

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-150242- -00000-0000

Fecha: 2011-11-04 17:02:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL!
Act. 411 PRESENTACION Folios: 37



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

TITULO: PARASITICIDAS SANGUINEOS.

SOLICITANTE: WYETH LLC

DIRECCIÓN: Five Giralda Farms Madison, NJ 07940 E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 04 de Noviembre de 2011

P2011/000176

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIA



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-150242- 00000-0000

Fecha: 2011-11-04 17:02:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 37

PETITORIO - FORMULARIO ÚNI. PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000176

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: WYETH LLC

Dirección Five Giralda Farms, Madison, NJ
07940 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense
Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ **NIT** ☐

C.E. ☐ **Otro** ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: Office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ **NIT** ☐

C.E. ☐ **Otro** ☐

Cual _____

Número 79.782.747 Btá
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: (1) Rogerio ARTACHO; (2) Luis F. VETTORATO; (3) Renato B. FERREIRA;
(4) João Marcelo C. GOMES.

Dirección: (1, 2, 3 y 4) Rua Aldovar Goulart 1165, Campinas, 13093-570
São Paulo Brasil

Nacionalidad o Domicilio: (1, 2, 3 y 4) Brasileño.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/032923

Fecha Abril 29, 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/127081

Fecha Noviembre 04, 2010

6

Título (54) PARASITICIDAS SANGUINEOS.

Clasificación Internacional (51) A61K 31/17; A61K 31/714; A61P 33/00.

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Mayo 01, 2009

(31) Número de Solicitud

61/174.811

9

Comprobante de pago No. 11-

Fecha Noviembre de 2011



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 10.030.398



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. **DECLA REGLA 4.17**



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



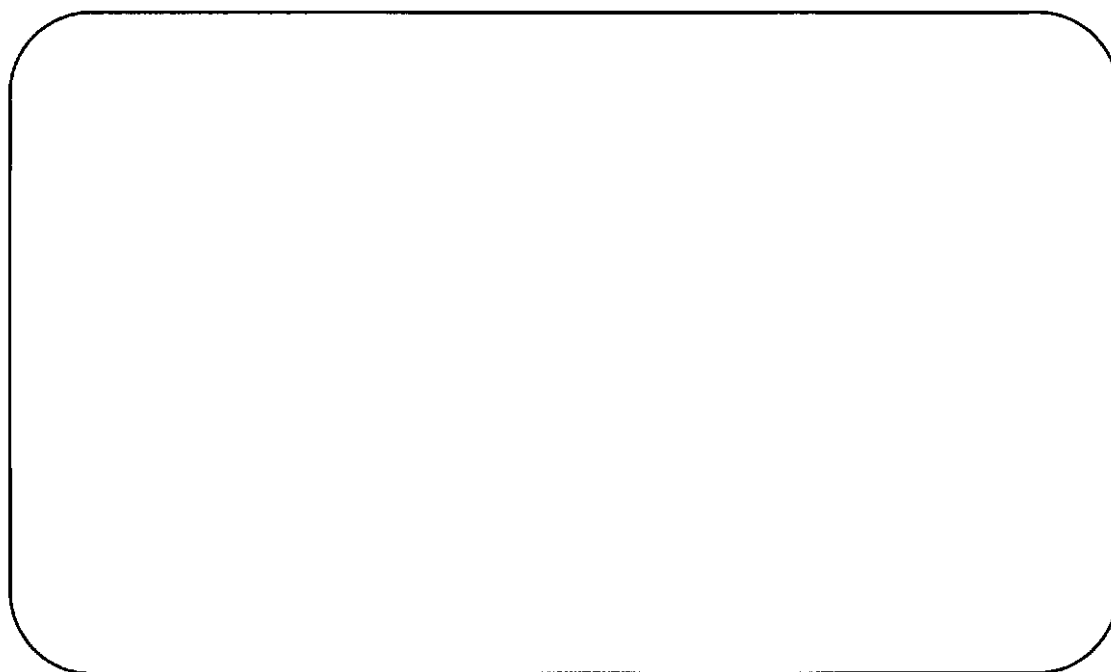
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 108147

Bogotá D.C., Noviembre 03 de 2011 - 16:44:35

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	408398690	03/11/2011	4.169.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	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



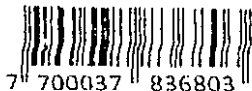
No. 11-150242- -00000-0000

Fecha: 2011-11-04 17:02:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 37

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

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

, Noviembre 3 de 2011 - 16:44:38



ESCRITURA PÚBLICA NÚMERO:

CINCO MIL CIENTO UNO (5101) 5 1 0 1

FECHA DE OTORGAMIENTO:

CUATRO (4) DE JUNIO DE DOS MIL DIEZ (2010) 4 6 2 0 1 0

NOTARIA TREINTA Y OCHO (38) DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.

CODIGO NOTARIAL 1100100038.

SUPERINTENDENCIA DE NOTARIADO Y REGISTRO.

FORMULARIO DE CALIFICACION.

CLASE DE ACTO: PROTOCOLIZACION DE DOCUMENTOS.

PERSONAS QUE INTERVIENEN: CARLOS REINALDO OLARTE, identificado con cedula de ciudadanía número 79.782.747 expedida en Bogotá D.C.

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, Departamento de Cundinamarca, República de Colombia, a los CUATRO (04) días del mes de JUNIO de dos mil diez (2.010), ante mi EDUARDO DURAN GOMEZ. 4 6 2 0 1 0 NOTARIO TREINTA Y OCHO (38E) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

Compareció con minuta escrita el señor CARLOS REINALDO OLARTE, mayor de edad, con domicilio y residencia en la ciudad de Bogotá, identificado con la cedula de ciudadanía número 79.782.747 de Bogotá D.C., de estado civil Casado, con sociedad conyugal vigente, quien manifestó su propósito de celebrar el acto que define las siguientes estipulaciones:

PRIMERA.- Que presenta para su Protocolización los siguientes documentos:

1º Traducción oficial de un documento que esta originalmente en inglés contenida en cuatro (4) folios utiles y es del siguiente tenor:

PODER GENERAL.- WYETH LLC.- domiciliado en Five Giralda Farms Madison, NJ 07940 United States of America.- nombramos por el presente a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro, nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la República de Bolivia, la República del Ecuador, la República del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean

administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconvencciones, formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la presentación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestro interés.- Firma: Gregg C. Benson.- Fecha: 4 MAY 2010.- Ciudad, País: GROTON, CONNECTICUT USA.-----

CERTIFICACION NOTARIAL.- En esta fecha, May 6 2010.- el Notario Público suscrito certifica: -----

1. Que GREGG C. BENSON mayor de edad y domiciliado en EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT USA suscribió el documento que antecede.-----
2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de ATTORNEY-IN-FACT de WYETH LLC.-----
3. Que WYETH LLC con sede principal ubicada en Five Giralda Farms Madison, NJ 07940 United States of America está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.-----
4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que está es legítima.-----
5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2,3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) autenticado(s): Power of Attorney executed on November 16, 2009.- NOTARY PUBLIC (Signature): (Firmado).-



Nancy M. George.- My Commission Expires 30 June 2011.-

(Sellado).-----

TRADUCCION OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE

ESTA ORIGINALMENTE EN INGLES.- Sello: "El Distrito

de Columbia: SS. Suscrito y juramentado ante mi, este día

7 de mayo de 2010 (firmado) Lisa Renee Johnson, Notario

Público, Distrito de Columbia.- Mi nombramiento expira el 14 de octubre de 2011.-

(Hay otra firma ilegible).- Apostilla adjunta: Distrito de Columbia.- APOSTILLA:

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961).-----

1. País: Estados Unidos de América.- El presente documento público.-----

2. Ha sido firmado por: Lisa Renee Johnson.- Notario Público en y para el Distrito de Columbia.-----

3. Actuando en calidad de: Lisa Renee Johnson, Notario Público en y para el Distrito de Columbia.-----

4. Lleva el sello/estampilla de: Certificado.-----

5. En: Washington D.C.-----

6. El: Día 7 de mayo de 2010.-----

7. Por: El Secretario del Distrito de Columbia.-----

8. Bajo el No.: 229806.-----

9. Sello / estampilla: Distrito de Columbia.- (Firmado).-----

10. Firma: Stephanie D.Scott.- Traductor Oficial.- JORGE E. SIERRA REYES.-

Licencia 376-1993 Minjusticia.- MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

160507 JORGE SIERRA CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO

DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS.- NO ASUME RESPONSABILIDAD

DEL TEXTO 2010 MAY 27 A 10:17 (FIRMADO) JEFE DE LEGALIZACIONES

BOGOTA D.C.-----

DISTRICT OF COLUMBIA.- APOSTILLE.- (Convention de La Haye du 5 octobre

1961).-----

1. District of Columbia United States of America.-----

2. This public document has been signed by LISA RENEE JOHNSON.-----

3. acting on the capacity of NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF

COLUMBIA LISA RENEE JOHNSON, NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE.-----

4. bears the seal/stamp of DISTRICT OF COLUMBIA.- CERTIFIED.-----

5. at Washington, D.C.-----
6. the 7 day of MAY 2010.-----
7. by Secretary of the District of Columbia.-----
8. No. 229806.-----
9. Seal/Stamp.-----
10. Signature.- (Firmado) Stephanie D. Scott.-----

SEGUNDA.-Que de conformidad con lo expuesto y atendiendo a las prescripciones del artículo 47 del Decreto 960 de 1970, el documento mencionado, contenidos en cuatro (4) folios útiles, quedan legalmente protocolizados ante el Notario Treinta y Ocho (38) del Círculo Bogotá, de manera que desde ahora quedan bajo su custodia y guarda para que surtan los efectos legales a que haya lugar y los interesados puedan consultarlos y obtener las copias que de el solicite.-

----- **HASTA AQUÍ EL CONTENIDO -DE LA MINUTA -**-----

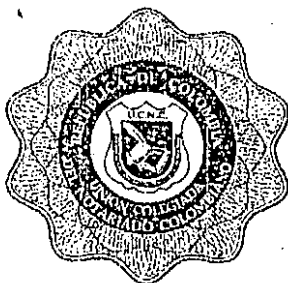
SE ADVIRTIÓ al (a los) otorgante (s) de esta Escritura de la obligación que tiene (n) de leer la totalidad de su texto, a fin de, verificar la exactitud de todos los datos en ella consignados con el fin de aclarar, modificar o corregir lo que le(s) pareciere; la firma de la misma demuestra su aprobación total del texto. -----

Se advierte igualmente la necesidad de diligenciar los espacios en blanco correspondientes a la información personal y de trabajo consignados en el espacio destinado para la firma de los suscriptores del instrumento publico, con el objeto de confrontar la información solicitada con el contenido de la escritura previo a la autorización de la misma. -----

En consecuencia, la notaria no asume ninguna responsabilidad por error o inexactitudes establecidas con posterioridad a la firma del (los) otorgante (s) y del notario. -----

En tal caso, de la existencia de estos, deben ser corregidos mediante el otorgamiento de una nueva escritura, suscrita por el (los) que intervino (eron) en la inicial y sufragada por el (ellos) mismo (s). (Artículo 35 decreto ley 960 de 1.970).-----

ADVERTENCIA PARA TODOS LOS COMPARECIENTES QUE EXTIENDAN Y OTORGUEN INSTRUMENTOS, SEGÚN ART. 34 C.N., LEY 190 DE 1995,



LEY 333 DE 1996 Y LEY 365 DE 1997. Los comparecientes bajo la gravedad del juramento manifiestan clara y expresamente que todos los dineros, bienes muebles e inmuebles contenidos en este instrumento fueron adquiridos por medios y actividades lícitas. Así como el dinero con el que se

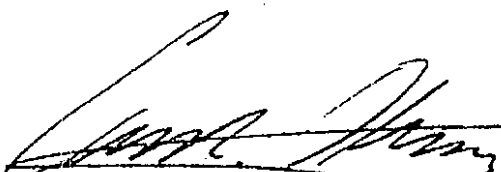
efectúa el pago de los gastos notariales.

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN. LEÍDO EL PRESENTE INSTRUMENTO POR EL OTORGANTE Y ADVERTIDO DE SU REGISTRO DENTRO DEL TÉRMINO DE LEY, ESTUVO DE ACUERDO CON ÉL LO ACEPTÓ EN LA FORMA COMO ESTÁ REDACTADO Y EN TESTIMONIO DE QUE LE DA SU ASENTIMIENTO Y APROBACIÓN LO FIRMA POR ANTE MÍ Y CONMIGO EL NOTARIO QUE DE TODO LO EXPUESTO DOY FE Y POR ELLO LO AUTORIZO.

CONSTANCIA: EL PRESENTE INSTRUMENTO SE EXTIENDE EN LAS SIGUIENTES HOJAS DE PAPEL NOTARIAL Nos.

/ 700037/ 836805/ 836810/ 836821/

DERECHOS NOTARIALES: RESOLUCIÓN No. 10301 DEL 17 DE DICIEMBRE DE 2.009. \$ 42,860


CARLOS REINALDO OLARTE



C. C. No. 79.782.747 de Bogotá.

ESTADO CIVIL: CASADO

DIRECCIÓN RESIDENCIA:

DIRECCIÓN OFICINA: Diagonal 34 N°5-28

TELÉFONO RESIDENCIA:

TELÉFONO OFICINA: 604-7700

CELULAR: 315 7901625

EL(LA) NOTARIO (A) TREINTA Y OCHO (38)

DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

Eduardo Duran Gomez
EDUARDO DURAN GOMEZ.

S.S.



YanethG/201005163

Eduardo Duran Gomez

Traducción oficial de un documento que está originalmente en inglés

Sello: "El Distrito de Columbia: SS. Suscrito y juramentado ante mí, este día 7 de mayo de 2010 (firmado) Lisa Renee Johnson, Notario Público, Distrito de Columbia. Mi nombramiento expira el 14 de octubre de 2011."
 (Hay otra firma ilegible).

Apostilla adjunta:

Distrito de Columbia	
APOSTILLA:	
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1. País:	Estados Unidos de América
<u>El presente documento público</u>	
2. Ha sido firmado por:	Lisa Renee Johnson
3. Actuando en calidad de:	Notario Público en y para el Distrito de Columbia
4. Lleva el sello/estampilla de:	Lisa Renee Johnson, Notario Público en y para el Distrito de Columbia
<u>Certificado</u>	
5. En:	Washington D.C.
6. El:	Día 7 de mayo de 2010
7. Por:	El Secretario del Distrito de Columbia
8. Bajo el No.:	229806
9. Sello / estampilla:	Distrito de Columbia
10. Firma:	(Firmado) Stephanie D. Scott.

Fu de la traducción

Traductor Oficial
 JORGE E. SIERRA REYES
 Licencia 376 - 1993 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

160507
da g e s t i o
COPIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2010 MAY 27 A 10:17
que
DEI C. LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America

LISA RENEE JOHNSON

2. This public document has been signed by _____
NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA

3. acting in the capacity of _____
LISA RENEE JOHNSON, NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE

4. bears the seal/stamp of DISTRICT OF COLUMBIA

CERTIFIED

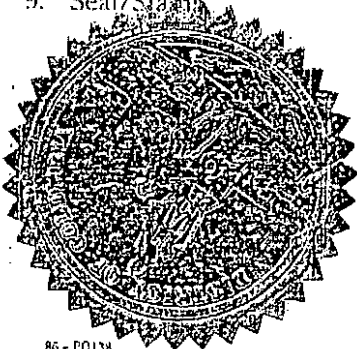
5. at Washington, D.C.

6. the 7 day of MAY 2010

7. by Secretary of the District of Columbia

8. No. 229806

9. Seal/Stamp



86-FO138

10. Signature

Stephanie D. Scott

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA.

The undersigned, **General Power**

El suscrito, **Poder General**

WYETH LLC

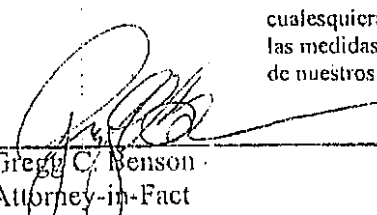
domiciled in

domiciliado en

Five Giralda Farms Madison, NJ 07940 United States of America

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro, legal representatives with faculties to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents in patent matters, who at the same time have the faculty to represent us before the administrative, judicial or police authorities of any hierarchy of the Republic of Colombia, the Republic of Bolivia, the Republic of Ecuador, the Republic of Peru, and the Bolivarian Republic of Venezuela, to initiate before said authorities all the necessary actions to accomplish said purposes and to intervene in all instances, grades and procedural levels; to file and prosecute applications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to draw up specifications; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators; to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests.

nombramos por el presente a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro, nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la República de Bolivia, la República del Ecuador, la República del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconvencciones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses.

Signature/Firma:  Gregory C. Benson

Date/Fecha: MAY 2010 Attorney-in-Fact

City/Country/Ciudad, País: GROTON, CONNECTICUT USA

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Alexander Agudelo
Angela Correa
Erika Rico
Carlos A. Parra
Gina Arias
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Marina Franco
Monica Guevara
Alvaro Sabbagh

Of Counsel
Guillermo Chahín
Graciela Melo
Jacqueline Chaparro
Cruz E. de Montalano

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date, May 6, 2010

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

of legal age and domiciled in

GREGG C. BENSON

mayor de edad y domiciliado

signed the foregoing document.

EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT USA

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as ATTORNEY-IN-FACT of WYETH LLC

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de

3. That WYETH LLC

4. Que

having its principal place of business located in Five Giralda Farms Madison, NJ 07940 United States of America

con sede principal ubicada en

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the General Power is granted are within the scope of its corporate purposes.

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. That the grantor has the authority to execute the General Power and that his/her representation is legal.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

Power of Attorney executed on November 16, 2009

NOTARY PUBLIC (Signature):
Nancy M. George

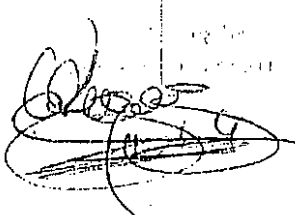
Nancy M. George

NANCY M. GEORGE
Notary Public
My Commission Expires 30 June 2011

1

The District of Columbia: SS
subscribed and sworn to before me
this 15 day of August, 2010

Lisa Renee Johnson
Notary Public, DC
My commission expires 10/14/2011

A handwritten signature in cursive script is written over a circular notary seal. The seal contains the text "Notary Public" and "District of Columbia".

TERCERA

(3)

COPIA (FOTOCOPIA) DE LA

ESCRITURA No. 5101

DE FECHA CUATRO

DEL MES

DE JUNIO

DE 2010

TOMADA DE SU ORIGINAL

CONFORME AL ART. 41 DEL DECRETO 2148 DE 1983, QUE SE EXPIDE EN

BOGOTA D.C., A

OCHO

DEL MES DE JUNIO

DE DOS MIL DIEZ (2010), EN

SIETE

(07) FOLIOS UTILES CON DESTINO A: EL INTERESADO

EDUARDO DURAN GOMEZ

NOTARIO TREINTA Y OCHO (38)



PC058118A

4/6

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis 1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application WYETH LLC is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-10 v)		an assignment from ARTACHO, Rogerio to WYETH LLC, dated 01 June 2009 (01.06.2009)
VIII-2-10 vi)		an assignment from VETTORATO, Luis F. to WYETH LLC, dated 01 June 2009 (01.06.2009)
VIII-2-10 v)		an assignment from FERREIRA, Renato B. to WYETH LLC, dated 01 June 2009 (01.06.2009)
VIII-2-10 e)		an assignment from GOMES, João Marcelo C. to WYETH LLC, dated 02 June 2009 (02.06.2009)

PC058118A

5/6

PCT REQUEST

Original (to: SUBMISSION)

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(ii) and 5.1bis 1(a)(ii)) Name	in relation to this international application WYETH LLC is entitled to claim priority of earlier application No. 61/174,811 by virtue of the following:
VIII-3-1(i) v)		an assignment from ARTACHO, Rogerio to WYETH LLC, dated 01 June 2009 (01.06.2009)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from VETTORATO, Luis F. to WYETH LLC, dated 01 June 2009 (01.06.2009)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from FERREIRA, Renato B. to WYETH LLC, dated 01 June 2009 (01.06.2009)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from GOMES, João Marcelo C. to WYETH LLC, dated 02 June 2009 (02.06.2009)

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
4 November 2010 (04.11.2010)



(10) International Publication Number
WO 2010/127081 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/17 (2006.01) *A61P 33/00* (2006.01)
A61K 31/714 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/032923

(22) International Filing Date:
29 April 2010 (29.04.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/174,811 1 May 2009 (01.05.2009) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): ARTACHO, Roge-
rio [BR/BR]; Rua Aldovar Goulart 1165, Campinas,
13093-570 São Paulo (BR). VETTORATO, Luis F.
[BR/BR]; Rua Luiz Fernando Rodriguez, Campinas,
13064-798 São Paulo (BR). FERREIRA, Renato B.
[BR/BR]; Luis Fernando Rodrigues 1701, Campinas,
13064-798 São Paulo (BR). GOMES, João Marcelo C.
[BR/BR]; Rua Luiz Fernando Rodriguez, Campinas,
13064-798 São Paulo (BR).

(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, TH, 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, LR, 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).

Declarations under Rule 4.17:

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

Published:

- *with international search report (Art. 21(3))*

(54) Title: BLOOD PARASITICIDE

(57) Abstract: This application relates to compositions and methods of treating tick-born parasitic diseases in livestock with the compositions. The compositions include imidocarb dipropionate, cyanocobalamin vitamin B12, and pharmaceutically acceptable carriers.



WO 2010/127081 A1

BLOOD PARASITICIDEBACKGROUNDField of the Invention

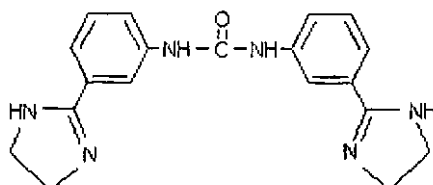
This application relates to a novel formulation for use in the treatment of tick-born parasitic diseases in livestock.

Prior Art

Babesiosis is an intraerythrocytic parasitic infection caused by protozoa of the genus *Babesia*, such as *B. bovis* and *B. bigemina*, that is generally transmitted through a tick bite, similar to the mechanism by which Lyme disease is transmitted. See, e.g. BOCK, R., JACKSON, L., DE VOS, A. & JORGENSEN, W. (2004). "Babesiosis of cattle." *Parasitology*: 129, Suppl, S247–S269. Anaplasmosis, also a vector-borne, infectious blood disease, is caused by rickettsial parasites *Anaplasma marginale* and *Anaplasma centrale*. See, e.g., KOCAN, K.M., DE LA FUENTE, J., BLOUIN, E.F. & GARCIA-GARCIA, J.C. (2004). "Anaplasma marginale (Rickettsiales: Anaplasmataceae): recent advances in defining host-pathogen adaptations of a tick-borne rickettsia." *Parasitology*: 129, S285–S300. These, and other similar parasites, are extremely undesirable in populations of livestock. They are both endemic problems that can flare up to epidemic proportions at any time.

Imidocarb dipropionate is a carbanilide derivative that has been used for many years for the treatment of protozoal diseases, including babesiosis and anaplasmosis, in cattle, horses, sheep, and dogs. See, e.g., MCHARDY, N. & SIMPSON, R.M. (1973). "Imidocarb dipropionate therapy in Kenyan anaplasmosis and babesiosis." *Tropical Animal Health and Production*: 6, No. 2, 63-70. See also, e.g. VIAL, H.J. & GORENFLOT, A. (2006). "Chemotherapy against babesiosis." *Veterinary Parasitology*: 138, 147-160. The chemical name of imidocarb dipropionate is N,N'-bis (3-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)phenyl) urea and its structure is as shown in Figure I. It can be used in the form of its dipropionate or hydrochloride salt and can be administered by way of intramuscular or subcutaneous injection to lessen irritability. Imidocarb can also prevent and treat perythrozoonosis, toxoplasmosis, giardiasis, trypanosomiasis, as well as *Theileria annulata* in many sorts of animals. It is quickly absorbed and distributed throughout the body after injection. The drug is metabolized in the liver and reabsorbed in original form by the kidney, so its dosage is small and its effect is permanent.

Figure 1



It is understood that imidocarb dipropionate acts by interfering with polyamine synthesis and function within invading parasites. Common adverse side effects associated with known formulations are significant pain upon injection as well as acute toxicity symptoms consistent with a cholinesterase inhibitor activity, excessive salivation, lacrimation, increased frequency of defecation, tachypnea and abdominal pain, sometimes leading to leading to colic.

Vitamin B12 (cyanocobalamin) is involved in protein, carbohydrate and fat metabolism, as well as working in conjunction with folic acid to maintain red blood cell production. Vitamin B12 contains the essential mineral cobalt. It is a known dietary supplement for livestock that is necessary for general metabolism, nervous and reproductive function. It also facilitates blood cells formation and improves hair coat condition. Vitamin B12 injections are an effective and tested cure for patients suffering from a deficiency of the vitamin. The utility of vitamin B12 is not restricted to curing deficiencies. Injections thereof can also serve therapeutic purposes. A vitamin B12 injection acts as a stimulant for energizing the body, through cobalamin, which transmits its "anti-stress" elements.

A known issue with vitamin B12 is its stability in formulations. Vitamin B12 is generally known to be stable to heat but is sensitive to light, oxygen, acid and alkali. Vitamin B12 is also not stable when in an environment containing pro-oxidants. Some ingredients, especially those found in multi-vitamins, will have cross-interactions with the vitamin B12 and destroy it. Further complicating the issue of creating formulations including vitamin B12 is that it is necessary and desirable to use only small quantities of vitamin B12 to have optimal effect.

SUMMARY OF INVENTION

Disclosed herein are novel formulations comprising imidocarb dipropionate, vitamin B12 and pharmaceutically acceptable carriers that improve the treatment and prevention of animals infected with certain parasitic infections. The novel formulations disclosed and claimed herein offer numerous advantages over the prior art with respect to efficacy, safety, stability and reduction of side effects associated with prior art imidocarb-based therapies. The novel combinations disclosed

herein are surprisingly stable despite known difficulties with liquid formulations containing Cyanocobalamin vitamin B12.

The novel formulations disclosed herein combining imidocarb and vitamin B12 provide not only a unique combination, but also added convenience. Treatment in a single injection combining
5 imidocarb and vitamin B12 requires less effort, less materials and less handling of the animal than a treatment wherein the ingredients are administered separately.

The novel formulations disclosed herein are useful both as a treatment for animals already suffering from parasitic infections as well as for prevention. In cases where animals are being introduced to an environment where a tick population is thought to exist that could carry parasites
10 that cause babesiosis, anaplasmosis or other parasitic infections that respond to imidocarb treatment, the formulations disclosed herein are useful to effectively prevent subsequent infection by these parasites.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

15 Disclosed herein are novel formulations including imidocarb dipropionate, vitamin B12 and one or more pharmaceutically acceptable carriers which exhibit improved effects in the treatment and prevention of parasitic infections of livestock.

The formulations of the invention may be administered by any conventional method
20 including parenteral (e.g. subcutaneous or intramuscular) injection or intravenous infusion routes. The treatment may consist of a single dose or a plurality of doses. While it is possible for the imidocarb and vitamin B12 to be administered separately, for obvious reasons it is preferable to present it as a single pharmaceutical formulation, together with one or more acceptable carriers. The carrier(s) must be "acceptable" in the sense of being compatible with the formulation and not
25 deleterious to the recipients thereof. Typically, the carriers will be water or saline which will be sterile. Formulations of the invention may include aqueous carriers such as sterile pyrogen-free water, saline or other isotonic solutions because of their extended shelf-life in solution. Pharmaceutical compositions of the invention may be formulated well in advance in aqueous form, for instance, weeks or months or longer time periods before being dispensed.

30 Formulations suitable for parenteral administration include aqueous and non-aqueous sterile injection solutions which may contain anti-oxidants, buffers, bacteriostats and solutes which render the formulation appropriate for the intended recipient; and aqueous and non-aqueous sterile suspensions which may include suspending agents and thickening agents. The formulations may be presented in unit-dose or multi-dose containers, for example sealed ampules, vials or syringes,
35 and may be stored in a freeze-dried (lyophilised) condition requiring only the addition of the sterile

liquid carrier, for example water for injections, immediately prior to use. Extemporaneous injection solutions and suspensions may be prepared from sterile powders.

Formulations or compositions of the invention may be packaged together with, or included in a kit with, instructions or a package insert referring to the extended shelf-life of the formulation.

For instance, such instructions or package inserts may address recommended storage conditions, such as time, temperature and light, taking into account the extended or prolonged shelf-life of the formulations of the invention. Such instructions or package inserts may also address the particular advantages of the formulations of the inventions, such as the ease of storage for formulations that may require use in the field, outside of controlled clinic or office conditions. As described above, formulations of the invention may be in aqueous form and may be stored under less than ideal circumstances without significant loss of therapeutic activity.

The invention also provides methods of treatment and/or prevention of diseases or disorders (such as, for example, any one or more of the diseases or disorders disclosed herein) by administration to a subject of an effective amount of a formulation of the invention in a pharmaceutically acceptable carrier.

The parasiticide formulations will be formulated and dosed in a fashion consistent with good veterinary practice, taking into account the condition of the individual animal, the site of delivery, the method of administration, the scheduling of administration, and other factors known to practitioners. The "effective amount" for purposes herein is thus determined by such considerations.

As a general proposition, the pharmaceutically effective amount of imidocarb the formulations herein administered parenterally will be in the range of about 0.5 mg/kg to 10 mg/kg of animal body weight, although, as noted above, this will be subject to therapeutic discretion. More preferably, this dosage is 3 mg/kg to 6 mg/kg. The length of treatment needed to observe changes and the interval following treatment for responses to occur varies depending on the desired effect.

The pharmaceutically effective amount of Cyanocobalamin Vitamin B12 the formulations herein administered parenterally will be in the range of about 3 µg/kg to 100 µg/kg of patient body weight, although, as noted above, this will be subject to therapeutic discretion. More preferably, this dosage is 5 µg/kg to 20 µg/kg.

For example, PEG 400, utilized in the examples as a carrier in the examples herein, is harmless towards skin and easily soluble in water. This makes it an attractive ingredient in an injectible formulation. Those of skill in the art will understand that other such excipients with similar properties could be substituted to create a suitable composition consistent with the claims of the invention. For example, other suspending agents may be other hydrophilic polymers, particularly other polyethylene oxide polymers. As used herein, polyethylene oxide polymers of PEG refers to a polymer having the general formula $H(OCH_2CH_2)_nOH$. Generally, each PEG is designated by the

average number of "n" units or its average molecular weight in daltons. Various molecular weights of polyethylene glycol polymers are known in the art, including, PEG 200 (n=4), PEG 300 (n=6), PEG 400 (n=8), PEG 600 (n=12), PEG 900, PEG 1000 (n=20), PEG 1450 (n=32), PEG 3350 (n=75), PEG 4500 (n=100), and PEG 8000 (n=150). Preferably, the polyethylene glycol polymers are polymers PEG 200 to PEG 600, which have a range of molecular weights of from about 190 to about 630 daltons. Preferred polyethylene glycols include, but are not limited to, PEG 200, PEG 300, PEG 400, and PEG 600. Other carriers/surfactants that could be useful in the disclosed compositions are propylene glycol fatty acid esters such as, among others, propylene glycol monocaprylate, propylene glycol dicaprylate, propylene glycol dicaprate, propylene glycol dicaprylate dicaprate, propylene glycol dilaurate, propylene glycol hydroxystearate, propylene glycol isostearate, propylene glycol laurate, propylene glycol ricinoleate, propylene glycol stearate, propylene glycol dioctanoate, and propylene glycol ricinoleate. Preferred propylene glycol fatty acid esters include, but are not limited to, C8/C10 triglyceride and propylene glycol dicaprylate dicaprate, and compatible mixtures thereof.

Another excipient that can be used in the disclosed formulations is propionic acid. Propionic acid inhibits the growth of mold and some bacteria at the levels between 0.1 and 1% by weight. Propionic acid is also an organic acid that can create salt forms of the active ingredients. The pharmaceutically acceptable salts can be obtained by including an inorganic acid or an organic acid in suitable solvent. Examples of the inorganic acid include hydrochloric acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, periodic acid and the like. Further, examples of the organic acid include formic acid, acetic acid, butyric acid, oxalic acid, malonic acid, valeric acid, succinic acid, fumaric acid, maleic acid, tartaric acid, citric acid, malic acid, benzoic acid, p-toluenesulfonic acid, methanesulfonic acid and the like.

Further, as another example, the formulation of Example 2 includes Lidocaine as an ingredient that acts as an anesthetic at the inoculation site to minimize the discomfort to the animal receiving the injection. Other anesthetics are known in the art and would be suitable as a substitute for or in addition to, lidocaine in the disclosed formulations.

The formulations of this invention are particularly useful in that they are safe, efficacious and exhibit little or no injection site reactions which are both painful to the animal and which potentially damage the meat of a livestock animal intended for use as foods. Further, they exhibit the necessary stability so that they can be formulated, packaged, shipped and stored for a sufficient length of time without a diminution in the amount of actives present in the formulation. Thus provided is a product with a commercially useful shelf life that avoids premixing of the two actives or separate administration of the actives.

16

The foregoing description of the invention has been presented for purposes of illustration and description. It is not intended to be exhaustive or to limit the invention to the precise form disclosed. Obvious modifications or variations are possible in light of the above teachings. The embodiments were chosen and described to provide the best illustrations of the principles of the invention and the practical applications thereof so as to enable one of ordinary skill in the art to utilize the invention in various embodiments and with various modifications as are suited to the particular use contemplated. All such modifications and variations are within the scope of the invention as determined by the appended claims when interpreted in accordance with the breadth to which they are fairly, legally and equitably entitled.

Example 1

The following is an example of a formulation consistent with the inventions disclosed herein. Of note, the formulation of Example 1 can be made in large batches.

	INGREDIENT	QUANTITY / L	BATCH QUANTITY
15	Imidocarb dipropionate	0.1650 kg	8.2500 kg
	Polyethylene glycol 400	0.0500 kg	2.5000 kg
	Propionic acid	0.0400 kg	2.0000 kg
	Cyanocobalamin Vit-B12	0.5500 g	27.5000 g
	EDTA	0.1000 g	5.0000 g
20	Sodium chloride P.A	0.0080 g	0.4000 kg
	Water for injectables (WFI)	1.0000 L	50.0000 L

The ingredients were formulated as follows:

1. Check separately the components of the formula and equipment.

MIXTURE A

2. Collect 50% of the water volume (WFI) 25 L at a temperature of 25 - 35°C. Maintain the mixture under nitrogen bubbling.
3. Turn on agitation and add slowly the Imidocarb dipropionate.
4. Maintain under constant agitation for 30 minutes or until completely dissolved.
5. Add Propionic Acid slowly to this mixture.
6. Maintain under constant agitation for 30 minutes or until completely dissolved.

MIXTURE B

7. In a previously cleaned and dried container add 10% of the water volume (WFI) 5L at a temperature of 25 - 35 °C. Maintain the mixture under nitrogen bubbling.

8. Under constant agitation add to the container Sodium Chloride. Maintain under agitation until completely dissolved.

9. Under constant agitation add to the container Cyanocobalamin (Vit-B12). Maintain under agitation until completely dissolved.

5 10. Under constant agitation add to the container EDTA. Maintain under agitation until completely dissolved.

11. Under constant agitation add to the container Polyethylene glycol 400. Maintain under agitation until completely dissolved. Initials

12. Pour the contents of MIXTURE B into MIXTURE A.

10 13. Complete the final volume for 100% WFI water (q.s.p.) at a temperature of 25 - 35 °C. Maintain under constant agitation for 60 minutes or until completely homogenized.

14. Collect a sample and verify the pH, which must be between 4.5 and 5.0, and correct it if necessary with Propionic Acid or 5N NaOH Solution.

15. Proceed with the in-line sterile filtration using 0.22 micron cartridge filter.

15

Example 2

The following is an example of a formulation consistent with the inventions disclosed herein.

	<u>INGREDIENT</u>	<u>QUANTITY gr/L</u>	<u>BATCH gr</u>
	Imidocarb dipropionate	165.0	247.5
20	Polyethylene glycol 400	50.0	75.0
	Propionic acid	40.0	60.0
	Cyanocobalamin vit. B12	0.50	0.8250
	Lidocaine hydrochloride	12.50	18.75
	EDTA	0.1000	0.1500
25	Sodium chloride pa	8.00	12.00
	Water for injectables qsp	1.000 L	1.500

The ingredients were formulated as follows:

30 MIXTURE A

1. Check the components of the formula.

2. Collect 50% of the volume of Purified water in the mixture reactor. Start injection of N2 into the liquid.

3. Add polyethylene glycol slowly until completely mixed.

35 4. Add the propionic acid slowly until completely mixed.

MIXTURE B

5. Collect 30% of the volume of purified water in another reactor. Start injection of N₂ into the liquid.

6. Add the sodium chloride and agitate until completely dissolved.

7. Add the vitamin B₁₂ and continue agitation until completely dissolved.

8. Add Mixture B into A - Complete total volume with water. Agitate until completely homogenized-minimum of 30 minutes.

9. Correct the pH if necessary to 4.5 - 5.0; always keep the solution in N₂ atmosphere.

10. Filter in sterile cartridge 0.22µ.

11. Pour into a 20ml amber bottle and attach the red rubber stopper on - sterile bottles and stoppers.

The above formulation was subjected to accelerated stability testing. 20 ml samples were stored at 42°C in 75% humidity and tested over a 6 month period by HPLC for Imidocarb Dipropionate content and Vitamin B₁₂ content. The results of the testing was that in all tests, Imidocarb Dipropionate content and Vitamin B₁₂ remained viable with less than a 5% reduction in concentration.

Example 3

A study was performed with an objective to determine the safety of the formulations as provided in this application after administration in bovines by injection. For this study, the indicated dose was 3.0 mg/kg.

Tested Formulation:

Imidocarb Dipropionate - 15 g

Cyanocobalamin (Vit. B₁₂) - 0.05 g

Vehicle - 100 mL

Route of Administration - Subcutaneous

Dose: 1 ml / 50 kg p.v. (3.0 mg/kg of Imidocarb Dipropionate)

For purposes of innocuity and drug tolerance study, every adverse event was noted when identified. The animals were observed during a period of 24h after the product administration for possible adverse effects. These evaluations were repeated on a daily basis throughout the study period. For this study, adverse effect was considered as any abnormal reaction in the administration site (pain, edema, ulceration), behavior change, loss of appetite and other changes that could be related to the product use.

The study was conducted in bovines for which the drug is recommended to treat hemoparasites. From a lot of 16 animals, 6 crossbred holstein-zebu male bovines without history of

treatment with the drugs contained in the tested formulation were selected randomly. The weight of the animals ranged from 165 to 218 Kg. The animals were weighted and identified through numbered ear tags before treatment.

In three prestablished periods, days zero (before treatment), 7 and 15 days post-treatment, the animal blood was collected for analysis of biochemical and hematological parameters searching for hepatic and renal toxicity evidences. The following tests were performed:

- Biochemical tests: Urea, Creatinine, Total protein, Alkaline Phosphatase, AST, Gamma Glutamyl Transferase (Gamma GT), Creatine kinase, Cholesterol, Magnesium, Calcium, Sodium, Potassium, Chloride;

- Hematological tests: Erythrocyte Count, Leukocyte Count, Cellular volume, Mean corpuscular volume (MCV), Mean corpuscular hemoglobin (MCH), Mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), Differential count of white blood cells, platelets.

Throughout the test, the animals were kept under a semi-confined regimen receiving food and water *ad libitum*. The food provided, supplementary to pasture, consisted on corn/hay ensilage, concentrate and mineral salt. A maintenance diet was made available for the animals.

The weight of the animals and the administered volume are represented in Table I. All animals were examined through a detailed clinical test.

Table 1: Animal Weight and Administered Volume

N	Weight (kg)	Formulation Volume (ml)
1	192.0	3.8
2	165.0	3.3
3	180.0	3.6
4	198.0	4.0
5	203.0	4.1
6	218.0	4.4

Results:

Animals receiving the drug by injection did not show local or systemic reaction signs after administration. The bovines were observed for application site reaction; there was no pain perception in the moment of application or when the administration site was rubbed in all moments when the animals were evaluated after administration. The animals did not present any behavior change, presenting normal clinic behavior and did continue eating and drinking water normally. The weight evolution of the animals remained within the standards expected for animals fed with a maintenance diet. There was no significant change in the analyzed parameters, which supports the

behavior clinical evaluation of the test animals and also with the clinical study observations with a higher number of animals during the efficacy and residue studies.

The project had as an objective to assess the innocuity and the waiting period of the formulation containing imidocarb dipropionate, recommended to be administered subcutaneously in
5 bovines.

Results showed that there was no administration site reaction showing any toxic local reaction. Similarly, no clinical behavior change was observed in animals, with no change in the access to food and water, as well as mobility and stimulus reaction.

Results of the biochemical and hematological marker studies confirm the safety of using the
10 product.

CLAIMS:

We claim:

1. A composition for the treatment of parasitic infectious diseases in livestock comprising imidocarb dipropionate, cyanocobalamin vitamin B-12 and a pharmaceutically acceptable carrier.
2. A method of formulating a composition for the treatment of parasitic infectious diseases in livestock, said formulation comprising imidocarb dipropionate, cyanocobalamin vitamin B-12 and a pharmaceutically acceptable carrier.
3. A method of treating or preventing parasitic infectious diseases in livestock by administering to said livestock a formulation comprising imidocarb dipropionate, cyanocobalamin vitamin B-12 and a pharmaceutically acceptable carrier.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/032923

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/17 A61K31/714 A61P33/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2002/010142 A1 (MIHALIK RICHARD [US]) 24 January 2002 (2002-01-24) paragraph [0028] - paragraph [0029] claims 1,19	1-3
Y	US 4 053 593 A (FRUMOFF LEW) 11 October 1977 (1977-10-11) claims 1,8	1-3

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *I* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

B document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 June 2010

Date of mailing of the international search report

02/07/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Albayrak, Timur

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/032923

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SHARMA L D ET AL: "Effect of amodiaquine hydrochloride and imidocarb dipropionate in experimental theileriasis in bull calves" INDIAN VETERINARY JOURNAL, MADRAS, IN, vol. 54, no. 12, 1 January 1977 (1977-01-01), pages 979-983, XP009119346 ISSN: 0019-6479 page 979	1-3
Y	HUNG ET AL: "Chemotherapeutic efficacy of imidocarb dipropionate on experimental Eperythrozoon ovis infection in sheep" TROPICAL ANIMAL HEALTH AND PRODUCTION, LIVINGSTONE, HARLOW, GB LNKD-DOI:10.1007/BF02359720, vol. 18, no. 2, 1 January 1986 (1986-01-01), pages 97-102, XP009119343 ISSN: 0049-4747 page 97	1-3

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/032923

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002010142	A1	24-01-2002	AU 3694901 A 27-08-2001
			AU 2001236949 B2 17-08-2006
			AU 2006236097 A1 07-12-2006
			EP 1299108 A1 09-04-2003
			WO 0160380 A1 23-08-2001
			US 6340672 B1 22-01-2002
US 4053593	A	11-10-1977	NONE

PARASITICIDAS SANGUÍNEOS

ANTECEDENTES

Campo de la Invención

- 5 Esta solicitud se refiere a una nueva formulación para su uso en el tratamiento de enfermedades parasitarias transmitidas por garrapatas en el ganado.

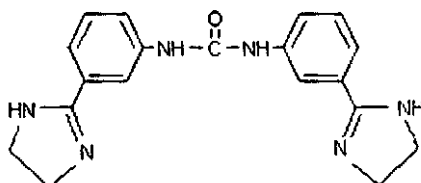
Técnica Anterior

- La babesiosis es una infección parasitaria intraeritrocítica causada por
10 protozoos del genero *Babesia*, tales como *B. bovis* y *B. bigemina*, que se transmite generalmente a través de la mordedura de la garrapata, similar al mecanismo mediante el cual se transmite la enfermedad de Lyme. Véase, por ejemplo BOCK, R., JACKSON, L., DE VOS, A. Y JORGENSEN, W. (2004) "Babesiosis of cattle. " *Parasitology*: 129, Suplemento S247-S269. La
15 anaplasmosis, también una enfermedad infecciosa SANGUÍNEOS transmitida por vectores, se provoca por parásitos rickettsiales *Anaplasma marginale* y *Anaplasma centrale*. Véase, por ejemplo, KOCAN, K. M., DE LA FUENTE, J., BLOUIN, E. F. Y GARCIA-GARCIA, J. C. (2004). "Anaplasma marginale (Rickettsiales: Anaplasmataceae): recent advances in defining host-pathogen
20 adaptations of a tick-borne rickettsia" *Parasitology*: 129, S285-S300. Estos y otros parásitos similares son extremadamente indeseables en poblaciones de ganado. Los dos son problemas endémicos que pueden declararse a proporciones epidémicas en cualquier momento.

- El dipropionato de imidocarb es un derivado de carbanilida que se ha
25 usado durante muchos años para el tratamiento de enfermedades protozoarias,

incluyendo babesiosis y anaplasmosis, en ganado vacuno, caballos, ovejas y perros. Véase, por ejemplo, MCHARDY, N. Y SIMPSON, R. M. (1973). "Imidocarb dipropionate therapy in Kenyan anaplasmosis and babesiosis". *Tropical Animal Health and Production*: 6, N° 2, 63-70. Véase también, por ejemplo, VIAL, H. J. y GORENFLOT, A. (2006). "Chemotherapy against babesiosis" *Veterinary Parasitology*: 138, 147-160. El nombre químico del dipropionato de imidocarb es N,N'-bis(3-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil)urea y su estructura es como se muestra en la Figura 1. Puede usarse en forma de su sal dipropionato o clorhidrato y puede administrarse por medio de inyección intramuscular o subcutánea para atenuar la irritabilidad. El imidocarb también puede prevenir y tratar la eperitrozoonosis, toxoplasmosis, giardiasis, tripanosomiasis, así como *Theileira annulata* en muchos tipos de animales. Tras la inyección se absorbe y se distribuye rápidamente a través del cuerpo. El fármaco se metaboliza en el hígado y se reabsorbe en forma original por el riñón, por lo que su dosificación es pequeña y su efecto es duradero.

Figura 1



Se entiende que el dipropionato de imidocarb actúa interfiriendo con la síntesis de poliamina y funciona dentro de los parásitos invasores. Los efectos secundarios adversos comunes asociados a formulaciones conocidas son dolor significativo después de la inyección así como síntomas de toxicidad agudos

consecuentes con una actividad inhibidora de colinesterasa, salivación excesiva, lacrimación, frecuencia de defecación aumentada, taquipnea y dolor abdominal, que algunas veces lleva a producir cólicos.

La vitamina B12 (cianocobalamina) está implicada en el metabolismo de las proteínas, hidratos de carbono y grasas, así como en el funcionamiento junto con ácido fólico para mantener la producción de eritrocitos. La vitamina B12 contiene el mineral esencial cobalto. Éste es un suplemento dietético conocido para el ganado que es necesario para el metabolismo general, la función nerviosa y reproductora. También facilita la formación de las células sanguíneas y mejora el estado de la capa de pelo. Las inyecciones de vitamina B12 son una cura eficaz y ensayada para pacientes que padecen un déficit de la vitamina. La utilidad de la vitamina B12 no se limita a remediar los déficits. Sus inyecciones también pueden servir como fines terapéuticos. Una inyección de vitamina B12 actúa como un estimulante para proporcionar energía al cuerpo, a través de la cobalamina, que transmite sus elementos "anti-estrés".

Una cuestión conocida de la vitamina B12 es su estabilidad en las formulaciones. Generalmente, se sabe que la vitamina B12 es estable al calor pero es sensible a la luz, al oxígeno, a los ácidos y a bases. La vitamina B12 tampoco es estable cuando se encuentra en un entorno que contiene pro-oxidantes. Algunos ingredientes, especialmente los que se encuentran en multivitaminas, tendrán interacciones cruzadas con la vitamina B12 y la destruirán. Una complicación adicional de la cuestión de la creación de formulaciones que incluyan la vitamina B12 es que es necesario y deseable usar únicamente pequeñas cantidades de vitamina B12 para tener un efecto óptimo.

En el presente documento se desvelan nuevas formulaciones que comprenden dipropionato de imidocarb, vitamina B12 y vehículos farmacéuticamente aceptables que mejoran el tratamiento y la prevención de animales infectados por determinadas infecciones parasitarias. Las nuevas formulaciones desveladas y reivindicadas en el presente documento ofrecen numerosas ventajas sobre la técnica anterior con respecto a la eficacia, seguridad, estabilidad y reducción de los efectos secundarios asociados con las terapias de la técnica anterior basadas en imidocarb. Las nuevas combinaciones desveladas en el presente documento son sorprendentemente estables a pesar de las dificultades conocidas con las formulaciones líquidas que contienen Cianocobalamina vitamina B12.

Las nuevas formulaciones desveladas en el presente documento que combinan imidocarb y vitamina B12 no sólo proporcionan una única combinación, sino que también añaden comodidad. El tratamiento en una sola inyección combinando imidocarb y vitamina B12 requiere menos esfuerzo, menos materiales y menos manipulación del animal que un tratamiento en el que los ingredientes se administran por separado.

Las nuevas formulaciones desveladas en el presente documento son útiles tanto para un tratamiento para animales que ya padecen infecciones parasitarias como para la prevención. En casos en los que los animales se están introduciendo en un entorno en el que se piensa que existe una población de garrapatas que podrían transmitir parásitos que causan babesiosis, anaplasmosis u otras infecciones parasitarias que responden al tratamiento con imidocarb, las formulaciones desveladas en el presente documento son útiles para prevenir eficazmente la infección posterior por estos



parásitos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En el presente documento se desvelan nuevas formulaciones que incluyen dipropionato de imidocarb, vitamina B12 y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables que presentan efectos mejorados en el tratamiento y prevención de infecciones parasitarias del ganado.

Las formulaciones de la invención pueden administrarse mediante cualquier procedimiento convencional incluyendo inyección parenteral (por ejemplo subcutánea o intramuscular) o vías de infusión intravenosa. El tratamiento puede estar constituido por una sola dosis o una pluralidad de dosis. Aunque es posible administrar por separado el imidocarb y la vitamina B12 por razones obvias se prefiere presentarlo como una sola formulación farmacéutica, junto con uno o más vehículos aceptables. El vehículo o vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con la formulación y no perjudicar a los receptores de la misma. Típicamente, los vehículos serán agua o solución salina que será estéril. Las formulaciones de la invención pueden incluir vehículos acuosos tales como agua sin pirógenos, solución salina u otras soluciones isotónicas estériles debido a su prolongada vida útil en solución. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden formularse por adelantado en forma acuosa, por ejemplo, semanas o meses o periodos de tiempo más prolongados antes de dispensarse.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener anti-oxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea apropiada para el receptor deseado; y suspensiones estériles

acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes
espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en envases monodosis o
multidosis, por ejemplo ampollas selladas, viales o jeringas, y pueden
almacenarse en un estado secado por congelación (lío filizado) que sólo
5 requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para
inyecciones, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones
para inyección improvisada pueden prepararse a partir de polvos estériles.

Las formulaciones o composiciones de la invención pueden envasarse
junto con, o incluidas en un kit con, instrucciones o un prospecto que se refiere
10 a la vida útil extendida de la formulación. Por ejemplo, dichas instrucciones o
prospectos pueden indicar condiciones de almacenamiento recomendadas,
tales como tiempo, temperatura y luz, teniendo en cuenta la vida útil extendida
o prolongada de las formulaciones de la invención. Dichas instrucciones o
prospectos también pueden indicar las ventajas particulares de las
15 formulaciones de las invenciones, tales como la facilidad de almacenamiento
para las formulaciones que pueden requerir el uso en el campo, fuera de las
condiciones clínicas o de los consultorios controladas. Como se ha descrito
anteriormente, las formulaciones de la invención pueden estar en forma acuosa
y pueden almacenarse en circunstancias menos ideales sin pérdida
20 significativa de la actividad terapéutica.

La invención también proporciona procedimientos de tratamiento y/o
prevención de enfermedades o trastornos (tales como, por ejemplo, una
cualquiera o más de las enfermedades o trastornos desvelados en el presente
documento) mediante la administración a un sujeto de una cantidad eficaz de
25 una formulación de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

24

Las formulaciones parasitocidas se formularán y se dosificarán de una manera congruente con la buena práctica veterinaria, teniendo en cuenta el estado del animal individual, el sitio de dosificación, el procedimiento de administración, el programa de administración y otros factores conocidos por los facultativos. Por lo tanto, la "cantidad eficaz" para los propósitos del presente documento se determina por dichas consideraciones.

Como una propuesta general, la cantidad farmacéuticamente eficaz de imidocarb en las formulaciones del presente documento administradas por vía parenteral estarán en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg/kg a 10 mg/kg del peso corporal del animal, aunque, como se ha indicado anteriormente, esto se someterá al criterio terapéutico. Más preferentemente, esta dosificación es de 3 mg/kg a 6 mg/kg. La duración del tratamiento necesaria para observar cambios y el intervalo después del tratamiento para que se produzcan respuestas varía dependiendo del efecto deseado.

La cantidad farmacéuticamente eficaz de Cianocobalamina vitamina B12 en las formulaciones administradas en el presente documento por vía parenteral estarán en el intervalo de aproximadamente 3 µg/kg a 100 µg/kg de peso corporal del paciente, aunque, como se ha indicado anteriormente, esto se someterá al criterio terapéutico. Más preferentemente, esta dosificación es de 5 µg/kg a 20 µg/kg.

Por ejemplo, PEG 400, utilizado en los ejemplos como un vehículo en los ejemplos del presente documento, es inocuo para la piel y fácilmente soluble en agua. Esto hace que sea un ingrediente atractivo en una formulación inyectable. Los expertos en la materia entenderán que podrían sustituirse otros de estos excipientes con propiedades similares para crear una composición

adecuada consecuente con las reivindicaciones de la invención. Por ejemplo, otros agentes de suspensión pueden ser otros polímeros hidrófilos, particularmente otros polímeros de óxido de polietileno. Como se usa en el presente documento, los polímeros de óxido de polietileno de PEG se refieren

5 a un polímero que tiene la fórmula general $H(OCH_2CH_2)_nOH$. Generalmente, cada PEG se designa mediante el número promediado de unidades "n" o su peso molecular promediado en daltons. En la técnica se conocen diversos pesos moleculares de polímeros de polietilenglicol, que incluyen PEG 200 (n=4), PEG 300 (n=6), PEG 400 (n=8), PEG 600 (n=12), PEG 900, PEG 1000

10 (n=20), PEG 1450 (n=32), PEG 3350 (n=75), PEG 4500 (n=100) y PEG 8000 (n=150). Preferentemente, los polímeros de polietilenglicol son polímeros de PEG 200 a PEG 600, que tienen un intervalo de pesos moleculares de aproximadamente 190 a aproximadamente 630 daltons. Los polietilenglicoles preferidos incluyen, pero sin limitación, PEG 200, PEG 300, PEG 400 y PEG

15 600. Otros vehículos/tensioactivos que podrían ser útiles en las composiciones desveladas son ésteres de ácidos grasos de propilenglicol tales como, entre otros, monocaprilato de propilenglicol, dicaprilato de propilenglicol, dicaprato de propilenglicol, dicaprato dicaprilato de propilenglicol, dilaurato de propilenglicol, hidroxiestearato de propilenglicol, isostearato de propilenglicol, laurato de

20 propilenglicol, ricinoleato de propilenglicol, estearato de propilenglicol, dioctanoato de propilenglicol y ricinoleato de propilenglicol. Los ésteres de ácidos grasos de propilenglicol preferidos incluyen, pero sin limitación, triglicérido C8/C10 y dicaprato dicaprilato de propilenglicol, y mezclas compatibles de los mismos.

25 Otro excipiente que puede usarse en las formulaciones desveladas es el

ácido propiónico. El ácido propiónico inhibe el crecimiento de mohos y algunas bacterias a niveles entre el 0,1 y el 1% en peso. El ácido propiónico también es un ácido orgánico que puede crear formas salinas de los ingredientes activos. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse incluyendo un

5 ácido inorgánico o un ácido orgánico en un disolvente adecuado. Los ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido peryódico y similares. Además, los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen ácido fórmico, ácido acético, ácido butírico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido valérico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico,

10 ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido t-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico y similares.

Además, como otro ejemplo, la formulación del Ejemplo 2 incluye Lidocaína como un ingrediente que actúa como un anestésico en el sitio de inoculación para minimizar el malestar al animal que recibe la inyección. Se

15 conocen otros anestésicos en la técnica y serían adecuados como un sustituto de, o además de, lidocaína en las formulaciones desveladas.

Las formulaciones de esta invención son particularmente útiles ya que son seguras, eficaces y muestran escasa o ninguna reacción en el sitio de inyección que sea dolorosa para el animal y que perjudique potencialmente la

20 carne del ganado deseada para su uso como alimento. Además, muestran la estabilidad necesaria para que puedan formularse, envasarse, transportarse y almacenarse durante un tiempo suficiente sin una disminución en la cantidad de los ingredientes activos presentes en la formulación. Por lo tanto, se proporciona un producto con un periodo de validez comercialmente útil que

25 evita premezclar los dos ingredientes activos o la administración por separado

de los ingredientes activos.

La siguiente descripción de la invención se ha presentado con propósitos de ilustración y descripción. No se desea ser exhaustivo o limitar la invención a la forma precisa desvelada. Son posibles modificaciones y variaciones obvias a la luz de las descripciones anteriores. Las realizaciones se han seleccionado y descrito para proporcionar las mejores ilustraciones de los principios de la invención y sus aplicaciones prácticas para permitir que un experto en la materia utilice la invención en diversas realizaciones y con diversas modificaciones que se ajustan al uso particular contemplado. Todas estas modificaciones y variaciones se encuentran dentro del ámbito de la invención como se determina por las reivindicaciones adjuntas cuando se interpretan de acuerdo con la amplitud a las que éstas dan derecho de manera justa, legal y equitativa.

Ejemplo 1

Lo siguiente es un ejemplo de una formulación consecuente con las invenciones desveladas en el presente documento.

Debe apreciarse que la formulación del Ejemplo 1 puede prepararse en lotes grandes.

INGREDIENTE	CANTIDAD/I	CANTIDAD DEL LOTE
Dipropionato de imidocarb	0,1650 kg	8,2500 kg
Polietilenglicol 400	0,0500 kg	2,5000 kg
Ácido propiónico	0,0400 kg	2,0000 kg
Cianocobalamina Vit-B12	0,5500 g	27,5000 g
EDTA	0,1000 g	5,0000 g
Cloruro sódico P.A	0,0080 g	0,4000 kg

76

INGREDIENTE	CANTIDAD/I	CANTIDAD DEL LOTE
Agua para inyectables (WFI)	1,0000 l	50,0000 l

Los ingredientes se formularon como se indica a continuación:

1. Comprobar por separado los componentes de la fórmula y el equipo.

MEZCLA A

- 5 2. Recoger el 50% del volumen de agua (WFI) 25 l a una temperatura de 25-35°C. Mantener la mezcla en burbujeo de nitrógeno.
3. Iniciar la agitación y añadir lentamente el dipropionato de Imidocarb.
4. Mantener en agitación constante durante 30 minutos o hasta disolver completamente.
- 10 5. Añadir Ácido Propiónico lentamente a esta mezcla.
6. Mantener en agitación constante durante 30 minutos o hasta disolver completamente.

MEZCLA B

7. En un envase previamente limpio y seco añadir el 10% del volumen
- 15 de agua (WFI), 5 l, a una temperatura de 25 – 35°C. Mantener la mezcla en burbujeo de nitrógeno.
8. En agitación constante, añadir al recipiente Cloruro Sódico. Mantener en agitación hasta disolver completamente.
9. En agitación constante, añadir al recipiente Cianocobalamina (Vit-
- 20 B12). Mantener en agitación hasta disolver completamente.
- 10 En agitación constante, añadir al recipiente EDTA. Mantener en agitación hasta disolver completamente.
11. En agitación constante, añadir al recipiente Polietilenglicol 400.

Mantener en agitación hasta disolver completamente. Iniciales.

12. Verter el contenido de la MEZCLA B en la MEZCLA A .

13. Completar el volumen final para el 100% de agua WFI (c.s.p.) a una temperatura de 25-35°C. Mantener en agitación constante durante 60 minutos o hasta homogeneizar completamente.

14. Recoger una muestra y verificar el pH, que debe estar entre 4,5 y 5,0, y corregirlo si es necesario con Ácido Propiónico o Solución de NaOH 5 N.

15. Proceder con la filtración estéril en línea usando filtros de cartucho de 0,22 micrómetros.

10 Ejemplo 2

Lo siguiente es un ejemplo de una formulación consecuente con las invenciones desveladas en el presente documento.

INGREDIENTE	CANTIDAD g/l	CANTIDAD DEL LOTE
Dipropionato de imidocarb	165,0	247,5
Polietilenglicol 400	50,0	75,0
Ácido propiónico	40,0	60,0
Cianocobalamina Vit-B12	0,50	0,8250
Clorhidrato de lidocaína	12,50	18,75
EDTA	0,1000	0,1500
Cloruro sódico P.A	8,00	12,00
Agua para inyectables (csp)	1,000 l	1,500

Los ingredientes se formularon como se indica a continuación:

15 MEZCLA A

1. Comprobar los componentes de la fórmula.

2. Recoger el 50% del volumen de Agua Purificada en el reactor de mezcla. Comenzar la inyección de N₂ en el líquido.

3. Añadir lentamente polietilenglicol hasta mezclar completamente.

4. Añadir el ácido propiónico lentamente hasta mezclar completamente

5 MEZCLA B

5. Recoger el 30% del volumen de agua purificada en otro reactor. Iniciar la inyección de N₂ en el líquido.

6. Añadir el cloruro sódico y agitar hasta disolver completamente.

7. Añadir la vitamina B12 y continuar la agitación hasta disolver
10 completamente.

8. Añadir la Mezcla B en A – Completar el volumen total con agua. Agitar hasta homogeneizar completamente-mínimo de 30 minutos.

9. Corregir el pH si es necesario a 4,5-5,0; manteniendo siempre la solución en atmósfera de N₂.

15 10. Filtrar en cartucho estéril 0,22u.

11. Verter en un frasco ámbar de 20 ml y poner el tapón de goma de color rojo - tapones y frascos estériles.

La formulación anterior se sometió a ensayo de estabilidad acelerado. Se almacenaron muestras de 20 ml a 42°C al 75% de humedad y se ensayaron
20 durante un periodo de 6 meses por HPLC para determinar el contenido de Dipropionato de Imidocarb y de Vitamina B12. Los resultados del ensayo fueron que en todos los ensayos, el contenido de Dipropionato de Imidocarb y de Vitamina B12 permaneció viable con una reducción de la concentración inferior al 5%.

25 Ejemplo 3

Se realizó un estudio con el objetivo de determinar la seguridad de las formulaciones como se proporciona en esta solicitud después de la administración en bovinos por inyección. Para este estudio, la dosis indicada era de 3,0 mg/kg.

5 Formulación Ensayada:

Dipropionato de Imidocarb - 15 g

Cianocobalamina (Vit. B12) - 0,05 g

Vehículo - 100 ml

Vía de Administración - Subcutánea

10 Dosis: 1 ml/50 kg v. p. (3,0 mg/kg de Dipropionato de Imidocarb)

Para propósitos de inocuidad y estudio de tolerancia al fármaco, cada evento adverso se anotó cuando se identificó. Los animales se observaron durante un periodo de 24 horas después de la administración del producto para determinar los posibles efectos secundarios. Estas evaluaciones se repitieron
15 diariamente a lo largo del periodo del estudio. Para este estudio, se consideró como efecto adverso cualquier reacción anómala en el sitio de administración (dolor, edema, ulceración), cambio de comportamiento, pérdida de apetito y otros cambios que podrían relacionarse con el producto usado.

El estudio se realizó en bovinos para los que el fármaco está
20 recomendado para tratar hemoparásitos. De un lote de 16 animales, se seleccionaron al azar 6 bovinos macho de raza holstein-zebu sin historia del tratamiento con los fármacos contenidos en la formulación ensayada. El peso de los animales varió de 165 a 218 kg. Los animales se pesaron y se identificaron mediante crotales numerados antes del tratamiento.

25 En tres periodos preestablecidos, días cero (antes del tratamiento), 7 y

15 días después del tratamiento, se extrajo la sangre del animal para análisis de parámetros bioquímicos y hematológicos buscando evidencias de toxicidad hepática y renal. Se realizaron los siguientes ensayos:

- Ensayos bioquímicos: Urea, Creatinina, Proteína total, Fosfatasa 5 alcalina, AST, Gamma Glutamil Transferasa (Gamma GT), Creatina quinasa, Colesterol, Magnesio, Calcio, Sodio, Potasio, Cloro;
- Ensayos hematológicos: Recuento de eritrocitos, Recuento de leucocitos, Volumen celular, Volumen corpuscular medio (MCV), Hemoglobina corpuscular media (MCH), Concentración de hemoglobina corpuscular media 10 (MCHC), Recuento diferencial de leucocitos y plaquetas.

A lo largo del ensayo, los animales se mantuvieron en un régimen semi-confinado recibiendo alimento y agua a discreción. El alimento proporcionando, complementario al pasto, estaba constituido por ensilado de maíz/heno, concentrado y sales minerales. Se preparó una dieta de mantenimiento 15 disponible para los animales.

El peso de los animales y el volumen administrado se representan en la Tabla I. Todos los animales se examinaron mediante un ensayo clínico detallado.

Tabla 1: Peso del animal y Volumen Administrado

N	Peso (kg)	Volumen de la Formulación (ml)
1	192,0	3,8
2	165,0	3,3
3	180,0	3,6
4	198,0	4,0
5	203,0	4,1

6 218,0 4,4

Resultados:

Los animales que recibieron el fármaco por inyección no mostraron signos de reacción local o sistémica después de la administración. Los bovinos se observaron para detectar la reacción del sitio de aplicación; no hubo percepción de dolor en el momento de la aplicación o cuando el sitio de administración se frotó en todos los momentos cuando los animales se evaluaron después de la administración. Los animales no presentaron ningún cambio de comportamiento, presentando un comportamiento clínico normal y continuaron comiendo y bebiendo agua normalmente. La evolución del peso de los animales permaneció dentro de los patrones esperados para los animales alimentados con una dieta de mantenimiento. No hubo cambios significativos en los parámetros analizados, lo que apoya la evaluación clínica de comportamiento de los animales de ensayo y también con las observaciones del estudio clínico con un elevado número de animales durante los estudios de eficacia y residuos.

El proyecto tenía como objetivo evaluar la inocuidad y el periodo de aplazamiento de la formulación que contenía dipropionato de imidocarb, recomendada para su administración por vía subcutánea en bovinos.

Los resultados demostraron que no hubo reacción en el sitio de administración que mostrase ninguna reacción local tóxica. De manera similar, no se observó ningún cambio clínico en el comportamiento de los animales, sin cambios en el acceso al alimento y al agua, así como en la movilidad y la reacción ante estímulos.

Los resultados de los estudios marcadores bioquímicos y hematológicos

confirman la seguridad del uso del producto.



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

REIVINDICACIONES

5

1. Una composición para el tratamiento de enfermedades infecciosas parasitarias en ganado que comprende dipropionato de imidocarb, cianocobalamina vitamina B-12 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 2. Un procedimiento de formulación de una composición para el tratamiento de enfermedades infecciosas parasitarias en ganado, comprendiendo dicha formulación dipropionato de imidocarb, cianocobalamina vitamina B-12 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 3. Un procedimiento de tratamiento o prevención de enfermedades infecciosas parasitarias en ganado mediante la administración a dicho ganado de una formulación que comprende dipropionato de imidocarb, cianocobalamina vitamina B-12 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

RESUMEN

Esta solicitud se refiere a composiciones y procedimientos para el tratamiento de enfermedades parasitarias transmitidas por garrapatas en el ganado con las composiciones. Las composiciones incluyen dipropionato de imidocarb, cianocobalamina vitamina B12 y vehículos farmacéuticamente aceptables.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference PC058118A	FOR FURTHER ACTION	See item 4 below
International application No. PCT/US2010/032923	International filing date (day/month/year) 29 April 2010 (29.04.2010)	Priority date (day/month/year) 01 May 2009 (01.05.2009)
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237		
Applicant WYETH LLC		

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

- | | | |
|-------------------------------------|--------------|---|
| ☒ | Box No. I | Basis of the report |
| ☐ | Box No. II | Priority |
| ☐ | Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☐ | Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ | Box No. V | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| ☐ | Box No. VI | Certain documents cited |
| ☐ | Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☐ | Box No. VIII | Certain observations on the international application |

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

	Date of issuance of this report 01 November 2011 (01.11.2011)
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Nora Lindner e-mail: pt03.pct@wipo.int

Form PCT/IB/373 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2010/032923

International filing date (day/month/year)
29.04.2010

Priority date (day/month/year)
01.05.2009

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K31/17 A61K31/714 A61P33/00

Applicant
WYETH LLC

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office

D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Albayrak, Timur

Telephone No. +49 89 2399-7549



WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2010/032923

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-3</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-3</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1, 2</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Claim 3 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Re Item V

Reference is made to the following documents; unless otherwise indicated, reference is made to the relevant passages emphasized in the Search Report.

- D1 US 2002/010142 A1 (MIHALIK RICHARD [US]) 24 January 2002 (2002-01-24)
- D2 US 4 053 593 A (FRUMOFF LEW) 11 October 1977 (1977-10-11)
- D3 SHARMA L D ET AL: "Effect of amodiaquine hydrochloride and imidocarb dipropionate in experimental theileriasis in bull calves" INDIAN VETERINARY JOURNAL, MADRAS, IN, vol. 54, no. 12, 1 January 1977 (1977-01-01) , pages 979-983, XP009119346 ISSN: 0019-6479
- D4 HUNG ET AL: "Chemotherapeutic efficacy of imidocarb dipropionate on experimental Eperythrozoon ovis infection in sheep" TROPICAL ANIMAL HEALTH AND PRODUCTION, LIVINGSTONE, HARLOW, GB LNKD-DOI:10.1007/BF02359720, vol. 18, no. 2, 1 January 1986 (1986-01-01) , pages 97-102, XP009119343 ISSN: 0049-4747

1 Art. 33(2) PCT

D1-D4 do not disclose compositions comprising imidocarb dipropionate and cyanocobalamin (vitamin B12). Thus, claims 1-3 are novel over the cited prior art.

2 Art. 33(3) PCT

D3 and D4 disclose the usefulness of imidocarb dipropionate for treating parasitic infections in livestock.

D1 and D2 disclose cyanocobalamin to be a useful stabilizer in formulations for treating parasitic infections in livestock.

Although it is mentioned in the application that "numerous advantages" are

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2010/032923

associated with the combination of cyanocobalamin and imidocarb dipropionate, the application does not contain any data to support this assertion.

It follows that the problem to be solved must be formulated as the provision of an alternative composition suitable to treat parasitic infections in livestock, when taking any of D1-D4 as the state of the art.

A person skilled in the art would certainly know that the claimed compositions are useful to treat parasitic infections in livestock as the active ingredient(s) has/have been shown to be treat such infections.

It must follow that claims 1-3 lack an inventive step.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2010/032923

International filing date (day/month/year)
29.04.2010

Priority date (day/month/year)
01.05.2009

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K31/17 A61K31/714 A61P33/00

Applicant
WYETH LLC

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Albayrak, Timur

Telephone No. +49 89 2399-7549



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2010/032923

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-3</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-3</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1, 2</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Claim 3 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Re Item V

Reference is made to the following documents; unless otherwise indicated, reference is made to the relevant passages emphasized in the Search Report.

- D1 US 2002/010142 A1 (MIHALIK RICHARD [US]) 24 January 2002 (2002-01-24)
- D2 US 4 053 593 A (FRUMOFF LEW) 11 October 1977 (1977-10-11)
- D3 SHARMA L D ET AL: "Effect of amodiaquine hydrochloride and imidocarb dipropionate in experimental theileriasis in bull calves" INDIAN VETERINARY JOURNAL, MADRAS, IN, vol. 54, no. 12, 1 January 1977 (1977-01-01) , pages 979-983, XP009119346 ISSN: 0019-6479
- D4 HUNG ET AL: "Chemotherapeutic efficacy of imidocarb dipropionate on experimental Eperythrozoon ovis infection in sheep" TROPICAL ANIMAL HEALTH AND PRODUCTION, LIVINGSTONE, HARLOW, GB LNKD-DOI:10.1007/BF02359720, vol. 18, no. 2, 1 January 1986 (1986-01-01) , pages 97-102, XP009119343 ISSN: 0049-4747

1 Art. 33(2) PCT

D1-D4 do not disclose compositions comprising imidocarb dipropionate and cyanocobalamin (vitamin B12). Thus, claims 1-3 are novel over the cited prior art.

2 Art. 33(3) PCT

D3 and D4 disclose the usefulness of imidocarb dipropionate for treating parasitic infections in livestock.

D1 and D2 disclose cyanocobalamin to be a useful stabilizer in formulations for treating parasitic infections in livestock.

Although it is mentioned in the application that "numerous advantages" are

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2010/032923

associated with the combination of cyanocobalamin and imidocarb dipropionate, the application does not contain any data to support this assertion.

It follows that the problem to be solved must be formulated as the provision of an alternative composition suitable to treat parasitic infections in livestock, when taking any of D1-D4 as the state of the art.

A person skilled in the art would certainly know that the claimed compositions are useful to treat parasitic infections in livestock as the active ingredient(s) has/have been shown to be treat such infections.

It must follow that claims 1-3 lack an inventive step.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PC058118A	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2010/032923	International filing date (day/month/year) 29/04/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 01/05/2009
Applicant WYETH LLC		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/032923

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/17 A61K31/714 A61P33/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2002/010142 A1 (MIHALIK RICHARD [US]) 24 January 2002 (2002-01-24) paragraph [0028] - paragraph [0029] claims 1,19	1-3
Y	US 4 053 593 A (FRUMOFF LEW) 11 October 1977 (1977-10-11) claims 1,8	1-3
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 June 2010

Date of mailing of the international search report

02/07/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Albayrak, Timur

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/032923

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SHARMA L D ET AL: "Effect of amodiaquine hydrochloride and imidocarb dipropionate in experimental theileriasis in bull calves" INDIAN VETERINARY JOURNAL, MADRAS, IN, vol. 54, no. 12, 1 January 1977 (1977-01-01), pages 979-983, XP009119346 ISSN: 0019-6479 page 979	1-3
Y	HUNG ET AL: "Chemotherapeutic efficacy of imidocarb dipropionate on experimental Eperythrozoon ovis infection in sheep" TROPICAL ANIMAL HEALTH AND PRODUCTION, LIVINGSTONE, HARLOW, GB LNKD-DOI:10.1007/BF02359720, vol. 18, no. 2, 1 January 1986 (1986-01-01), pages 97-102, XP009119343 ISSN: 0049-4747 page 97	1-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/032923

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002010142	A1	24-01-2002	AU 3694901 A 27-08-2001
			AU 2001236949 B2 17-08-2006
			AU 2006236097 A1 07-12-2006
			EP 1299108 A1 09-04-2003
			WO 0160380 A1 23-08-2001
			US 6340672 B1 22-01-2002
US 4053593	A	11-10-1977	NONE



No. 11-150242- -00000-0000

Fecha: 2011-11-04 17:02:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 37

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	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 ☐