantel, Febantel.

Las preparaciones listas para su aplicación contienen el producto activo en concentraciones de 10 ppm hasta 20 % en peso, preferentemente de 0,1 hasta 10 % en peso.

Las preparaciones que se diluyen antes de su aplicación, contienen el producto activo en concentraciones de 0,5 hasta 90 % en peso, preferentemente de 5 hasta 50 % en peso.

En general se ha revelado ventajoso administrar cantidades desde aproximadamente desde 0,1 hasta aproximadamente 100 mg de producto activo por cada kg de peso corporal por día para la obtención de resultados eficaces.

Ejemplos.

Ejemplo 1: Actividad de las modificaciones I-IV del depsipéptido de la fórmula (I) en diversas dosificaciones orales contra *Haemonchus contortus* en el cordero.

Se infectaron experimentalmente corderos (raza merino o cabeza negra, peso corporal 25-35 kg) con 5.000 larvas de *H. contortus* L3 y se trataron con la sustancia formulada al final del período de prepatencia del parásito. Los compuestos del ensayo se aplicaron de manera oral (cápsulas de gelatina). La actividad antihelmíntica de las sustancias de ensayo se midió en función de la reducción del número de huevos por gramo de heces. Para ello se trataron heces frescas procedentes de los animales de ensayo de acuerdo con el procedimiento de McMaster, modificado según Wetzell y se determinó el número de huevos. La determinación del número de huevos se llevó a cabo a intervalos regulares antes y después del tratamiento. La actividad antihelmíntica se definió de la manera siguiente: reducción de huevos 3 0 >95 %, 2 = 75-95 %, 1 = 50-75 % y 0 = <50 % (véase también G. von Samson-Himmelstjerna, A. Harder, T. Schnieder, J. Kalbe, N. Mencke (2000) In vivo activities of the new anthelmintic depsipeptide PF1022A. Parasitol. Res. 86:194-199).

Nematodos	Modificación	Dosificación (mg/kg)	Actividad
<i>H. contortus</i>	I	1,0	3 (1 Cordero, EPG)
<i>H. contortus</i>	I	0,5	3 (1 Cordero, EPG)
<i>H. contortus</i>	I	0,1	3 (1 Cordero, EPG)
<i>H. contortus</i>	II	1,0	3 (1 Cordero, EPG)
<i>H. contortus</i>	II	0,5	0 (1 Cordero, EPG)
<i>H. contortus</i>	II	0,1	0 (1 Cordero, EPG)
<i>H. contortus</i>	III	1,0	3 (1 Cordero, EPG)
<i>H. contortus</i>	III	0,5	1 (1 Cordero, EPG)
<i>H. contortus</i>	III	0,1	1 (1 Cordero, EPG)
<i>H. contortus</i>	IV	1,0	3 (1 Cordero, EPG)
<i>H. contortus</i>	IV	0,5	0 (1 Cordero, EPG)
<i>H. contortus</i>	IV	0,1	0 (1 Cordero, EPG)

3 = actividad > 95 %; 2 = actividad 75 % hasta 95 %; 1 = actividad 50 % hasta 75 %; 0 = actividad < 50 %; EPG = huevos por gramo de heces en el ensayo de reducción de huevos.

Ejemplo 2: Actividad de las modificaciones I y IV del depsipéptido de la fórmula (I) en el caso de diversas dosificaciones orales contra *Cooperia oncophora* en el caso de la vaca.

Se infectaron experimentalmente vacas (raza: Hostein Friesean, variedad: Bos taurus, terneros o vacas jóvenes con hasta 200 kg aproximadamente), con 15.000 larvas de *C. oncophora* L3. Una vez producida con éxito la infección (tiempo de prepatencia aproximadamente 18-21 días) se determinó, en el transcurso de una semana, tres veces el número de huevos por gramo de heces (el día 0 = día del tratamiento) se trataron los animales con la sustancia de ensayo formulada de manera oral (cápsulas de gelatina) o subcutánea. La actividad antihelmíntica de las sustancias de ensayo se determinó en función de la reducción del número de lombrices (en % de los controles no tratados) tras el sacrificio de los animales (10 días después del tratamiento) en el intestino delgado (véase también G. von Samson-Himmelstjerna, A. Harder, T. Schnieder, J. Kalbe, N. Mencke (2000) In vivo activities of the new anthelmintic depsipeptide PF1022A. Parasitol. Res. 86: 194-199).

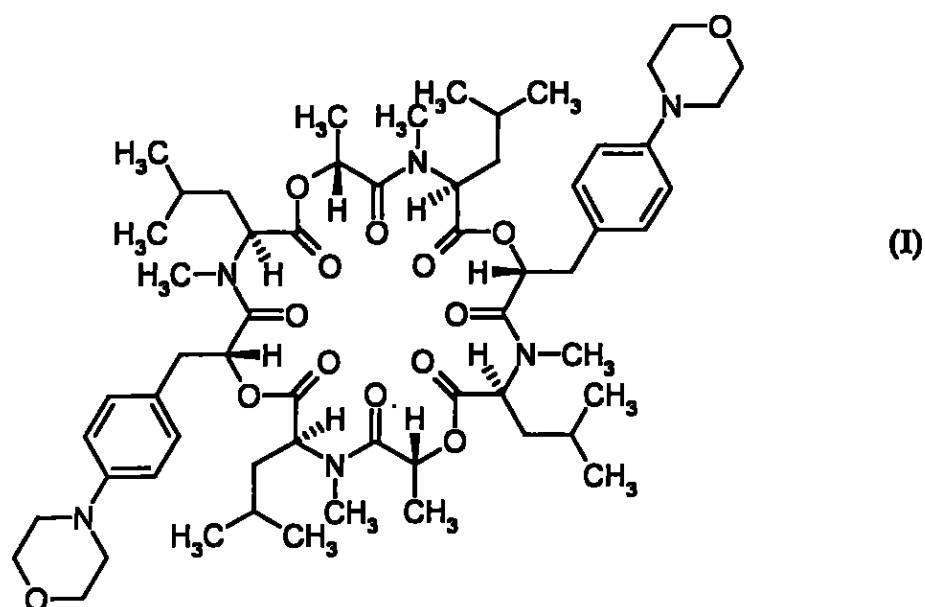
Nematodos	Modificación	Dosificación (mg/kg)	Actividad
<i>C. oncophora</i>	I	1,0	93,81 % (3 Vaca, ensayo de sacrificio)
<i>C. oncophora</i>	IV	2,0	99,15 % (3 Vaca, ensayo de sacrificio)
<i>C. oncophora</i>	IV	1,0	43,09 % (3 Vaca, ensayo de sacrificio)

- 16 -

La actividad está dada en % de reducción de lombrices en comparación con los controles no tratados en el experimento de sacrificio.

REIVINDICACIONES

1.- Medicamento, que contiene el depsipéptido de la fórmula (I)



como producto sólido en la modificación cristalina I.

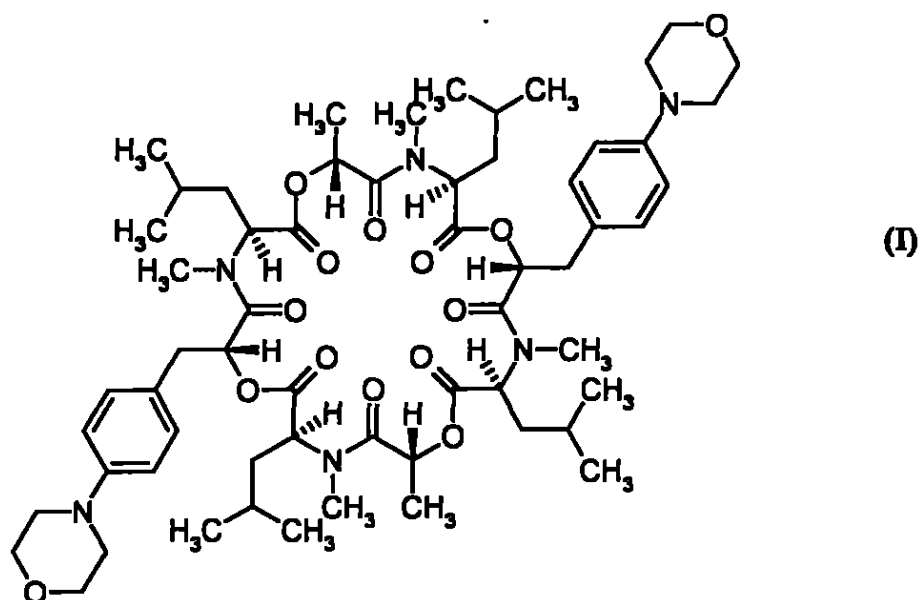
2.- Medicamento según la reivindicación 1, en el que el depsipéptido de la fórmula (I) está presente al menos en un 50 % en la modificación cristalina I

3.- Medicamento según la reivindicación 1, en el que el depsipéptido de la fórmula (I) está presente al menos en un 80 % en la modificación cristalina I.

4.- Medicamento según la reivindicación 1, en el que el depsipéptido de la fórmula (I) está presente al menos en un 90 % en la modificación cristalina I.

5.- Medicamento según la reivindicación 1, en el que el depsipéptido de la fórmula (I) está presente al menos en un 99 % en la modificación cristalina I.

6.- Empleo del depsipéptido de la fórmula (I)



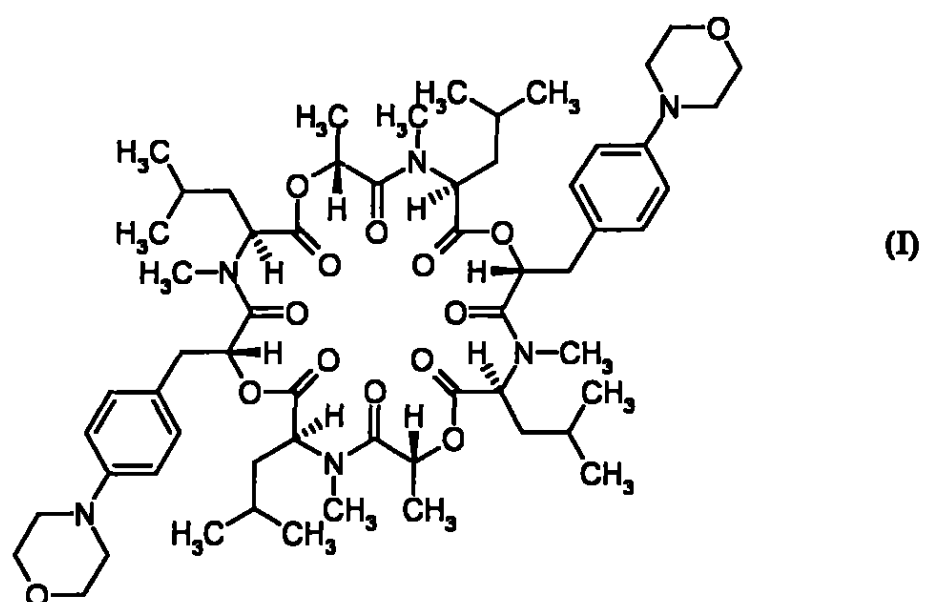
como producto sólido en la modificación cristalina I para la obtención de medicamentos, que contienen el depsipéptido de la fórmula (I) en la modificación cristalina I.

7.- Empleo según la reivindicación 6, para la obtención de medicamentos administrables por vía oral para animales.

8.- Empleo según la reivindicación 6, para la lucha contra endoparásitos, especialmente Cestodos, Trematodos, Nematodos, Acantocéfalos en animales.

9.- Procedimiento para la lucha contra endoparásitos en animales, que comprende la etapa de administrar al animal una cantidad efectiva del depsipéptido de la fórmula (I)

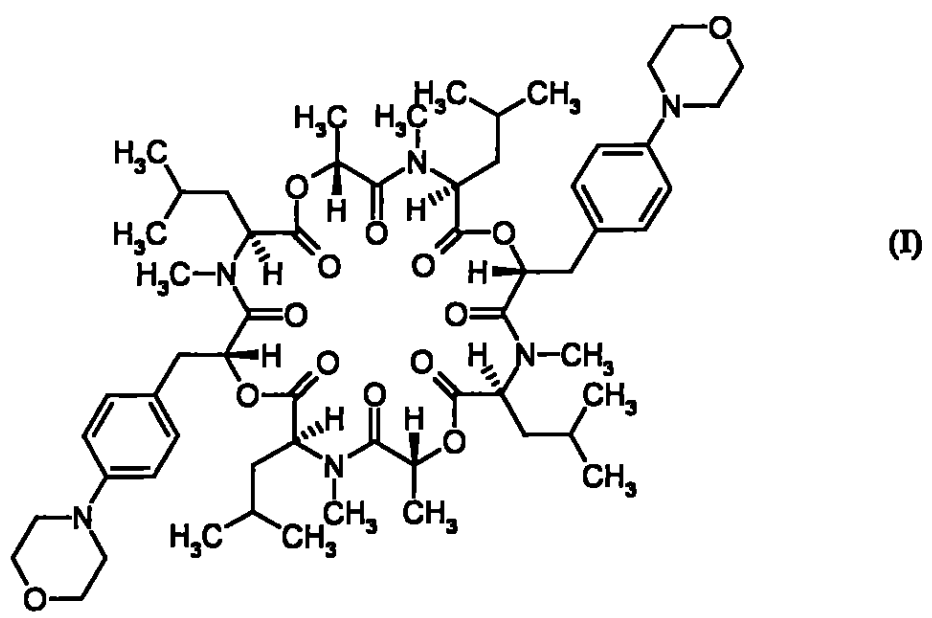
- 19 -



en la modificación cristalina I.

R E S U M E N

La invención se refiere al empleo de la modificación cristalina (I) del
depsipéptido cíclico de la fórmula (I)



para la obtención de medicamentos, especialmente para la lucha contra
endoparásitos.

Expediente No		No de Folio
Item	No de unidades	
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	

Observaciones:

Arte final

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02065425 00000000 Folios: 32
Fecha (HH): 2003-07-31 17:04:25
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 47,036
FECHA : JULIO 8 DE 2003

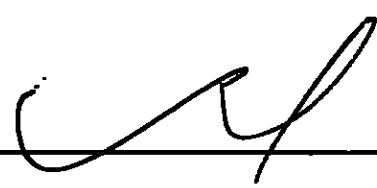
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	15534425	08/07/2003	20,345,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 00698 - 841 - 019-4

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	()	()
INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	()	()
INCOMPLETA ()	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	()	()
INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:



Fecha:



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Emilio Ferrero
Apoderado
Bayer Aktiengesellschaft.

Oficio N° 08430

ASUNTO:	Radicación N°	03-85425
	Solicitud internacional	PCT/EP2002/00541
	Fecha Inicio fase nacional	01/09/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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

- 1) La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 10 OCT. 2003.