



No. 13-298004- -00000-0000

Fecha: 2013-12-20 15:49:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION
PCT- FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

22. TITULO **UNA COMPOSICIÓN ANTIPARASITARIA Y**
MÉTODO DE TRATAMIENTO
CLASIFICACION
INTERNACIONAL

SOLICITANTE **BAYER NEW ZEALAND LIMITED**

DOMICILIO **HAMILTON, NUEVA ZELANDIA**

APODERADO **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

Bogotá, D.C.,

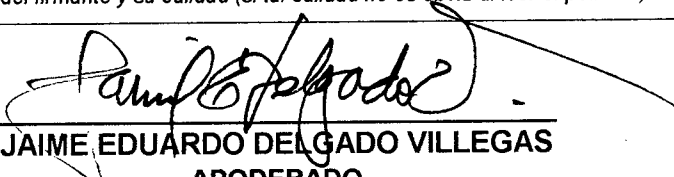


No. 13-298004- -00000-0000

Fecha: 2013-12-20 15:49:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD (PI2-F06 vr4 (2012-04-19))	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/NZ2012/000104	Fecha 22/06/2012
Publicación Internacional No.		WO 2012/177151 A1	Fecha 27/12/2012
3	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)		
UNA COMPOSICIÓN ANTIPARASITARIA Y MÉTODO DE TRATAMIENTO			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
BAYER NEW ZEALAND LIMITED			TIPO [1]
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		Level 12, KPMG Centre 85 Alexandra Street	
CIUDAD		HAMILTON, 3204	
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
PAÍS DE RESIDENCIA		NUEVA ZELANDIA	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. LEECH,		Wayne Frederick	NZ
2. ALAWI,		Fadil Al	NZ
3. NANJAN,		Karthigeyan	NZ
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
NUEVA ZELANDIA		HAMILTON, 3204	Level 12, KPMG Centre 85 Alexandra Street
NUEVA ZELANDIA		HAMILTON, 3204	Level 12, KPMG Centre 85 Alexandra Street
NUEVA ZELANDIA		HAMILTON, 3204	Level 12, KPMG Centre 85 Alexandra Street
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
DELGADO VILLEGAS		JAIME EDUARDO	C.C. 19.270.955 T.P. 43.308 C.S.J.
DIRECCIÓN		No. TELÉFONO	
Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202		2444096	
CIUDAD		CORREO ELECTRÓNICO	
BOGOTA D.C.		mde@mdelaw.com	
PAÍS		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	
COLOMBIA			
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
1. NUEVA ZELANDIA		NZ	593713
			(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
			23/06/2011

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☒ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>		
 JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS APODERADO			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 25		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 20		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 7		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

UNA COMPOSICIÓN ANTIPARASITARIA Y MÉTODO DE TRATAMIENTO

CAMPO TÉCNICO

La invención describe una composición antiparasitaria.

ANTECEDENTES

- 5 En modalidades preferidas de la presente invención, esta invención describe una composición para utilizar en el tratamiento de animales, como los animales domésticos y de granja.

En el mundo, los parásitos que afectan a los animales de granja generan considerables pérdidas sobre la productividad global. Estos parásitos pueden incluir parásitos gastrointestinales, pulmonares, oculares, larvas parasitarias, piojos picadores y succionadores, garrapatas, ácaros, gusano barrenador, y moscas de cuernos. Como consecuencia, se invierte una cantidad considerable de dinero, tiempo y esfuerzos para el desarrollo de composiciones para tratar animales contra estos parásitos.

Generalmente, las composiciones de tratamiento se basan en una lactona macrocíclica de alto espectro como ingrediente activo primario.

Sin embargo, debido al amplio uso de las lactonas macrocíclicas, los parásitos se han vuelto resistentes y las composiciones de tratamiento se han vuelto menos efectivas.

Aumentar la dosis de las composiciones de tratamiento no es una buena solución. En primer lugar, un aumento de la dosis podría producir efectos secundarios significativos, y puede afectar negativamente la salud del animal.

Sin embargo, la principal preocupación es que cuanto mayores las dosis se producen mayores concentraciones residuales de fármacos en el animal. Esto produce un tiempo de retención mayor de las composiciones de tratamiento en los animales antes de ser carneados para el consumo humano. El hecho de que los animales no sean carneados a tiempo aumenta los costos asociados al manejo de la manada y subsiguientemente, los costos para el consumidor. Por lo tanto, se valorará una composición y método de tratamiento que aborde el problema de la resistencia de los parásitos, y que al mismo tiempo minimice los efectos secundarios y los tiempos de retención.

Es objeto de la presente invención el abordaje de los problemas anteriores o al menos el de proporcionar al público una opción de utilidad.

Todas las referencias, incluidas las patentes o aplicaciones de patentes citadas en esta memoria descriptiva se incluyen en la presente a modo de referencia. No se reconoce que las referencias constituyen invenciones anteriores. La discusión de las referencias establece las afirmaciones de los autores, y los solicitantes se reservan el derecho a desafiar la precisión y la pertinencia de los documentos citados. Se entenderá claramente que, a pesar de que en la presente se hace referencia a un número de publicaciones de invenciones anteriores, esta referencia no es un reconocimiento de que cualquiera de estos documentos forman parte de un conocimiento general en común en el campo, en Nueva Zelanda o en cualquier otro país.

En esta memoria descriptiva, la palabra "incluir", o sus variaciones, como "incluye" o "incluyendo", quiere decir la inclusión de un elemento dado, un entero o una etapa, o un grupo de elementos o etapas, pero no significa la exclusión de ningún otro elemento, o etapa, o grupo de elementos, o etapas.

La siguiente descripción, presentada como ejemplo, mostrará otros aspectos y ventajas de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Según un aspecto de la presente invención, se describe una composición solubilizada antiparasitaria veterinaria que incluye:

una lactona macrocíclica o una sal farmacéuticamente equivalente de la misma, y

levamisol o una sal farmacéuticamente equivalente de la misma,

que se caracteriza por un pH de la composición en el rango de 2,0 a 5,0 y en la que la composición incluye al menos un agente tensoactivo y al menos un antioxidante.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se describe un método de tratamiento de animales contra la infestación con parásitos, la composición incluye una lactona macrocíclica o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y levamisol o una sal farmacéuticamente equivalente

de la misma, que se caracteriza por un pH de la composición en el rango de 2,0 a 5,0 y en la que la composición incluye al menos un agente tensoactivo y al menos un antioxidante que se caracteriza por una etapa en la que se administra una composición solubilizada antiparasitaria veterinaria a un animal que necesita de la misma.

Las lactonas macrocíclicas preferidas se seleccionan de los derivados de avermectina y milbemicina, que incluyen de manera no limitada abamectina, doramectina, eprinomectina, ivermectina, moxidectina, y milbemectina.

Una lactona macrocíclica particularmente preferida es la doramectina, con reconocida utilidad como agente antiparasitario. Un producto popular que incorpora doramectina es DectomaxTM, que se utiliza ampliamente en el ganado de Nueva Zelanda.

Sin embargo, como muchas otras lactonas macrocíclicas, la doramectina es únicamente totalmente efectivo contra un grupo de parásitos debido a la resistencia cada vez mayor. A pesar de esto, sigue siendo menos la resistencia generada a la doramectina que a otros productos (como la ivermectina), y comparativamente, es costo efectivo (en comparación, por ejemplo, con la Moxidectina).

Se seleccionó al levamisol como otro componente activo a ser utilizado en la composición, porque los inventores reconocieron que tenía un efecto sinérgico por su efectividad contra los parásitos resistentes a la doramectina.

La combinación de doramectina y levamisol no ha sido considerada, según los inventores, porque se cree que estos dos principios activos son incompatibles entre sí debido a sus diferentes rangos de pH preferidos.

En modalidades preferidas, la presente invención se proporciona en forma de una composición inyectable. Sin embargo, es posible administrarla asimismo por otros métodos, tales como por vía oral o por vertido.

A continuación obra una discusión de los resultados del estudio, pero en resumen, se encontraron ventajas importantes e inesperadas asociadas al uso de la presente invención en ganado, cuando se compara con el uso de la formulación obligada de DectomaxTM y con animales sin tratar.

La experiencia de los solicitantes en la industria veterinaria hace pensar que la presente invención será también efectiva cuando se aplica a otras especies de animales de granja tales como la oveja. Por ejemplo, se espera que los residuos en los sitios de inyección por ganado sean inferiores y que la eficacia mejore a medida que la resistencia a la doramectina en la oveja se torna más común.

Estos resultados incluyeron una mejora significativa en la eficacia cuando se encontró que existía resistencia a la doramectina. En particular, la presente invención resultó altamente efectiva contra *Cooperia* y *Trichostrongylus* resistentes en comparación con DectomaxTM.

Otra ventaja significativa asociada al uso de la presente invención es que los residuos, específicamente en el sitio de inyección, no fueron tan persistentes ni se encontraron en las concentraciones elevadas como ocurre con el producto de doramectina estándar.

En modalidades preferidas de la presente invención, la concentración efectiva de lactona macrocíclica en la composición es del orden de 0,2 a 1,2% p/v. Esto se compara con la concentración efectiva de lactona macrocíclica (doramectina) en DectomaxTM que es del orden de 1% p/v.

En modalidades preferidas de la presente invención, la concentración efectiva de levamisol en la composición se encuentra en el rango de 6 a 27% p/v. Los solicitantes confirmaron que esta es la concentración que resulta efectiva para eliminar los parásitos, al tiempo que se protege la salud del animal y es posible obtener una solución estable con la doramectina.

Se prevee que el levamisol se introduce en forma de hidrocloreuro de levamisol o fosfato de levamisol. Se prefiere el fosfato de levamisol debido a que produce menos problemas de irritación en el sitio de inyección en comparación con el hidrocloreuro de levamisol. Es preferible que la composición se encuentre en el rango de 10 a 40% p/v.

Una de las dificultades de formular con levamisol es que el pH preferido es de aproximadamente 3, mientras que otros principios activos tienden a ser una solución estable con un pH más neutro.

En modalidades preferidas de la presente invención, el rango de pH de la composición se encuentra en el orden de 2,0 a 5,0.

Más preferiblemente el rango de pH de la composición se encuentra en el orden de 3,0 a 4,5.

Como se apreciará en datos de estudios subsiguientes, la elección cuidadosa de los excipientes y las concentraciones preferidas es necesaria para mantener tanto a la lactona macrocíclica y al levamisol en la solución y con un pH adecuado.

En modalidades preferidas de la presente invención, uno de los excipientes es un agente quelante para el quelatado de cualquier metal pesado que facilitará la oxidación de los activos. Un agente quelante preferido es EDTA disódico, a pesar de que pueden utilizarse otros agentes. Es posible utilizar asimismo otras sales de EDTA, incluidas las sales de sodio, calcio y potasio. Entre otros agentes quelantes que pueden utilizarse se incluyen el monohidrato de ácido cítrico, el ácido fumárico y el ácido málico.

En modalidades preferidas, la composición incluye además un antioxidante. Se trata de una inclusión preferida en la composición, porque la misma estabiliza el fenómeno de oxidación de los principios activos en el producto. Particularmente, los inventores encontraron que la incorporación de un antioxidante es ventajosa en la prevención de la degradación de la lactona macrocíclica, que de otra manera puede ser inestable al bajo pH de la composición.

Entre los antioxidantes adecuados incluyen BHA, vitamina E, galato de propilo, TBHQ, metabisulfato de sodio.

Un antioxidante preferido es butilhidroxitolueno (BHT) porque el BHT es el estabilizador frecuente para las mectinas.

Preferiblemente, el antioxidante está presente en la composición a 0,15% p/v o más.

Más preferiblemente, el antioxidante está presente en la composición a 0,20% p/v o más.

Más preferiblemente, el antioxidante está presente en la composición a aproximadamente 0,25% p/v.

Inesperadamente, los inventores encontraron que la concentración convencional de antioxidante (0,1 a 0,15% p/v) utilizada en las composiciones inyectables pueden no ser suficientes como para estabilizar a los principios activos, y en particular, la lactona macrocíclica. Sin embargo, cuando la concentración de antioxidante aumenta a valores más elevados que los convencionales, es posible mejorar significativamente la estabilidad, que fue difícil de alcanzar a este menor pH. Se cree que la combinación con otros excipientes, como los estabilizantes y/o agentes tensoactivos, esta estabilidad puede mejorarse

sinérgicamente.

Preferiblemente, la composición incluye asimismo, a los conservantes. Los conservantes adecuados incluyen parabenes, tiomersales, cresoles y clorbutanol.

El conservante preferido es el alcohol bencílico porque el mismo presenta la doble función de ser solubilizador y conservante.

Preferiblemente, la composición incluye asimismo, a los estabilizadores. Los estabilizadores adecuados incluyen a los polioles con un estabilizador preferido, como lo es la glicerina formaldehído porque la misma ya se encuentra en forma estabilizada.

En modalidades preferidas, la composición incluye además un agente tensoactivo el cual en la presente invención permite la estabilización de la lactona macrocíclica (por ejemplo, la doramectina) a partir del pH bajo del producto. Debe notarse que se requiere un pH menor para estabilizar al levamisol.

Preferiblemente, la concentración de agente tensoactivo en la composición es mayor a 15% p/v.

Más preferiblemente, la concentración de agente tensoactivo en la composición es de aproximadamente 20% p/v.

Esto difiere de muchas composiciones anteriores, particularmente de aquellas que intentaron producir, aunque sin éxito, una composición estabilizada a pH bajos, inferiores a 4,0 (por ejemplo, NZ 508969).

Los inventores encontraron que el aumento de la concentración de agente tensoactivo, contribuía a la estabilización de la lactona macrocíclica, en particular, por cristalización a pH de entre 2,0 a 5,0.

Nuevamente, los inventores pudieron apreciar que la estabilidad puede mejorarse sinérgicamente cuando se incluye el agente tensoactivo con el estabilizador y/o el antioxidante.

Los agentes tensoactivos adecuados incluyen el polisorbato 20, Cremophor y Oleato de PEG-12. El agente tensoactivo preferido es polisorbato 80, es soluble en agua y ampliamente utilizado en preparaciones inyectables.

Los aspectos de la presente invención se describirán a continuación a modo de ejemplo, únicamente con referencia a los experimentos diversos y a los estudios realizados por el solicitante.

MEJORES PRÁCTICAS DE LA INVENCION

Tal como se aludió previamente en la memoria descriptiva de la patente, puede ser muy difícil formular una composición estable que contiene una concentración efectiva de lactona macrocíclica (tales como la doramectina) y levamisol.

Con respecto a la presente invención, debe apreciarse que los inventores son químicos de muchísima experiencia, particularmente en el campo de la medicina veterinaria. Por lo tanto, es significativo que hubo aproximadamente cuarenta formulaciones planteadas para la presente invención hasta que finalmente se logró la formulación que se mantenía estable al almacenarse y no había formulaciones de cristal a temperaturas clave.

La tabla 1 a continuación es un resumen de algunas de las formulaciones estudiadas.

Tabla 1: Formulaciones estudiadas

no	Ingredientes	PF-1	PF-2	PF-3	PF-4	PF-5	PF-6	PF-7	PF-8	PF-9	PF-10	PF-11	PF-12	PF-13
		% p/v	% p/v	% p/v	% p/v	% p/v	% p/v	% p/v	% p/v	% p/v	% p/v	% p/v	% p/v	% p/v
1	Ingredientes Doramectina**	0.42	0.525	0.42	0.525	0.42	0.525	0.525	0.525	0.525	0.63	0.84	0.525	0.525
2	Hidrocloruro de levamisol**	15.8	21	15.8	21	15.8	21	21	21	21	31.5	42	0	0
3	Fosfato de levamisol**	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	26.25	26.25
4	Edetato disódico	0	0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
5	Tolueno hidroxilo butilado	0.25	0.05	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
6	Alcohol bencílico	0	0	2.5	2.5	2	2.5	3	3	3	4	4	3	3
7	Glicerina formal estabilizada	40	40	0	0	0	0	0	0	20	0	0	0	20
8	Propilenglicol	qs	qs	0	0	0	0	0	20	0	20	20	20	0
9	Polysorbate 80	0	0	8	8	10	12	20	20	20	20	20	20	20
10	Ácido cítrico	0	0	2	2	2	2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2
11	Hidróxido de sodio	0	0	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.5	0.5	0.4	0.4	0.3	0.3
12	Agua para inyección	0	0	qs	qs	qs	qs	qs	qs	qs	qs	qs	qs	qs

** Se agregó 5% de sobredosificación

- PF-01 -a base de disolvente - problemas de estabilidad -no estable
- PF-02 -a base de disolvente - problemas de estabilidad -no estable
- PF-03 -a base de agua - problemas de estabilidad -no estable
- PF-04 -a base de agua - problemas de estabilidad -no estable
- PF-05-a base de agua - problemas de estabilidad -no estable
- PF-06 -a base de agua - problemas de estabilidad -no estable
- PF-07,08 & 09- a base de agua- formación de cristal a 4°C
- PF-11- a base de agua- cambiado a fosfato de levamisol - debido a la irritación del hidrocloruro de levamisol.
- PF-12- a base de agua- formación de cristal a 4 & 40°C

Se variaron los excipientes, concentraciones de principios activos y sistema tampón para determinar cuánto afecta la estabilidad de la lactona macrocíclica y los compuestos activos de levamisol.

Inesperadamente, se encontró que es posible evitar o disminuir significativamente la degradación de una lactona macrocíclica en una composición acuosa a pH bajo. Esto permite el uso de un pH adecuado

para estabilizar el componente de levamisol disuelto en una composición acuosa. Este abordaje es preferido a un compromiso que requeriría un pH que estaría entre el valor bajo adecuado para el levamisol y el pH neutro adecuado para una lactona macrocíclica.

Incluso más inesperado fue encontrar que la combinación de lactona macrocíclica y levamisol podría estabilizarse en una composición que contiene concentraciones relativamente elevadas de compuestos activos que generalmente son los que se necesitan en un inyectable. El desarrollo de una composición adecuada para ser inyectada puede verse complicada por la necesidad de aumentar la concentración de activos en comparación con otro tipo de composiciones, para limitar o para reducir el volumen de la composición que debe inyectarse.

La lactona macrocíclica se solubiliza utilizando un disolvente que es completamente soluble en la composición. Entonces, se forma una solución real o micelar en lugar de una emulsión. Un disolvente preferido es alcohol bencílico, el cual es un disolvente efectivo para las lactonas macrocíclicas y sirve también como conservante. La solubilidad del disolvente en la composición puede aumentar con el uso de codisolventes, como son los disolventes glicerina formaldehído y propilenglicol miscibles en agua, que también puede funcionar como estabilizador. La persona experta reconocerá fácilmente los otros sistemas de disolventes que también podrían ser adecuados.

El uso del agente tensoactivo para mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los principios activos es particularmente preferido. La formación de una solución micelar es un método preferido de solubilización de la lactona macrocíclica dentro de la composición acuosa.

La siguiente tabla 2 representa una formulación preferida de acuerdo con la presente invención. Esta formulación contiene doramectina y levamisol en cantidades que demostraron ser altamente efectivas contra los parásitos. La formulación es estable sin formación de cristales y presenta efectos secundarios mínimos, si los hay, sobre los animales.

Tabla 2: Formulaciones preferidas

Inyección DL			
Nombre del ingrediente	Número CAS	Cantidad (g/L)	Función
Doramectina	117704-25-3	4.2*	Ingrediente activo
Fosfato de levamisol	32093-35-9	210*	Ingrediente activo
EDTA disódico	139-33-3	1	Agente quelante
Hidroxitolueno butilado (BHT)	128-37-0	2.5	Antioxidante
Alcohol bencílico	100-51-6	35	Conservante
Glicerina formaldehído estabilizada	4740-78-7	200	Estabilizador
	5464-28-8		
Polysorbate 80	9005-65-6	200	Agente tensoactivo
Ácido cítrico	77-92-9	22	Ajustador de pH
Hidróxido sódico	1310-73-2	3	Ajustador de pH
Agua para inyección	7732-18-5	q.s.	Disolvente/vehículo

* Se agregó 5% de sobredosificación

El pH de la composición se ajustó a aproximadamente 3,9 utilizando un sistema de tampón citrato.

En particular, se notó que para alcanzar la estabilidad y para mantener la formulación en la solución, se requirió de un porcentaje elevado de agente tensoactivo. Sin la presencia de un agente tensoactivo en cantidades suficientes, se observó cristalización y cambios de color en la solución.

Método de elaboración

Un método preferido para elaborar la modalidad preferida incluye los siguientes pasos:

Paso 1:

- a. En un recipiente de producción limpio y seco cargar 30% de agua para inyección
- b. Agregar y disolver el EDTA disódico con agitación

- c. Agregar y disolver el ácido cítrico con agitación
- d. Agregar y disolver el hidróxido de sodio con agitación
- e. Agregar y mezclar glicerina formaldehído estabilizada
- f. Agregar y disolver el levamisol fosfato con agitación
- g. Revisar la claridad de la solución

Paso 2:

- h. En un recipiente de elaboración limpio y seco se carga alcohol bencílico y se calienta a 50 – 55 °C
- i. Agregar y disolver BHT con agitación
- i. Agregar y disolver doramectina con agitación
- k. Agregar el polisorbato 80 y mezclar bien
- l. Revisar la claridad de la solución

Paso 3:

- m. Agregar el 'paso 2' al 'paso 1' y mezclar bien
- n. Enjuagar el recipiente del paso 2 con algo de agua para la inyección y agregar el enjuage al cuerpo principal
- o. Completar el volumen final con agua para inyección y agitar bien
- p. Revisar el pH – debería ser de 3,6 a 4,2

Se realizaron un número considerable de estudios utilizando una formulación de acuerdo con la presente invención y comparando sus efectos con el DectomaxTM y con un grupo control sin tratar.

La siguiente tabla 3 muestra el número de huevos promedio en la material fecal del ganado no carneado luego del tratamiento con la presente invención (inyección DL) y DectomaxTM. El tamaño de la muestra es de 36 cabezas de ganado.

Como puede verse claramente, el conteo de huevos, 35 días luego del tratamiento, para la presente

invención aún es cero, mientras que en el caso del ganado tratado con DectomaxTM y sin tratar, mostraron un conteo de huevas significativo en la materia fecal. Esta resistencia sugerida puede estar presente en este estudio.

5 **Tabla 3: Conteo de huevas promedio en la materia fecal del ganado no carneado posteriores al tratamiento con Inyección DL y Dectomax**

Producto aplicado	Días posteriores al tratamiento							
	-3	7	14	21	28	35	42	49
Inyección DL Dectomax Sin tratar	121.4	0 (100)	0 (100)	0 (100)	0 (100)	0 (100)	50.0 (73.1)	50.0 (70.8)
	128.6	57.1 (71.5)	21.4 (85.7)	28.6 (80.0)	57.1 (63.7)	107.1 (40.0)	135.7 (26.9)	128.6 (25)
	128.6	200.0	150.0	142.9	157.1	178.6	185.7	171.4

La siguiente tabla 4 muestra el conteo de huevas promedio en la materia fecal en el ganado carneado para el mismo estudio. Nuevamente, indica que la presente invención puede dar lugar a resultados significativamente mejorados cuando hay resistencia a la doramectina en comparación con el estándar industrial DectomaxTM.

Tabla 4: Conteo de huevas promedio en la materia fecal en ganado carneado posterior al tratamiento con Inyección DL, Dectomax o no tratado

Producto aplicado	Días posteriores al tratamiento		
	-3	7	13/14
Inyección DL	288	0 (100)	0 (100)
Dectomax	250	22.2 (90.5)	77.8 (67.0)
Sin tratar	271.4	233.3	235.7

Del mismo modo, la tabla 5 muestra diferencias significativas entre el efecto de la presente invención sobre los cultivos de larvas en comparación con el DectomaxTM.

Tabla 5: Datos de cultivo de larvas cuantitativos para muestras de 50 g recogidos en diferentes instancias posteriores al tratamiento con Inyección DL, Dectomax o no tratados en el ganado no carneado

Producto aplicado	Días posteriores al tratamiento						
	-3	7	15	21	28	35	42
Inyección DL	22000	0 (100)	15 (99.7)	0 (100)	8 (99.8)	0 (100)	6500 (19.8)
Dectomax	22000	7600 (19.1)	490 (90.9)	410 (94.6)	2300 (53.1)	1100 (64.5)	3100 (61.7)
Sin tratar	22000	9400	5400	7600	4900	3100	8100

Los números entre paréntesis se refieren al % de control en comparación con el grupo sin tratar.

A continuación se hace la interpretación de estos resultados junto con datos más detallados (que no se incluyen en la memoria descriptiva).

La medida cuantitativa del número de larvas puede dar lugar a una medida más sensible de la eficacia de los productos de estudio que el conteo de las huevas, y los resultados en el ganado no carneado indican que la inyección de DL parece superar efectivamente la excreción de las huevas viables durante un período de al menos 35 días.

Significativamente, la concentración en el control indicado por este producto doramectina con un único ingrediente fue relativamente bajo en el estudio, más probablemente por los *Trichostrongylus* y *Cooperia* resistentes.

Los resultados cuantitativos de los cultivos de larvas, brindaron además información sobre la composición de las especies de huevas excretadas. Tanto en los individuos carneados como los no carneados del estudio, *Cooperia* fue la especie dominante de larva encontrada en el grupo tratado con Dectomax 7, 13/14, 15, 21 y 28 días luego del tratamiento. Además, se encontraron cantidades significativas de larvas de *Trichostrongylus* en el ganado tratado con Dectomax en cada una de las muestras postratamiento. Es interesante que esta tendencia es coherente con el patrón encontrado en los resultados de conteo de parásitos totales.

Tal como se mencionó anteriormente, la presente invención parece ser particularmente efectiva en dirigirse a especies resistentes a la doramectina y esto se confirmó con el conteo de parásitos totales como puede apreciarse en la tabla 6.

Tabla 6: Eficacia (%)¹ de los productos de estudio y de referencia contra *Trichostrongylus* spp. y *Cooperia* spp. en base al conteo de los parásitos totales

Producto	Especie de parásito y etapa de la vida		
	<i>Trichostrongylus axei</i>	<i>Trichostrongylus</i> spp. de intestino delgado	<i>Cooperia</i> spp.
Inyección DL	>99.9	>99.9	>99.9
Dectomax	79.3	83.8	97.6

¹ basado en medios geométricos

La presencia de especies resistentes a la doramectina en este estudio se confirma sin lugar a dudas, para *Trichostrongylus* spp. del cuarto estómago y del intestino delgado cuando se compara el conteo de parásitos totales por individuo encontrados al carnear en el caso de Dectomax con la presente invención (inyección DL), véase la siguiente tabla 7. Los resultados de los conteos de parásitos por individuo y del % de reducción por medios aritméticos, en comparación con *Cooperia* sugieren fuertemente que esta especie presenta una resistencia emergente a doramectina. Además, ha habido casos de resistencia de *Cooperia* spp. a lactona macrocíclicas en ganado de Nueva Zelanda.

Tabla 7:

Inyección DL			
	<i>Trichostrongylus axei</i>	<i>Trichostrongylus</i> spp. de intestino delgado	<i>Cooperia</i> spp.
Nº de rótulo	5ta etapa	5ta	5ta
48	-	-	-
57	-	-	-
239	-	-	-
242	50	-	-
309	-	-	-
438	-	-	-
PVS080	-	-	-
R74	-	-	-

AM	6.3	0.0	0.0
GM	0.6	0.0	0.0
% Red AM	>99.9	>99.9	>99.9
% Red GM	>99.9	>99.9	>99.9

Dectomax			
59	450	200	450
236	600	-	400
237	500	250	8600
560	11000	100	-
573	15500	450	-
1039	850	350	2750
2066	6250	200	-
65	300	100	5150
233	3750	-	250
AM	4356	183.3	1956
GM	1728	63.1	120.8
% Red AM	71.9	76.5	83.8
% Red GM	79.3	83.8	97.6

% Red AM = % leído con medios aritméticos, % Red GM = % leído por medios geométricos
AM = medios aritméticos, GM = medios geométricos

En particular, este es el resumen de los resultados:

1. La inyección de DL proporcionó >99,9% de control en base de medios geométricos de *Ostertagia* spp, *Trichostrongylus axei*, intestino delgado *Trichostrongylus* spp, *Cooperia* spp, *Oesophagostomum* spp, *Chabertia* sp y *Trichuris* spp.
2. Dectomax™ e inyección DL proporcionó concentraciones comparables de control de *Ostertagia* spp, *Oesophagostomum* spp, *Chabertia* sp y *Trichuris* spp.
3. Dectomax™ proporcionó baja eficacia de *T. axei* y *Trichostrongylus* spp de intestino delgado que fue significativamente diferente a la eficacia que proporciona la inyección DL

Además, puede apreciarse claramente que la presente invención es altamente efectiva por cuenta propia, pero también en comparación con el producto actual cuando hay Doramectina.

El uso de la presente invención presenta además la ventaja de presentar una concentración de residuos de doramectina mucho menor que el producto doramectina estándar en el sitio de inyección. La documentación JECFA (1996) Doramectin Monograph, en ‘Residues of Some Veterinary Drugs in Animals and Foods, FAO Food and Nutrition Paper’, No 41/8, pp 85-98 destacó las concentraciones elevadas de doramectina en el sistio de inyección durante el período de 35 días luego de la administración parenteral de dosis sin etiquetar de una inyección de doramectina a la tasa recomendada en el rótulo. El vehículo utilizado en esta composición de inyección incluyó 75% de aceite de sésamo y 25% de oleato de etilo.

Dentro de este informe, la tabla 8, representada a continuación para el día 21, 28 y 35, presentó una concentración de residuos de doramectina promedio en el sitio de inyección de 1900, 380 y 930 ug/kg luego de 21, 28, y 35 días respectivamente luego del tratamiento de doramectina sin etiquetar a 0,2 mg/kg de peso corporal.

Tabla 8: Residuos de Doramectina (ug/kg) en tejidos de ganado posteriores al tratamiento con doramectina no rotulada a 0,2 mg/kg de peso corporal

Tejido	Día 21	Día 28	Día 35
Músculo	<7	<4	<3
Hígado	107	66	29
Riñón	11	8.8	<4.5
Grasa	182	94	57
Inyección	1900	380	930

En comparación con dicho tratamiento del ganado, con nuestra inyección de DL el promedio de residuos de doramectina promedio en los sitios de inyección fue de 6,1, 13,7 y 2,8 ug/kg. Nuestras concentraciones de tejido también fueron menores en comparación con la siguiente tabla 9.

Tabla 9: Residuos de Doramectina (ug/kg) promedio en diversos tejidos de ganado tratado con inyección DL a 0,25 mg/kg de peso doramectina

Tejido	Día 21	Día 28	Día 35
Músculo	2.5	2.5	2.5
Hígado	15	2.5	2.5
Riñón	4.8	2.5	2.5
Grasa perirenal	19.1	2.5	2.5
Grasa subcutánea	28.0	2.5	2.5
Sitio de inyección	6.1	13.7	2.8

Un régimen de dosificación preferido que proporcionó todos los resultados previos obra a continuación en la tabla 10.

Tabla 10: Instrucciones de dosificación en el rótulo para la inyección de Doramectina + Levamisol

Peso (kg)	Vol (mL)
61–70	3.5
71–80	4.0
81–100	5.0
101–120	6.0
121–140	7.0
141–160	8.0
161–180	9.0
181–220	11.0
221–260	13.0
261–300	15.0

La tasa de dosificación para la inyección DL para ganado que pesa más de 300 kg será de 1 mL/20 kg (0,2 mg/kg doramectina y 10 mg/kg de fosfato de levamisol).

La Tabla 11 son las instrucciones de dosificación en el rótulo de Dectomax™.

Tabla 11: Instrucciones de dosificación en el rótulo para Dectomax

Peso vivo	Dosis Volumen (mL)
40-50	1
51-75	1.5
75-100	2.0
101-150	3.0
151-200	4.0
201-250	5.0
251-300	6.0
301-350	7.0
351-400	8.0

El ganado que pesa más de 400 kg se dosifica a una tasa de 1 mg/50 kg.

Reacciones en el sitio a las inyecciones DL

Se realizó un estudio de seguridad para evaluar la seguridad de la formulación preferida de la invención.

El estudio se realizó en cuatro grupos de ganado cuando se administró una dosis subcutánea a 1x con una sola dosis y con una dosis separada, y a una tasa de dosificación del rótulo máxima de 2x, e

intramuscularmente a una tasa de dosificación de rótulo máxima de 1x. En la mayoría de los grupos se observaron inflamaciones en el sitio de inyección para los primeros cuatro días luego del tratamiento.

La resolución de la inflamación en sitios de inyección culmina a los siete días para los animales en el grupo de inyección intramuscular, pero continuó en los siguientes 14 días luego del tratamiento para los animales en los restantes grupos.

Se notó que una gran proporción de las inflamaciones pudo detectarse porque se examinó cuidadosamente el sitio de inyección como parte de los requisitos del estudio. Sin embargo, bajo condiciones normales en los que los sitios de inyección no pueden apreciarse correctamente el investigador y el productor observaron que la mayoría de las reacciones en el sitio de inyección que tuvieron lugar no se hubieran notado. Se concluyó que la administración de la inyección DL, como se recomienda, no se asoció con dolor, inflamación o malestar indebido.

Se describen los aspectos de la presente invención a modo de ejemplo únicamente, y debe apreciarse que las modificaciones y adiciones realizadas, sin apartarse del alcance de la invención, tal como se define en las reivindicaciones adyacentes.

Traducción Oficial código: MDE-DOC de un documento escrito en inglés, sellada por el suscrito Traductor Oficial, diciembre 20 de dos mil trece, Bogotá, D.C., República de Colombia.

WO2012/177151

PCT/NZ2012/000104

Lo que reivindicamos es:

1. Una composición solubilizada anti-parasítica de uso veterinario, incluyendo Una lactona microcíclica o una sal farmacéuticamente equivalente de la misma, Caracterizada porque el pH de la composición está en el rango de 2.0 a 5.0 y donde la composición incluye al menos un surfactante y al menos un antioxidante.
2. una composición como la reivindicada en la afirmación 1 donde la cantidad efectiva de levamisol está en el rango de 6.0% a 27.0% w/v.
3. una composición como la reivindicada en las afirmaciones 1 o 2 donde el levamisol viene en forma de clorhidrato de levamisol.
4. una composición como la reivindicada en las afirmaciones 1 a 3 donde el levamisol viene en forma de fosfato de levamisol.
5. una composición como la reivindicada en las afirmaciones 1 a 4 donde la lactona macrocíclica está en el rango de 0.2 a 1.2% w/v.
6. una composición como la reivindicada en cualquiera de las afirmaciones 1 a 5 que incluye un agente quelante.

7. una composición como la reivindicada en la afirmación 6 donde el agente quelante es EDTA disódico.
8. una composición como la reivindicada en cualquiera de las afirmaciones anteriores donde el antioxidante es hidroxitolueno butilado.
9. una composición como la reivindicada en cualquiera de las afirmaciones anteriores donde la concentración de antioxidante de la composición está por encima de 0.15% w/v.
10. una composición como la reivindicada en cualquiera de las afirmaciones 1 a 9 que incluye un preservante.
11. una composición como la reivindicada en la afirmación 10 donde el preservante es alcohol bencílico.
12. una composición como la reivindicada en cualquiera de las afirmaciones 1 a 11 la composición incluye un estabilizante.
13. una composición como la reivindicada en cualquiera de la afirmación 12 donde el estabilizante es formal de glicerina.
14. una composición como la reivindicada en cualquiera de las afirmaciones anteriores donde la concentración de surfactante en la composición está por encima de 0.15% w/v.
14. una composición como la reivindicada en cualquiera de las afirmaciones anteriores donde la concentración de surfactante en la composición es aproximadamente 115% w/v.

15. una composición como la reivindicada en cualquiera de las afirmaciones anteriores donde la concentración de surfactante en la composición es aproximadamente 20% w/v.

16. una composición como la reivindicada en cualquiera de las afirmaciones anteriores donde el surfactante es Polisorbato 80.

17. un método para tratar animales no humanos para infestación parasítica.

Caracterizado por el paso de

Administrar la composición veterinaria que se reivindica en cualquiera de las afirmaciones 1 a 16.

18. un método para tratar animales no humanos como se reivindica en la afirmación donde la composición se administra por inyección.

19. una composición sustancialmente como la descrita e ilustrada en la sección de Mejores Modos de la especificación.

Traductor: SILVIO ALEJANDRO PUERTAS PINO

Resolución 0941 del 30 de agosto de 1996 del Ministerio de Justicia y del Derecho

RESUMEN

Esta invención describe una composición solubilizada antiparasitaria veterinaria que incluye una lactona macrocíclica o una sal farmacéuticamente equivalente de la misma, y levamisol o una sal farmacéuticamente equivalente de la misma, caracterizada porque el pH de la composición se encuentra en el rango de 2,0 a 5,0 y en la que la composición incluye al menos un agente tensoactivo y al menos un antioxidante.

REIVINDICACIONES MODIFICADAS:

1. Una composición solubilizada antiparasitaria veterinaria que incluye:

una lactona macrocíclica o una sal farmacéuticamente equivalente de la misma, y

levamisol o una sal farmacéuticamente equivalente de la misma,

que se caracteriza por un pH de la composición en el rango de 2,0 a 5,0 y en la que la composición incluye al menos 15% p/v de un agente tensoactivo.
2. Una composición tal como se reivindica en la reivindicación 1 en la que la concentración efectiva del levamisol en la composición se encuentra en el rango de 6,0% a 27,0% de p/v.
3. Una composición tal como se reivindica ya sea en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que se agrega levamisol en forma de hidrocloreuro de levamisol.
4. Una composición tal como se reivindica ya sea en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que se agrega levamisol en forma de fosfato de levamisol.
5. La composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la lactona macrocíclica se encuentra en el rango de 0,2 a 1,2% p/v.
6. Una composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que incluye un agente quelante.

7. Una composición tal como se reivindica en la reivindicación 6, en el que el agente quelante es EDTA disódico.
8. Una composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores que incluye un antioxidante.
9. Una composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la concentración de antioxidante en la composición es mayor a 0,15% p/v.
10. Una composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la concentración de antioxidante en la composición es mayor a 0,15% p/v.
11. Una composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que incluye un conservante.
12. Una composición tal como se reivindica en la reivindicación 11, en la que el conservante es alcohol bencílico.
13. Una composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que la composición incluye un estabilizador.
14. Una composición tal como se reivindica en la reivindicación 13, en la que el estabilizador es glicerina formaldehído.
15. Una composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la concentración de agente tensoactivo en la composición es aproximadamente 20% p/v.

16. Una composición tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en las que el agente tensoactivo es Polysorbate 80.
17. Un método para tratar animales de infestaciones parasitarias caracterizadas por la etapa de administrar la composición veterinaria tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.
18. Un método para tratar animales tal como se reivindica en la reivindicación 17 en el que la composición se administra por inyección.
19. Una composición substancialmente como la que se describe en la presente, en referencia a la sección de Mejores Prácticas de la memoria descriptiva, y tal como se describe en la misma.
20. Un método para tratar animales sustancialmente como la que se describe en la presente, en referencia a la sección de Mejores Prácticas de la memoria descriptiva, y tal como se describe en la misma.

PATENT COOPERATION TREATY

From the:
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To: JAMES & WELLS INTELLECTUAL PROPERTY Private Bag 3140 3240 Hamilton NEW ZEALAND		PCT NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (Chapter II of the Patent Cooperation Treaty) (PCT Rule 71.1)	
		Date of mailing (day/month/year) 14 October 2013	
Applicant's or agent's file reference 132885PCT/3		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/NZ2012/000104	International filing date (day/month/year) 22 June 2012	Priority date (day/month/year) 23 June 2011	
Applicant BAYER NEW ZEALAND LIMITED			

- The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
- A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
- Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translations to those Offices.
- REMINDER**

 The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

 Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

 For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the *PCT Applicant's Guide*.

 The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustalia.gov.au Facsimile No. +61 2 6283 7999	Authorised officer Michael Grieve AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. 0262832267
---	---

PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
 (Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)
 (PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 132885PCT/3	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEA/416																									
International application No. PCT/NZ2012/000104	International filing date (<i>day/month/year</i>) 22 June 2012	Priority date (<i>day/month/year</i>) 23 June 2011																								
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/366 (2006.01) A61K 31/429 (2006.01) A61P 33/00 (2006.01)																										
Applicant BAYER NEW ZEALAND LIMITED																										
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ (<i>sent to the applicant and to the International Bureau</i>) a total of 9 sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications not taken into account by this Authority because they were not available at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2). ☐ Superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)). b. ☐ (<i>sent to the International Bureau only</i>) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).																										
4. This report contains indications relating to the following items: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;">☒</td> <td style="width: 20%;">Box No. I</td> <td>Basis of the report</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Box No. II</td> <td>Priority</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Box No. III</td> <td>Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Box No. IV</td> <td>Lack of unity of invention</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Box No. V</td> <td>Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Box No. VI</td> <td>Certain documents cited</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Box No. VII</td> <td>Certain defects in the international application</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Box No. VIII</td> <td>Certain observations on the international application</td> </tr> </table>			☒	Box No. I	Basis of the report	☒	Box No. II	Priority	☐	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability	☐	Box No. IV	Lack of unity of invention	☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement	☐	Box No. VI	Certain documents cited	☒	Box No. VII	Certain defects in the international application	☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application
☒	Box No. I	Basis of the report																								
☒	Box No. II	Priority																								
☐	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability																								
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention																								
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement																								
☐	Box No. VI	Certain documents cited																								
☒	Box No. VII	Certain defects in the international application																								
☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application																								
Date of submission of the demand 11 April 2013	Date of completion of this report 14 October 2013																									
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustalia.gov.au Facsimile No.: +61 2 6283 7999	Authorised officer Michael Grieve AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. 0262832267																									

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/NZ2012/000104

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report has been established on the basis of:
 - ☒ The international application in the language in which it was filed:
 - ☐ A translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of :
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a)).
 - ☐ international preliminary examination (Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b)).
2. With regard to the **elements** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:
 - ☐ the international application as originally filed/furnished
 - ☒ the description: pages **1 to 17** , as originally filed/furnished
 pages , received by this Authority on with the letter of
 pages , received by this Authority on with the letter of
 - ☒ the claims: pages , as originally filed/furnished
 pages , as amended (together with any statement) under Article 19,
 pages **18 to 20** , received by this Authority on **11 April 2013** with the letter of **11 April 2013**
 pages , received by this Authority on with the letter of
 - ☐ the drawings: pages , as originally filed/furnished
 pages , received by this Authority on with the letter of
 pages , received by this Authority on with the letter of
 - ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
5. ☐ This report has been established:
 - ☐ taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
 - ☐ without taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.4bis and 70.2(e)).
6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies)
has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45 bis.8(b) and (c)).

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/NZ2012/000104

Box No. II Priority

1. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the failure to furnish within the prescribed time limit the requested:
- ☐ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(a))
- ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(b))
2. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rule 64.1). Thus for the purposes of this report, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:
- The claimed priority date is found to be valid.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY		International Application No. PCT/NZ2012/000104
Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement	
1. Statement		
Novelty (N)	Claims 1 to 20	YES
	Claims NONE	NO
Inventive step (IS)	Claims 1 to 20	YES
	Claims NONE	NO
Industrial applicability (IA)	Claims 1 to 20	YES
	Claims NONE	NO
The present invention relates to a veterinary antiparasitic solubilised composition including: a) a macrocyclic lactone or a pharmaceutically equivalent salt thereof, and b) levamisole or a pharmaceutically equivalent salt thereof, characterised in that the pH of the composition is in the range of 2.0 to 5.0 and wherein the composition includes at least 15%w/v surfactant. The present invention also relates to a method of treating non-human animals for parasitic infestation utilising the said composition. 2. CITATIONS AND EXPLANATIONS: CITATIONS D1: WO 2010/021555 A1 (SCHERING-PLOUGH ANIMAL HEALTH LIMITED) 25 February 2010 D2: WO 2008/072985 A2 (BOMAC RESEARCH LIMITED) 19 June 2008 D3: WO 2004/009080 A1 (ASHMONT HOLDINGS LIMITED) 29 January 2004 D4: WO 2011/143479 A1 (MERIAL LIMITED) 17 November 2011 D5: NZ 570591 A (SCHERING-PLOUGH ANIMAL HEALTH LIMITED) 12 January 2012 NOVELTY (N) The invention as claimed in Claims 1 to 20 is considered to meet the criteria set out in PCT Article 33(2) as possessing novelty in light of the disclosure of document D1. This document discloses an anthelmintic composition comprising a macrocyclic lactone, levamisole or equivalent agent and a carrier, wherein the macrocyclic lactone is stabilised by an effective protecting agent (see Claim 1). The levamisole component is preferably present in its hydrochloride salt form (see Claim 4). The pH of this composition is disclosed as being about 4 or below (see Claim 6). The prior art compositions preferably further comprise a wetting agent (see Claim 22) and a stabiliser ("stabiliser" is construed here as referring to an antioxidant). The composition may further comprise a preservative such as benzyl alcohol (see page 5). This document does not, however, disclose the composition comprising at least 15%w/v surfactant as is presently required, but rather refers to a surfactant component of 1-2%w/v. As a result, Claims 1 to 20 are considered to possess novelty in light of document D1. Neither of documents D2 or D3 disclose a veterinary antiparasitic solubilised composition including a) a macrocyclic lactone or a pharmaceutically equivalent salt thereof, and b) levamisole or a pharmaceutically equivalent salt thereof, characterised in that the pH of the composition is in the range of 2.0 to 5.0 and wherein the composition includes at least 15%w/v surfactant. As a result, the present Claims 1 to 20 are considered to be novel in light of these documents. Similarly, documents D4 and D5 are not considered to disclose the presently claimed invention. While both documents D4 and D5 disclose a stabilised anthelmintic composition comprising a macrocyclic lactone and levamisole, along with a surfactant, neither of these documents disclose the composition comprising at least 15%w/v surfactant as is presently required. Rather, document D4 refers to a surfactant component of from about 3%w/v to about 7%w/v, and document D5 refers to a surfactant component of 1-2%w/v. As a result, Claims 1 to 20 are considered to possess novelty.		
Form PCT/IPEA/409 (Box V) (July 2011)		

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY	International Application No. PCT/NZ2012/000104
<u>INVENTIVE STEP (IS)</u> The present invention as claimed in Claims 1 to 20 is considered to meet the requirements of PCT Article 33(3) as possessing an inventive step in light of the disclosure of the prior art, in that no single prior art disclosure or combination of disclosures was found which provided clear direction towards the use of a surfactant at a high level of at least 15%w/v in a veterinary antiparasitic solubilised composition including a) a macrocyclic lactone or a pharmaceutically equivalent salt thereof, and b) levamisole or a pharmaceutically equivalent salt thereof, wherein the pH of the composition is in the range of 2.0 to 5.0. Therefore, the invention defined by these claims is considered to meet the requirements of PCT Article 33(3). <u>INDUSTRIAL APPLICABILITY (IA)</u> The invention as claimed in Claims 1 to 20 is considered to meet the criteria set out in PCT Article 33(4) as being industrially applicable in that the invention may be manufactured by, or used in, industry. Form PCT/IPEA/409 (Box V) (July 2011)	

International application No.

PCT/NZ2012/000104

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

The present Claims 1 to 7 and 11 to 20, received on 11 April 2013, are not considered to define the invention as originally filed, in that these claims do not define the inclusion of at least one antioxidant in the veterinary antiparasitic solubilised composition.

According to the specification as originally filed, the inclusion of an antioxidant is a requirement of the present invention (see, for example, page 2 lines 21 to 22).

LEVEL 12	KPMG CENTRE, 85 ALEXANDRA STREET, HAMILTON 3204		
PRIVATE BAG 3140, WAIKATO MAIL CENTRE, HAMILTON 3240, NEW ZEALAND			
PHONE: +64 7 957 5660	FAX: +64 7 957 5661	WWW.JAWW.CO.NZ	



FACSIMILE TRANSMISSION

From: 0064 7 957 5661

To: 0061 262 837 999

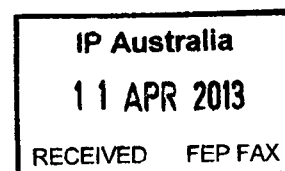
Total Pages: 14

This facsimile transmission and any accompanying documentation may contain legally privileged and confidential information intended for the addressee only. If you are not the addressee your use of this information is strictly prohibited. If you have received this transmission in error, please notify us immediately by collect telephone call on 0064 7 957 5660. If you did not receive all the pages please call us as soon as possible.

**8 April 2013
HAMILTON OFFICE**

Confirmation by Courier

IP Australia
Discovery House
47 Bowes Street
Woden
ACT 2606
Australia



**Bayer New Zealand Limited
PCT Application No. PCT/NZ2012/000104
Anti-Parasitic Composition and Method of Treatment
Our ref: 132885PCT/3 RTM**

Enclosed with this letter is a Demand for further examination along with a set of new claims which we believe distinguish the present invention over the prior art.

I would appreciate it if the examiner could consider the discussion below along with the new claim set when conducting the formal examination.

A new claim 1 has been provided which refers to the composition including at least 15% w/v surfactant.

The present invention is novel in terms of its pH range, the solubilised nature of the macrocyclic lactone and the high level of surfactant.

I now refer to the prior art cited by the examiner as below.

The Written Opinion cites D1 (WO 2010021555), D2 (WO 2008072985), and D3 (WO 200409080).

D1 (WO 2010021555, Schering-Plough /Intervet) describes an aqueous based dual-active drench product containing 8% levamisole and 0.2% abamectin, buffered to a pH of 4.0, wherein the abamectin is protected by hydroxypropyl starch phosphate (HPSP) at around 0.2 to 1% w/v and

with a further 2 to 4% if required as a thickener. Also described is a triple drench product including oxfendazole containing 1% polyoxyl 40 stearate (surfactant).

D2 (WO 2008072985, Bomac) describes a drench product containing 1% eprinomectin/doramectin, 20% levamisole base, and 1% surfactant within a non-aqueous solvent carrier system. D2 overcomes the difficulty of stability by using particular non-aqueous solvents. Solvent based carriers are undesirable for injectable compositions due to potential site reactions caused by the solvents, and the risk of precipitation of the actives when introduced into the aqueous environment upon injection.

D3 (WO 200409080, Ashmont Holdings) describes combination products including pour-ons and injectables containing levamisole base and abamectin dissolved in a pyrrolidone solvent.

Injectable compositions that use only non-aqueous solvent as a carrier may be prone to causing unacceptable reactions at the site of injection when used on an animal. Such site reactions can be caused by physiological reactions to the solvents themselves, reactions to the active ingredients, and irritation caused by precipitation of the active ingredients when the non-aqueous carrier is diluted in the aqueous environment of the treated animal.

The present invention aimed to provide aqueous based compositions that are storage stable, are able to contain high proportions of actives allowing for low injection volume, are efficacious, and result in an acceptable site reaction.

One of the most significant problems in developing an aqueous combination of a macrocyclic lactone and levamisole is that the stability conditions of the two active components are incompatible. Macrocyclic lactones are largely insoluble in water and degrade rapidly in acidic conditions, while levamisole is soluble in water and require acidic conditions for stability.

The prior art document D1 attempts to overcome the stability issue by adjusting the pH of the composition to around 4 – which is most favourable to the stability of the levamisole – and then using the protecting agent hydroxypropyl starch phosphate to improve the stability of the macrocyclic lactone.

The approach of D1 differs significantly to the present invention, which instead of a hydroxypropyl starch phosphate protecting agent, uses a relatively large amount of surfactant to solubilise the macrocyclic lactone into a micelle type solution. Surprisingly it was found that this technique is capable of protecting the macrocyclic lactone from the acidic conditions favourable to the levamisole. There is also no indication in D1 that the formulations would be suitable for the higher concentrations of actives that would be necessary for a practical injectable composition.

The solubilisation of the macrocyclic lactone in the present invention, compared to the preferred suspension composition of D1 (as indicated on line 2, page 5), as well as the potentially higher concentration of actives enables the present invention to be used as an injectable with low site reaction.

The documents D2 (WO 2008072985, Bomac) and D3 (WO 200409080, Ashmont Holdings) use non-aqueous solvents to solubilise macrocyclic lactones and levamisole base. Neither of documents are relevant to the particular issues relating to aqueous combinations of macrocyclic lactones and levamisole. In particular regard to stability of a macrocyclic lactone, an aqueous composition is fundamentally different to a solvent based composition, since macrocyclic lactones are inherently unstable in aqueous conditions.



In the claimed compositions of the present invention the macrocyclic lactones require protection not only from the water itself, but also any interaction with the levamisole and the further adverse effects of the low pH. D2 mentions that polysorbate 80 is added as a surfactant and penetration aid to a non-aqueous, solvent based formulation. There is no disclosure in D2 that could aid a skilled person in formulating a stable aqueous composition. The use of high levels of surfactant is disclosed or not hinted at in D2, nor is there any suggestion that it would be suitable for stabilising an aqueous composition at low pH, containing levamisole.

Support for the inventiveness of choosing a surfactant at a particularly high level of 15% w/v can be found on page 6 of the specification and also through reviewing the trial formulations on page 7 of the specification.

It should also be noted as per page 8 of the specification:

"Even more surprisingly, it was found that the combination of macrocyclic lactone and levamisole could be stabilised in a composition containing the relatively high concentrations of actives that would generally be required for an injectable. The development of a composition suitable for injection can be complicated by the desire to increase the concentration of actives as compared to other types of compositions, to limit or reduce the volume of the composition that needs to be injected."

Having regard to the foregoing, we would appreciate it if the examiner could favourably reconsider the inventiveness and novelty of the invention as now claimed.

Yours sincerely
James & Wells Intellectual Property

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Kate Wilson", with a stylized flourish at the end.

Kate Wilson
Partner
katew@jaws.co.nz

Enclosure: Demand Request
Amended pages 18-20 (marked up and replacement copies)
Bank draft

James & Wells ref: 132885PCT

WHAT WE CLAIM IS:

1. A veterinary antiparasitic solubilised composition including

a macrocyclic lactone or a pharmaceutically equivalent salt thereof, and

levamisole or a pharmaceutically equivalent salt thereof,

characterised in that the pH of the composition is in the range of 2.0 to 5.0 and wherein the composition includes at least 15 % w/v surfactant.
2. A composition as claimed in claim 1 wherein the effective amount of levamisole in the composition is in the range of 6.0% to 27.0% w/v.
3. A composition as claimed in either claim 1 or claim 2 wherein the levamisole is provided in the form of levamisole hydrochloride.
4. A composition as claimed in either claim 1 or claim 2 wherein the levamisole is provided in the form of levamisole phosphate.
5. A composition as claimed in any one of claims 1 to 4 wherein the macrocyclic lactone is in the range of 0.2 to 1.2 % w/v.
6. A composition as claimed in any one of claims 1 to 5 which includes a chelating agent.

James & Wells ref: 132885PCT

7. A composition as claimed in claim 6 wherein the chelating agent is EDTA disodium.
8. A composition as claimed in any one of the above claims which includes an antioxidant.
9. A composition as claimed in any one of the above claims wherein the concentration of antioxidant in the composition is above 0.15% w/v.
10. A composition as claimed in any of the above claims wherein the concentration of antioxidant in the composition is above 0.15% w/v.
11. A composition as claimed in any one of claims 1 to 10 which includes a preservative.
12. A composition as claimed in claim 11 wherein the preservative is benzyl alcohol.
13. A composition as claimed in any one of claims 1 to 12 wherein the composition includes a stabiliser.
14. A composition as claimed in claim 13 wherein the stabiliser is glycerine formal.
15. A composition as claimed in any one of the above claims wherein the concentration of surfactant in the composition is approximately 20% w/v.
16. A composition as claimed in any one of the above claims wherein the surfactant is Polysorbate 80.
17. A method of treating non human animals for parasitic infestation

characterised by the step of

James & Wells ref: 132885PCT

administering the veterinary composition as claimed in any one of claims 1 to 16.

18. A method of treating non human animals as claimed in claim 17 wherein the composition is administered by injection.
19. A composition substantially as herein described with reference to and as illustrated in the Best Modes section of the specification.
20. A method of treating non-human animals substantially as herein described with reference to and as illustrated in the Best Modes section of the specification.

James & Wells ref: 132885PCT

WHAT WE CLAIM IS:

1. A veterinary antiparasitic solubilised composition including

a macrocyclic lactone or a pharmaceutically equivalent salt thereof, and

levamisole or a pharmaceutically equivalent salt thereof,

characterised in that the pH of the composition is in the range of 2.0 to 5.0 and wherein
the composition includes at least 15 % w/v surfactant.
2. A composition as claimed in claim 1 wherein the effective amount of levamisole in the
composition is in the range of 6.0% to 27.0% w/v.
3. A composition as claimed in either claim 1 or claim 2 wherein the levamisole is provided
in the form of levamisole hydrochloride.
4. A composition as claimed in either claim 1 or claim 2 wherein the levamisole is provided
in the form of levamisole phosphate.
5. A composition as claimed in any one of claims 1 to 4 wherein the macrocyclic lactone is
in the range of 0.2 to 1.2 % w/v.
6. A composition as claimed in any one of claims 1 to 5 which includes a chelating agent.

Formatted

Deleted: one

Deleted: and at least one antioxidant

Deleted: any one of claims 1 to 3

James & Wells ref: 132885PCT

7. A composition as claimed in claim 6 wherein the chelating agent is EDTA disodium.

8. A composition as claimed in any one of the above claims which includes an antioxidant.

Deleted: wherein the antioxidant is butylated hydroxytoluene

9. A composition as claimed in any one of the above claims wherein the concentration of antioxidant in the composition is above 0.15% w/v.

10. A composition as claimed in any of the above claims wherein the concentration of antioxidant in the composition is above 0.15% w/v.

11. A composition as claimed in any one of claims 1 to 10 which includes a preservative.

Deleted: 10

Deleted: 9

12. A composition as claimed in claim 11 wherein the preservative is benzyl alcohol.

Deleted: 11

Deleted: 10

13. A composition as claimed in any one of claims 1 to 12 wherein the composition includes a stabiliser.

Deleted: 12

Deleted: 11

14. A composition as claimed in claim 13 wherein the stabiliser is glycerine formal.

Deleted: 13

Deleted: 12

15. A composition as claimed in any one of the above claims wherein the concentration of surfactant in the composition is approximately 20% w/v.

Deleted: 14. A composition as claimed in any one of the above claims wherein the concentration of surfactant in the composition is above 15% w/v.

16. A composition as claimed in any one of the above claims wherein the surfactant is Polysorbate 80.

17. A method of treating non human animals for parasitic infestation

characterised by the step of

James & Wells ref: 132885PCT

administering the veterinary composition as claimed in any one of claims 1 to 18.

- 18. A method of treating non human animals as claimed in claim 17 wherein the composition is administered by injection.
- 19. A composition substantially as herein described with reference to and as illustrated in the Best Modes section of the specification.
- 20. A method of treating non-human animals substantially as herein described with reference to and as illustrated in the Best Modes section of the specification.

MDE



Mario Delgado Echeverri e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

The Undersigned Patricia Castle, New Zealand citizen, adult and living in Auckland, New Zealand, in my position of legal Representative of the company **Bayer New Zealand Limited** with headquarters in New Zealand, which was initially incorporated at **3 Argus Place, Glenfield, Auckland 0627, New Zealand**, grant ample an sufficient power of attorney to: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS** and/or **CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS**, attorneys, adults, residing in Bogotá (Colombia), so that on our behalf and representation, carry out in Colombia and in any other Countries all types of errands an especial procedures for the registration and renewal of all kinds of Product and Service trademarks, deposits of name and commercial logotipe, industrial models and drawings, invention patents, utility models, Integrated circuits, name of domain, Copyrights, plant varieties, agricultural, veterinary and sanitary registries, capacity certificates, renewal, modification, transfer, assignment and expansions and to be responsible as general attorneys, for the supervision of all matters related to industrial and Intellectual property, being empowered to present and withdraw objections, to present appeals, to request testimonies, to receive documents, to pay legal fees, to approve exploitations, to agree on transactions on trademark agreements with third parties of legal entities, to abandon action, and to carry out all the necessary actions before any administrative authority of the aforementioned purposes' in the event that such procedures shall be transferred unto a judicial field, the legal representatives are authorized to act as plaintiff or defendant before the competent authorities, having an ample power to settle, to submit to arbitration, to waive, to present appeals and all other necessary special faculties.

For that purpose, I kindly request to grant ample powers to our attorneys, who shall be able to exercise the functions independently or collectively.

The present power of attorney revokes and cancels any other previous powers of attorney given by the Company in the territory of the Colombian Republic.

Sincerely,

1000204812497 Auckland.
ID Card No. issued in

Patricia Castle
Managing Director
Bayer New Zealand Limited

Atentamente se dirige a Usted _____
ciudadano _____ mayor y vecino de _____ para manifestarle que en mi condición de Representante legal de la firma _____ domiciliada en _____, y constituida inicialmente en _____ confiero poder general, amplio y suficiente a los Dres. **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**, y/o **CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS**, Abogados, mayores y vecinos de Bogotá, D.C. (Colombia), para que en nuestro nombre y representación adelanten en Colombia y en otros países toda clase de diligencias y procedimientos especiales para el Registro y Renovación en su Despacho, de toda clase de Marcas de Producto y Servicio, Depósitos de Nombre y Enseña Comercial, Diseños Industriales y Patentes de Invención, Patentes modelo de Utilidad, Esquemas de Circuitos integrados, Nombres de dominio, Derechos de Autor, Variedades vegetales, registros agrícolas, veterinarios y sanitarios, certificados de capacidad, renovación, modificación, traspaso y ampliación de los mismos y atiendan como Apoderados generales todo asunto referente a la Propiedad Industrial e intelectual, quedando facultados para presentar y retirar Oposiciones, interponer recursos, solicitar testimonios, recibir documentos, cancelar costos legales, probar explotaciones, aceptar transacciones, llegar a acuerdos marcarios con terceras personas o entidades jurídicas, desistir, y hacer cuanto fuere necesario ante cualquier autoridad administrativa para los fines arriba indicados; y en caso de que el procedimiento debiera pasar a conocimiento judicial, quedan facultados para actuar como demandantes o demandados ante los Jueces que sean competentes, con poder amplio, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, interponer recursos y con todas las demás facultades especiales que fueren necesarias.

Con éste objeto, ruego le confieran personería suficiente a nuestros Apoderados quienes podrán obrar en forma conjunta o independiente.

El presente poder revoca y cancela cuantos poderes se hubieren otorgado por la Compañía con anterioridad a esta fecha en el territorio de la República de Colombia.

Atentamente,

C.C.

VB

El suscrito Patricia Castle, , Ciudadano de Nueva Zelanda, adulto y residente en Auckland, Nueva Zelanda, en mi cargo de Representante de la Compañía **BAYER NEW ZEALAND LIMITED**, con domicilio en Nueva Zelanda, la cual fue inicialmente constituida en 3 Argus Place, Glenfield, Auckland 0627, Nueva Zelanda, confiero poder general, amplio y suficiente a los Dres. **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**, y/o **CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS**, Abogados, mayores y vecinos de Bogotá, D.C. (Colombia), para que en nuestro nombre y representación adelanten en Colombia y en otros países toda clase de diligencias y procedimientos especiales para el Registro y Renovación en su Despacho, de toda clase de Marcas de Producto y Servicio, Depósitos de Nombre y Enseña Comercial, Diseños Industriales y Patentes de Invención, Patentes modelo de Utilidad, Esquemas de Circuitos integrados, Nombres de dominio, Derechos de Autor, Variedades vegetales, registros agrícolas, veterinarios y sanitarios, certificados de capacidad, renovación, modificación, traspaso y ampliación de los mismos y atiendan como Apoderados generales todo asunto referente a la Propiedad Industrial e intelectual, quedando facultados para presentar y retirar Oposiciones, interponer recursos, solicitar testimonios, recibir documentos, cancelar costos legales, probar explotaciones, aceptar transacciones, llegar a acuerdos marcarios con terceras personas o entidades jurídicas, desistir, sustituir y hacer cuanto fuere necesario ante cualquier autoridad administrativa para los fines arriba indicados; y en caso de que el procedimiento debiera pasar a conocimiento judicial, quedan facultados para actuar como demandantes o demandados ante los Jueces que sean competentes, con poder amplio, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, interponer recursos y con todas las demás facultades especiales que fueren necesarias.

Con éste objeto, ruego le confieran personería suficiente a nuestros Apoderados quienes podrán obrar en forma conjunta o independiente e incluso sustituir el presente poder.

El presente poder revoca y cancela cualquier otro poder otorgado por la Compañía en el territorio de la República de Colombia.

Atentamente,

(Firmado)

Nuevo de identificación: 1000204812491

Expedido en Auckland

Patricia Castle

Director General

BAYER NEW ZEALAND LIMITED

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 119073

Bogotá D.C., Noviembre 21 de 2013 - 12:57:41

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA

NI 800.020.909

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	201224236	21/11/2013	5.375.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	213969011	21/11/2013	820.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
			\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. PC1 / U220121 000104

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-298004- -00000-0000

Fecha: 2013-12-20 15:49:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

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

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

Noviembre 21 de 2013 - 12:57:42

50

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 129254

Bogotá D.C., Diciembre 13 de 2013 - 10:38:59

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA

NI 800.020.909

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	191631381	13/12/2013	3.811.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
10	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	300.000.00
				\$300.000.00
			=====	

SON: **TRESCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. 30 reivind. adic.

Pc1 122012 1000104

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-298004- -00000-0000

Fecha: 2013-12-20 15:49:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

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

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

, Diciembre 13 de 2013 - 10:39:00

ASSIGNMENT BY THIS AGREEMENT**CESIÓN POR EL PRESENTE CONTRATO**

Assignor: Fadil Al ALWAI
Karthigeyan NANJAN
Wayne Frederick LEECH

Cedente:

addressed at c/o 3 Argus Place, Auckland 0627, New Zealand

Domiciliado en:

assign (s) sell (s) and transfer (s) in whole ownership and dominion to:

cede (n), vende (n) y transfiere (n) en toda propiedad y dominio a

Assignee: Bayer New Zealand Limited

Cesionario:

Addressed at: 3 Argus Place, Auckland 0627, New Zealand

Domiciliado en:

All the rights, titles and interests on the following industrial Property rights: an invention entitled "Anti-Parasitic Composition and Method of treatment"
PCT/NZ2012/000104

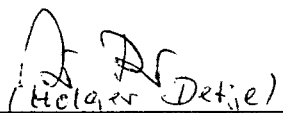
Todos los derechos, títulos e intereses correspondientes a los siguientes privilegios de propiedad industrial:

The price of this transfer is the amount of:
USD One Dollar

El precio de esta transferencia es la cantidad de:

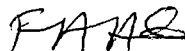
Freely fixed by the parties and already received by the assignor.

Libremente fijado por las partes y ya recibido por la parte cedente.



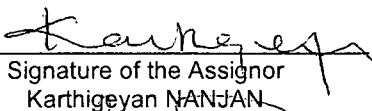
Signature of the Assignee
Bayer New Zealand Limited

Firma del cesionario

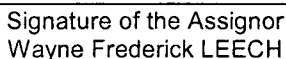


Signature of the Assignor
Fadil Al ALWAI

Firma del cedente



Signature of the Assignor
Karthigeyan NANJAN



Signature of the Assignor
Wayne Frederick LEECH

CESIÓN POR EL PRESENTE CONTRATO

Cedente:

1. Fadil Al ALAWI
2. Karthigeyan NANJAN
3. Wayne Frederick LEECH

Domiciliado en: c/o 3 Argus Place, Auckland 0627, Nueva Zelanda

Cede, vende y transfiere con completa propiedad y dominio a:

Cedente: Bayer New Zealand Limited

Domiciliada en: 3 Argus Place, Auckland 0627, Nueva Zelanda

Todos los derechos, títulos e interés sobre los siguientes derechos de propiedad industrial:

UNA COMPOSICION ANTIPARASITARIA Y METODO DE TRATAMIENTO

PCT/NZ2012/000104

El precio de esta transferencia es por un monto de: US Un dólar

Fijado libremente por las partes y previamente recibido por el cedente:

Fecha y lugar de firma del cedente/ cesionario:

Firma del cesionario: (Firmado)

Bayer New Zealand Limited

Firma del cedente: Fadil Al ALAWI

Firma del cedente: Karthigeyan NANJAN

Firma del cedente: Wayne Frederick LEECH

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: _____ (22) Fecha de solicitud: _____

(51) Clasificación Internacional: _____

(71) Solicitante(s): **BAYER NEW ZEALAND LIMITED**

(72) Inventor(es): **LEECH, Wayne Frederick; ALAWI, Fadil Al; NANJAN, Karthigeyan**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

Prioridad	(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) País
	593713	23/06/2011	NZ

(85) Fecha límite inicio fase nacional: **23/01/2014**

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **27/03/2012**

No. de solicitud **PCT/NZ2012/000104**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **13/12/2012**

No. Publicación: **WO 2012/177151 A1**

(54) Título: **UNA COMPOSICIÓN ANTIPARASITARIA Y MÉTODO DE TRATAMIENTO**

(57) Resumen: Una composición solubilizada antiparasitaria veterinaria que incluye: - una lactona macrocíclica o una sal farmacéuticamente equivalente de la misma, y - levamisol o una sal farmacéuticamente equivalente de la misma, que se caracteriza por un pH de la composición en el rango de 2,0 a 5,0 y en la que la composición incluye al menos 15% p/v de un agente tensoactivo.

CONTINUA AL RESPALDO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante(s) : **BAYER NEW ZEALAND LIMITED**

(72) Inventor(es) : **LEECH, Wayne Frederick; ALAWI, Fadil Al; NANJAN, Karthigeyan**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		593713		23/06/2011		NZ

(85) Fecha inicio fase nacional: **23/01/2014**

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **22/06/2012**

No. de solicitud **PCT/NZ2012/000104**

Publicación internacional

Fecha: **13/12/2012** Fecha (dd/mm/aa)

N° publicación: **WO 2012/177151 A1**

(54) TITULO: **UNA COMPOSICIÓN ANTIPARASITARIA Y MÉTODO DE TRATAMIENTO**

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION - PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:		(51) Int Cl: (71) Solicitante (s) BAYER NEW ZEALAND LIMITED (72) Inventor(es) LEECH, Wayne Frederick ALAWI, Fadil Al NANJAN, Karthigeyan (74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 593713	(32) Fecha 23/06/2011	(33) Pais NZ
(85) Fecha limite inicio fase nacional: Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud No. de solicitud: PCT/NZ2012/000104		(87) Publicación Internacional Fecha: 13/12/2012 N° publicación: WO 2012/177151 A1	
(54) Título: UNA COMPOSICIÓN ANTIPARASITARIA Y MÉTODO DE TRATAMIENTO			

Resumen

Una composición solubilizada antiparasitaria veterinaria que incluye:

- una lactona macrocíclica o una sal farmacéuticamente equivalente de la misma, y
- levamisol o una sal farmacéuticamente equivalente de la misma,

que se caracteriza por un pH de la composición en el rango de 2,0 a 5,0 y en la que la composición incluye al menos 15% p/v de un agente tensoactivo.



No. 13-298004- -00000-0000

Fecha: 2013-12-20 15:49:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐
☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una patente.

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Descripción de la invención

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐