



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DVN
OK

BT

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

Organizacion CSA Ltda

PCT

SOLICITUD



PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

07-93657

54. TÍTULO

AGENTES ENDOPARASITICIDAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BAYER HEALTHCARE AG

DOMICILIO

LEVERKUSEN, ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-093657- -00000-0000

Fecha: 2007-09-11 16:40:13 Dep. 2020 NUECREACIONE

Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION Folios: 41

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

11/10/2007

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 Alemania.

Dirección: 51368 Leverkusen,

Alemania

Domicilio: Leverkusen,

Alemania

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

C.E. ☐

NIT ☐

Otro ☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE

O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

C.E. ☐

NIT ☐

Otro ☐

Cual

Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)

(72)

1. Venkata-Rangarao KANIKANTI

Quettinger Strasse 24 A,

51381 Leverkusen,

Alemania

2. Michael TRÄUBEL

Turmstrasse 11,

50733 Köln,

Alemania

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/001759

Publicación Internacional No. WO 2006/094664 A1

Fecha: 27 de febrero de 2006

Fecha: 14 de septiembre de 2006

6

Título (54)

AGENTES ENDOPARASITICIDAS

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 047/022

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

DE

11 de marzo de 2005

10 2005 011 779.1

9

Comprobante de pago No.:

07-70,814

Fecha: 3 de septiembre de 2007

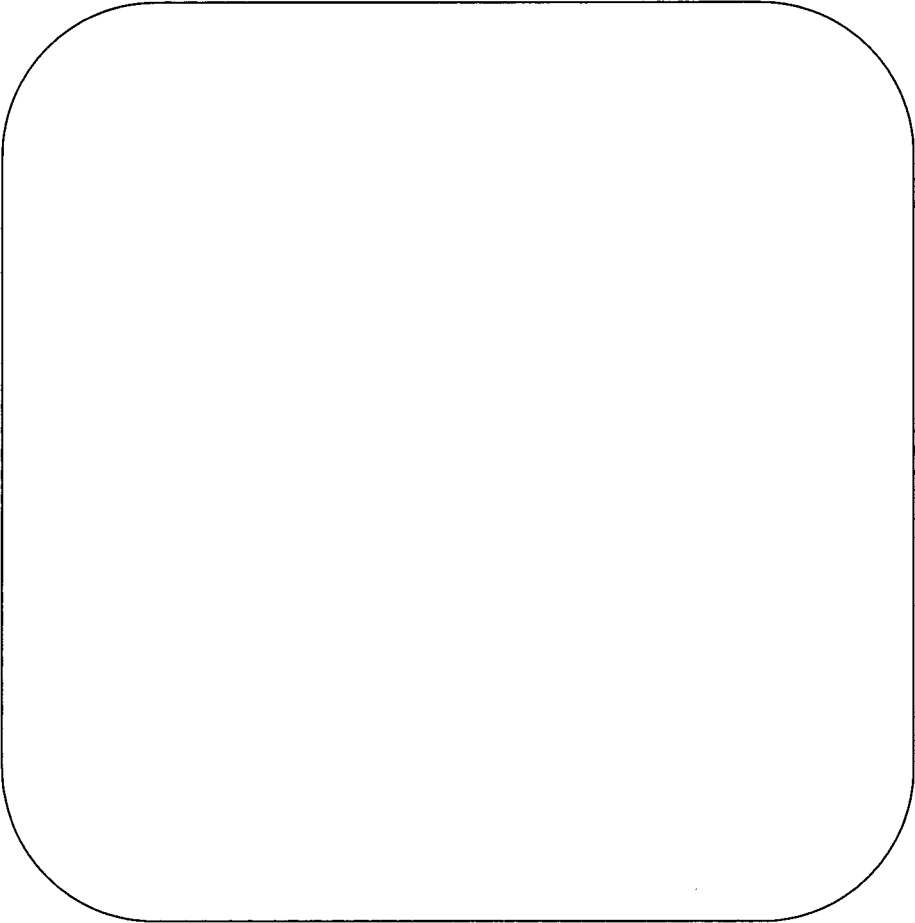
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.oo.
- ☐ 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 FERRERO

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

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/094664 A1

Descripción:

Páginas 8 en el idioma original

Páginas 12 en español

Reivindicaciones: Número (s) 7

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - 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.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

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

Bayer HealthCare AG

domiciliado (s) en/of

51368 Leverkusen, Germany , hereby ratify the patent

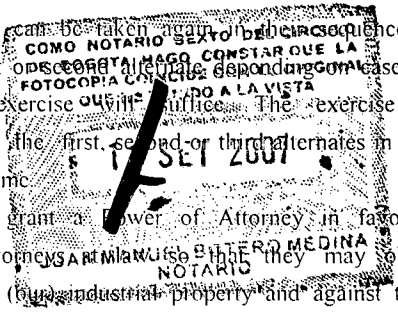
application No. 05,029,757 filed by EMILIO FERRERO on April 5, 2005 and

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 suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como 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 of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again by the principal, the first or second alternate in their turn, or both of them, as the case may be, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys, in which 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

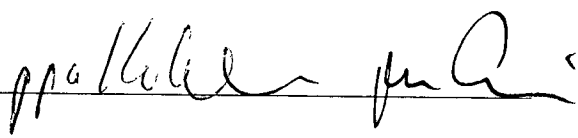


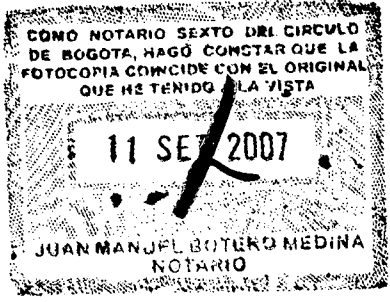
o concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, marcas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones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



6

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies:

That the preceding signature of

(name of legal representative)

Dr. Ferdinand Köhler 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.

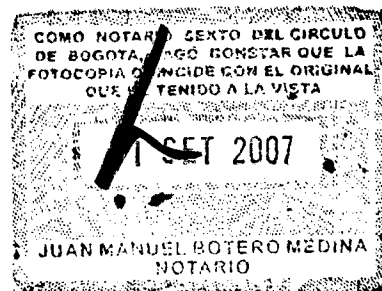
The Notary Public verifies that the company **Bayer HealthCare AG**, involved in this Certificate is active and exists as legal entity.

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

On (Date) 6. July 2005



A large, stylized handwritten signature in black ink.



URNr. 1085/2005

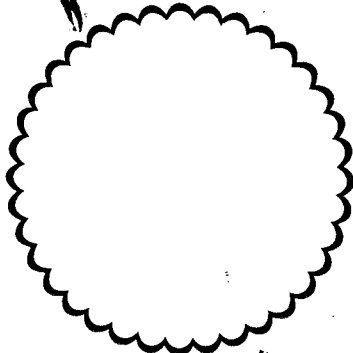
Ich beglaubige die vor mir vollzogenen Unterschriften der Herren :

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

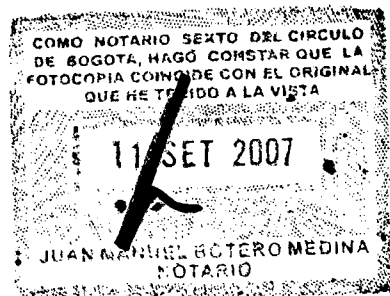
- bekannt -.

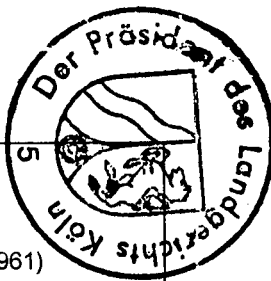
Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das Handelsregister des Amtsgerichts Köln - HRB 49894 -, dass die zu 1. und 2. genannten Herren berechtigt sind, die Bayer HealthCare Aktiengesellschaft in Leverkusen als Prokuristen einzeln zu vertreten.

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 ^{in Anlage} 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



Kostenberechnung

§§ 114, 1a I KostO.

Wert: EUR 1.200,-	
Chf. §§ 14, 40 (1)	EUR 10,-
Chf. §§ 14, 40 (1)	EUR 10,-
geb. § 150	EUR 13,-
Umschlagsteuer	EUR 3,-
§ 151a, 16	EUR 5,-
	Zus. EUR 38,-

gez.: Striewski, Notar

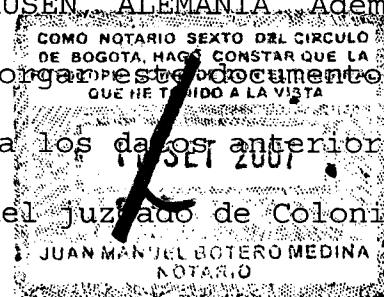
TRADUCC
EN ES
OFIC
EL
M

8

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 los datos anteriores. Después de examinar el registro comercial del juzgado 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 Noguera
Eduardo Calado Noguera
•TRADUCTOR OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL
Res. 541. Febrero de 1976

TRAD
de
de

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

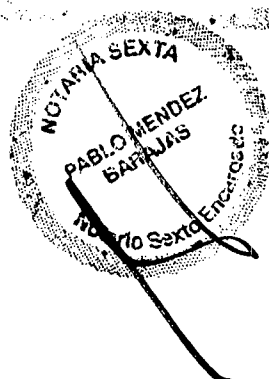
2005 JUL 25 P 12:13

mas
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE S.
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA
Edgardo Calado
COINCIDE CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (C.C.U.S) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 25 JUL 2005
CORDEX JURIS CIVILIS

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

137176
Edgardo Calado
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE SEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTIA DE ACOPIA DE EL ORIGINAL
CALLE 100 N. 100 LA VISTA
F 1 SET 2007
JUAN M. A. MEDINA

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 CLEMENCIA 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, Alemania
 - 2. Dr. Ferdinand Köhler, con domicilio comercial en 51368 Leverkusen, 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
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
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

10. Firma

El Presidente del Tribunal Regional de Colonia

Fdo.: firma ilegible

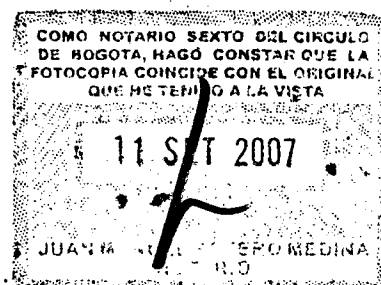
Caliebe

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 INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Henber
Resolución No. 599 Minjusticia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

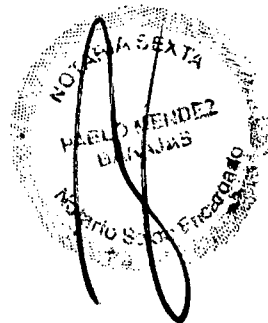
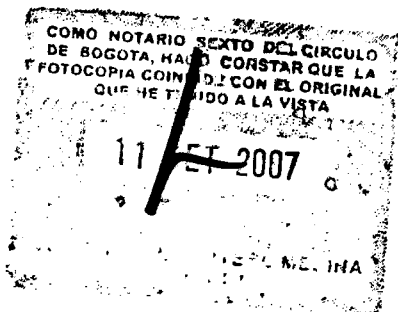
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

137175

Luz Amiga
BOYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2005 JUL 25 P 12:13

WOS
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



(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
14. September 2006 (14.09.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/094664 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 47/22 (2006.01) A01N 43/90 (2006.01)
A61K 38/15 (2006.01) A01N 43/84 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01) A01P 5/00 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01) A61P 33/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(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, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, 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.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/001759

(22) Internationales Anmeldedatum:
27. Februar 2006 (27.02.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(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), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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).

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 011 779.1 11. März 2005 (11.03.2005) DE

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

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KANIKANTI,
Venkata-Rangarao [IN/DE]; Quettinger Str. 24 A, 51381
Leverkusen (DE). TRÄUBEL, Michael [DE/DE]; Turm-
str. 11, 50733 Köln (DE).

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.

(54) Title: ENDOPARASITICIDE

(54) Bezeichnung: ENDOPARASITIZIDE MITTEL

(57) Abstract: The present invention relates to compositions which can be applied externally, comprising emodepside and prazi-
quantel or epsiprantel and also 1,2-isopropylidenglycerol, to their preparation and to their use for controlling endoparasites.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft äußerlich applizierbare Mittel, enthaltend Emodepside und Praziquan-
tel oder Epsiprantel sowie 1,2-Isopropylidenglycerol, ihre Herstellung und ihre Verwendung zur Bekämpfung von Endoparasiten.

WO 2006/094664 A1

15
12Endoparasitizide Mittel

Die vorliegende Erfindung betrifft äußerlich applizierbare Mittel, enthaltend Emodepside und Praziquantel oder Epsiprantel sowie 1,2-Isopropylidenglycerol, ihre Herstellung und ihre Verwendung zur Bekämpfung von Endoparasiten.

- 5 Der anthelmintische Wirkstoff Praziquantel (US P 4 001 411) und der strukturell verwandte Wirkstoff Epsiprantel (US P 4 661 489) werden üblicherweise oral verabreicht, siehe z. B. DE-A-199 41 024, WO 98/03157, US 2002/0081292 A1 und WO 97/25976. Bei topischer Applikation von Endoparasitiziden muß der Wirkstoff durch die Haut in den Blutkreislauf gelangen, um die betreffenden Endoparasiten zu erreichen. Da Praziquantel und Epsiprantel sich wenig zur
10 transdermalen Applikation eignen, ist bei diesen Wirkstoffen die topische transdermale Applikationsform aufgrund der zu erwartenden Schwierigkeiten unüblich. Ein Mittel zur dermalen Behandlung von Wurmerkrankungen mit Praziquantel wird in EP-A-267 404 beschrieben. Die Anwendung dieses Mittels ist jedoch auf die Katze beschränkt, bei der wirksame transdermale Applikation in der Regel wesentlich leichter zu erreichen ist als z. B. bei Hunden.

- 15 WO 01/60380 (Phoenix Scientific, Inc.) offenbart parasitizide Formulierungen zur Injektion oder zur Pour-on-Anwendung, die ein Pyrrolidon-Lösungsmittel, ein weiteres Lösungsmittel und einen parasitiziden Wirkstoff enthalten können. In der umfangreichen Liste der Wirkstoffe wird unter anderem auch Praziquantel genannt.

- EP-A-1 308 163 (Wyeth) offenbart endoparasitizide Mittel in Gelform, die Moxidectin, Praziquantel,
20 Benzylalkohol, Ethanol, kolloidales Siliziumdioxid, ein Tensid und ein Öl enthalten.

WO 95/23590 (Bomac Laboratories) offenbart ein kompliziertes Verfahren zur Herstellung von anthelmintischen Mitteln zur dermalen Applikation. Die Mittel enthalten einen Träger, einen Emulgator, ein Öl und ein Verdünnungsmittel. Als Wirkstoffe kommen vor allem Benzimidazole in Frage, unter anderem werden jedoch auch makrocyclische Lactone und Praziquantel genannt.

- 25 WO 02/094288 beschreibt ein Arzneimittel für Tiere, das ein Avermectin-Oxim-Derivat, insbesondere Selamectin, in Kombination mit Praziquantel enthält. Es wird auch die topische Applikation vorgeschlagen, entsprechende Formulierungen enthalten einen Di(C₂₋₄-glykol)mono(C₁₋₄-alkyl)ether und ein optionales hautverträgliches Lösungsmittel.

- Das cyclische Depsipeptid PF1022 und seine Wirkung gegen Endoparasiten ist bekannt aus EP-A
30 382 173.

V6
13

Weitere cyclische Depsipeptide und ihre endoparasitizide Wirkung sind Gegenstand der deutschen Patentanmeldungen EP-A 626 376; EP-A 626 375; EP-A 644 883.

Das anthelmintisch wirksame cyclische Depsipeptid Emodepsid ist aus WO 93/19053 bekannt.

Endoparasitizide Mittel enthaltend Praziquantel oder Epsiprantel und cyclische Depsipeptide sind in
5 EP 662 326 beschrieben.

Gegenstand der WO 96/38165 sind endoparasitizide Mittel enthaltend Avermectine, Ivermectine, Milbemycine in Kombination mit cyclischen Depsipeptiden sowie gegebenenfalls Praziquantel oder Epsiprantel.

Mittel zur dermalen-Applikation, die Depsipeptide wie z. B. Emodepsid, enthalten, sind u. a. in WO
10 01/62268 sowie in unserer Anmeldung WO 05/055973 beschrieben.

Die Wirkungshöhe und/oder Wirkungsdauer der vorbekannten Mittel ist jedoch, insbesondere bei bestimmten Wirtstieren, gegen bestimmte Organismen und/oder bei niedrigen Anwendungskonzentrationen, nicht in allen Anwendungsgebieten völlig zufriedenstellend.

Wegen der vielfältigen Anforderungen an moderne Arzneimittel, beispielsweise was Wirkhöhe (z. B.
15 Plasmakonzentration des Wirkstoffs), Wirkdauer, Wirkspektrum, Anwendungsspektrum, Toxizität, Kombination von Wirkstoffen, Kombination mit Formulierungshilfsmitteln und wegen des möglichen Auftretens von Resistenzen kann die Entwicklung neuer Arzneimittel nie als abgeschlossen betrachtet werden, und es besteht beständig ein hoher Bedarf an neuen Mitteln, die zumindest in Teilaspekten Vorteile gegenüber den bekannten Mitteln bringen.

Um dem Tierhalter eine möglichst einfache Applikation endoparasitizider Wirkstoffe zu ermöglichen, ist es zudem wünschenswert ein äußerlich applizierbares Mittel zu Verfügung zu stellen, wobei äußerliche Applikation im Rahmen dieser Anmeldung in der Regel Applikation auf die Haut oder das Fell von Tieren bedeutet.

Wie aus der Literatur bekannt ist, sind Moleküle mit Molekulargewichten >1000 u äußerst schlecht
25 bei topischer Applikation durch die Haut zu penetrieren. Besonders schlecht penetrieren Peptide oder Proteine mit größeren Molekulargewichten (Cevc et al, Advanced Drug Delivery Reviews 18 (1996) 349-378; Bauer et al. Pharmazeutische Technologie, 1993, S. 364, Thieme Verlag; Gurny et al. Dermal and Transdermal Drug Delivery, 1993, S. 131, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft). Die Penetration ist jedoch bei endoparasitiziden Wirkstoffen Voraussetzung, da sie gegen Endoparasiten
30 z. B. im Magen-Darm-Trakt zur Wirkung kommen sollen.

- Obwohl im Stand der Technik vereinzelt vorgeschlagen wurde, Praziquantel bzw. cyclische Depsipeptide topisch zu applizieren, ist es dem Fachmann bekannt, dass diese Wirkstoffe hierfür sehr wenig geeignet sind und die bekannten Formulierungen daher nicht völlig befriedigend sind, insbesondere beispielsweise bei den sogenannten dosistreibenden Würmern wie dem Peitschenwurm
- 5 *Trichuris vulpis* und/oder dem Bandwurm *Taenia canis*.

Es wurde nun ein endoparasitizides Mittel gefunden, das bei äußerlicher Anwendung sehr gute Wirkung gegen ein breites Spektrum von Endoparasiten zeigt und gleichzeitig eine gute Stabilität aufweist.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind:

- 10 Mittel enthaltend als Wirkstoffe

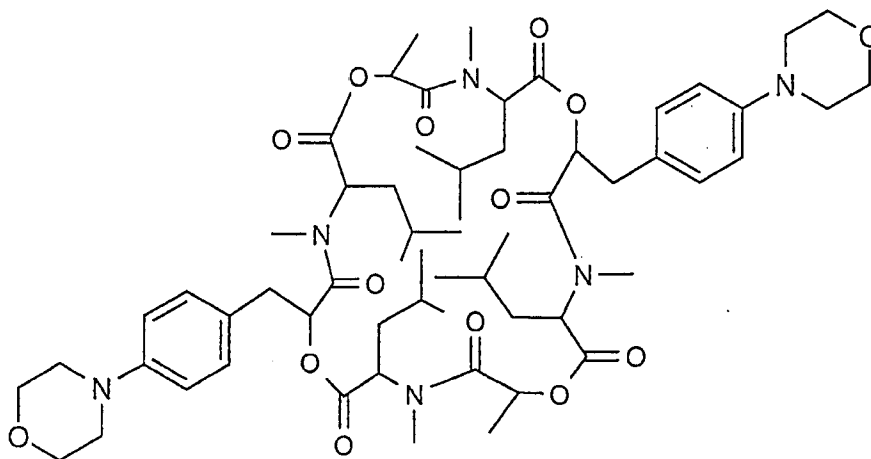
- Emodespeide sowie
- Praziquantel oder Epsiprantel

und als Lösungsmittel 1,2-Isopropylidenglycerol, wobei die Mittel höchstens einen Wassergehalt von 1 Gew.-% aufweisen.

- 15 Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung solcher Mittel, bei dem man die Wirkstoffe mit den Lösungsmitteln und gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffen vermischt.

Der INN Emodespeide steht für die Verbindung mit dem systematischen Namen: Cyclo[(R)-lactoyl-N-methyl-l-leucyl-(R)-3-(p-morpholinophenyl)lactoyl-N-methyl-l-leucyl-(R)-lactoyl-N-methyl-l-leucyl-(R)-3-(p-morpholinophenyl)lactoyl-N-methyl-l-leucyl. Emodespeide ist in WO 93/19053 beschrieben

- 20 und hat die folgende Formel:



Praziquantel und Epsiprantel sind als Wirkstoffe gegen Endoparasiten lange bekannt (siehe z. B. US 4 661 489 für Epsiprantel und US 4 001 411 für Praziquantel). Praziquantel enthaltende Produkte sind z. B. unter der Bezeichnung Droncit® im Handel erhältlich. Im Rahmen dieser Erfindung ist die Verwendung von Praziquantel bevorzugt.

- 5 Erfindungsgemäß können sowohl reine Stereoisomere als auch Stereoisomerengemische eingesetzt werden. Soweit chemisch möglich ist auch die Verwendung von pharmazeutisch annehmbaren Salzen denkbar. Weiterhin können auch Prodrugs der Wirkstoffe in den Mitteln eingesetzt werden, wobei die eigentlichen Wirkstoffe nach Applikation der Prodrugs aus diesen freigesetzt werden.

- Die erfindungsgemäßen Mittel eignen sich bei günstiger Warmblüttoxizität zur Bekämpfung von pathogenen Endoparasiten die bei Menschen und in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren vorkommen. Sie sind dabei gegen alle oder einzelne Entwicklungsstadien der Schädlinge sowie gegen resistente und normal sensible Arten wirksam. Durch die Bekämpfung der pathogenen Endoparasiten sollen Krankheit, Todesfälle und Leistungsminderungen (z.B. bei der Produktion von Fleisch, Milch, Wolle, Häuten, Eiern, Honig usw.) vermindert werden, so dass durch den Einsatz der Wirkstoffe eine wirtschaftlichere und einfachere Tierhaltung möglich ist. Zu den pathogenen Endoparasiten zählen Cestoden, Trematoden, Nematoden, Acantocephalen:
- 10
- 15

Mit Praziquantel oder Epsiprantel lassen sich vor allem folgende Endoparasiten bekämpfen:

- Aus der Ordnung der Pseudophyllidea z.B.: Diphylobothrium spp., Spirometra spp., Schistocephalus spp., Ligula spp., Bothridium spp., Diphlogonoporus spp.
- 20

- Aus der Ordnung der Cyclophyllidea z.B.: Mesocostoides spp., Anoplocephala spp., Paranoplocephala spp., Moniezia spp., Thysanosomus spp., Thysaniezia spp., Avitellina spp., Stilesia spp., Cittotaenia spp., Andrya spp., Bertiella spp., Taenia spp., Echinococcus spp., Hydatigera spp., Davainea spp., Raillietina spp., Hymenolepis spp., Echinolepis spp., Echinocotyle spp., Diorchis spp., Dipylidium spp., Joyeuxiella spp., Diplopylidium spp.
- 25

Aus der Unterklasse der Monogenea z.B.: Gyrodactylus spp., Dactylogyrus spp., Polystoma spp.

- Aus der Unterklasse der Digenea z.B.: Diplostomum spp., Posthodiplostomum spp., Schistosoma spp., Trichobilharzia spp., Ornithobilharzia spp., Austrobilharzia spp., Gigantobilharzia spp., Leucochloridium spp., Brachylaima spp., Echinostoma spp., Echinoparyphium spp., Echinochasmus spp., Hypoderaeum spp., Fasciola spp., Fasciolides spp., Fasciolopsis spp., Cyclocoelum spp., Typhlocoelum spp., Paramphistomum spp., Calicophoron spp., Cotylophoron spp., Gigantocotyle spp., Fischoederius spp., Gastrothylacus spp., Notocotylus spp., Catatropis spp., Plagiorchis spp.,
- 30

Prosthogonimus spp., Dicrocoelium spp., Eurytrema spp., Troglotrema spp., Paragonimus spp., Collyriclum spp., Nanophyetus spp., Opisthorchis spp., Clonorchis spp., Metorchis spp., Heterophyes spp., Metagonimus spp.

Mit Emodepside lassen sich vor allem folgende Endoparasiten bekämpfen:

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

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

- Aus der Ordnung der Strongylida z.B.: Strongylus spp., Triodontophorus spp., Oesophagodontus spp., Trichonema spp., Gyaloecephalus spp., Cyathopharynx spp., Poteriosomum spp., Cyclococercus
10 spp., Cylicostephanus spp., Oesophagostomum spp., Chabertia spp., Stephanurus spp., Ancylostoma spp., Uncinaria spp., Bunostomum spp.

- Globocephalus spp., Syngamus spp., Cyathostoma spp., Metastrongylus spp., Dictyocaulus spp., Muellerius spp., protostrongylus spp., Neostrongylus spp., Cystocaulus spp., Pneumstrongylus spp., Spicocaulus spp., Elaphostrongylus spp., Parelaphostrongylus spp., Crenosoma spp., Paracrenosoma
15 spp., Angiostrongylus spp., Aelurostrongylus spp., Filaroides spp., Parafilaroides spp., Trichostrongylus spp., Haemonchus spp., Ostertagia spp., Marshallagia spp., Cooperia spp., Nematodirus spp., Hyostrongylus spp., Obeliscoides spp., Amidostomum spp., Ollulanus spp.

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

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

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

- Aus der Ordnung der Filariida z.B.: Stephanofilaria spp., Parafilaria spp., Setaria spp., Loa spp., Dirofilaria spp., Litomosoides spp., Brugia spp., Wuchereria spp., Onchocerca spp.
25

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

Bei Einsatz geeigneter Wirkstoffkombinationen kann man das gesamte Spektrum an oben aufgeführten Endoparasiten abdecken. Besonders bevorzugt ist die Anwendung der erfindungsgemäßen

10
17

Mittel gegen: *Toxocara cati*, *Toxascaris leonina*, *Ancylostoma tubaeforme*, *Dipylidium caninum*, *Taenia taeniaeformis* und *Echinococcus multilocularis*.

- Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztier wie z.B. Nerze, Chinchilla,
- 5 Waschbär, Vögel wie z.B. Hühner, Gänse, Puten, Enten, Strauße.

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

Zu den Hobbytieren gehören Hunde und Katzen.

Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

- 10 Ganz besonders bevorzugt ist die Anwendung bei der Katze.

- Die erfindungsgemäßen Mittel sind vorzugsweise Fluide, z. B. Suspensionen, Emulsionen oder insbesondere Lösungen. Erfindungsgemäß wird als Lösungsmittel 1,2-Isopropylidenglycerol verwendet, das als alleiniges Lösungsmittel oder in Mischung mit anderen Lösungsmitteln eingesetzt werden kann. In solchen Lösungsmittelgemischen sind bevorzugt mindestens 60 Vol-% 1,2-Isopropylidenglycerol enthalten. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von 1,2-Isopropylidenglycerol als alleinigem Lösungsmittel.
- 15

- Es hat sich überraschenderweise gezeigt, dass solche erfindungsgemäßen Mittel die das Lösungsmittel 1,2-Isopropylidenglycerol - vorzugsweise in Konzentrationen von mindestens 60 Vol.-% - enthalten, bei äußerlicher Anwendung eine besonders gute Wirkung gegen Nematoden und Cestoden aufweisen, ohne dass so genannte Penetrationsenhancer verwendet werden müssen, wie sie üblicherweise im Stand der Technik empfohlen werden.
- 20

Als weitere Lösungsmittel in den oben genannten Lösungsmittelgemischen kommen pharmazeutisch verträgliche organische Lösungsmittel mit einem geeigneten Löslichkeitsverhalten in Frage, z. B. N-Methyl-2-pyrrolidon (NMP).

- 25 Um das Risiko der Hydrolyse von 1,2-Isopropylidenglycerol zu minimieren und um die Stabilität der Formulierungen deutlich zu verbessern, ist es empfehlenswert, den Wassergehalt der erfindungsgemäßen Mittel möglichst niedrig zu halten, üblicherweise sollte der Wassergehalt nicht größer als 1 Gew.-%, bevorzugt nicht größer als 0,5 Gew.-%, sein.

- Ein Hydrolyseprodukt des 1,2-Isopropylidenglycerols ist Aceton, dessen Konzentration in Arzneimitteln gemäß internationaler Bestimmungen so niedrig wie möglich sein sollte. Weiterhin
- 30

11/18

kann Aceton die Aufnahme der Wirkstoffe in den Körper beeinflussen. Die Veränderung dieser Eigenschaften z. B. durch Hydrolyse des 1,2-Isopropylidenglycerol während der Lagerung ist bei einem Arzneimittel nicht akzeptabel.

Der Lösungsmittelgehalt der erfindungsgemäßen Mittel beträgt üblicherweise 60 bis 96 Gew.-%, bevorzugt 70 bis 96 Gew.-%, besonders bevorzugt 80 bis 90 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht des fertigen Mittels.

Es kann vorteilhaft sein, den erfindungsgemäßen Mitteln weitere in der Veterinärmedizin übliche Hilfsstoffe zuzufügen.

Bevorzugte Hilfsstoffe sind beispielsweise Oxidationsstabilisatoren wie z. B. Butylhydroxyanisol (BHA), Butylhydroxytoluol (BHT) und Ascorbinsäure. Diese können z. B. in Konzentrationen von 0,1 bis 1 Gew.-%, bevorzugt 0,3 bis 0,7 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht des fertigen Mittels eingesetzt werden.

Weitere bevorzugte Hilfsstoffe sind Stabilisatoren, wie z. B. organische Säuren, insbesondere Milchsäure. Diese werden üblicherweise in Mengen von 1 bis 5 Gew.-%, bevorzugt 1 bis 3 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht des fertigen Mittels eingesetzt.

Die erfindungsgemäßen Mittel können gegebenenfalls auch Synergisten oder weitere Wirkstoffe enthalten.

Anwendungsfertige Zubereitungen enthalten die Wirkstoffe üblicherweise in Konzentrationen von 0,1 bis 25 Gew.-%, bevorzugt von 0,1 bis 20 Gew.-%, wobei für Emodepsid Konzentrationen von 0,5 bis 5 Gew.-%, insbesondere 1 bis 3 Gew.-% und für Praziquantel oder Epsiprantel 1 bis 15 Gew.-%, insbesondere 5 bis 10 Gew.-% bevorzugt sind.

Die Mittel werden durch Mischen der Komponenten in den entsprechenden Mengen in geeigneten Geräten hergestellt, vorzugsweise wird gemischt bis eine klare Lösung entsteht.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die erfindungsgemäßen Mittel so zu dosieren, dass pro Anwendung etwa 1 bis etwa 100 mg des jeweiligen Wirkstoffs je kg Körpergewicht verabreicht werden. Bevorzugt sind bei Emodepsid 1 bis 20 mg, insbesondere 1 bis 10 mg Wirkstoff je kg Körpergewicht und bei Praziquantel oder Epsiprantel 5 bis 50 mg, insbesondere 5 bis 20 mg Wirkstoff je kg Körpergewicht.

12
19Beispiel 1

100 g Lösung bestehend aus:

	7,94 g	Praziquantel
	1,98 g	Emodepsid
5	87,58 g	1,2-Isopropylidenglycerol
	2,00 g	Milchsäure
	0,50 g	Butylhydroxyanisol

Das Mittel gemäß Beispiel 1 erwies sich in klinischen Untersuchungen als sehr gut wirksam gegen Infektionen mit *Toxocara cati*, *Toxascaris leonina*, *Ancylostoma tubaeforme*, *Dipylidium caninum*,
10 *Taenia taeniaeformis* und *Echinocoecus multilocularis* bei Katzen.

13/20

Patentansprüche

1. Mittel enthaltend als Wirkstoffe
 - Emodepside sowie
 - Praziquantel oder Epsiprantel
- 5 und als Lösungsmittel 1,2-Isopropylidenglycerol, wobei die Mittel höchstens einen Wassergehalt von 1 Gew.-% aufweisen.
2. Mittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirkstoffe Emodepside und Praziquantel enthält.
3. Mittel gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das
10 verwendete Lösungsmittel mindestens 60 Vol-% 1,2-Isopropylidenglycerol enthält.
4. Mittel gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es 1,2-Isopropylidenglycerol als alleiniges Lösungsmittel enthält.
5. Verfahren zur Herstellung der Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man die Wirkstoffe mit den Lösungsmitteln und gegebenenfalls weiteren
15 Hilfsstoffen vermischt.
6. Verwendung von Emodepside und Praziquantel oder Epsiprantel zur Herstellung von Mitteln, die 1,2-Isopropylidenglycerol als Lösungsmittel enthalten, einen Wassergehalt von höchstens 1 Gew.-% aufweisen und sich für die äußerliche Anwendung eignen, zur Bekämpfung von Endoparasiten.
- 20 7. Verwendung von Mitteln gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Bekämpfung von Endoparasiten.

24
21

- 1 -

AGENTES ENDOPARASITICIDAS

La presente invención se refiere a agentes que se pueden administrar externamente, que contienen emodépsido y praziquantel o epsiprantel así como 1,2-isopropilidenglicerol, a su preparación y a su uso para el combate de endoparásitos.

El principio activo antihelmíntico praziquantel (documento US P 4001411) y el principio activo relacionado estructuralmente epsiprantel (documento US P 4661489) se administran normalmente por vía oral, véanse por ejemplo los documentos DE-A-19941024, WO 98/03157, US 2002/0081292 A1 y WO 97/25976. En la administración por vía tópica de endoparasitcidas el principio activo debe entrar a través de la piel en el torrente sanguíneo para alcanzar a los endoparásitos en cuestión. Debido a que el praziquantel y epsiprantel son poco adecuados para la administración por vía transdérmica, con estos principios activos no es usual la forma de administración por vía transdérmica a causa de las dificultades esperadas. Se describe un agente para el tratamiento por vía dérmica con praziquantel de enfermedades verminosas en el documento EP-A-267404. La aplicación de este agente está limitada sin embargo al gato, en el que la administración por vía transdérmica efectiva es por lo general esencialmente más fácil de conseguir que por ejemplo en perros.

El documento WO 01/60380 (Phoenix Scientific, Inc.) da a conocer formulaciones parasitcidas para inyección o para aplicación por vertido dorsal, que pueden contener un disolvente de pirrolidona, otro disolvente adicional y un principio activo parasitcida. En la extensa lista de principios activos se menciona entre otros también el praziquantel.

El documento EP-A-1308163 (Wyeth) da a conocer agentes

28
22

- 2 -

endoparasitcidas en forma de gel que contienen moxidectina, praziquantel, alcohol bencílico, etanol, dióxido de silicio coloidal, un tensioactivo y un aceite.

El documento WO 95/23590 (Bomac Laboratories) da a conocer un procedimiento complicado para la preparación de agentes antihelmínticos para administración por vía dérmica. Los agentes contienen un vehículo, un emulsionante, un aceite y un diluyente. Como principios activos se consideran sobre todo bencimidazoles, pero entre otros son de mencionar también lactonas macrocíclicas y praziquantel.

El documento WO 02/094288 describe un medicamento para animales, que contiene un derivado de avermectina-oxima, especialmente selamectina, en combinación con praziquantel. Se propone también la administración por vía tópica de formulaciones correspondientes que contienen un di(glicol C₂₋₄)mono(alquil C₁₋₄)éter y un disolvente aceptable para la piel opcional.

El depsipéptido cíclico PF1022 y su actividad frente a endoparásitos se conocen del documento EP-A 382173.

Otros depsipéptidos cíclicos y su actividad endoparasitcida son objeto de las solicitudes de patente alemana EP-A 626376; EP-A 626375; EP-A 644883.

El emodépsido, depsipéptido cíclico antihelmínticamente efectivo, se conoce del documento WO 93/19053.

Se describen agentes endoparasitcidas que contienen praziquantel o epsiprantel y depsipéptidos cíclicos en el documento EP 662326.

Son objeto del documento WO 96/38165 agentes endoparasitcidas que contienen avermectina, ivermectina, milbemicina en combinación con depsipéptidos cíclicos así como dado el caso praziquantel o epsiprantel.

Se describen agentes para la administración por vía dérmica que

26
23

- 3 -

contienen decapeptidos como, por ejemplo, emodépsido, entre otros en el documento WO 01/62268 así como en nuestra solicitud WO 05/055973.

El nivel de actividad y/o duración de actividad de los agentes ya conocidos es sin embargo, especialmente en determinados huéspedes, no completamente satisfactorios en todos los ámbitos de uso contra determinados organismos y/o en bajas concentraciones de uso.

Debido a los múltiples requerimientos de los medicamentos modernos, por ejemplo nivel de actividad (por ejemplo, concentración en plasma del principio activo), duración de actividad, espectro de actividad, espectro de aplicación, toxicidad, combinación de principios activos, combinación con coadyuvantes de formulación y debido a la posible presencia de resistencias, no se puede considerar nunca terminado el desarrollo de nuevos medicamentos, y persiste una gran necesidad de nuevos agentes que aporten al menos en aspectos parciales ventajas frente a los agentes conocidos.

Para posibilitar al dueño de animales una administración lo más sencilla posible de principios activos endoparasiticidas, es además deseable proporcionar un agente que se pueda administrar externamente, en el que la administración externa en el marco de esta solicitud se entiende en general como administración sobre la piel o el pelaje del animal.

Como se conoce de la bibliografía, las moléculas con pesos moleculares >1000 u penetran de forma extraordinariamente mala con administración por vía tópica a través de la piel. Los péptidos o proteínas con pesos moleculares grandes penetran de forma especialmente mala (Cevc *et al.*, Advanced Drug Delivery Reviews 18 (1996) 349 a 378; Bauer *et al.* "Pharmazeutische Technologie", 1993, página 364, editorial Thieme; Gurny *et al.* "Dermal and

Transdermal Drug Delivery", 1993, página 131, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft). Sin embargo, la penetración con principios activos endoparasiticidas es requisito indispensable ya que estos deben llegar para actuar contra endoparásitos, por ejemplo, al tracto gastrointestinal.

- 5 Aunque en el estado de la técnica se ha propuesto de forma aislada administrar por vía tópica praziquantel o depsipéptidos cíclicos, es conocido por el experto que estos principios activos son muy poco adecuados para este fin y que por tanto las formulaciones conocidas no son completamente satisfactorias, especialmente por ejemplo en las denominadas lombrices incrementadoras de
- 10 dosis como el tricocéfalo *Trichuris vulpis* y/o la tenia *Taenia canis*.

Se ha encontrado ahora un agente endoparasiticida que muestra en uso externo muy buena actividad contra un amplio espectro de endoparásitos y al mismo tiempo una buena estabilidad.

Son objeto de la presente invención:

- 15 agentes que contienen como principios activos

- emodépsido así como
- praziquantel o epsiprantel

y como disolvente 1,2-isopropilidenglicerol, presentando los agentes como máximo un contenido en agua de 1% en peso.

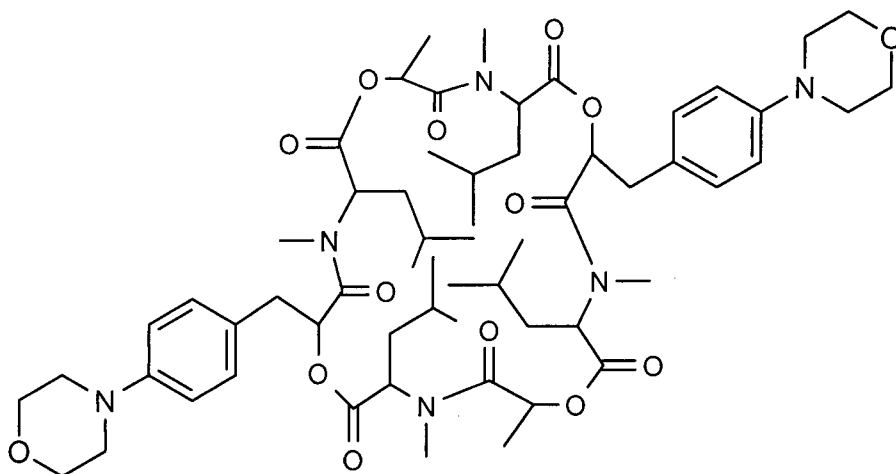
- 20 Además, es objeto de la invención un procedimiento para la preparación de tales agentes, en el que los principios activos se mezclan con los disolventes y dado el caso otros coadyuvantes.

La DCI emodépsido representa el compuesto con el nombre sistemático: ciclo[(R)-lactoil-N-metil-1-leucil-(R)-3-(p-morfolinofenil)lactoil-N-metil-1-leucil-(R)-

25 lactoil-N-metil-1-leucil-(R)-3-(p-morfolinofenil)lactoil-N-metil-1-leucilo. El

28/25

emodépsido se describe en el documento WO 93/19053 y tiene la siguiente fórmula:



El praziquantel y epsiprantel son conocidos como principios activos
5 contra endoparásitos desde hace tiempo (véase, por ejemplo, el documento US
4661489 para epsiprantel y el documento US 4001411 para praziquantel). Se
pueden adquirir productos que contienen praziquantel en el mercado, por
ejemplo, con la designación Droncit®. En el marco de esta invención se
prefiere el uso de praziquantel.

10 De acuerdo con la invención se pueden usar tanto estereoisómeros
puros como también mezclas de estereoisómeros. En tanto sea químicamente
posible, se puede plantear también el uso de sales farmacéuticamente
aceptables. Además, se pueden usar también profármacos de los principios
activos en los agentes, en los que los principios activos propiamente dichos se
15 liberan de estos tras la administración de los profármacos.

Los agentes de acuerdo con la invención son adecuados, con una
toxicidad en animales de sangre caliente ventajosa, para el combate de

endoparásitos patógenos que se presentan en hombres y en la tenencia de animales y cría de animales en animales de producción, cría, zoológico, laboratorio, investigación y de compañía. A este respecto, son efectivos contra todos o alguno de los estadios de desarrollo de los parásitos así como contra

5 especies resistentes y sensibles normales. Mediante el combate de los endoparásitos patógenos, se evitarán enfermedades, fallecimientos y pérdidas de rendimiento (por ejemplo en la producción de pescado, leche, lana, pieles, huevos, miel y similares), de modo que mediante el uso de los principios activos es posible una tenencia de animales más económica y sencilla. A los

10 endoparásitos patógenos pertenecen cestodos, trematodos, nematodos, acantocéfalos.

Con praziquantel o epsiprantel se pueden combatir sobre todo los siguientes endoparásitos:

Del orden de los pseudofilideos, por ejemplo: *Diphylobothrium spp.*,

15 *Spirometra spp.*, *Schistocephalus spp.*, *Ligula spp.*, *Bothridium spp.*, *Diphlogonoporus spp.*

Del orden de los ciclofilideos, por ejemplo: *Mesocestoides spp.*, *Anoplocephala spp.*, *Paranoplocephala spp.*, *Moniezia spp.*, *Thysanosomsa spp.*, *Thysaniezia spp.*, *Avitellina spp.*, *Stilesia spp.*, *Cittotaenia spp.*, *Andyra spp.*,

20 *Bertiella spp.*, *Taenia spp.*, *Echinococcus spp.*, *Hydatigera spp.*, *Davainea spp.*, *Raillietina spp.*, *Hymenolepis spp.*, *Echinolepis spp.*, *Echinocotyle spp.*, *Diorchis spp.*, *Dipylidium spp.*, *Joyeuxiella spp.*, *Diplopylidium spp.*

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

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

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

Con emodépsido se pueden combatir sobre todos los siguientes endoparásitos:

- Del orden de los enóplidos, por ejemplo: *Trichuris spp.*, *Capillaria spp.*, *Trichomosoides spp.*, *Trichinella spp.*
- 15 Del orden de los rabditios, por ejemplo: *Micronema spp.*, *Strongyloides spp.*
- Del orden de los estrongílicos, por ejemplo: *Strongylus spp.*, *Triodontophorus spp.*, *Oesophagodontus spp.*, *Trichonema spp.*, *Gyalocephalus spp.*, *Cylindropharynx spp.*, *Poteriostomum spp.*, *Cyclococercus spp.*,
20 *Cylicostephanus spp.*, *Oesophagostomum spp.*, *Chabertia spp.*, *Stephanurus spp.*, *Ancylostoma spp.*, *Uncinaria spp.*, *Bunostomum spp.*, *Globocephalus spp.*, *Syngamus spp.*, *Cyathostoma spp.*, *Metastrongylus spp.*, *Dictyocaulus spp.*, *Muellerius spp.*, *Protostrongylus spp.*, *Neoststrongylus spp.*, *Cystocaulus spp.*, *Pneumostrongylus spp.*, *Spicocaulus spp.*, *Elaphostrongylus spp.*,
25 *Parelaphostrongylus spp.*, *Crenosoma spp.*, *Paracrenosoma spp.*

28

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

- 5 Del orden de los oxiúridos, por ejemplo: *Oxyuris spp.*, *Enterobius spp.*,
Passalurus spp., *Syphacia spp.*, *Aspiculuris spp.*, *Heterakis spp.*

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

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

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

- 15 Del orden de los *Gigantorhynchida*, por ejemplo: *Filicollis spp.*, *Moniliformis*
spp., *Macracanthorhynchus spp.*, *Prosthenorchis spp.*

- Con el uso de combinaciones de principios activos adecuadas se puede
cubrir todo el espectro de endoparásitos anteriormente indicado. Se prefiere
especialmente la aplicación de los agentes de acuerdo con la invención contra:
20 *Toxocara cati*, *Toxascaris leonina*, *Ancylostoma tubaeforme*, *Dipylidium*
caninum, *Taenia taeniaeformis* y *Echinococcus multilocularis*.

- A los animales de producción y de cría pertenecen mamíferos como, por
ejemplo, vacas, caballos, ovejas, cerdos, cabras, camellos, búfalos de agua,
burros, conejos, gamos, renos, animales de peletería como, por ejemplo, visones,
25 chinchillas, mapaches, aves como, por ejemplo, pollos, gansos, pavos, patos,

22
29

avestruces.

A los animales de laboratorio y de investigación pertenecen ratones, ratas, cobayas, hámsteres dorados, perros y gatos

A los animales de compañía pertenecen perros y gatos.

5 La aplicación se puede realizar tanto de forma profiláctica como también terapéuticamente.

Se prefiere muy especialmente el uso en el gato.

Los agentes de acuerdo con la invención son preferiblemente fluidos, por ejemplo, suspensiones, emulsiones o especialmente soluciones. De acuerdo con
10 la invención, se usa como disolvente 1,2-isopropilidenglicerol, que se puede usar como disolvente único o en mezcla con otros disolventes. En tales mezclas de disolventes está contenido preferiblemente al menos un 60% en volumen de 1,2-isopropilidenglicerol. Se prefiere especialmente el uso de 1,2-isopropilidenglicerol como disolvente único.

15 De forma sorprendente, se ha mostrado que tales agentes de acuerdo con la invención que contienen el disolvente 1,2-isopropilidenglicerol – preferiblemente en concentraciones de al menos el 60% en volumen, presentan en aplicación externa una actividad especialmente buena contra nematodos y cestodos, sin que se deban usar los denominados potenciadores de penetración,
20 como se recomiendan normalmente en el estado de la técnica.

Como disolventes adicionales en las mezclas de disolvente mencionadas anteriormente se consideran disolventes orgánicos farmacéuticamente inocuos con un comportamiento de solubilidad adecuado, por ejemplo, *N*-metil-2-pirrolidona (NMP).

25 Para minimizar el riesgo de hidrólisis del 1,2-isopropilidenglicerol, y para

mejorar claramente la estabilidad de las formulaciones, es recomendable mantener lo más bajo posible el contenido en agua de los agentes de acuerdo con la invención, normalmente el contenido en agua no debería ser superior al 1% en peso, preferiblemente no superior al 0,5% en peso.

- 5 Un producto de hidrólisis del 1,2-isopropilidenglicerol es la acetona, cuya concentración en medicamentos debería ser tan baja como fuera posible según prescripciones internacionales. Además, la acetona puede influir en la captación de principios activos en el cuerpo. El cambio de estas propiedades, por ejemplo, por hidrólisis del 1,2-isopropilidenglicerol durante el almacenamiento, no es
10 aceptable en un medicamento.

El contenido en disolvente de los agentes de acuerdo con la invención es normalmente de 60 a 96% en peso, preferiblemente de 70 a 90% en peso, con especial preferencia de 80 a 90% en peso, referido al peso total del agente acabado.

- 15 Puede ser ventajoso añadir a los agentes de acuerdo con la invención otros coadyuvantes usuales en la medicina veterinaria.

Son coadyuvantes preferidos, por ejemplo, estabilizadores de la oxidación como, por ejemplo, butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT) y ácido ascórbico. Estos se pueden usar, por ejemplo, en concentraciones de 0,1% a 1%
20 en peso, preferiblemente de 0,3 a 0,7% en peso, referido al peso total del agente acabado.

Otros coadyuvantes preferidos son estabilizadores como, por ejemplo, ácidos orgánicos, especialmente ácido láctico. Estos se usan normalmente en cantidades de 1 a 5% en peso, preferiblemente de 1 a 3% en peso, referido al
25 peso total del agente acabado.

34
31

Los agentes de acuerdo con la invención pueden contener dado el caso también sinergistas u otros principios activos.

Las preparaciones listas para uso contienen los principios activos normalmente en concentraciones de 0,1 a 25% en peso, preferiblemente de 0,1 a 5 20% en peso, en las que para emodépsido se prefieren concentraciones de 0,5 a 5% en peso, especialmente de 1 a 3% en peso, y para praziquantel o epsiprantel de 1 a 15% en peso, especialmente de 5 a 10% en peso.

Los agentes se preparan mediante mezclado de los componentes en las cantidades correspondientes en equipos adecuados, preferiblemente se mezcla 10 hasta una solución transparente.

En general, se muestra como ventajoso dosificar los agentes de acuerdo con la invención de modo que por aplicación se administren de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100 mg del principio activo respectivo por cada kg de peso corporal. Se prefieren con emodépsido de 1 a 20 mg, especialmente de 1 a 15 10 mg de principio activo por cada kg de peso corporal, y con praziquantel o epsiprantel de 5 a 50 mg, especialmente de 5 a 20 mg de principio activo por cada kg de peso corporal.

Ejemplo 1

100 g de solución se componen de:

20 7,94 g Praziquantel

1,98 g Emodépsido

87,58 g 1,2-Isopropilidenglicerol

2,00 g Ácido láctico

0,50 g Butilhidroxianisol

25 El agente según el ejemplo 1 se mostró en estudios clínicos como muy

28
32

- 12 -

efectivo contra infecciones por *Toxocara cati*, *Toxascaris leonina*, *Ancylostoma tubaeforme*, *Dipylidium caninum*, *Taenia taeniaeformis* y *Echinococcus multilocularis* en gatos.

28/33

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

REIVINDICACIONES

- 5 1. Agentes que contienen como principios activos
- emodépsido así como
 - praziquantel o epsiprantel
- y como disolvente 1,2-isopropilidenglicerol, presentando los agentes como máximo un contenido en agua del 1% en peso.
- 10
2. Agente según la reivindicación 1, caracterizado porque contiene como principios activos emodépsido y praziquantel.
3. Agente según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado
- 15 porque el disolvente usado contiene al menos el 60% en volumen de 1,2-isopropilidenglicerol.
4. Agente según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque contiene como disolvente único 1,2-isopropilidenglicerol.
- 20
5. Procedimiento para la preparación del agente según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque los principios activos se mezclan con los disolventes y dado el caso con otros coadyuvantes.
- 25 6. Uso de emodépsido y praziquantel o epsiprantel para la preparación de

25
34

- 14 -

agentes que contienen 1,2-isopropilidenglicerol como disolvente, presentan un contenido en agua del 1% en peso como máximo y son adecuados para aplicación externa, para combatir endoparásitos.

- 5 7. Uso de agentes según una de las reivindicaciones 1 a 4 para combatir endoparásitos.

28
35

AGENTES ENDOPARASITICIDAS

Resumen

5 La presente invención se refiere a agentes que se pueden administrara
externamente, que contienen emodépsido y praziquantel o epsiprantel así como
1,2-isopropilidenglicerol, a su preparación y a su uso para el combate de
endoparásitos.

10

15

20

25 WPC14033 / ID.107453

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/001759

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K47/22 A61K38/15 A61K31/5513 A61K31/495 A61K9/00 A01N43/90 A01N43/84 A01P5/00 A61P33/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/62268 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; KALBE, JOCHEN; TRAEUBEL, MICHAEL; VON SAMSON) 30 August 2001 (2001-08-30) cited in the application page 2, lines 18-20 page 3, lines 4-12 page 12, lines 1-10 page 18, lines 8-22 page 19, lines 8-11; examples 1-5	1-7
Y	EP 0 267 404 A (BAYER AG) 18 May 1988 (1988-05-18) cited in the application page 2, lines 1,2 page 3, line 24	1-7
-/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *G* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 4 May 2006		Date of mailing of the international search report 11/05/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Klaver, J

29
36

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/001759

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 662 326 A (BAYER AG) 12 July 1995 (1995-07-12) cited in the application page 2, lines 1,2 page 7, line 37 - page 8, line 2 page 20, line 40 - page 21, line 6; examples A,B; tables A,B -----	1-7
Y	WO 2004/089239 A (MERIAL LTD; SOLL, MARK, D; KUMAR, KRISHAN; WARANIS, ROBERT, P; SHUB, N) 21 October 2004 (2004-10-21) page 1, paragraph 2 page 8, paragraphs 4,5 page 17, paragraph 1; examples 2,4,8 -----	1-7
P,Y	WO 2005/055973 A (BAYER HEALTHCARE AG; KANIKANTI, VENKATA-RANGARAO; BACH, THOMAS; ALTREU) 23 June 2005 (2005-06-23) cited in the application page 1, lines 1-3 page 3, lines 15-20 page 9, line 8 - page 10, line 3 page 12, lines 20-30 -----	1-7

30
40
37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2006/001759

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
- PCT Rule 39.1(iv) – method for treatment of the human or animal body by therapy.**
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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

31
41
38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/001759

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0162268	A	30-08-2001	AU 4060501 A	03-09-2001
			BR 0108562 A	12-11-2002
			CA 2400610 A1	30-08-2001
			CN 1404397 A	19-03-2003
			CZ 20022867 A3	15-01-2003
			DE 10008128 A1	23-08-2001
			EP 1259250 A1	27-11-2002
			HU 0204554 A2	28-05-2003
			JP 2003523397 T	05-08-2003
			MX PA02008210 A	28-01-2003
			NO 20023976 A	21-10-2002
			NZ 520856 A	29-04-2005
			PL 357551 A1	26-07-2004
			US 2003125244 A1	03-07-2003
			ZA 200205982 A	28-07-2003
EP 0267404	A	18-05-1988	AU 604759 B2	03-01-1991
			AU 7953487 A	14-04-1988
			CA 1323562 C	26-10-1993
			DE 3634755 A1	14-04-1988
			ES 2038642 T3	01-08-1993
			JP 1915473 C	23-03-1995
			JP 6043309 B	08-06-1994
			JP 63096127 A	27-04-1988
			US 4988696 A	29-01-1991
			US 5093334 A	03-03-1992
EP 0662326	A	12-07-1995	AT 209501 T	15-12-2001
			AU 685535 B2	22-01-1998
			AU 8159294 A	20-07-1995
			CA 2139725 A1	12-07-1995
			CN 1121429 A	01-05-1996
			CZ 9500061 A3	12-07-1995
			DE 4400464 A1	13-07-1995
			DK 662326 T3	18-03-2002
			ES 2168285 T3	16-06-2002
			FI 950091 A	12-07-1995
			HU 69180 A2	28-08-1995
			IL 112285 A	20-06-1999
			JP 7223951 A	22-08-1995
			NO 950093 A	12-07-1995
			NZ 270300 A	26-09-1995
			PH 31462 A	03-11-1998
			PL 306709 A1	24-07-1995
			PT 662326 T	31-05-2002
			RU 2124364 C1	10-01-1999
			SK 3195 A3	09-08-1995
WO 2004089239	A	21-10-2004	US 5589503 A	31-12-1996
			ZA 9500136 A	07-09-1995
			AU 2004228041 A1	21-10-2004
			BR PI0409185 A	11-04-2006
			CA 2521268 A1	21-10-2004
			EP 1610613 A2	04-01-2006
WO 2005055973	A	23-06-2005	DE 10358525 A1	07-07-2005

32
42
39

34
44
41

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-093657- -00000-0000

Fecha: 2007-09-11 16:40:13

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 41

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 70,814
FECHA : SEPTIEMBRE 3 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	63769920	03/09/2007	45,575,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
TOTAL :			\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0610 14033-841-051-1



No. 07-093657- -00000-0000

Fecha: 2007-09-11 16:40:13 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 41

SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION ☒MODELO DE UTILIDAD ☐

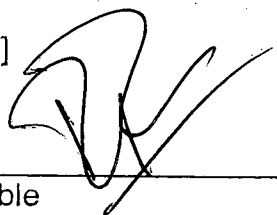
- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

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 Sept. 11/07

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