



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-93626

54. TÍTULO

AGENTES PARASITICIDAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BAYER HEALTHCARE AG

DOMICILIO

LEVERKUSEN 51368, REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

Cenon
19-10-2006



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-093626- -00000-0000
Fec: 2008-09-18 17:19:28 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tm: 11 PATENTEN
Evo: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 77

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1 ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: BAYER HEALTHCARE AG sociedad constituida y existente bajo las leyes de República Federal de Alemania	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: 51368 Leverkusen, República Federal de Alemania Domicilio: 51368 Leverkusen, República Federal de Alemania	C.C. ☐ C.E. ☐ Número _____	NIT ☐ Otro ☐ Cual _____

3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@camyp.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN	
		C.C. ☒ C.E. ☐ Número <u>438.019</u>	NIT ☐ Otro ☐ Cual _____ T.P <u>31.929</u>

4 INVENTOR (ES) (72)	1. Hans-Dieter HAMEL Folwiese 44, 51089 Köln, República Federal de Alemania	2. Josef HEINE Gladbacher Weg 4, 42799 Leichlingen, República Federal de Alemania
	3. Christoph HUBO Heiderhof 11, 51519 Odenthal, República Federal de Alemania	4. Wolfgang JIRITSCHKA Brucher Weg 4, 42799 Leichlingen, República Federal de Alemania
	5. Dirk MERTIN Oskar-Erbelöh Strasse 7, 40764 Langenfeld, República Federal de Alemania	

5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2005/002331</u> Fecha: <u>5 de marzo de 2005</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2005/089550 A3</u> Fecha: <u>29 de septiembre de 2005</u>
---	---

6	TÍTULO (54) <u>AGENTES PARASITICIDAS</u>
---	---

7	Clasificación Internacional (51) <u>A01N 043/090</u>
---	---

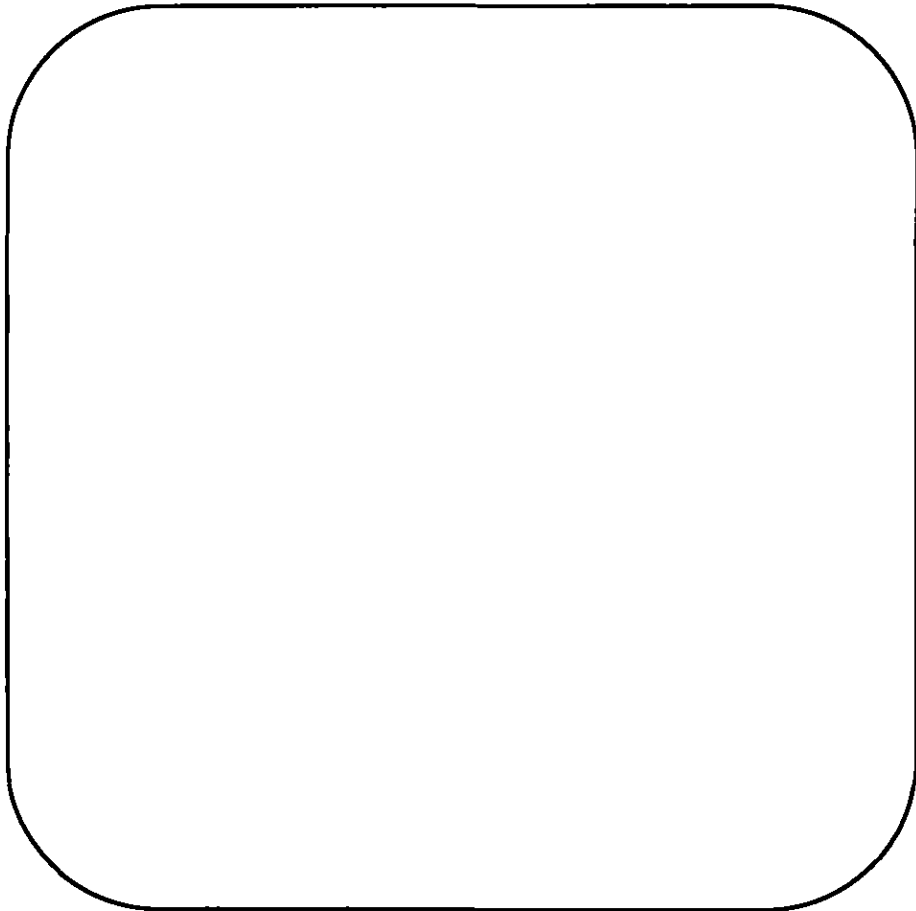
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>DE</u>	(32) Fecha <u>19 de marzo de 2004</u>	(31) Número de Solicitud <u>10 2004 013 527.4</u>

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 483.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERREROFIRMA: *Emilio Ferrero*

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2005/089550 A3**

Descripción:

Páginas 21 en el idioma original

Páginas 29 en español

Reivindicaciones: Número (s) 13

Figuras: Número (s) 2

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**

3. ☒ **Extracto de publicación.**

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

**CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ - COLOMBIA**

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

14035
11348

domiciliado (s) en/of

51368 Leverkusen, Germany . hereby ratify the patent

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

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en

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

NOTARIO: we grant a Power of Attorney in favor of the
 named attorneys at law so that they may obtain the
 protection of my (our) industrial property and against the unfair
 competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to
 represent me (us) before any authorities or persons, with or without
 jurisdiction, specially those administrative, administrative
 contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all

concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación notaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

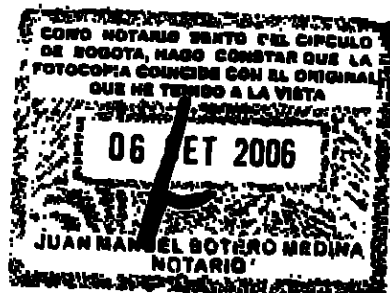
Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/in _____

por/by _____

Firma/Signature

[Handwritten signature]



NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies:

That the preceding signature of

(name of legal representative)

Dr. Ferdinand Kähler business address: D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany
Dr. Wolfgang Ehrenstein business address: D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany
is authentic, that the signatory currently acts in the position of

(position)

of the company

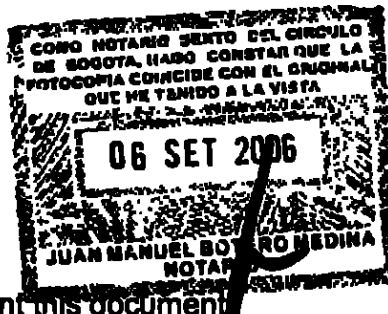
Bayer HealthCare AG

a company currently existing and organized under the laws of

Germany

that the address is

**51368 Leverkusen,
Germany**



and that the signatory has the power to grant this document

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the Commercial Register of the legal court in Cologne, Section B 49894.

The Notary Public verifies that the company **Bayer HealthCare AG**, involved in this Certificate is active and exists as legal entity.

Given and signed in (City) , (Country)
Leverkusen, Germany

On (Date) 6. July 2005



7

URNr. 1085/2005

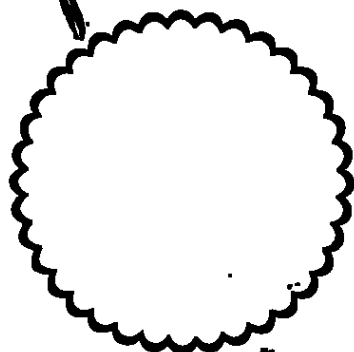
Ich beglaube die vor mir vollzogenen Unterschriften der Herren :

1. Dr. Wolfgang Ehrenstein, geschäftsansässig
in D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,
2. Dr. Ferdinand Köhler, geschäftsansässig in
D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany

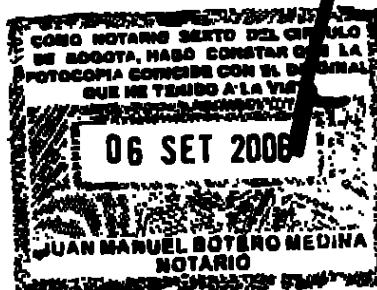
- bekannt -.

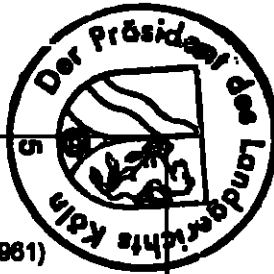
Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das Handelsregister des Amtsgerichts Köln - HRB 49894 -, dass die zu 1. und 2. genannten Herren berechtigt sind, die Bayer HealthCare Aktiengesellschaft in Leverkusen als Prokuristen einzeln zu vertreten.

Leverkusen, den 6. Juli 2005.



Notar





APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Klaus Striewski

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. Sie ist versehen mit dem Siegel^{v. Notar} des
Notars Klaus Striewski in Leverkusen

Bestätigt

5. in Köln

6. am 12.07.2005

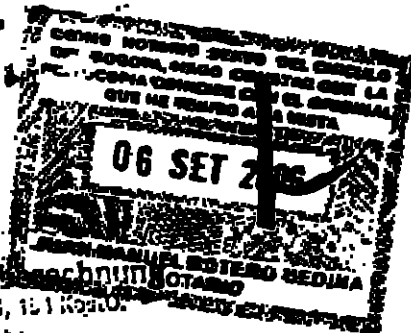
7. durch den Vizepräsidenten des Landgerichts Köln

8. unter Nr. 2507/05

9. Stempel

10. Unterschrift

Caliebe
Caliebe



Kostenrechnung
§§ 151, 151a NotG

Wert: EUR 1.000,-

Geb. § 35, 40 (1)

EUR 10,-

Geb. § 35

EUR 10,-

Umsatzsteuer
§ 151a, 16

%

EUR 5,-

Zus. EUR 35,-

gez.: Striewski, Notar

TRADUCCIÓN OFICIAL 171/2005 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA Y MEDIANTE EL CUAL BAYER HEALTHCARE AG EMPRESA DOMICILIADA EN 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA, POR LA PRESENTE RATIFICA LA SOLICITUD DE PATENTE NÚMERO 05,029,757 PRESENTADA POR EMILIO FERRERO EL 5 DE ABRIL DE 2005 y OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ TPA 23555 Y A GERMÁN CAVELIER, TPA 832. EXPEDIDO Y FIRMADO (DATO EN BLANCO). FIRMA ILEGIBLE. CERTIFICACIÓN NOTARIAL (EMPRESA)

El notario abajo firmante certifica que la firma precedente de FERDINAND KÖHLER, DIRECCIÓN COMERCIAL : D-51368 LEVERKUSEN, BAYERWERK, ALEMANIA Y DE WOLFGANG EHRENSTEIN, DIRECCIÓN COMERCIAL: D-51368 LEVERKUSEN, BAYERWERK, ALEMANIA, son auténticas, y que el signatario actúa en el cargo de (dato en blanco) de la compañía BAYER HEALTHCARE AG, una empresa actualmente existente y constituida de acuerdo con las leyes de ALEMANIA y que su dirección es 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA. Además que el signatario tiene la facultad para otorgar este documento.

El notario público está enterado y certifica que la firma precedente de FERDINAND KÖHLER, DIRECCIÓN COMERCIAL : D-51368 LEVERKUSEN, BAYERWERK, ALEMANIA Y DE WOLFGANG EHRENSTEIN, DIRECCIÓN COMERCIAL: D-51368 LEVERKUSEN, BAYERWERK, ALEMANIA, son auténticas, y que el signatario actúa en el cargo de (dato en blanco) de la compañía BAYER HEALTHCARE AG, una empresa actualmente existente y constituida de acuerdo con las leyes de ALEMANIA y que su dirección es 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA. Además que el signatario tiene la facultad para otorgar este documento.

Después de examinar el registro comercial de la ciudad de Colonia, Sección B 49894.

El notario público certifica que la compañía BAYER HEALTHCARE AG, a que se refiere este certificado es empresa activa y es una persona jurídica actualmente existente.

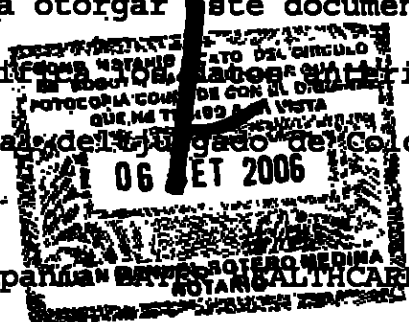
Expedido y firmado en Leverkusen, Alemania, el 6 de julio de 2005. Nota de apostilla número 2507/05 del 12 de julio de 2005.

Firmado (ilegible)

COLO-14033-841-014-9

WPCL002G ID 6941

Bogotá, 22 de julio de 2005.



Eduardo Calado N.
Eduardo Calado Noguera
"TRADUCTOR OFICIAL"
MIN - EXTERIORES
Res. 541. Febrero de 1976

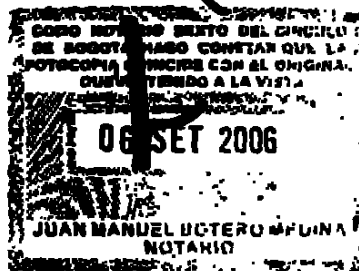
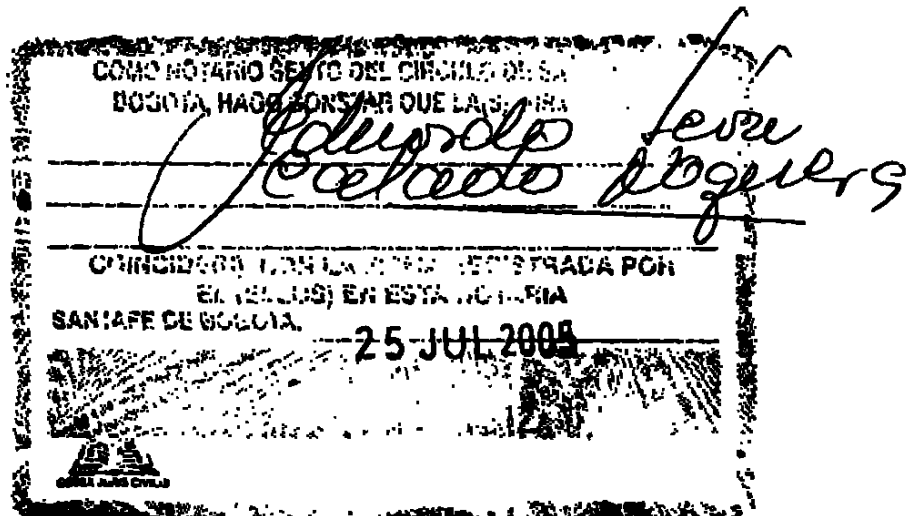
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 25 P 12:13

1203
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

1311766lado
Eduardo Cebalado
CUBA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



TRADUCCION OFICIAL No. 10859

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

A continuación de un documento de Traspaso, Representación y Poder, escrito en español e inglés, por medio del cual Bayer HealthCare AG, domiciliada en 51368 Leverkusen, Alemania, ratifica la solicitud de patente No. 05.029.757 presentada por EMILIO FERRERO el 5 de abril 2005, y nombra a EMILIO FERRERO tpa 31929, GONZALO PERDOMO tpa 831, LUZ CLÉMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa 832, domiciliados en la Carrera 4. No. 72-35, Bogotá. Hay dos firmas ilegibles.

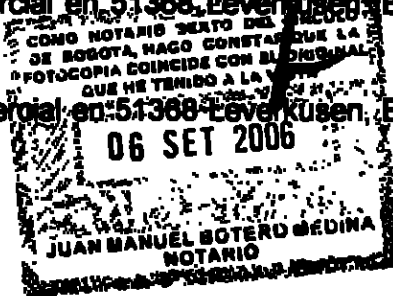
Sigue certificación en español e inglés de la existencia de la compañía y de las firmas de los señores Köhler y Ehrenstein, representantes legales de Bayer HealthCare AG, domiciliada en Leverkusen, Alemania. Dada y firmada en Leverkusen, Alemania, el 06.julio 2005 por el notario de Leverkusen, Klaus Striewski.. Hilo y oblea notarial.

Protocolo notarial No. 1085/2005

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores

1. Wolfgang Ehrensten, con domicilio comercial en 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Alemania
2. Dr. Ferdinand Köhler, con domicilio comercial en 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Alemania

-a quienes conozco en persona-



Certifico por haber tenido a la vista el día de hoy el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Colonia - HRB 49894-, que los señores mencionados en los puntos 1 y 2 están facultados, en calidad de apoderados, para representar a la firma Bayer HealthCare Aktiengesellschaft domiciliada en Leverkusen.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
 TRADUCCION E INTERPRETACION OFICIAL
[Firma]
 Resolución No.599 Minjusticia

Fdo.: firma ilegible

Notario

Leverkusen, 6 de julio 2005

(hilo y oblea notarial)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Klaus Striewski

3. Actuando en calidad de notario

4. Lleva el sello del notario Klaus Striewski, notario en Leverkusen

Certificado

5. en Colonia

6. el 12.07.2005

7 por el Presidente del Tribunal Regional de Colonia

8. bajo el No 2507/05

9. Sello

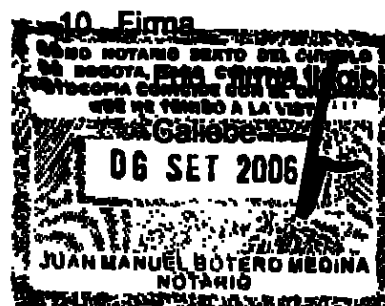
El Presidente del Tribunal Regional de Colonia

Costas

(ilegible)

Total 38,28

Fdo.: Striewski



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

Bogotá, 22 de julio 2005

C.1983

LUZ ARRIAGA DE HENBER
TRADUCCION FIEL INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Henber
Resolución No.599 Minjusticia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 25 P 12:13

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

137175

Loz Amagosa
COPIA FIRMA APARECEN DE
DOCUMENTO DE EMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. September 2005 (29.09.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/089550 A3

(51) Internationale Patentklassifikation: A01N 43/90 //
(A01N 43/90, 43/78, 35:10)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/002331

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. März 2005 (05.03.2005)

(25) Erfindungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 013 527.4 19. März 2004 (19.03.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Le-
verkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HAMEL, Hans-Di-
eter [DE/DE]; Folweise 44, 51069 Köln (DE). HEINE,
Josef [DE/DE]; Gladbacher Weg 4, 42799 Leichlingen
(DE). HUBO, Christoph [DE/DE]; Helderhof 11, 51519
Odenthal (DE). JIRITSCHKA, Wolfgang [DE/DE];
Brucher Weg 4, 42799 Leichlingen (DE). MERTIN, Dirk
[DE/DE]; Oskar-Erbalbh-Str. 7, 40764 Langenfeld (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

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

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), caribbisches (AM, AZ, BY, EG, KZ, MD, RU,
TI, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

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

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 10. November 2005

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

WO 2005/089550 A3

BHC 04 1038

(54) Title: PARASITICIDAL AGENTS

(54) Benennung: PARASITIZIDE MITTEL

(57) Abstract: The invention relates to products containing macrocyclic lactones and amidine, suitable for combating parasites, par-
ticularly ectoparasites in animals.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Erzeugnisse enthaltend ein makrocyclisches Lacton und ein Amidin,
die sich zur Bekämpfung von Parasiten, insbesondere Ektoparasiten bei Tieren eignen.

Parasitizide Mittel

Die vorliegende Erfindung betrifft Erzeugnisse enthaltend ein makrocyclisches Lacton und ein Amidin, die sich zur Bekämpfung von Parasiten, insbesondere Ektoparasiten bei Tieren eignen.

5 Makrocyclische Lactone sind vor allem in der Veterinärmedizin bekannt als Mittel, die sowohl hervorragende endoparasitizide Wirkung sowie in gewissen Grenzen auch ektoparasitizide Wirkung aufweisen.

Amidine, wie z.B. Amitraz oder Cymiazol sind ebenfalls bereits als Insektizide/Akarizide bekannt.

Beim Einsatz gegen Ektoparasiten haben die Wirkstoffe dieser beiden Stoffgruppen bei äußerlicher Anwendung jedoch gewisse Nachteile, wie nicht ausreichende Wirkung oder Nebenwirkungen.
10 Wünschenswert wäre eine nahezu 100 %ige Wirkung bei möglichst niedriger Dosierung um Nebenwirkungen gering zu halten.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass bei kombinierter Anwendung von makrocyclischen Lactonen und Amidinen die ektoparasitizide Wirkung gegenüber den Monopräparaten in unerwarteter Weise gesteigert wird. Damit kann eine gute ektoparasitizide Wirkung mit niedrigen
15 Dosierungen erzielt werden. Darüber hinaus wird bei kombinierter Anwendung die Verträglichkeit deutlich verbessert.

Die Erfindung betrifft daher Erzeugnisse enthaltend ein makrocyclisches Lacton und ein Amidin.

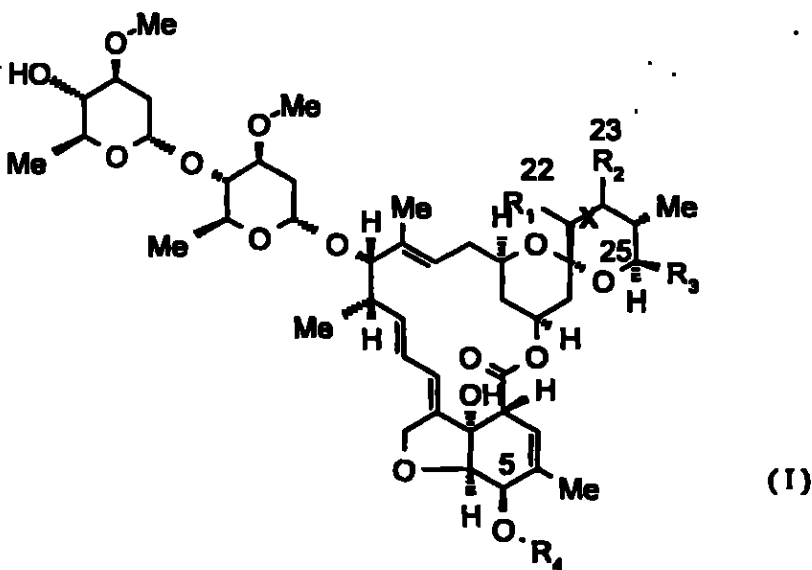
Makrocyclische Lactone im Sinne dieser Erfindung sind insbesondere Avermectine, 22,23-Dihydroavermectine B₁ (Ivermectine) oder Milbemycine.

20 Avermectine wurden aus dem Mikroorganismus *Streptomyces avermitilis* als mikrobielle Metabolite isoliert (US-Pat. 4 310 519) und können im wesentlichen als Gemisch, bestehend aus den acht Komponenten A_{1a}, A_{1b}, A_{2a}, A_{2b}, B_{1a}, B_{1b}, B_{2a} und B_{2b}, auftreten (I. Putter et al. Experientia 37 (1981) S. 963, Birkhäuser Verlag (Schweiz)). Daneben besitzen auch die synthetischen Derivate, insbesondere das 22,23-Dihydroavermectin B₁ (Ivermectin), Interesse (US-Pat. 4 199 569).
25 Milbemycin B-41 D konnte ebenso fermentativ aus *Streptomyces hygroscopicus* isoliert werden (vgl. "Milbemycin: Discovery and Development" I. Junya et al. Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. 45 (1993), S. 1-98; JP-Pat. 8 378 549; GB 1 390 336).

Der Einsatz von Avermectinen, 22,23 Dihydroavermectinen B₁ (Ivermectinen) und Milbemycinen aus der Klasse der makrocyclischen Lactone als Endoparasitizide ist lange bekannt und Gegenstand
30 zahlreicher Patentanmeldungen sowie Übersichtsartikel (z. B. Biologische Wirkungen in: "Ivermectin and Abamectin" W. C. Campbell, Ed., Springer Verlag, New York, N. Y., 1989; "Avermectins and

Milbemycins Part II" H. G. Davies et al. Chem. Soc. Rev. 20 (1991) S. 271-339; Chemische Modifikationen in: G. Lukacs et al. (Eds.), Springer-Verlag, New York, (1990), Chapter 3; CydectinTM [Moxidectin und Derivate]: G. T. Carter et al. J. Chem. Soc. Chem. Commun. (1987), S. 402-404; EP 423 445-A1). Der Einsatz von Doramectin (Pfizer) als Endoparasitizid ist ebenso bekannt (vgl. 5 "Doramectin - a potent novel endectozide" A. C. Goudie et al. Vet. Parasitol. 49 (1993), S. 5-15).

Bei den Avermectinen handelt es sich um Stoffe oder Stoffgemische von makroliden Lactonen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

- 10 die Reste R¹ bis R⁴ die in der nachfolgenden Tabelle 1 angegebene Bedeutung haben und X für eine Einfach- oder Doppelbindung zwischen der C₂₂- und C₂₃-Position (-C₂₂R¹-X-C₂₃R²-) stehen kann. (

Im Falle einer Doppelbindung befinden sich keine Substituenten (R¹, R²) an der C₂₂- und C₂₃-Position.

Tabelle 1

Makrocyclisches Lacton	-C ₂₂ R ¹ -X-C ₂₃ R ² -	R ³	R ⁴
Avermectin A _{1a}	-CH=CH-	-sec-Bu	-Me
Avermectin A _{1b}	-CH=CH-	-iso-Pr	-Me
Avermectin A _{2a}	-CH ₂ -CHOH-	-sec-Bu	-Me
Avermectin A _{2b}	-CH ₂ -CHOH-	-iso-Pr	-Me
Avermectin B _{1a}	-CH=CH-	-sec-Bu	-H

Makrocyclisches Lacton	$-C_{22}R^1-X-C_{23}R^2-$	R^3	R^4
Avermectin B _{1b}	$-CH=CH-$	-iso-Pr	-H
Avermectin B _{2a}	$-CH_2-CHOH-$	-sec-Bu	-H
Avermectin B _{2b}	$-CH_2-CHOH-$	-iso-Pr	-H
22,23-Dihydroavermectin B _{1a}	$-CH_2-CH_2-$	-sec-Bu	-H
22,23-Dihydroavermectin B _{1b}	$-CH_2-CH_2-$	-iso-Pr	-H
Doramectin	$-CH=CH-$	-Chx	-H

22,23-Dihydroavermectin B₁ steht für Ivermectin B₁;

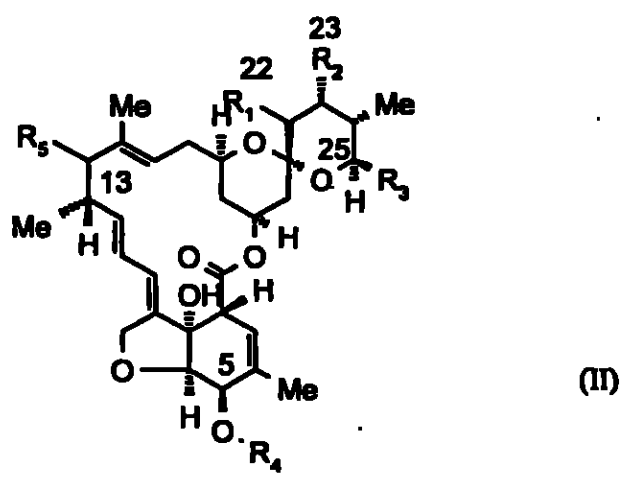
sec-Bu = sekundär Butyl; iso-Pr = Isopropyl; Chx = Cyclohexyl; -Me = Methyl

Die Avermectine und 22,23-Dihydroavermectine B₁ (Ivermectine) der allgemeinen Formel (I) werden in der Regel als Gemische eingesetzt. Von besonderem Interesse ist hierbei das Produkt Abamectin, das im wesentlichen die Avermectine B₁ enthält, und deren Hydrierungsprodukte die 22,23-Dihydroavermectine B₁ (Ivermectin).

Die mit "b" bezeichneten Verbindungen der makrocyclischen Lactone, die in der C₂₃-Position einen iso-Propylrest besitzen, müssen nicht notwendiger Weise von den "a" Verbindungen, welche eine sec-Butylgruppe in der C₂₃-Position haben, getrennt werden. Es wird generell das Gemisch beider Substanzen, bestehend aus > 80 % m/m sec-Butylderivat (B_{1a}) und < 20 % m/m iso-Propylderivat (B_{1b}) isoliert, und kann erfindungsgemäß verwendet werden. Zudem können bei den Stereoisomeren die Substituenten in der C₁₃- und C₂₃-Position sowohl α- als auch β-ständig am Ringsystem angeordnet sein, d. h. sich oberhalb oder unterhalb der Molekülebene befinden. In jedem Fall werden alle Stereoisomeren erfindungsgemäß berücksichtigt.

Die Milbemycine haben die gleiche makrolide Ringstruktur wie Avermectine oder 22,23-Dihydroavermectine B₁ (Ivermectine), tragen aber keinen Substituenten (d.h. fehlendes Oleandrose Disaccharidfragment) in Position 13 (R³ = Wasserstoff).

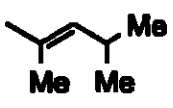
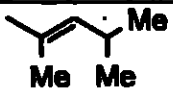
Beispielhaft seien als Milbemycine aus der Klasse der macrocyclischen Lactone die Verbindungen mit der allgemeinen Formel (II) genannt



in welcher

die Reste R¹ bis R⁵ die in der nachfolgenden Tabelle 2 angegebene Bedeutung haben:

Tabelle 2

Makrocyclisches Lacton	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
Milbemycin B41 D	-H	-H	-iso-Pr	-H	-H
Nemadectin	-H	-OH		-H	-H
Moxidectin	-H	=N-O-Me		-H	-H

5

iso-Pr = Isopropyl

Von den Verbindungen der Formeln (I) und (II) sind erfindungsgemäß die nachfolgenden makrocyclischen Lactone von besonderem Interesse:

- 10
- Avermectin B_{1a}/B_{1b} (bzw. Abamectin)

22,23-Dihydroavermectin B_{1a}/B_{1b} (bzw. Ivermectin B_{1a}/B_{1b})

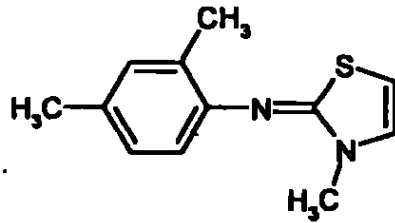
Doramectin

Moxidectin

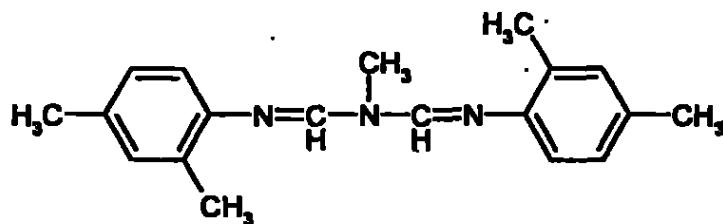
Als Abamectin wird in der Literatur eine 4:1-Mischung von Avermectin B_{1a} und Avermectin B_{1b} bezeichnet. Abamectin wird erfindungsgemäß ganz besonders bevorzugt eingesetzt.

Als Amidine im Sinne dieser Erfindung werden Amidin-Verbindungen verstanden, die eine arthropodizide Wirkung haben. Es handelt sich um eine dem Fachmann gut bekannte Klasse. Typische

5 Amidine sind Cymiazol



und Amitraz:



10 Soweit anwendbar werden im Sinne der Erfindung unter den Wirkstoffen auch deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Hydrate und Prodrugs verstanden.

Die erfindungsgemäßen Mittel eignen sich zur Bekämpfung von Parasiten, insbesondere Ektoparasiten wie Arthropoden, vorzugsweise Insekten und Spinnentieren, die in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, und Hobbytieren vorkommen. Sie sind dabei gegen alle oder einzelne Entwicklungsstadien der Schädlinge sowie gegen resistente und normal sensible Arten der

15 Schädlinge wirksam.

Durch die Bekämpfung der tierischen Schädlinge sollen Krankheiten und deren Übertragung, Todesfälle und Leistungsminderungen (z.B. bei der Produktion von Fleisch, Milch, Häuten, Eiern) verhindert werden, so dass durch den Einsatz der Wirkstoffe eine wirtschaftlichere und einfachere Tierhaltung möglich ist bzw. in bestimmten Gebieten erst möglich wird.

20 Zu den Schädlingen gehören:

Aus der Ordnung der Anoplura z.B. Haematopinus spp., Linognathus spp., Solenopotes spp.;

Aus der Ordnung der Diptera z.B. Haematobia spp.,

Aus der Ordnung der Metastigmata z.B. Hyalomma spp., Rhipicephalus spp., Boophilus spp., Amblyomma spp., Haemophysalis spp., Dermacentor spp., Ixodes spp., Argas spp., Ornithodoros spp., Otobius spp.;

5 Aus der Ordnung der Mesostigmata z.B. Dermanyssus spp., Ornithonyssus spp., Pneumonyssus spp.

Aus der Ordnung der Prostigmata z.B. Demodex spp..

Aus der Ordnung der Astigmata z.B. Psoroptes spp., Chorioptes spp., Otodectes spp., Sarcoptes spp., Notoedres spp., Knemidocoptes spp., Neoknemidocoptes spp.,

10 Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Erzeugnisse eingesetzt gegen Boophilus spp., insbesondere Boophilus microplus.

Zu den Haus- und Nutztieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Schafe, Ziegen, Pferde, Schweine, Hunde, Katzen, Kamele, Wasserbüffel; Vögel wie z.B. Hühner.

Zu den Hobbytieren gehören Hunde und Katzen.

15 Bevorzugt ist die Anwendung bei Hunden, Pferden, Schafen, Ziegen und in der Wildzucht, besonders bevorzugt ist die Anwendung bei Nutztieren, insbesondere Rindern.

Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

Die Anwendung der Wirkstoffe erfolgt direkt oder in Form von geeigneten Zubereitungen, und zwar üblicherweise durch äußerliche Applikation.

20 Die äußerliche Anwendung geschieht z.B. in Form des Tauchens (Dip), Sprühens (Spray), Badens, Waschens, Aufgießens (pour-on and spot-on), Einreiben und des Einpuderns.

Geeignete Zubereitungen sind:

Lösungen, beispielsweise Lösungen zum Gebrauch auf der Haut oder in Körperhöhlen; Aufgußformulierungen, Gele;

Emulsionen und Suspensionen, halbfeste Zubereitungen;

25 Feste Zubereitungen wie z. B. Pulver, Premixe oder Konzentrate, Granulate.

Lösungen zum Gebrauch auf der Haut werden aufgeträufelt, aufgestrichen, eingerieben, aufgespritzt, aufgesprüht oder durch Tauchen (Dippen, Baden oder Waschen) aufgebracht. Diese

Lösungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst wird und eventuell Zusätze wie Lösungsvermittler, Säuren, Basen, Puffersalze, Antioxidantien; Konservierungsmittel zugefügt werden; auf steriles Arbeiten kann dabei verzichtet werden.

Als Lösungsmittel seien genannt: Physiologisch verträgliche Lösungsmittel wie Wasser, Alkohole wie Ethanol, Butanol, Benzylalkohol, Glycerin, Kohlenwasserstoffe, Propylenglykol, Polyethylenglykole, N-Methylpyrrolidon, sowie Gemische derselben.

Die Wirkstoffe lassen sich gegebenenfalls auch in physiologisch verträglichen pflanzlichen oder synthetischen Ölen, die pharmazeutisch geeignet sind, lösen.

Als Lösungsvermittler seien genannt: Lösungsmittel, die die Lösung des Wirkstoffs im Hauptlösungsmittel fördern oder sein Ausfallen verhindern. Beispiele sind Polyvinylpyrrolidon, polyoxyethyliertes Rhizinusöl, polyoxyethylierte Sorbitanester.

Konservierungsmittel sind: Benzylalkohol, Trichlorbutanol, p-Hydroxybenzoesäureester, n-Butanol.

Es kann vorteilhaft sein, bei der Herstellung Verdickungsmittel zuzufügen. Verdickungsmittel sind: Anorganische Verdickungsmittel wie Bentonite, kolloidale Kieselsäure, Aluminiummonostearat, organische Verdickungsmittel wie Cellulosederivate, Polyvinylalkohole und deren Copolymere, Acrylate und Metacrylate.

Gele werden auf die Haut aufgetragen oder aufgestrichen oder in Körperhöhlen eingebracht. Gele werden hergestellt, indem Lösungen, die wie oben beschrieben hergestellt worden sind, mit soviel Verdickungsmittel versetzt werden, dass eine klare Masse mit salbenartiger Konsistenz entsteht. Als Verdickungsmittel werden die weiter oben angegebenen Verdickungsmittel eingesetzt.

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

Aufgieß-Formulierungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in geeigneten hautverträglichen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen gelöst, suspendiert oder emulgiert wird. Gegebenenfalls werden weitere Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, Haftmittel zugefügt.

Als Lösungsmittel seien genannt: Wasser, Alkanole wie Ethanol, Isopropanol, 2-Hexyldecanol, Octyldodecanol und Tetrahydrofurfurylalkohol, Glykole wie Glycerol, Propylenglykol, Polyethylenglykole, Polypropylenglykole, aromatische Alkohole wie Benzylalkohol, Phenyletha-

- nol, Phenoxyethanol, Ester wie Essigester, Butylacetat, Benzylbenzoat, Dibutyladipat, Dicaprylylcarbonat, Diethylhexylcarbonat, Propylencarbonat, Ether wie Dicapryylether, Alkylenglykolalkylether wie Dipropylenglycolmonomethylether, Diethylenglykolmonoethylether, Ketone wie Aceton, Methylethylketon, Methylisobutylketon, aromatische und/oder aliphatische Kohlenwasserstoffe, pflanzliche oder synthetische fette Öle wie Erdnussöl, Olivenöl, Rapsöl, Sesamöl, Sojaöl, Sonnenblumenöl, Glycerylricinoleat, Mittelkettige Triglyceride, Propylenglykoldicaprylat/dicaprat, Propylenglykoldipelargonat und Propylenglykollaurat; andere Fettsäureester wie 2-Octyldodecylmyristat, Cetearylisononanoat, Cetearyloctanoat, Cetylethylhexanoat, Cococaprylat/caprat, Decylcocoat, Decyloleat, Ethyloleat, Isocetylpalmitat, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Isostearylisostearat, Octylpalmitat, Octylstearat, Oleylerucat; Silikonöle wie Cetyltrimethicon, Dimethicon und Simethicon; Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Glycerolformal, Glycofurol, 2-Pyrrolidon, N-Methylpyrrolidon, 2-Dimethyl-4-hydroxy-methylen-1,3-dioxolan, Dioctylcyclohexan.

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

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

Antioxidantien sind Sulfite oder Metabisulfite wie Kaliummetabisulfat, Ascorbinsäure, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherol.

- Lichtschutzmittel sind z.B. Stoffe aus der Klasse der Benzophenone oder Novantisolsäure.

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

Emulsionen sind entweder vom Typ Wasser in Öl oder vom Typ Öl in Wasser.

- Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff entweder in der hydrophoben oder in der hydrophilen Phase löst und diese unter Zuhilfenahme geeigneter Emulgatoren und gegebenenfalls weiterer Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, viskositäts erhöhende Stoffe, mit dem Lösungsmittel der anderen Phase homogenisiert.

- Als hydrophobe Phase (Öle) seien genannt: Paraffinöle, Silikonöle, natürliche Pflanzenöle wie Sesamöl, Mandelöl, Rizinusöl, synthetische Triglyceride wie Capryl/Caprinsäure-triglycerid, Triglyceridgemisch mit Pflanzenfettsäure der Kettenlänge C₈₋₁₂ oder anderen speziell ausge-

wählten natürlichen Fettsäuren, Partialglyceridgemische gesättigter oder ungesättigter eventuell auch hydroxylgruppenhaltiger Fettsäuren, Mono- und Diglyceride der C₈/C₁₀-Fettsäuren.

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

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

Fettsäuren wie z.B. Ölsäure und ihre Gemische.

Als hydrophile Phase seien genannt:

Wasser, Alkohole wie z.B. Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerol, Sorbitol und ihre Gemische.

15 Als Emulgatoren seien genannt: nichtionogene Tenside, z.B. polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethyliertes Sorbitan-monooleat, Sorbitanmonostearat, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylstearat, Alkylphenolpolyglykolether;

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

anionaktive Tenside, wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfate, Mono/Dialkylpolyglykolether-orthophosphorsäureester-monoethanolaminsalz;
20

kationaktive Tenside wie Cetyltrimethylammoniumchlorid.

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

Suspensionen werden hergestellt, indem man den Wirkstoff in einer Trägerflüssigkeit gegebenenfalls unter Zusatz weiterer Hilfsstoffe wie Netzmittel, Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Stabilisatoren, Antioxidantien Lichtschutzmittel suspendiert.

Als Trägerflüssigkeiten seien alle homogenen Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische genannt.

Als Netzmittel (Dispergiermittel) seien die weiter oben angegebene Tenside genannt.

Als weitere Hilfsstoffe seien die weiter oben angegebenen genannt.

5 Halbfeste Zubereitungen unterscheiden sich von den oben beschriebenen Suspensionen und Emulsionen nur durch ihre höhere Viskosität.

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

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

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

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

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

20 Die Wirkstoffe können in den Zubereitungen auch in Kombination mit Synergisten oder mit weiteren Wirkstoffen vorliegen.

Anwendungsfertige Zubereitungen enthalten die Wirkstoffe jeweils in Konzentrationen von 10 ppm bis 25 % m/m; das makrocyclische Lacton wird bevorzugt in Konzentrationen von 0,01 bis 5 % m/m, besonders bevorzugt 0,1 bis 2 % m/m eingesetzt; das Amidin wird bevorzugt in 25 Konzentrationen von 1 bis 20 % m/m, besonders bevorzugt 5 bis 15 % m/m eingesetzt.

Zubereitungen die vor Anwendung verdünnt werden, enthalten die Wirkstoffe jeweils in Konzentrationen von 0,5 bis 90 % m/m, bevorzugt von 5 bis 50 % m/m.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,01 bis 100 mg Wirkstoff je kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, bevorzugte

übliche Tagesdosen liegen beim makrocyclischen Lacton im Bereich von 0,05 bis 5 mg/kg, besonders bevorzugt 0,1 bis 3 mg/kg; beim Amidin liegen übliche Tagesdosen bevorzugt im Bereich 1 bis 30 mg/kg, besonders bevorzugt bei 5 bis 15 mg/kg.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind pour-on- oder spot-on-Formulierungen. Solche Formulierungen enthalten das makrocyclische Lacton in Mengen von 0,01 bis 10 % m/m, bevorzugt 0,1 bis 1 % m/m.

Der Gehalt an Amidin liegt üblicherweise bei 0,5 bis 25 % m/m, bevorzugt bei 5 bis 15 % m/m.

Als Lösungsmittel für die pour-on oder spot-on Formulierungen eignen sich die oben genannten Lösungsmittel.

- 10 Bevorzugt sind hierbei Lösungsmittel, die über sehr gute Lösungseigenschaften für makrocyclische Laktone und Amidine verfügen wie Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, 2-Hexyldecanol, Octyldodecanol, Dibutyladipat, Mittelkettige Triglyceride, Propylenglykoldicaprylat/dicaprat, Propylenglykollaurat, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Propylencarbonat, Dipropylenglycolmonomethylether, Diethylenglykolmonoethylether und Ketone.
- 15 Bevorzugt sind auch Lösungsmittel, die über gute Spreiteigenschaften verfügen, wie 2-Hexyldecanol, Octyldodecanol, 2-Octyldodecylmyristat, Cetearylisononanoat, Cetearyloctanoat, Cetylhexanoat, Coco-caprylat/caprat, Decylcocoat, Decyloleat, Ethyloleat, Isocetylpalmitat, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Isostearylisostearat, Octylpalmitat, Octylstearat, Oleylerucat, Mittelkettige Triglyceride, Propylenglykoldicaprylat/dicaprat, Dipropylenglycolmonomethylether,
- 20 Diethylenglykolmonoethylether, Cetyldimethicon, Dimethicon und Simethicon.

- Besonders bevorzugt sind hierbei Lösungsmittel, die über gute Löseigenschaften für makrocyclische Laktone und Amidine und über gute Spreiteigenschaften verfügen, wie 2-Hexyldecanol, Octyldodecanol, Dibutyladipat, Dipropylenglycolmonomethylether, Diethylenglykolmonoethylether, Mittelkettige Triglyceride, Propylenglykoldicaprylat/dicaprat, Propylenglykollaurat, Isopropylmyristat und Isopropylpalmitat.
- 25

Die Lösungsmittel können alleine oder auch in Kombination eingesetzt werden. Ihre Gesamtkonzentration liegt üblicherweise zwischen 10 und 98 % m/m, bevorzugt zwischen 30 und 95% m/m.

- Die bevorzugten Spot-on- oder Pour-on-Formulierungen können darüber hinaus übliche pharmazeutische Zusatz- und Hilfsmittel enthalten. Bevorzugt können zur Stabilisierung der Wirkstoffe basisch reagierende Substanzen wie Ammoniak, Natriumhydroxid oder Triethanolamin zugesetzt
- 30

werden, und zwar üblicherweise in Konzentrationen von 0,1 bis 3 % m/m, bevorzugt 0,1 bis 2 Gew.-% m/m.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform werden als Lösungsmittel für die erfindungsgemäßen Mittel Gemische eines Alkanols mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z. B. Ethanol oder insbesondere
5 Isopropanol, mit einem aliphatischen Fettsäureester, insbesondere ein Fettsäureester einer aliphatischen C₁₋₄-Alkohol-Einheit mit einer C₁₂₋₁₈-Fettsäure, z. B. Ethyloleat, Isopropylmyristat oder Isopropylpalmitat und Paraffinöl, insbesondere dünnflüssigem Paraffinöl, eingesetzt. Besonders bevorzugt sind diese drei Komponenten in den Mischungen in jeweils gleichen Gewichtsanteilen enthalten. Wie bereits oben angegeben ist es vorteilhaft, diesem
10 Lösungsmittelgemisch gegebenenfalls eine Base wie Triethanolamin zuzusetzen.

Spot-on- oder Pour-on-Formulierungen können auch als Emulsionskonzentrate formuliert werden. Hierbei sind die Wirkstoffe in erhöhter Konzentration in einem Lösungsmittel zusammen mit einem Dispergierhilfsmittel gelöst. Der Anwender gibt eine bestimmte Menge dieses Konzentrates in Wasser, worauf sich spontan oder nach Umschütteln eine Emulsion bildet. Als Lösungsmittel
15 können die oben genannten Stoffe und als Dispergierhilfsmittel die ebenfalls oben genannten ionogenen und nicht-ionogenen Emulgatoren eingesetzt werden.

Die Anwendung in Kombination bedeutet entweder, dass die Amidine und makrocyclischen Lactone getrennt oder zeitlich abgestuft angewendet werden können. In diesem Fall sind die Amidine und makrocyclischen Lactone jeweils als gesonderte Arzneimittel formuliert. Auch
20 denkbar ist die gleichzeitige Anwendung; erfindungsgemäß ist es bevorzugt, dass Amidin und makrocyclisches Lacton gemeinsam in einem Mittel formuliert sind.

Geeignete Beispiele für Formulierungen der erfindungsgemäß verwendbaren Wirkstoffkombination werden im Folgenden angegeben, ohne damit die Erfindung in irgendeiner Weise zu begrenzen:

Beispiele

In den Beispielen sind die eingesetzten Mengen in Gramm pro 100 Milliliter fertiger Zubereitung angegeben.

Beispiel 1

0,5 g	Abamectin
10 g	Cymiazol
40 g	Mittelkettige Triglyceride (MKT, Miglyol 812)
40 g	Isopropylmyristat

- 5 MKT und Isopropylmyristat werden gemischt und auf ca. 50°C erwärmt. In der Mischung werden nacheinander Abamectin und Cymiazol gelöst. Es resultiert eine leicht trübe, gelbliche Lösung.

Beispiel 2

0,5 g	Abamectin
5 g	Cymiazol
43 g	Mittelkettige Triglyceride (MKT, Miglyol 812)
43 g	Isopropylmyristat

Herstellung s. Beispiel 1

Beispiel 3

0,5 g	Abamectin
10 g	Cymiazol
0,5 g	Triethanolamin
25 g	Isopropylmyristat
25 g	Isopropanol
25 g	Dünnflüssiges Paraffin

- 10 Abamectin, Triethanolamin und Cymiazol werden nacheinander in Isopropanol gelöst. Anschließend werden Isopropylmyristat und dünnflüssiges Paraffin zugegeben. Es entsteht eine gelbliche Lösung.

Beispiel 4

0,5 g	Abamectin
5 g	Cymiazol
0,5 g	Triethanolamin
26 g	Isopropylmyristat
26 g	Isopropanol
26 g	Dünnflüssiges Paraffin

Herstellung s. Beispiel 3

Beispiel 5

0,5 g	Abamectin
10 g	Cymiazol
86 g	Dibutyladipat (Cetiol B)

Abamectin und Cymiazol werden nacheinander in Dibutyladipat unter Erwärmen auf 50°C gelöst.

5 Es entsteht eine gelbliche Lösung.

Beispiel 6

0,5 g	Abamectin
10 g	Cymiazol
82 g	Propylenglykollaurat (Lauroglycol FCC)

Abamectin und Cymiazol werden nacheinander in Propylenglykollaurat unter Erwärmen auf 50°C gelöst. Es entsteht eine gelbliche Lösung.

10

Beispiel 7

0,5 g	Abamectin
10 g	Cymiazol
25 g	Isopropylpalmitat
25 g	Isopropanol
25 g	Dünnflüssiges Paraffin

Abamectin und Cymiazol werden nacheinander in Isopropanol gelöst. Anschließend werden Isopropylpalmitat und dünnflüssiges Paraffin zugegeben. Es entsteht eine gelbliche Lösung.

Beispiel 8

0,5 g	Abamectin
10 g	Cymiazol
71 g	Isopropanol

Abamectin und Cymiazol werden nacheinander in Isopropanol gelöst. Es entsteht eine gelbliche Lösung.

5

Beispiel 9

0,5 g	Abamectin
10 g	Cymiazol
0,5 g	Cysteamin
40 g	Isopropylpalmitat
40 g	Propylenglykollaurat

Abamectin, Cysteamin und Cymiazol werden nacheinander in Propylenglykollaurat unter Erwärmen auf 50°C gelöst. Anschließend wird Isopropylpalmitat zugegeben. Es entsteht eine gelbliche Lösung.

10 **Beispiel 10**

0,5 g	Abamectin
10 g	Cymiazol
0,05 g	Butylhydroxytoluol (BHT)
40 g	Isopropylpalmitat
40 g	Propylenglykollaurat

Abamectin, BHT und Cymiazol werden nacheinander in der Mischung aus Isopropylpalmitat und Propylenglykollaurat unter Erwärmen auf 50°C gelöst. Es entsteht eine gelbliche Lösung.

Beispiel 11

0,5 g	Abamectin
10 g	Cymiazol
40 g	Sojaöl
40 g	Isopropylpalmitat

Abamectin und Cymiazol werden nacheinander in der Mischung aus Sojaöl und Isopropylpalmitat unter Erwärmen auf 50°C gelöst. Es entsteht eine trübe, gelb-braune Lösung.

Beispiel 12

1,5 g	Abamectin
30 g	Cymiazol
10 g	PEG-35 Rizinusöl (Cremophor EL)
56 g	Propylenglykollaurat (Lauroglycol FCC)

- 5 Abamectin und Cymiazol werden nacheinander in Propylenglykollaurat unter Erwärmen auf 50°C gelöst. Anschließend wird PEG-35-Rizinusöl zugegeben. Es entsteht eine schwach trübe, gelb-braune Lösung. Ein Teil dieser Lösung ergibt mit zwei Teilen Wasser eine anwendungsfertige Pour-on-Emulsion.

Beispiel 13

1,5 g	Abamectin
30 g	Cymiazol
10 g	PEG-40 Hydriertes Rizinusöl (Emulgin HRE 40)
56 g	Propylenglykollaurat (Lauroglycol FCC)

- 10 Abamectin und Cymiazol werden nacheinander in Propylenglykollaurat unter Erwärmen auf 50°C gelöst. Anschließend wird PEG-40 Hydriertes Rizinusöl zugegeben. Es entsteht eine schwach trübe, gelb-braune Lösung (Emulsionskonzentrat). Ein Teil dieser Lösung ergibt mit zwei Teilen Wasser eine anwendungsfertige Pour-on-Emulsion.

Beispiel 14

1,5 g	Abamectin
30 g	Cymiazol
10 g	Polysorbat 80 (Tween 80)
25 g	Methylisobutylketon
25 g	Isopropylmyristat

Abamectin und Cymiazol werden nacheinander in der Mischung aus Methylisobutylketon und Isopropylmyristat unter Erwärmen auf 50°C gelöst. Anschließend wird Polysorbat 80 zugegeben. Es entsteht eine trübe, gelb-braune Lösung. Ein Teil dieser Lösung ergibt mit zwei Teilen Wasser
5 eine anwendungsfertige Pour-on-Emulsion.

Beispiel 15

1,5 g	Abamectin
30 g	Cymiazol
10 g	Polysorbat 60 (Crillet 3 Super)
25 g	Methylisobutylketon
25 g	Isopropylmyristat

Abamectin und Cymiazol werden nacheinander in der Mischung aus Methylisobutylketon und Isopropylmyristat unter Erwärmen auf 50°C gelöst. Anschließend wird Polysorbat 60 zugegeben. Es entsteht eine trübe, gelb-braune Lösung. Ein Teil dieser Lösung ergibt mit zwei Teilen Wasser
10 eine anwendungsfertige Pour-on-Emulsion.

Beispiel 16

0,5 g	Ivermectin
10 g	Cymiazol
0,5 g	Triethanolamin
25 g	Isopropylpalmitat
25 g	Isopropanol
25 g	Dünnflüssiges Paraffin

Ivermectin, Triethanolamin und Cymiazol werden nacheinander in Isopropanol gelöst. Anschließend werden Isopropylpalmitat und dünnflüssiges Paraffin zugegeben. Es entsteht eine gelbliche Lösung.

Beispiel 17

0,5 g	Moxidectin
10 g	Cymiazol
25 g	Isopropylpalmitat
25 g	Isopropanol
25 g	Mittelkettige Triglyceride (MKT, Miglyol 812)

Moxidectin und Cymiazol werden nacheinander in Isopropanol gelöst. Anschließend werden Isopropylpalmitat und Mittelkettige Triglyceride zugegeben. Es entsteht eine gelbliche Lösung.

Beispiel 18

0,5 g	Abamectin
10 g	Amitraz
0,5 g	Triethanolamin
25 g	Isopropylmyristat
25 g	Aceton
25 g	Dünnflüssiges Paraffin

- 5 Abamectin, Triethanolamin und Amitraz werden nacheinander in Isopropanol gelöst. Anschließend werden Isopropylmyristat und dünnflüssiges Paraffin zugegeben. Es entsteht eine gelbliche Lösung.

Beispiel 19

0,33 g	Abamectin
6,67 g	Cymiazol
0,5 g	Triethanolamin
25,7 g	Isopropylmyristat
25,7 g	Isopropanol
25,7 g	Dünnflüssiges Paraffin

- 10 Abamectin, Triethanolamin und Cymiazol werden nacheinander in Isopropanol gelöst. Anschließend werden Isopropylmyristat und dünnflüssiges Paraffin zugegeben. Es entsteht eine gelbliche Lösung.

Beispiel 20

0,5 g	Abamectin
10 g	Cymiazol
0,5 g	Triethanolamin
25 g	Isopropylpalmitat
25 g	Isopropanol
25 g	Dünnflüssiges Paraffin

Abamectin, Triethanolamin und Cymiazol werden nacheinander in Isopropanol gelöst. Anschließend werden Isopropylpalmitat und dünnflüssiges Paraffin zugegeben. Es entsteht eine gelbliche Lösung.

5 Biologisches Beispiel**In vivo Test an Rindern mit *Boophilus microplus***

10 Vor Beginn des Experiments wurden Rinder zwei Wochen lang in Einzelställen gehalten. Nach der Anpassungsphase wurde jedes Rind an den Tagen -24, -21, -19, -17, -14, -12, -10, -7, -5, -3 und -1 mit 5000 Larven (0,25 g) von *Boophilus microplus* (Feldstamm) infestiert, die 7 bis 21 Tage alt waren. Der Tag Null war der Behandlungstag. Vollgesogene Zecken wurden an den Tagen -3 bis Tag 51 nach Behandlung gesammelt.

15 Basierend auf der durchschnittlichen Anzahl an den Tagen -3, -2 und -1 gesammelter *Boophilus microplus* Weibchen wurden die Tiere geordnet und in Blocks eingeteilt, deren Anzahl der Zahl der Versuchsgruppen entsprach. Innerhalb der Blocks wurden die Rinder zufällig den einzelnen Versuchsgruppen zugeordnet.:

20 Versuch 1:

Gruppe	Anzahl Rinder	Behandlung
A	5	Kontrolle
B	5	Beispiel 5
C	5	Beispiel 6
D	5	Beispiel 1
E	5	Beispiel 2

Versuch 2:

Gruppe	Anzahl Rinder	Behandlung
A	5	Beispiel 3
B	5	Cymiazol mono # 1 Cymiazol
C	5	mono # 2 Kontrolle
D	5	Cymiazol mono # 3
E	5	Beispiel 2
F	5	Abamectin Handelsprodukt
G	5	Beispiel 1
H	5	Beispiel 4
I	5	

Zusammensetzung der Cymiazol mono Vergleichpräparate (Angaben in % m/V):

<i>Cymiazol mono #1</i>		
5	Cymiazol	10,0 %
	Triethanolamin	0,5 %
	Isopropanol	24,8 %
	Isopropylmyristat	24,8 %
	dünnflüssiges Paraffin	24,8 %
10	<i>Cymiazol mono #2</i>	
	Cymiazol	10,0 %
	Mittelkettige Triglyceride	40,4 %
	Isopropylmyristat	40,4 %
15	<i>Cymiazol mono #3</i>	
	Cymiazol	5,0 %
	Triethanolamin	0,5 %
	Isopropanol	26,1 %
20	Isopropylmyristat	26,1 %
	dünnflüssiges Paraffin	26,1 %

Die prozentuale Wirksamkeit für jede Behandlung wurde mit Hilfe der folgenden Formel berechnet:

25

Prozentuale Wirksamkeit =

$1 - \frac{Ta \times Cb}{Tb \times Ca}$

x 100

Worin:

31
32

Ta = durchschnittliche Anzahl Zecken, die von den behandelten Tieren nach der Behandlung gesammelt wurden;

Tb = durchschnittliche Anzahl Zecken, die von den behandelten Tieren während der drei Tage vor der Behandlung gesammelt wurden;

5 Ca = durchschnittliche Anzahl Zecken, die von den Kontroll-Tieren in der Phase nach der Behandlung gesammelt wurden;

Cb = durchschnittliche Anzahl Zecken, die von den Kontroll-Tieren in den drei Tagen vor der Behandlung gesammelt wurden.

Die Ergebnisse sind in den Abbildungen dargestellt:

10

Abb. 1: Versuch 1: Prozentuale Wirksamkeit von Cymiazol/Abamectin gegen *Boophilus microplus* bei experimentell infestierten Rindern (arithmetische Mittelwerte für Tag 1 bis Tag 36)

15

Abb. 2a: Versuch 2: Prozentuale Wirksamkeit von Cymiazol/Abamectin gegen *Boophilus microplus* bei experimentell infestierten Rindern (gleitende Mittelwerte für Tag 3 bis Tag 44)

Abb. 2b: Versuch 2: Prozentuale Wirksamkeit von Cymiazol/Abamectin gegen *Boophilus microplus* bei experimentell infestierten Rindern (gleitende Mittelwerte für Tag 3 bis Tag 44)

32
33**Patentansprüche**

1. Erzeugnisse enthaltend ein makrocyclisches Lacton und ein Amidin in Kombination.
2. Erzeugnisse gemäß Anspruch 1 zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften
5 Anwendung gegen Parasiten bei Tieren.
3. Erzeugnisse gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, enthaltend Abamectin als makrocyclisches Lacton.
4. Erzeugnisse gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, enthaltend Amitraz und/oder Cymiazol als Amidin.
- 10 5. Erzeugnisse gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, enthaltend Abamectin und Cymiazol.
6. Erzeugnisse gemäß einem der vorstehenden Ansprüche zur Anwendung bei Nutztieren.
7. Erzeugnisse gemäß einem der vorstehenden Ansprüche zur Anwendung bei Rindern.
8. Erzeugnisse gemäß einem der vorstehenden Ansprüche zur Aufbringung auf das Fell der
15 Tiere.
9. Erzeugnisse gemäß einem der vorstehenden Ansprüche zur Aufbringung als Spot-on oder Pour-on.
10. Erzeugnisse gemäß einem der vorstehenden Ansprüche zur Aufbringung als Spot-on oder Pour-on nach Verdünnen mit Wasser.
- 20 11. Verwendung von makrocyclischen Lactonen und Amidinen zur Herstellung von Erzeugnissen zur Bekämpfung von Parasiten bei Tieren.
12. Verwendung gemäß Anspruch 11 zur Herstellung von Erzeugnissen zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung gegen Parasiten bei Tieren.
13. Verfahren zur Bekämpfung von Parasiten bei Tieren, wobei man dem Tier eine wirksame
25 Menge an makrocyclischem Lacton in Kombination mit einer wirksamen Menge Amidin appliziert.

3/3
3/5

Abb. 1:

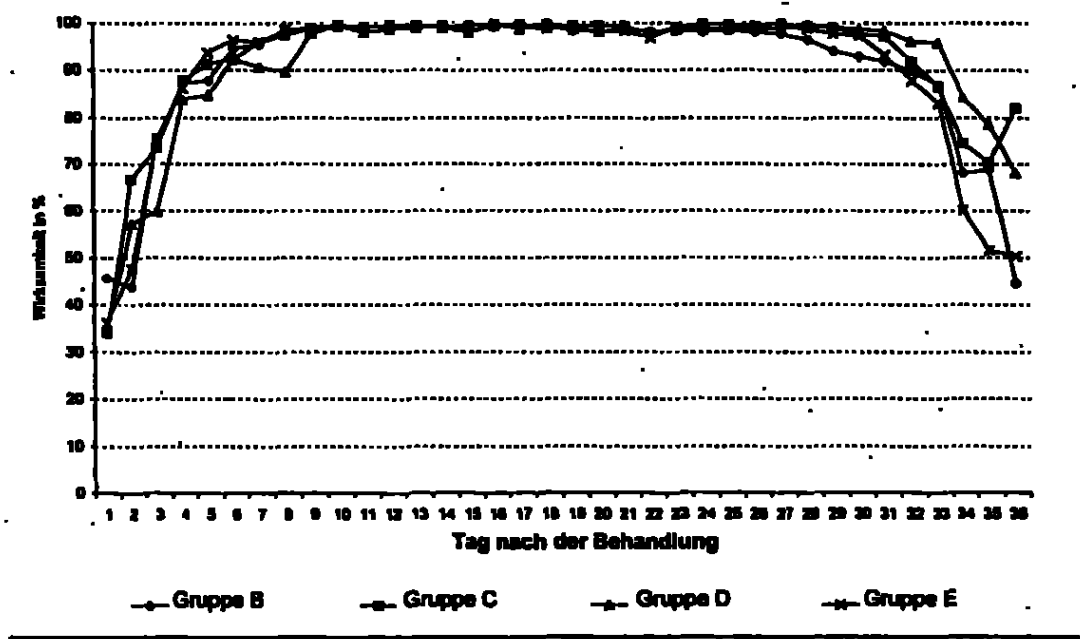
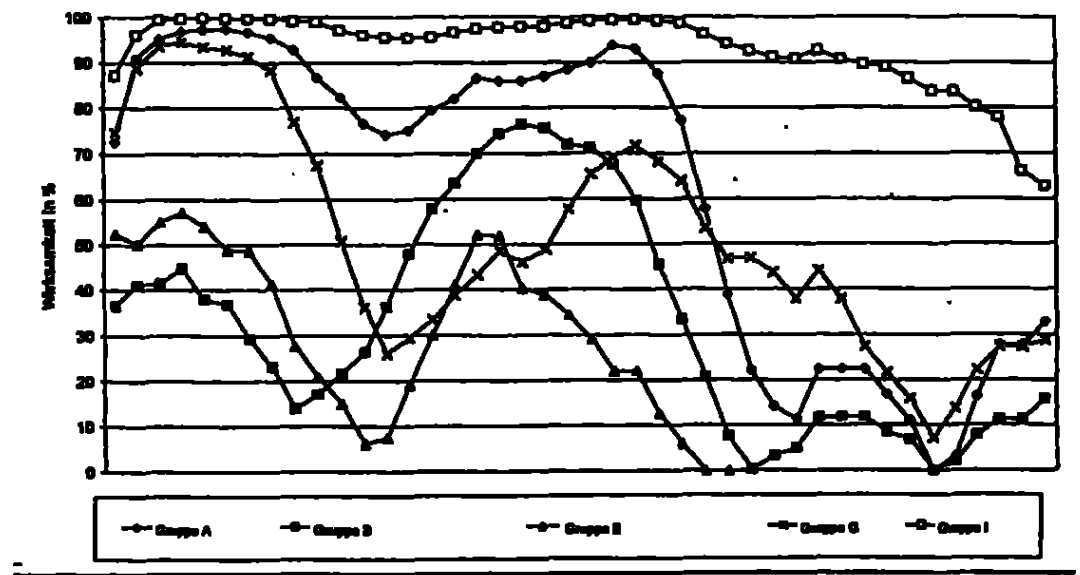
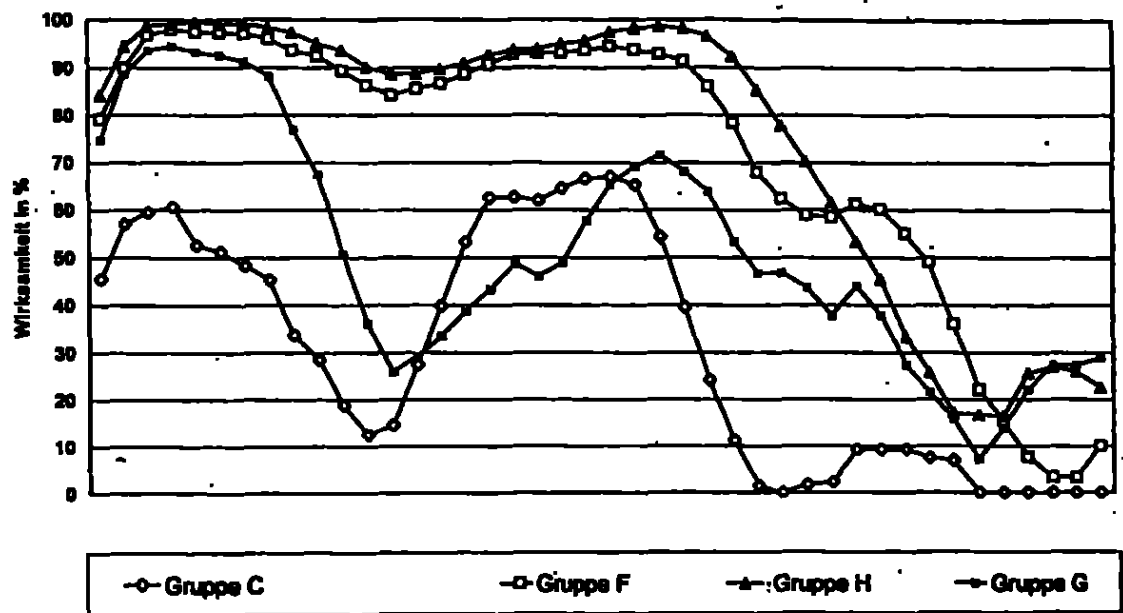


Abb. 2a:



34
35**Abb.2b**

35
36**AGENTES PARASITICIDAS**

La presente invención se refiere a productos que contienen una lactona macrocíclica y una amidina que son apropiados para combatir parásitos, en especial ectoparásitos en animales.

Las lactonas macrocíclicas son conocidas sobre todo en la medicina veterinaria como agentes que presentan tanto un excelente efecto endoparasitocida como también en cierta medida un efecto ectoparasitocida.

Las amidinas, por ejemplo Amitraz o Cimiazol son igualmente conocidas ya como insecticidas/acaricidas.

Cuando se utilizan contra ectoparásitos, los principios activos de estos dos grupos de sustancias tienen ciertas desventajas, como efecto insuficiente o efectos secundarios cuando se aplican por vía tópica. Sería deseable un 100% de efecto con la mínima dosis posible para mantener los efectos secundarios reducidos.

Se descubrió de forma sorprendente que cuando se aplican de forma combinada lactonas macrocíclicas y amidinas, el efecto ectoparasitocida respecto a los preparados individuales aumenta de forma inesperada. Con ello se puede alcanzar un buen efecto ectoparasitocida con bajas dosificaciones. Adicionalmente, con la aplicación combinada la tolerancia se ve claramente mejorada.

La invención se refiere por lo tanto a productos que contienen una lactona macrocíclica y una amidina.

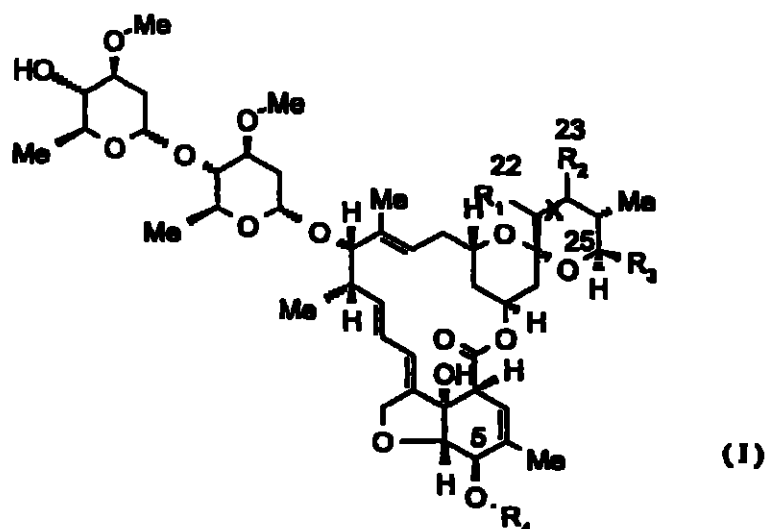
Las lactonas macrocíclicas en el sentido de esta invención son en especial avermectina, 22,23-diidroavermectina B₁ (ivermectina) o milbemicina.

Las avermectinas fueron aisladas a partir del microorganismo *Streptomyces avermectilis* como metabolitos microbianos (patente de EE.UU. 4310519) y pueden aparecer esencialmente en forma de mezcla compuesta por los ocho componentes A1a, A1b, A2a, Anticuerpo, B1a, B1b, B2a y B2b (I. Putter y col., Experientia 37 (1981) página 963, editorial Birkhäuser (Suiza). También los derivados sintéticos resultan interesantes, en especial la 22,23-dihidroavermectina B₁ (Ivermectina) (patente de EE.UU. 4199569). La milbemicina también se pudo aislar de forma fermentativa a partir de *Streptomyces higroscopicus* (véase "Milbemycin: Discovery and Development" I. Junta y col. Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. 45 (1993), páginas 1-98, Patente japonesa 8378549, documento GB 1390336).

La utilización de avermectinas, 22,23-dihidroavermectinas B₁ (ivermectinas) y milbemecinas de la clase de las lactonas macrocíclicas como endoparasiticidas se conoce desde hace tiempo y es objeto de numerosas solicitudes de patentes así como de artículos de síntesis (por ejemplo los efectos biológicos en "Ivermectin and Abamectin" W.C. Campbell, eds., editorial Springer, Nueva York, N.Y., 1989; "Avermectins and Milbemycins Part II" H.G. Davies y col., Chem. Soc. Rev. 20 (1991), páginas 271-339; modificaciones químicas en G. Lukacs y col. (eds.), editorial Springer, Nueva York, (1990), capítulo 3; CydectinTM [Moxidectin y derivados]: G.T. Carter y col., J. Chem. Soc. Chem. Comm. (1987), páginas 402-404); documento EP 423445-A1). La utilización de Doramectina (Pfizer) como endoparasiticida es igualmente conocida (véase "Doramectin-a potent novel endectozide" A.C. Goudie y col., Vet. Parasitol. 49 (1993), páginas 5-15).

En el caso de las avermectinas se trata de sustancias o mezclas de

sustancias de lactonas macrólidas de fórmula general (I)



en la que

los restos R^1 a R^4 tienen el significado mencionado en la siguiente tabla y X
 5 puede representar un enlace simple o doble entre las posiciones C_{22} y C_{23} (- $C_{22}R^1$ -X- C_{23} - R^2 -).

En caso de un doble enlace, no se encuentra ningún sustituyente (R^1 , R^2) en la posición C_{22} y C_{23} .

38
31

Tabla 1

Lactona macrocíclica	-C ₂₂ R ¹ -X-C ₂₃ -R ² -).	R ³	R ⁴
Avermectina A _{1a}	-CH=CH-	-sec-Bu	-Me
Avermectina A _{1b}	-CH=CH-	-iso-Pr	-Me
Avermectina A _{2a}	-CH ₂ -CHOH-	-sec-Bu	-Me
Avermectina A _{2b}	-CH ₂ -CHOH-	-iso-Pr	-Me
Avermectina B _{1a}	-CH=CH-	-sec-Bu	-H
Avermectina B _{1b}	-CH=CH-	-iso-Pr	-H
Avermectina B _{2a}	-CH ₂ -CHOH-	-sec-Bu	-H
Avermectina B _{2b}	-CH ₂ -CHOH-	-iso-Pr	-H
22,23-dihidroavermectina B _{1a}	-CH ₂ -CH ₂ -	-sec-Bu	-H
22,23-dihidroavermectina B _{1b}	-CH ₂ -CH ₂ -	-isoPr	-H
Doramectina	-CH=CH-	-Chx	-H

22,23-dihidroavermectina B₁ representa Ivermectina B₁;

sec-Bu= butilo secundario; iso-Pr= isopropilo; Chx= ciclohexilo; -Me= metilo

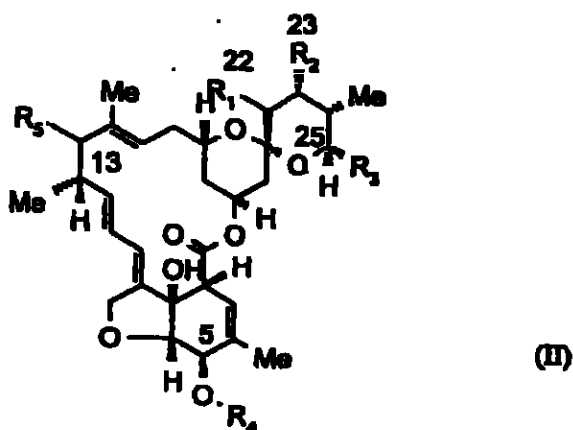
Las avermectinas y 22,23-dihidroavermectina B₁ (Ivermectina) de
 5 fórmula general (I) se utilizan por lo general como mezclas. De especial interés
 resulta en este sentido el producto Abamectina, que por lo general contiene la
 Avermectina B₁, y sus productos de hidrogenación 22,23-dihidroavermectina B₁
 (Ivermectina).

Los compuestos indicados con "b" de las lactonas macrocíclicas que
 10 poseen un resto isopropilo en la posición C₂₅ no deben separarse
 necesariamente de los compuestos "a" que poseen un grupo sec-butilo en la
 posición C₂₅. Generalmente se aísla la mezcla de ambas sustancias que se
 compone de >80% m/m derivado de sec-butilo (B_{1a}) y <20% m/m derivado de

isopropilo (B_{1b}), y se puede usar según la invención. Adicionalmente, en los estereoisómeros los sustituyentes en las posiciones C₁₃ y C₂₃ pueden disponerse tanto en situación α como β en el sistema del anillo, es decir, se pueden encontrar por encima o por debajo del plano molecular. En cada caso se tienen en cuenta según la invención todos los estereoisómeros.

Las milbemicinas tienen la misma estructura de anillo macrolídico que la Avermectina o 22,23-dihidroavermectina B₁ (Ivermectina), pero no llevan ningún sustituyente (es decir, falta el fragmento de disacárido oleándrico) en la posición 13 (R⁵= hidrógeno).

10 A modo de ejemplo se pueden mencionar como milbemicinas de la clase de las lactonas macrocíclicas los compuestos de fórmula general (II)



en la que

los restos R¹ a R⁵ tienen el significado indicado en la siguiente tabla 2

40
A

Tabla 2

Lactona macrocíclica	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
Milbemicina B41D	-H	-H	-iso-Pr	-H	-H
Nemadectina	-H	-OH		-H	-H
Moxidectina	-H	=N-O-Me		-H	-H

Iso-Pr= Isopropilo

De los compuestos de fórmulas (I) y (II), según la invención resultan especialmente interesantes los siguientes compuestos;

- 5
- Avermectina B_{1a}/B_{1b} (o Abamectina)

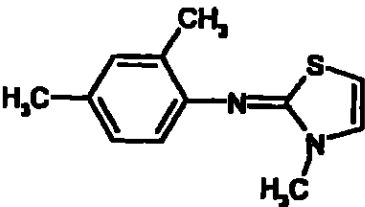
22,23-dihidroavermectina B_{1a}/B_{1b} (o Ivermectina B_{1a}/B_{1b})

Doramectina

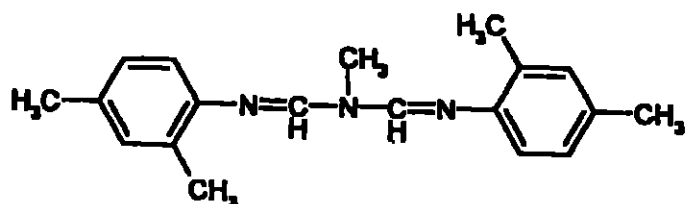
Moxidectina

- 10
- Como Abamectina se denomina en la bibliografía una mezcla 4:1 de Avermectina B_{1a} y Avermectina B_{1b}. Según la invención se utiliza con muy especial preferencia Abamectina.

Como amidinas en el sentido de esta invención se entienden compuestos de amidina que tienen un efecto artropodida. Se trata de una clase bien conocida para el experto. Amidinas típicas son el Cimiazol



y Amitraz



Por aplicables se entienden en el sentido de la invención entre los principios activos también sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente
5 aceptables.

Los agentes según la invención son apropiados para combatir los parásitos, especialmente ectoparásitos como artrópodos, en especial insectos y arácnidos que aparecen en el mantenimiento y la cría de animales en animales de labor, animales de cría y animales de compañía. En este sentido son
10 eficaces contra todos los estadios de desarrollo o estados de desarrollo individuales de los parásitos así como contra especies resistentes y de sensibilidad normal de los parásitos.

Combatiendo los parásitos animales se evitan enfermedades y su transmisión, muertes y disminuciones del rendimiento (por ejemplo en la
15 producción de carne, leche, pieles, huevos), de forma que utilizando los principios activos se posibilita un mantenimiento de los animales más sencillo y rentable o en determinadas zonas posible por primera vez.

A los parásitos pertenecen:

Del orden Anoplura, por ejemplo, *Haematopinus spp.*, *linognathus spp.*,
20 *Solenopotes spp.*;
del orden Diptera, por ejemplo *Haematobia spp.*,
del orden Metastigmata, por ejemplo *Hyalomma spp.*, *Rhipicephalus*

4/2
XB

spp., *Boophilus spp.*, *Amblyomma spp.*, *Haemophysalis spp.*, *Dermacentor spp.*, *Ixodes spp.*, *Argas spp.*, *Ornithodoros spp.*, *Otobius spp.*<

del orden Mesostigmata, por ejemplo *Dermanyssus spp.*, *Ornithonyssus spp.*, *Pneumonyssus spp.*,

5 del orden Prostigmata, por ejemplo *Demodex spp.*,

del orden Astigmata por ejemplo *Psoroptes spp.*, *Chorioptes spp.*, *Otodectes spp.*, *Sarcoptes spp.*, *Notoedres spp.*, *Knemidocoptes spp.*, *Neoknemidocoptes spp.*,

Preferiblemente los productos según la invención se utilizan contra
10 *Boophilus spp.*, especialmente *Boophilus microplus*.

A los animales domésticos y de labor pertenecen mamíferos como por ejemplo bovinos, ovejas, cabras, caballos, cerdos, perros, gatos, camellos, búfalos acuáticos; aves como por ejemplo pollos.

A los animales de compañía pertenecen perros y gatos.

15 Se prefiere la aplicación en perros, caballos, ovejas, cabras y en la cría al aire libre, se prefiere especialmente la aplicación en animales de labor, especialmente en bovinos.

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

20 La aplicación de los principios activos se lleva a cabo de forma directa o en forma de preparaciones adecuadas, concretamente por lo Genaro mediante aplicación tópica.

La aplicación tópica se produce por ejemplo en forma de inmersión (dip), pulverización (spray), baño, lavado, vertido (derrame dorsal o dorsal puntual,
25 pour-on y spot-on), fricción o empolvado.

Son preparaciones adecuadas:

disoluciones, por ejemplo disoluciones para su aplicación sobre la piel o en orificios corporales, formulaciones de infusión, geles;

emulsiones y suspensiones, preparaciones semisólidas;

5 preparaciones sólidas como por ejemplo polvos, mezclas previas o concentrados, granulados.

Las disoluciones para su aplicación sobre la piel se suministran gota a gota, se extienden, se friccionan, se salpican, se pulverizan o se aplican mediante inmersión (sumergiendo, mediante baño o lavado). Estas
10 disoluciones se preparan disolviendo el principio activo en un disolvente adecuado y añadiendo eventualmente aditivos como mediadores de la solubilidad, ácidos, bases, sales tampón, antioxidantes, conservantes; en este sentido se puede renunciar a trabajar en condiciones estériles.

Como disolventes se pueden mencionar: disolventes fisiológicamente
15 aceptables como agua, alcoholes como etanol, butanol, alcohol bencílico, glicerina, hidrocarburos, propilenglicol, polietilenglicoles, N-metilpirrolidona así como mezclas de los mismos.

Los principios activos se pueden disolver asimismo dado el caso en aceites vegetales o sintéticos fisiológicamente aceptables, que sean
20 farmacéuticamente adecuados.

Como mediadores de la solubilidad se pueden mencionar: disolventes que promueven la solubilidad del principio activo en el disolvente principal o evitan su precipitación. Son ejemplos polivinilpirrolidona, aceite de ricino polioxietilado, éster de sorbitán polioxietilado.

25 Conservantes son: alcohol bencílico, triclorobutanol, éster del ácido p-

44
25

hidroxibenzoico, n-butanol.

Puede resultar ventajoso añadir espesantes durante la preparación. Son espesantes: espesantes inorgánicos como bentonita, ácido silícico coloidal, monoestearato de aluminio, espesantes orgánicos como derivados de celulosa, 5 alcoholes polivinílicos y sus copolímeros acrilatos y metacrilatos.

Los geles se aplican o se extienden sobre la piel o se introducen en orificios corporales. Los geles se preparan añadiendo a las disoluciones que se preparan como se ha descrito anteriormente tanta cantidad de espesante que se produzca una masa transparente con consistencia similar a una pomada.

10 Como espesantes se utilizan los espesantes anteriormente mencionados.

Las formulaciones de infusión se infunden o se salpican sobre delimitadas zonas de la piel, en las que el principio activo penetra en la piel y actúe de forma sistémica o se distribuye sobre la superficie corporal.

Las formulaciones de infusión se preparan disolviendo, suspendiendo o 15 emulsionante el principio activo en disolventes o mezclas de disolventes adecuados aceptables para la piel. Dado el caso, se añaden otros adyuvantes como colorantes, sustancias que favorezcan la absorción, antioxidantes, protectores frente a la luz, adhesivos.

Como disolventes se pueden mencionar: agua, alcoholes como etanol, 20 isopropanol, 2-hexildecanol, octildodecanol y alcohol tetrahidrofurfurílico, glicoles como glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles, polipropilenglicoles, alcoholes aromáticos como alcohol bencílico, feniletanol, fenoxietanol, ésteres como éster acético, acetato de butilo, benzoato de bencilo, adipato de dibutilo, carbonato de dicaprílico, carbonato de dietilhexilo, carbonato de propileno, 25 éteres como éter dicaprílico, éter alquilico de alquilenglicol, como éter

monometílico de dipropilenglicol, éter monometílico de dietilenglicol, cetonas como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, hidrocarburos aromáticos y/o alifáticos, aceites grasos vegetales o sintéticos como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de colza, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de girasol, ricinoleato de glicerilo, triglicéridos de cadena media, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, diperlargonato de propilenglicol y laurato de propilenglicol; otros ésteres de ácidos grasos como miristato de 2-octildodecilo, isononanoato de cetearilo, octanoato de cetearilo, hexanoato de cetiletilo, caprilato/caprato de coco, cocoato de decilo, oleato de decilo, oleato de etilo, palmitato de isocetilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, isostearato de isostearilo, palmitato de octilo, estearato de octilo, lerucato de oleilo; aceites de silicona como cetildimeticona, dimeticona y simeticona; dimetilformamida, dimetilacetamida, glicerolfomal, glicofurol, 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, 2-dimetil-4-hidroxi-metilen-1,3-diosolano, dioctilciclohexano.

15 Colorantes son todos los colorantes permitidos para su aplicación en animales que se pueden disolver o suspender.

 Sustancias que favorecen la absorción son por ejemplo DMSO, aceites extensibles como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, pelargonato de dipropilenglicol, aceites de silicona, ésteres de ácidos grasos, triglicéridos, alcoholes grasos.

 Antioxidantes son sulfitos o metabisulfitos como metabisulfito de potasio, ácido ascórbico, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, tocoferol.

 Son agentes protectores frente a la luz por ejemplo sustancias de la clase de las benzofenonas o ácido de novantisol.

25 Son agentes adhesivos por ejemplo derivados de celulosa, derivados de

4/6
A7

almidón, poliacrilatos, polímeros naturales como alginatos, gelatina.

Las emulsiones son de tipo agua en aceite o de tipo aceite en agua.

Se preparan disolviendo el principio activo en la fase hidrófoba o en la fase hidrófila, y ésta se homogeneizan con el disolvente de la otra fase con ayuda de emulgentes adecuados y dado el caso otros adyuvantes como colorantes, sustancias que favorecen la absorción, conservantes, antioxidantes, agentes protectores frente a la luz, sustancias que aumenten la viscosidad.

Como fase hidrófoba (aceites) se pueden mencionar: aceites de parafina, aceites de silicona, aceites vegetales naturales como aceite de sésamo, aceite de almendra, aceite de ricino, triglicéridos sintéticos como triglicéridos de ácido caprílico/caprínico, mezclas de triglicéridos con ácidos grasos vegetales de longitud de cadena C_8-12 u otros ácidos grasos naturales especialmente seleccionados, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos saturados o insaturados dado el caso que contienen también grupos hidroxilo, mono y diglicéridos de los ácidos grasos C_8/C_{10} .

Ésteres de ácidos grasos como estearato de etilo, adipato de di-n-butilo, éster hexílico del ácido láurico, pelargonato de dipropilenglicol, ésteres de un ácido graso ramificado de media longitud de cadena con alcoholes grasos saturados de la longitud de cadena $C_{16}-C_{18}$, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, ésteres del ácido caprílico/caprínico de alcoholes grasos de la longitud de cadena $C_{12}-C_{18}$, estearato de isopropilo, éster oleico del ácido oléico, éster decílico del ácido oleico, oleato de etilo, éster etílico del ácido láctico, éster de ácidos grasos de tipo cera como grasa de glándula uropígea de pato, ftalato de dibutilo, éster isopropílico del ácido adípico, mezclas de ésteres relacionadas con este último, entre otros.

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

Ácidos grasos como ácido oleico y sus mezclas.

Como fase hidrófila se pueden mencionar:

- 5 Agua, alcoholes como por ejemplo etanol, isopropanol, propilenglicol, glicerol, sorbitol, y sus mezclas.

- Como emulgentes se pueden mencionar: tensioactivos no iónicos como por ejemplo aceite de ricino polioxietilado, monooleato de sorbitán polioxietilados, monoesterato de sorbitán, monoestearato de glicerina, 10 estearato de polioxietilo, éter poliglicólico de alquifenilo;

tensioactivos anfóteros como β -imidpropionato de Di-Na-N-laurilo o lecitina;

- tensioactivos aniónicos como laurilsulfato de sodio, sulfato de éter de alcohol graso, sal de éter poliglicólico de mono/dialquilo-éster del ácido 15 ortofosfórico-monoetanolamina;

tensioactivos catiónicos como cloruro de cetiltrimetilamonio

- Como adyuvantes adicionales se pueden mencionar: sustancias que aumentan la viscosidad y estabilizantes de la emulsión como carboximetilcelulosa, metilcelulosa y otros derivados de celulosa y almidón, 20 poliacrilatos, alginatos, gelatina, goma arábica, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, copolímeros de éter vinílico de metilo y anhídrido del ácido maleico, polietilenglicoles, ceras, ácido silícico coloidal o mezclas de las sustancias indicadas.

- Las suspensiones se preparan suspendiendo el principio activo en un 25 líquido portador con la adición dado el caso de otros adyuvantes como

24/8
14

humectantes, colorantes, sustancias que favorecen la absorción, conservantes, estabilizantes, antioxidantes y agentes protectores frente a la luz.

Como líquidos portadores se pueden mencionado todos los disolventes y mezclas de disolventes homogéneos.

- 5 Como humectantes (dispersantes) se pueden mencionar los tensioactivos anteriormente indicados.

Como adyuvantes adicionales se pueden mencionar los anteriormente indicados.

- 10 Las preparaciones semisólidas se diferencias de las suspensiones y emulsiones descritas anteriormente sólo por su mayor viscosidad.

Para la preparación de preparaciones más sólidas, el principio activo se mezcla con portadores adecuados dado el caso con la adición de adyuvantes y se lleva a la forma deseada.

- 15 Como portadores se pueden mencionar todas las sustancias sólidas fisiológicamente aceptables. Sirven como tales sustancias orgánicas e inorgánicas. Son sustancias inorgánicas por ejemplo cloruro de sodio, carbonatos como carbonato de calcio, hidrogenocarbonatos, óxidos de aluminio, ácido silícicos, arcillas, dióxido de silicio precipitado o coloidal, fosfatos.

- 20 Son sustancias orgánicas por ejemplo azúcares, celulosa, alimentos y piensos como leche en polvo, harinas animales, harinas y cáscaras de cereales, almidones.

Son adyuvantes los conservantes, antioxidantes, estabilizantes, colorantes que ya se han citado anteriormente.

- 25 Otros adyuvantes adecuados son lubricantes y deslizantes como por

49
36

ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, bentonita, sustancias que promueven la desintegración como almidones o polivinilpirrolidona reticulada transversalmente, aglutinantes como por ejemplo almidones, gelatina o polivinilpirrolidona linear así como aglutinantes secos como celulosa microcristalina.

Los principios activos pueden estar presentes en las preparaciones también en combinación con compuestos sinérgicos o con otros principios activos.

Las preparaciones listas para su aplicación contienen los principios activos respectivamente en concentraciones de 10 ppm hasta 25% m/m, la lactona macrocíclica se utiliza preferiblemente en concentraciones de 0,01 a 5% m/m, con especial preferencia 0,1 a 2% m/m; la amidina se utiliza preferiblemente en concentraciones de 1 a 20% m/m, con especial preferencia 5 a 15% m/m.

Las preparaciones que se diluyen antes de su aplicación contienen los principios activos respectivamente en concentraciones de 0,5 a 90% m/m, preferiblemente de 5 a 50% m/m.

En general se ha demostrado que resulta ventajoso administrar cantidades de aproximadamente 0,01 a 100 mg de principio activo por kg de peso corporal al día para conseguir resultados eficaces, las dosis diarias preferidas se encuentran en el caso de la lactona macrocíclica en el intervalo de 0,05 a 5 mg/kg, con especial preferencia de 0,1 a 3 mg/kg, en el caso de la amidina las dosis diarias habituales se encuentran preferiblemente en el intervalo de 1 a 30 mg/kg, con especial preferencia de 5 a 15 mg/kg.

Según la invención se prefieren especialmente formulaciones de

80
5

derrame dorsal o dorsal puntual. Tales formulaciones contienen la lactona macrocíclica en cantidades de 0,01 a 10% m/m, preferiblemente 0,1 a 1% m/m.

El contenido en amidina se encuentra habitualmente en 0,5 a 25% m/m, preferiblemente de 5 a 15% m/m.

- 5 Como disolvente para las formulaciones de p derrame dorsal o dorsal puntual resultan apropiados los disolventes anteriormente mencionados.

En este sentido se prefieren disolventes que disponen de muy buenas propiedades de disolubilidad para lactonas macrocíclicas y amidinas como etanol, isopropanol, propilenglicol, 2-hexildecanol, octildodecanol, adipato de dibutilo, triglicéridos de cadena media, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, laurato de propilenglicol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, carbonato de propileno, éter-monometílico de dipropilenglicol, éter monoetílico de dipropilenglicol y cetonas.

10

Se prefieren disolventes que disponen de buenas propiedades de extensibilidad como 2-hexildecanol, octildodecanol, miristato de 2-octildodecilo, isononanoato de cetearilo, octanoato de cetearilo, hexanoato de cetiletilo, caprilato/caprato de coco, cocoato de decilo, oleato de decilo, oleato de etilo, palmitato de isocetilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, isostearato de isostearilo, palmitato de octilo, estearato de octilo, lerucato de oleilo; triglicéridos de cadena media, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, éter monometílico de dipropilenglicol, éter monoetílico de dipropilenglicol, cetildimeticona, dimeticona y simeticona.

15

20

Se prefieren especialmente en este sentido los disolventes que disponen de buenas propiedades de disolubilidad para lactonas macrocíclicas y amidinas y buenas propiedades de extensibilidad, como 2-hexildecanol, octildodecanol,

25

15

adipato de dibutilo, éter monometílico de dipropilenglicol, éter monoetílico de dipropilenglicol, triglicéridos de cadena media, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, laurato de propilenglicol, miristato de isopropilo y palmitato de isopropilo.

- 5 Los disolventes se pueden utilizar solos o también en combinación. Su concentración total se encuentra habitualmente entre 10 y 98% m/m, preferiblemente entre 30 y 95% m/m.

Las formulaciones preferidas de derrame dorsal o dorsal puntual pueden contener además aditivos y adyuvantes farmacéuticos habituales.

- 10 Preferiblemente se pueden añadir para la estabilización de los principios activos sustancias reactivas básicas como amoníaco, hidróxido de sodio o trietanolamina, y concretamente de forma habitual en concentraciones de 0,1 a 3% m/m, preferiblemente 0,1 a 2% en peso m/m.

- Según una realización preferida, se utilizan como disolventes par los
- 15 agentes según la invención mezclas de un alcohol con 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo etanol o en especial isopropanol, con un éster de ácido graso alifático, en especial un éster de ácido graso de una unidad alcohol alifático C_{1-4} con un ácido graso C_{12-18} , como por ejemplo oleato de etilo, miristato de isopropilo o palmitato de isopropilo y aceite de parafina, en
- 20 especial aceite de parafina fluido. Estos tres componentes están contenidos de forma especialmente preferida en las mezclas en las mismas proporciones en peso respectivas. Como ya se ha indicado anteriormente, resulta ventajoso añadir a esta mezcla de disolventes dado el caso una base como trietanolamina.

- 25 Las formulaciones de derrame dorsal o dorsal puntual se pueden

J2
B

formular como concentrados en emulsión. En este sentido, los principios activos se disuelven a una mayor concentración en un disolvente conjuntamente con un agente dispersante. El usuario añade una determinada cantidad de este concentrado en agua, tras lo cual se forma una emulsión de manera espontánea o después de agitar. Como disolventes se pueden utilizar las sustancias anteriormente mencionadas y como dispersantes los emulgentes iónicos y no iónicos asimismo mencionados anteriormente.

La aplicación en combinación significa que las amidinas y lactonas macrocíclicas se pueden aplicar por separado o de forma escalonada en el tiempo. En este caso las amidinas y lactonas macrocíclicas están formuladas respectivamente como medicamentos individualmente. También es posible la aplicación simultánea; según la invención se prefiere que la amidina y la lactona macrocíclica estén formuladas conjuntamente en un agente.

A continuación se citan ejemplos adecuados de formulaciones de la combinación de principio activo que se puede usar según la invención, sin que se limite con ello de ningún modo la invención:

Ejemplos

En los ejemplos, las cantidades utilizadas se indican en gramos por 100 mililitros de preparación acabada.

20 Ejemplo 1

0,5 g Abamectina

10 g Cimiazol

40 g Triglicéridos de cadena media (TCM, Miglyol 812)

40 g Miristato de isopropilo

Se mezclan los TCM y miristato de isopropilo y se calientan a

83
A

aproximadamente 50°C. En la mezcla se disuelven consecutivamente Abamectina y Cimidazol. Resulta una disolución ligeramente turbia, amarillenta.

Ejemplo 2

0,5 g Abamectina

5 g Cimidazol

43 g Triglicéridos de cadena media (TCM, Miglyol 812)

43 g Miristato de isopropilo

Preparación, véase el Ejemplo 1.

5 Ejemplo 3

0,5 g Abamectina

10 g Cimidazol

0,5 g Trietanolamina

25 g Miristato de isopropilo

25 g Isopropanol

25 g Parafina fluida

Se disuelven consecutivamente abamectina, trietanolamina y cimidazol en isopropanol. A continuación se añaden miristato de isopropilo y parafina fluida. Aparece una disolución amarillenta.

Ejemplo 4

0,5 g Abamectina

5 g Cimidazol

0,5 g Trietanolamina

26 g Miristato de isopropilo

26 g Isopropanol

34
5

26 g Parafina fluida

Preparación, véase el Ejemplo 3.

Ejemplo 5

0,5 g Abamectina

10 g Cimidazol

86 g Adipato de dibutilo

Se disuelven consecutivamente abamectina y cimiazol en adipato de dibutilo con calentamiento a 50°C. Aparece una disolución amarillenta.

5 **Ejemplo 6**

0,5 g Abamectina

10 g Cimidazol

082 g Laurato de propilenglicol (Lauroglycol FCC)

Se disuelven consecutivamente abamectina y cimiazol en laurato de propilenglicol con calentamiento a 50°C. Aparece una disolución amarillenta.

Ejemplo 7

0,5 g Abamectina

10 g Cimidazol

25 g Palmitato de isopropilo

25 g Isopropanol

25 g Parafina fluida

Se disuelven consecutivamente abamectina y cimiazol en isopropanol. A continuación se añaden palmitato de isopropilo y parafina fluida. Aparece una disolución amarillenta.

Ejemplo 8

0,5 g Abamectina

10 g Cimidazol

71 g Isopropanol

Se disuelven consecutivamente abamectina y cimiazol en isopropnaol. parece una disolución amarillenta.

Ejemplo 9

0,5 g Abamectina

10 g Cimidazol

0,5 g Cisteamina

40 g Palmitato de isopropilo

40 g Laurato de isopropilenglicol

Se disuelven abamectina, cisteamina y cimiazol consecutivamente en
5 laurato de propilenglicol con calentamiento a 50°C. A continuación se añade palmitato de isopropilo. Aparece una disolución amarillenta.

Ejemplo 10

0,5 g Abamectina

10 g Cimidazol

0,5 g Trietanolamina

0,05 g butilhidroxitolueno (BHT)

40 g Palmitato de isopropilo

40 g Laurato de propilenglicol

Se disuelven consecutivamente abamectina, cimiazol y BHT en la
mezcla de palmitato de isopropilo y laurato de propilenglicol con calentamiento
10 a 50°C. Aparece una disolución amarillenta.

Ejemplo 11

56
5

- 0,5 g Abamectina
- 10 g Cimidazol
- 40 g Aceite de soja
- 40 g Palmitato de isopropilo

Se disuelven consecutivamente abamectina y cimiazol en la mezcla de aceite de soja y palmitato de isopropilo, con calentamiento a 50°C. Aparece una disolución turbia pardo-amarillenta.

Ejemplo 12

- 1,5 g Abamectina
- 30 g Cimidazol
- 10 g Aceite de ricino PEG-35 (Cremophor EL)
- 56 g Laurato de propilenglicol (Lauroglycol FCC)

- 5 Se disuelven consecutivamente abamectina y cimiazol en laurato de propilenglicol con calentamiento a 50°C. A continuación se añade aceite de ricino PEG-35. Aparece una disolución ligeramente turbia, pardo-amarillenta. Una parte de esta disolución da con dos partes de agua una emulsión de derrame dorsal para su aplicación.

10 Ejemplo 13

- 1,5 g Abamectina
- 30 g Cimidazol
- 10 g Aceite de ricino hidrogenado-PEG-40 (Emulgin HRE40)
- 56 g Laurato de propilenglicol (Lauroglycol FCC)

Se disuelven consecutivamente abamectina y cimiazol en laurato de propilenglicol con calentamiento a 50°C. A continuación se añade aceite de ricino hidrogenado-PEG-40. Aparece una disolución ligeramente turbia pardo-

57
A

amarillenta (concentrado de emulsión). Una parte de esta disolución da con dos pares de agua una emulsión de derrame dorsal lista para su aplicación.

Ejemplo 14

- 1,5 g Abamectina
- 30 g Cimiazol
- 10 g Polisorbato 80 (Tween 80)
- 25 g Metilisobutilcetona
- 25 g Miristato de isopropilo

5 Se disuelven consecutivamente abamectina y cimiazol en la mezcla de metilisobutilcetona y miristato de isopropilo con calentamiento a 50°C. A continuación se añade polisorbato 80. Aparece una disolución turbia pardo-amarillenta. Una parte de esta disolución da con dos partes de agua una emulsión de derrame dorsal lista para su aplicación.

Ejemplo 15

- 1,5 g Abamectina
- 30 g Cimiazol
- 10 g Polisorbato 60 (Crillet 3 Super)
- 25 g Metilisobutilcetona
- 25 g Miristato de isopropilo

10 Se disuelven consecutivamente abamectina y cimiazol en la mezcla de metilisobutilcetona y miristato de isopropilo con calentamiento a 50°C. A continuación se añade polisorbato 60. Aparece una disolución turbia pardo-amarillenta. Una parte de esta disolución con dos partes de agua da una emulsión de derrame dorsal lista para su aplicación.

Ejemplo 16

J/8
5

0,5 g Ivermectina
10 g Cimiazol
0,5 g Trietanolamina
25 g Palmitato de isopropilo
25 g Isopropanol
25 g Parafina fluida

Se disuelven consecutivamente ivermectina, trietanolamina y cimiazol en isopropanol. A continuación se añaden palmitato de isopropilo y parafina fluida. Aparece una disolución amarillenta.

Ejemplo 17

0,5 g Moxidectina
10 g Cimiazol
25 g Palmitato de isopropilo
25 g Isopropanol
25 g Triglicéridos de cadena media (TCM, Miglyol 812)

5 Se disuelven consecutivamente moxidectina y cimiazol en isopropanol. A continuación se añaden palmitato de isopropilo y triglicéridos de cadena media. Aparece una disolución amarillenta.

Ejemplo 18

0,5 g Abamectina
10 g Amitraz
0,5 g Trietanolamina
25 g Miristato de isopropilo
25 g Acetona

59
60

25 g Parafina fluida

Se disuelven consecutivamente abamectina, trietanolamina y amitraz en isopropanol. A continuación se añaden miristato de isopropilo y parafina fluida. Aparece una disolución amarillenta.

Ejemplo 19

0,33 g Abamectina

6,67 g Cimiazol

0,5 g Trietanolamina

25,7 g Miristato de isopropilo

25,7 g Isopropanol

25,7g Parafina fluida

- 5 Se disuelven consecutivamente abamectina, trietanolamina y cimiazol en isopropanol. A continuación se añaden miristato de isopropilo y parafina fluida. Aparece una disolución amarillenta.

Ejemplo 20

0,5 g Abamectina

10 g Cimiazol

0,5 g Trietanolamina

25 g Palmito de isopropilo

25 g Isopropanol

25 g Parafina fluida

- 10 Se disuelven consecutivamente abamectina, trietanolamina y cimiazol en isopropanol. A continuación se añaden palmitato de isopropilo y parafina fluida. Aparece una disolución amarillenta

Ejemplo biológico

61

Antes del comienzo del experimento se mantienen terneras durante dos semanas en establos individuales. Después de la fase de adaptación se infectó cada ternera en los días -24, -21, -19, -17, -14,-12, -10, -7, -5, -3 y -1 con 5000 larvas (0,25 g) de *Boophilus microplus* (cepa salvaje), que tenían 7 a 21 días.

- 5 El día cero fue el día del tratamiento. Las garrapatas completamente hinchadas se recogieron los días -3 a 51.

Basándose en la cifra media en los días -3, -2 y -1 de hembras de *Boophilus microplus* recogidas, se ordenó a los animales y se dividieron en bloques, cuya cifra corresponde al número de los grupos experimentales.

- 10 Dentro de los bloques se asignaron las terneras a los grupos experimentales individuales de forma aleatoria:

Experimento 1

Grupo	Número de terneras	Tratamiento
A	5	Control
B	5	Ejemplo 5
C	5	Ejemplo 6
D	5	Ejemplo 1
E	5	Ejemplo 2

61
62

Experimento 2

Grupo	Número de terneras	Tratamiento
A	5	Ejemplo 3
B	5	Cimiazol mono nº1
C	5	Cimiazol mono nº 2
D	5	Control
E	5	Cimiazol mono nº 3
F	5	Ejemplo 2
G	5	Producto comercial de abamectina
H	5	Ejemplo 1
I	5	Ejemplo 4

Composición de los preparados comparativos de Cimiazol mono

Cimiazol mono nº1

Cimiazol	10,0%
Trietanolamina	0,5%
Isopropanol	24,8%
Miristato de isopropilo	24,8%
parafina fluida	24,8%

Cyniazol mono nº2

Cimiazol	10,0%
Triglicéridos de cadena media	40,4%
Miristato de isopropilo	40,4%

b2
3

Cyniazol mono nº3

Cimiazol	5,0%
Trietanolamina	0,5%
Isopropanol	26,1%
Miristato de isopropilo	26,1%
Parafina fluida	26,1%

La eficacia porcentual para cada tratamiento se calculó con ayuda de la siguiente fórmula:

$$Eficacia\ porcentual = 1 - \frac{T_a \times C_b}{T_b \times C_a} \times 100$$

En la que

5 T_a = cifra media de garrapatas que se recogieron a partir de los animales tratados después del tratamiento;

T_b = cifra media de garrapatas que se recogieron a partir de los animales tratados durante los tres días anteriores antes del tratamiento;

10 C_a = cifra media de garrapatas que se recogieron a partir de los animales de control en la fase posterior al tratamiento;

C_b cifra media de garrapatas que se recogieron a partir de los animales de control en los tres días anteriores al tratamiento.

Los resultados se representan en las figuras:

15 Fig.1: Experimento 1: eficacia porcentual de cyamizol/abamectina contra *Boophilus microplus* en terneras infectadas de forma experimental (valores medios aritméticos para el día 1 al día 36)

Fig. 2: Experimento 2: eficacia porcentual de cyamizol/abamectina contra *Boophilus microplus* en terneras infectadas de forma experimental

67
62

(valores medios de escala móvil para el día 3 al día 44)

Fig. 2_b: Experimento 2: eficacia porcentual de cyamizol/abamectina
contra *Boophilus microplus* en terneras infectadas de forma experimental
(valores medios de escala móvil para el día 3 al día 44)

6A
65

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

REIVINDICACIONES

- 5 1. Productos que contienen una lactona macrocíclica y una amidina en combinación.
2. Productos según la reivindicación 1 para la aplicación simultánea, separada o de forma escalonada en el tiempo contra parásitos en animales.
- 10 3. Productos según una de las reivindicaciones precedentes, que contienen abamectina como lactona macrocíclica.
4. Productos según una de las reivindicaciones precedentes que contienen
- 15 amitraz y/o cimiazol como amidina.
5. Productos según una de las reivindicaciones precedentes que contienen abamectina y cimiazol.
- 20 6. Productos según una de las reivindicaciones precedentes para su aplicación en animales de labor.
7. Productos según una de las reivindicaciones precedentes para su aplicación en bovinos.

25

65
66

8. Productos según una de las reivindicaciones precedentes para su aplicación sobre el pelaje de los animales.

9. Productos según una de las reivindicaciones precedentes para su aplicación como derrame dorsal o dorsal puntual.

5

10. Productos según una de las reivindicaciones precedentes para su aplicación como derrame dorsal o dorsal puntual después de diluirlos con agua.

10 11. Uso de lactonas macrocíclicas y amidinas para la preparación de productos para combatir parásitos en animales.

12. Uso según la reivindicación 11 para la preparación de productos para aplicación simultánea, separada o de forma escalonada en el tiempo contra parásitos en animales.

15

13. Procedimiento para combatir parásitos en animales, en el que se aplica una cantidad eficaz de lactona macrocíclica en combinación con una cantidad eficaz de amidina.

86
 62

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA CON ARREGLO AL CONVENIO DE COLABORACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de publicación internacional PCT 29 de septiembre de 2005 (29/09/2005)

(10) Número de publicación internacional WO 2005/089550 A2

(81) Clasificación Internacional de patentes: A01N 43/54

(21) Número de solicitud internacional: PCT/EP2005/002331

(22) Fecha de presentación internacional: 5 de marzo de 2005 (05/03/2005)

(23) Idioma de presentación: Alemán

(25) Idioma de publicación: Alemán

(30) Indicaciones de prioridad: 10 2004 013 527.4 19 de marzo de 2004 (17/03/2004) DE

(71) Solicitante (para todos los estados designados salvo los Estados Unidos de América): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Inventor, y

(75) Inventor/solicitante (sólo para los Estados Unidos de América): HAMEL, Hans-Dieter [DE/DE]; Folwiese 44, 51069 Colonia (DE). HEINE, Josef [DE/DE]; Gladbacher Weg 4, 42799 Leichlingen (DE). HUBO, Christoph [DE/DE]; Heiderhof 11, 51519 Odenthal (DE). JIRITSCHKA, Wolfgang [DE/DE]; Brucher Weg, 42799 Leichlingen (DE). MERTIN, Dirk [DE/DE]; Oster-Erbelöh-Str. 7, 40764 Meerbusch (DE).

(74) Representante común: BAYER HEALTHCARE AG; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE)

(81) Estados designados (mientras que no se indique lo contrario, para cualquier tipo de derecho de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (mientras que no se indique lo contrario, para cualquier tipo de derecho de protección nacional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurásico (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europeo (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:
- Con informe de búsqueda de tipo internacional
Para la aclaración de los códigos de dos letras y las otras abreviaturas se remite a las declaraciones ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") al comienzo de cada edición regular de la gaceta PCT.

(84) Título: AGENTES PARASITICIDAS

(57) Resumen: La presente invención se refiere a productos que contienen una lactona macrocíclica y una amidina que son apropiados para combatir parásitos, en especial ectoparásitos en animales.

67
68

Fig. 1

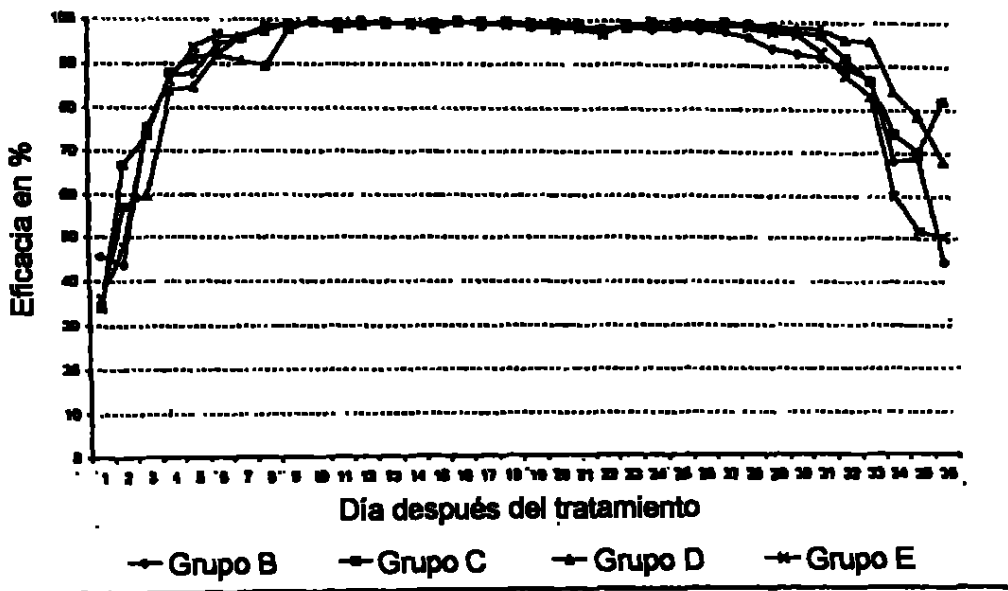
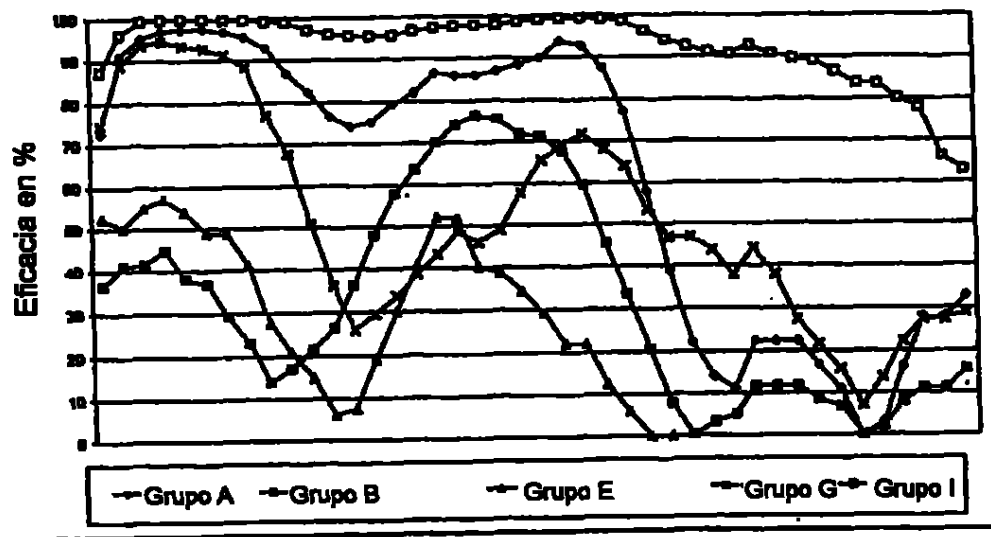
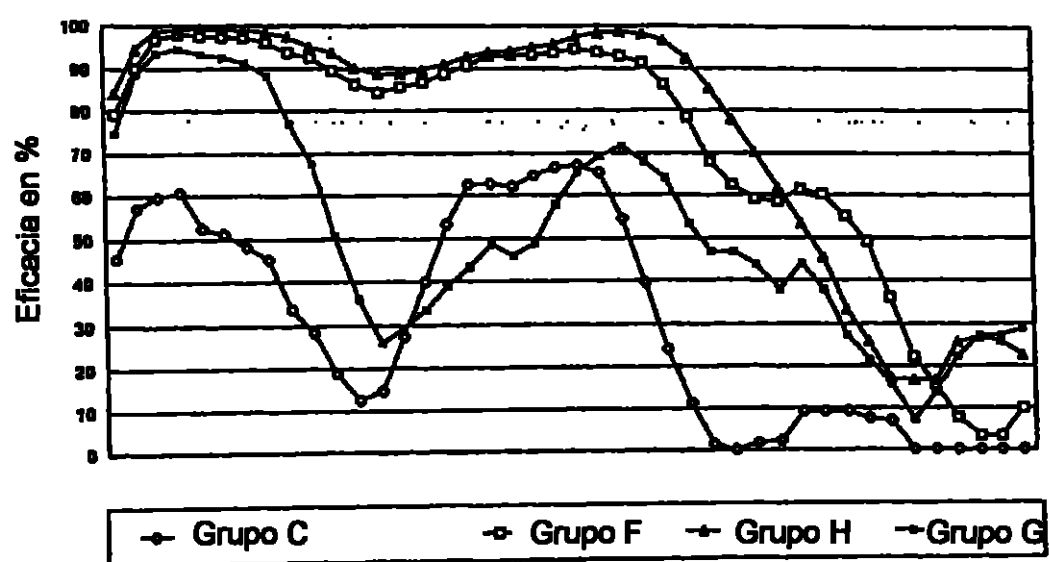


Fig. 2a



\$8
61

Fig. 2b



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/002331

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A01N43/90
//(A01N43/90,43:78,35:10)

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

B. FIELDS SEARCHED

Main search documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A01N

Documentation searched other than main search 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, MPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, CAB Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CHEMABS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002343142 retrieved from STN-INTERNATIONAL Database accession no. 139:64829 CA abstract	1,2,4,6, 8-13
Y	& BR 0 102 126 A (VALLEE) 4 February 2003 (2003-02-04) -& DATABASE MPI Week 200373 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 2003-768389 XP002343150 abstract	3,5,7

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

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *X document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *Y earlier document but published on or after the international filing date
- *L document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specification)
- *O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *T document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *I 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
- *C 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
- *R 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.
- *A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 September 2005

Date of mailing of the international search report

19/09/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 2016
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 81 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Laners, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/002331

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DATABASE CHEMABS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; X.CHEN ET AL.: "Study on pour-on preparation of abamectin" XP002343143 retrieved from STN-INTERNATIONAL Database accession no. 128:175852 abstract & ZHONGGUO NONGYE KEXUE, vol. 30, no. 3, 1997, pages 74-78,	3,5
Y	DATABASE CHEMABS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; W.SHOOP ET AL.: "Ivermectin, abamectin and eprinomectin" XP002343144 retrieved from STN-INTERNATIONAL Database accession no. 139:357666 abstract & MACROCYCLIC LACTONES IN ANTIPARASITIC THERAPY, 2002, pages 1-29,	3,5
Y	EP 0 388 122 A (SCIENT CHEMICALS PTY LTD) 19 September 1990 (1990-09-19) page 2, line 3 - line 10 page 2, line 26 - line 28 page 2, line 33 - line 34 page 3, line 21 - line 33 page 3, line 44 - line 50 page 7, line 41 - line 44	5,7
X	DATABASE CAB CAB INTERNATIONAL, WALLINGFORD, OXON, GB; T.OH ET AL.: "Efficacy of ivermectin in combination treatment with amitraz in dogs with generalized demodicosis" XP002343145 retrieved from STN-INTERNATIONAL Database accession no. 1999:9489 abstract & KOREAN JOURNAL OF VETERINARY CLINICAL CHEMISTRY, vol. 15, no. 1, 1998, pages 209-213,	1,2,4, 6-8, 11-13
X	DATABASE BIOSIS 'Online' BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; September 1999 (1999-09), SONI G P ET AL: "Evaluation of certain drugs for mange in dogs". XP002343146 Database accession no. PREV200000078758 abstract -/-	1,2,4, 6-8, 11-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/002331

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& INDIAN VETERINARY JOURNAL, vol. 76, no. 9, September 1999 (1999-09), pages 838-839, ISSN: 0019-6479	
X	GB 2 220 856 A (* MERCK & CO INC) 24 January 1990 (1990-01-24) page 1, line 13 - page 2, line 1 page 3, line 11 - line 13 page 3, line 21 - page 5, line 17 page 9, line 1 - line 7	1-4,6-10
X	WO 00/02453 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H; ARSLA) 20 January 2000 (2000-01-20) page 1, paragraph 1 page 1, paragraph 3 Seite 2, Verbindung (62) Amitraz page 17; examples F1,F2	1,2,4, 6-10
P,X	DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 28 October 2004 (2004-10-28), FOIL L D ET AL: "Factors that influence the prevalence of acaricide resistance and tick-borne diseases" XP002343147 Database accession no. PREV200500069795 abstract	1,2,4, 6-8
P,X	& VETERINARY PARASITOLOGY, vol. 125, no. 1-2, 28 October 2004 (2004-10-28), pages 163-181, ISSN: 0304-4017	1,2,4, 6-8
O,X	& 19TH INTERNATIONAL CONFERENCE OF THE WORLD ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF VETERINARY PARASITOLOGY, 10 August 2003 (2003-08-10), New Orleans, LA, USA	1,2,4, 6-8
X	EP 0 836 851 A (VIRBAC S.A) 22 April 1998 (1998-04-22) page 7, line 2 - line 35	1-3,6-13
X	WO 98/27817 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; SIRINYAN, KIRKOR; DORN, HUBERT; HEESCHEN, KE) 2 July 1998 (1998-07-02) page 1, line 4 - line 7 page 4, line 21 - line 25 page 6, line 8 - line 13 page 7, line 4 - line 6 page 7, line 14 page 15, line 10 - page 18, line 5	1-3,6-13
	-/-	

72
23
75

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/002331

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CH 689 326 A (NOVARTIS) 26 February 1999 (1999-02-26) page 2, line 12 - line 27 page 2, line 33 page 4, line 43 - line 45 page 9, line 11 - line 50	1-3,6-10
X	DE 36 02 276 A1 (HOECHST AG) 6 August 1987 (1987-08-06) claim 1 page 3, line 47 - line 49 page 3, line 67 - page 4, line 1	1-4,6-8
P,X	DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 2004, SKERRATT LEE F ET AL: "The effects of sarcoptic mange on the behaviour of wild common wombats (Vombatus ursinus)" XP002343148 Database accession no. PREV200400343683 abstract & AUSTRALIAN JOURNAL OF ZOOLOGY, vol. 52, no. 3, 2004, pages 331-339, ISSN: 0004-959X	1,2,4, 6-8, 11-13
A	CH 645 243 A (CIBA-GEIGY AG) 28 September 1984 (1984-09-28) claims 1,5-11	1-13
A	DE 25 31 606 A1 (BAYER AG) 3 February 1977 (1977-02-03) page 2, paragraph 3 page 10, line 9 page 11, line 1 - page 13, paragraph 5	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/002331

73
X

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 13
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 13 relates to a method for treatment of the animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/002331

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
BR 0102126	A	04-02-2003	NONE	
EP 0388122	A	19-09-1990	AP 143 A	27-09-1991
			EP 0388122 A1	19-09-1990
			NZ 232874 A	25-09-1992
			US 5194264 A	16-03-1993
			ZA 9001891 A	27-11-1991
			AU 634523 B2	25-02-1993
			AU 5124190 A	13-09-1990
GB 2220856	A	24-01-1990	JP 2088509 A	28-03-1990
WO 0002453	A	20-01-2000	AU 4907099 A	01-02-2000
			EG 22470 A	26-02-2003
			WO 0002453 A1	20-01-2000
			FR 2780857 A1	14-01-2000
			GR 99100222 A	31-03-2000
			IT MI991478 A1	05-01-2001
			MA 25090 A1	31-12-2000
			NL 1012526 C2	16-05-2000
			NL 1012526 A1	10-01-2000
EP 0836851	A	22-04-1998	EP 0836851 A1	22-04-1998
			AU 5750198 A	15-05-1998
			WO 9817277 A1	30-04-1998
WO 9827817	A	02-07-1998	DE 19654079 A1	25-06-1998
			AU 736083 B2	26-07-2001
			AU 5756198 A	17-07-1998
			BR 9714236 A	18-04-2000
			CA 2275657 A1	02-07-1998
			CN 1241908 A ,C	19-01-2000
			WO 9827817 A1	02-07-1998
			EP 0946099 A1	06-10-1999
			HK 1025014 A1	20-08-2004
			HU 0000600 A2	28-07-2000
			JP 2001507685 T	12-06-2001
			KR 2000057545 A	25-09-2000
			NZ 336344 A	30-03-2001
			PL 334181 A1	14-02-2000
			RU 2222193 C2	27-01-2004
			TW 448047 B	01-08-2001
			US 2003055089 A1	20-03-2003
			US 2004014689 A1	22-01-2004
			ZA 9711496 A	24-06-1998
CH 689326	A	26-02-1999	CH 689326 A5	26-02-1999
DE 3602276	A1	06-08-1987	AT 86070 T	15-03-1993
			AU 592403 B2	11-01-1990
			AU 6798087 A	30-07-1987
			DE 3784520 D1	08-04-1993
			EG 18127 A	30-12-1992
			EP 0242502 A2	28-10-1987
			EP 0354593 A1	14-02-1990
			ES 2054962 T3	16-08-1994
			GR 3007703 T3	31-08-1993
			JP 62281807 A	07-12-1987

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/002331

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 3602276 A1		PH 24257 A US 4857510 A ZA 8700502 A	04-05-1990 15-08-1989 30-09-1987
CH 645243 A	28-09-1984	CH 645243 A5	28-09-1984
DE 2531606 A1	03-02-1977	AR 211546 A1 AU 498662 B2 AU 1584776 A BE 844065 A1 EG 12318 A ES 449817 A1 FR 2317926 A1 GB 1505020 A KE 2879 A NL 7607856 A NZ 181435 A ZA 7604173 A	30-01-1978 22-03-1979 19-01-1978 13-01-1977 31-12-1978 01-08-1977 11-02-1977 22-03-1978 22-09-1978 18-01-1977 28-04-1978 29-06-1977

3/7
AD

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-083828-00000-0000
Fec 2008-09-18 17:19:28 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm 11 PATENTE
Cm: 378 FASENACIONALI
Ad: 411 PRESENTACION Folios: 77

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 67,631
FECHA : SEPTIEMBRE 4 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAYELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48872367	04/09/2006	44,412,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			TOTAL : \$ 463,000.00

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cd 14033-841-028-9

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de Identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

20

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER HEALTHCARE AG.

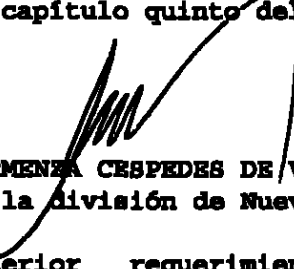
REFERENCIA	Radicación No.	6 93626
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/002331
	Fecha inicio fase nacional	19/10/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	12970

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

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

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

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


ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 18 NOV. 2006
adpa11