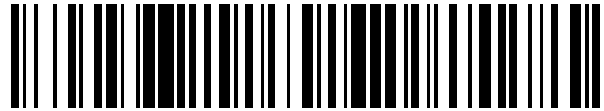


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 249**

21 Número de solicitud: 201200684

51 Int. Cl.:

A61K 31/365 (2006.01)
A61K 31/07 (2006.01)
A61K 31/355 (2006.01)
A61K 31/593 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

25.06.2012

43 Fecha de publicación de la solicitud:

27.12.2013

71 Solicitantes:

**ALONSO-VAQUERO VELASCO, Javier Alberto
 (100.0%)
 Paseo de San Vicente 2, noveno-E
 37007 Salamanca ES**

72 Inventor/es:

ALONSO-VAQUERO VELASCO, Javier Alberto

54 Título: **Composición antiparasitaria para el control y tratamiento de parásitos de diferentes especies animales, caracterizada por combinar Moxidectina con las vitaminas: A, D₃, y E**

57 Resumen:

Se proporciona una composición antiparasitaria para el control y tratamiento de parásitos de diferentes especies animales, caracterizada por combinar Moxidectina con las vitaminas: A, D₃ y E. Esta combinación ofrece el amplio espectro de acción de la Moxidectina en el tratamiento y control de endo y ectoparásitos, ofreciendo, además, las bondades de las vitaminas A, D₃ y E frente a los estragos causados por los parásitos durante su presencia en el organismo del animal. Las especies de destino son: equinos, bovinos, ovinos, caprinos, caninos, porcinos, felinos y similares.

DESCRIPCIÓN

5 “Composición antiparasitaria para el control y tratamiento de parásitos de diferentes especies animales, caracterizada por combinar Moxidectina con las vitaminas: A, D₃ y E”.

SECTOR DE LA TÉCNICA:

10 Se trata de una composición antiparasitaria estéril de moléculas de uso en medicina veterinaria, que combina una milbemicina, de la familia de las lactonas macrocíclicas, cuyo nombre es: Moxidectina, con las vitaminas: A, D₃ y E. Esta combinación está caracterizada por la acción endectocida de la Moxidectina, para el tratamiento y control de diferentes especies de parásitos, externos e internos, así como por la acción
15 coadyuvante de las vitaminas: A, D₃ y E para paliar los efectos nocivos del paso de esos parásitos por el organismo. Esta solución tiene aplicación en las siguientes especies animales: equinos, bovinos, ovinos, caprinos, caninos, porcinos, felinos y similares.

20 ESTADO DE LA TÉCNICA:

La infección e infestación de animales homeotermos, de granja y domésticos, por parásitos de distinta naturaleza supone, además de un grave problema tanto para la sanidad animal como para la salud pública, un grave menoscabo para el desarrollo del animal afectado, así como una clara merma para su potencial productivo; estos hechos
25 conllevan un perjuicio productivo y económico importante para los propietarios.

El control antiparasitario es hoy una práctica necesaria y habitual entre los propietarios de animales, que se lleva a cabo de forma periódica, desde temprana edad y hasta los últimos estadios de la vida del animal.

Los endectocidas son agentes endoparasiticidas con un amplio espectro de acción, tanto
30 contra las fases inmaduras como frente a las fases larvales de gran número de especies de parásitos, además de presentar un amplio margen de seguridad. Los endectocidas son eficaces contra muchos parásitos a concentraciones mucho menores que la mayoría de los parasiticidas clásicos. Así, por ejemplo, mientras que la dosis letal de un organofosforado, carbamato o piretroide contra una larva de mosca puede ser de 1 ppm.
35 (una parte por millón= 1 mg/kg), la dosis letal de un endectocida puede ser de 1 ppb. (una parte por billón= 1µg/kg); es decir, mil veces menor: o lo que es lo mismo, el endectocida es del orden de mil veces más potente que el insecticida clásico. Esto permite utilizar menos cantidad de sustancia activa para obtener un efecto igual o superior.

40 Las principales vías de administración de los endectocidas son: inyectables, orales y “pour-on”. La denominación endectocida deriva del hecho que, además de controlar ectoparásitos, son altamente eficaces contra una miríada de endoparásitos que afectan comúnmente a diferentes especies animales.

Los endectocidas actúan sobre los receptores GABA de las células del sistema nervioso: bloqueando la transmisión del impulso nervioso, lo que conduce a la parálisis y muerte del parásito.

5 Los endectocidas más utilizados en medicina veterinaria son las lactonas macrocíclicas, que se dividen en dos familias: Avermectinas (Ivermectina, Doramectina,...) y Milbemicinas (Moxidectina,...).

10 Las Avermectinas son una de las familias de las lactonas macrocíclicas, aisladas desde el *Actinomicete Streptomyces Avermitilis*, que incluye una serie de compuestos de origen natural o semisintéticos, los cuales comparten características estructurales y físico-químicas similares, además de presentar un mecanismo de acción común asociado a una potente actividad antihelmíntica y endectocida. A este grupo, entre otros, pertenecen: Ivermectina y Doramectina.

15 Las Milbemicinas forman parte de la segunda familia de las lactonas macrocíclicas. Estas presentan una estructura química de 16 carbonos, la cual está estrechamente relacionada con la estructura de las Avermectinas. La principal diferencia estructural que existe entre ambas, Milbemicinas y Avermectinas, reside en la sustitución del anillo macrólido de la Avermectinas por un grupo disacárido en posición 13 en las Milbemicinas; además, las Milbemicinas son compuestos aislados de otra especie de *Actinomicetes*. La Milbemicina de mayor alcance como endectocida hasta el presente año (2012) es la Moxidectina. Este compuesto, la Moxidectina, presenta un mecanismo de acción similar al de las Avermectinas; pero, sin embargo, se singulariza por tener mayor potencia, actividad antiparasitaria y bondades que cualquier Avermectina conocida, tanto para el animal, como para el propietario y para el medio ambiente.

25

MOXIDECTINA (Ficha técnica).

30 La Moxidectina es una Milbemicina obtenida por modificación química de la Nemadectina, producto natural de la fermentación del *Streptomyces cyanogriseus noncyanogenus*, caracterizada por ser un compuesto de bajo peso molecular, más hidrosoluble (4,3 mg/l) que la Ivermectina y la Abamectina. Estas pequeñas diferencias físico-químicas pueden producir diferencias notables en: la flexibilidad de la formulación, la conducta farmacocinética, los mecanismos de captación de la droga por el parásito, así como en el desarrollo más tardío de resistencia y toxicidad.

35

Aunque es una lactona macrocíclica, con una estructura química muy semejante a la Ivermectina, presenta algunas diferencias en lo relativo a su conducta metabólica y a sus características farmacocinéticas. Se metaboliza principalmente a nivel microsomal, dando origen a metabolitos hidroximetilados en C29/C30. La principal vía de eliminación es a través de las heces.

40

Existen formulaciones de Moxidectina administradas por vía: oral, subcutánea, intramuscular y tópica “pour-on”.

Las Avermectinas, las Milbemicinas y los derivados antiparasitarios de ambas lactonas macrocíclicas se han descrito en numerosas publicaciones; véanse, por ejemplo, las solicitudes de patente europea nº de publicación: 0214731, 0284176, 0317148, 0308 145, 0340832, 0335541, 0350187, 0170 006, 0254583, 0334484, 0410615; números de
 5 solicitud de patente británica: 1573955, 1390336; solicitudes de patente internacional: WO 94/15944 y WO 95/22552, "Ivermectin and Abamectin", WC Campbell, Springer Verlag, Nueva York (1989), y "Doramectin-a potent novel endectocide", AC Goudie y col., Vet. Parasitol. 49 (1993) 5.

Varias de estas sustancias han sido desarrolladas para la comercialización, por ejemplo:
 10 Ivermectina (Ivomec™), Doramectina (Dectomax™), Moxidectina (Cydectin™).

La eficacia antihelmíntica de la Moxidectina varía según: especie, concentración, vía de administración, grado de infestación y naturaleza de los parásitos, mecanismo de acción del fármaco, propiedades farmacocinéticas así como de las características derivadas de su relación con el animal huésped. Se ha demostrado, sin embargo, la eficacia de la
 15 Moxidectina frente a los siguientes parásitos de las siguientes especies:

OVINO.

-Nematodos gastrointestinales adultos e inmaduros:

- 20 .*Nematodirus spathiger* (adultos).
- .*Nematodirus filicolis* (adultos).
- .*Strongyloides papillosus* (estadios larvarios).
- .*Cooperia curticei* (*macmasteri*) (adultos).
- .*Cooperia oncophora*.
- .*Cooperia punctata* (adultos).
- 25 .*Oesophagostomum columbianum* (L3).
- .*Oesophagostomum venulosum* (adultos).
- .*Gaigeria pachyscelis* (L3).
- .*Chabertia ovina* (adultos).
- .*Trichuris ovis* (adultos).

30

-Nematodos adultos del tracto respiratorio:

.*Dictyocaulus filaria* (adultos).

-Larvas de dípteros:

35 .*Oestrus ovis*: L1, L2, L3.

-Acaros de la sarna:

.*Psoroptes ovis*.

40 La Moxidectina en ovino, además, persiste previniendo la reinfestación durante 5 semanas para los parásitos: *Ostertagia circumcincta* y *Haemonchus contortus*; 4 semanas para *Oesophagostomum columbianum*. Además, ensayos clínicos han

mostrado que este fármaco es efectivo frente a parásitos resistentes a benzimidazoles, como son: *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta*, *Trichostrongylus colubriformi* y *Cooperia curticei*.

5

BOVINO.

-Nematodos gastrointestinales adultos e inmaduros:

- .*Haemonchus placei*.
- 10 .*Ostertagia ostertagi* (incluyendo larvas inhibidas).
- .*Trichostrongylus axei*.
- .*Nematodirus helvetianus* (adultos).
- .*Cooperia oncophora*.
- .*Cooperia punctata* (adultos).
- 15 .*Cooperia surnabada*.
- .*Cooperia oncophora*.
- .*Cooperia pectinata*.
- .*Haemonchus contortus*.
- .*Oesophagostomum radiatum* (adultos).
- 20 .*Bunostomum phlebotomum* (adultos).
- .*Trichostrongylus colubriformis*.
- .*Nematodirus spathiger*.
- .*Chabertia ovina* (adultos).
- .*Trichuris spp.* (adultos).

25

-Nematodos adultos e inmaduros del tracto respiratorio:

- .*Dictyocaulus viviparus*.
- .*Barros* (larvas migratorias).
- .*Hypoderma bovis*.
- 30 .*Hypoderma lineatum*.

-Piojos:

- .*Linognathus vituli*.
- .*Haematopinus eurysternus*.
- 35 .*Solenopotes capillatus*.
- .*Bovicola bovis* (ayuda en el control).

-Ácaros de la sarna:

- .*Sarcoptes scabiei*.
- 40 .*Psoroptes ovis*.
- .*Chorioptes bovis* (ayuda en el control).

La Moxidectina en bovino, además, presenta una acción persistente protegiendo durante cierto periodo de tiempo frente a la re-infestación causada por los siguientes parásitos durante el periodo indicado:

45

-Especies y periodo de protección:

- .*Dictyocaulus viviparus*, 120 días.

- .*Ostertagia ostertagi*, 120 días.
- .*Haemonchus placei*, 90 días.
- .*Oesophagostomum radiatum*, 150 días.
- .*Trichostrongylus axei*, 90 días.
- 5 .*Linognathus vituli*, 133 días.

La Moxidectina es eficaz frente a larvas de *Hypoderma* en el momento del tratamiento, pero su actividad persistente frente a este parásito no ha sido evaluada. Si se administra el medicamento antes de que acabe la temporada de moscas, puede ser necesario un
10 tratamiento complementario con un producto eficaz frente a *Hypoderma*.

EQUINO.

-Grandes estróngilos:

- .*Strongylus vulgaris* (adultos y estadios arteriales).
- 15 .*Strongylus edentatus* (adultos y estadios viscerales).
- .*Triodontophorus brevicauda* (adultos).
- .*Triodontophorus serratus* (adultos).
- .*Triodontophorus tenuicollis* (adultos).

20 -Pequeños estróngilos (adultos y estadios larvarios intraluminales):

- .*Cyathostomum spp.*
- .*Cylicocyclus spp.*
- .*Cylicostephanus spp.*
- .*Cylicodontophorus spp.*
- 25 .*Gyalocephalus spp.*

-Ascáridos:

- .*Parascaris equorum* (adultos y estadios larvarios).

30 -Otras especies:

- .*Oxyuris equi* (adultos y estadios larvarios).
- .*Habronema muscae* (adultos).
- .*Gasterophilus intestinalis* (L2, L3).
- .*Gasterophilus nasalis* (L2, L3).
- 35 .*Strongyloides westeri* (adultos).
- .*Trichostrongylus axei*.

La Moxidectina en equino, además, tiene una actividad persistente durante 2 semanas frente a los pequeños estróngilos. Suprime la excreción de huevos de pequeños
40 estróngilos durante 90 días. Es igualmente eficaz frente a estadios L4 en desarrollo de pequeños estróngilos de la mucosa. A las 8 semanas después del tratamiento, se eliminan las larvas L3 tempranas (hipobióticas) de pequeños estróngilos.

CANINOS.

La Moxidectina es efectiva en la prevención de dirofilariosis cardiopulmonar (*D. immitis*); para la prevención de las lesiones cutáneas y dermatitis causadas por *D. repens*; para el tratamiento de infecciones producidas por larvas o adultos de:
5 *Ancylostomum caninum* y *Uncinaria stenocephala* presentes en el momento de la prevención de dirofilariosis.

FELINOS.

10

La Moxidectina es efectiva para el tratamiento de:
. *Ctenocephalides felis*.
. *Otodectes cynotis*.

15

-Nematodos gastrointestinales:
. *Toxocara cati* (larvas L4, adultos inmaduros y adultos).
. *Ancylostoma tubaeforme* (larvas L4, adultos inmaduros y adultos).

20

- Filariosis:
. *Dirofilaria immitis*. (larvas L3 y L4).

Puede también usarse como coadyuvante del tratamiento de la dermatitis alérgica por picadura de pulgas.

25

HURONES.

La Moxidectina es efectiva para el tratamiento de:

30

-Pulgas:
. *Ctenocephalides felis*.

La Moxidectina es efectiva para la prevención de:

35

-Filariosis:
. *Dirofilaria immitis* (larvas L3 y L4).

VENADOS.

La Moxidectina es efectiva en el tratamiento de:

40

. *D. viviparus* (adultos e inmaduros).
. *Ostertagia* (adultos y larvas).

PORCINO.

45

Basamos la efectividad de la Moxidectina en el tratamiento antiparasitario de la especie porcina sobre los estudios de Stewart y col. (27 julio de 2000/ Stewart TB, Wiles SE,

Miller JE, Rulli RD/ *Veterinary Parasitology* 87 (1): 39-44, 1999.), en los cuales se realizaron varias pruebas experimentales para comprobar los efectos de la utilización de la Moxidectina en el tratamiento y control de parásitos en cerdos.

5 En primer lugar, se determinó la muestra, segmentándola en cinco grupos de cerdos distintos, ocho por grupo. Se tomaron muestras de heces de todos los individuos del experimento y se realizaron exámenes coprológicos previos, para determinar el grado y naturaleza de la infestación existente antes del tratamiento.

10 A todos los grupos se les indujo deliberadamente una infestación de los parásitos a controlar. 14 días después, se obtuvieron los siguientes hechos y datos en un nuevo análisis coprológico:

- .Efectividad de 98,3% con 1,25 mg/kg contra *Ascaris suum*.
- .Efectividad de 100% con 0,75 mg/kg contra *Metastrongylus* spp.
- .Efectividad del 100% a 1,5 mg/kg contra *Oesophagostomum quadrispinulatum*.
- .Efectividad del 93,5% a 0,75 mg/kg contra *Trichuris suis*.
- 15 .Efectividad del 81,3 % al 100% contra *O. dentatum*.

Posteriormente, los días 14 y 15, se realizaron necropsias post-tratamiento, para determinar el nivel de residuos de Moxidectina en distintos órganos y tejidos, sin encontrar ningún hallazgo significativo.

20 INTOLERANCIAS DESCRITAS CON EL TRATAMIENTO DE MOXIDECTINA.

Hay razas de perros que no toleran bien ni la Moxidectina ni otras lactonas macrocíclicas como: Doramectina, Ivermectina, Milbemicina oxima, Selamectina o la Emodepsida. A dosis mayores de las recomendadas, pueden presentar problemas de tolerancia más o menos graves. Por ello, la dosificación debe hacerse lo más
25 exactamente posible. Se trata, sobre todo, de los Collies y de razas próximas a estas, que tienen una mutación en el gen MDR-1 que afecta a la barrera hematoencefálica, que provoca que ciertos medicamentos no entren en el cerebro de los mamíferos. Dicho gen codifica la glicoproteína-P que actúa como bomba extractora de drogas, la cual ayuda a
30 limitar la absorción y distribución de estas, especialmente a nivel del cerebro, aumentando la excreción de las mismas. Además de los Collies, otras razas también han mostrado problemas similares: Bobtail, Border Collie, Collie Barbudo, McNab, Galgo Silken, Galgo Whippet, Pastor Australiano, Pastor Blanco Suizo, Pastor Inglés, Pastor Shetland, Wäller, si bien la mutación defectuosa descrita, no se ha confirmado aún en todas estas razas

35

COMPLEJO VITAMÍNICO AD₃E

Vitamina A.

40 La vitamina A tiene un rol preponderante en el correcto desarrollo de todo animal. En el ámbito de los parásitos, acelera la curación del daño provocado por endoparásitos en las

paredes del intestino, hecho que provoca el síndrome de mala absorción y el desarrollo de anemias normocrómica y normocítica; súmese a estos cuadros los efectos de las parasitosis externas, como prurito o anemia. Esta vitamina cumple, además, funciones inmuno-estimulantes, provocando aumento de linfocitos y células killer, y mejorando la funcionalidad de neutrófilos y macrófagos. También hay efectos positivos de esta vitamina en el estado de la piel y frente a los procesos de raquitismo secundario.

Se ha demostrado la eficacia de esta vitamina en terneros neonatos; los cuales, por insuficiencia o deficiencia en el calostro materno, no han desarrollado adecuadamente su sistema inmune y su sistema epitelial.

Otro hecho destacable es que la forma farmacéutica de la vitamina A es mejor aprovechada (biodisponibilidad) que el caroteno natural (provitamina A) contenido en las plantas; a lo que hay que añadir la ventaja que ofrece la estabilidad de la misma en la formulación farmacéutica.

La vitamina A presenta una necesidad diaria por kilo de peso vivo de entre 50 y 200 UI: un aporte óptimo de vitamina A, por tanto, sería: 1.000 UI por kilo de peso vivo y día.

Vitamina E.

La vitamina E sinergiza los efectos de la vitamina A, por cuanto las células del sistema inmune y los fagocitos estimulados por la vitamina A son sensibles al deterioro oxidativo causado por los radicales libres; de ahí el papel clave de la vitamina E en la prevención de la peroxidación de lípidos y membranas celulares; por ello, el papel central de la vitamina E es coadyuvar en la mejora del sistema inmune. Desde esta óptica se considera a la vitamina E como protectora de los efectos provocados por la vitamina A.

25

Vitamina D₃.

La vitamina D es la encargada de regular el paso de calcio a los huesos. Por ello si la vitamina D falta, no se produce este mecanismo y los huesos empiezan a debilitarse y a curvarse produciéndose malformaciones irreversibles. La Vitamina D representa un papel importante en el mantenimiento de órganos y sistemas a través de múltiples funciones, tales como: la regulación de los niveles de calcio y fósforo en sangre, promoviendo la absorción intestinal de los mismos a partir de los alimentos y la reabsorción de calcio a nivel renal. También inhibe las secreciones de la hormona paratiroidea (PTH) desde la glándula paratiroides y afecta al sistema inmune por su rol inmunosupresor, promoción de fagocitosis y actividad antitumoral. La vitamina D₃ cumple un rol secundario, puesto que para un clima de alta intensidad solar se espera una correcta producción por el metabolismo animal. De ahí deriva que la provisión por kilo de peso vivo sea 7,3 UI.

-La combinación de las vitaminas: A, D₃ y E con la Moxidectina, provoca un shock antiparasitario/vitamínico que potencia, de una forma singular y más efectiva el

tratamiento antiparasitario, ya que al efecto normalmente esperado por la acción endectocida de la Moxidectina, se le unen las bondades de una provisión de vitaminas que hacen frente a los estragos causados, en tejidos y órganos, por el paso de estos parásitos por el organismo, suponiendo, en su conjunto, una gran ventaja con respecto a los tratamientos antiparasitarios clásicos.

EXPLICACIÓN:

10 La presente invención se refiere a una composición antiparasitaria de uso en medicina veterinaria y aplicación en diferentes especies de animales homeotermos, de granja y domésticos, caracterizada por combinar la acción de una milbemicina, de la familia de las lactonas macrocíclicas, cuyo nombre es: Moxidectina, frente a ecto y endoparásitos, con las bondades paliativas y curativas de las vitaminas: A, D3 y E.

15 La infección e infestación de animales homeotermos, de granja o de compañía, por endo y ectoparásitos genera, además de importantes pérdidas en términos económicos, un riesgo potencial para la sanidad animal en general y para la salud pública en particular, toda vez que algunos de estos parásitos presentan ciclos vitales con etapas dentro de un animal de producción y otras dentro de un ser humano.

25 El tratamiento y control de ecto y endoparásitos es una práctica habitual entre los propietarios de animales. Su frecuencia oscila de una a varias veces al año; realizándose, bien mediante una sola molécula antiparasitaria bien con alguna combinación de ellas. Sin embargo, aunque el tratamiento edectocida elimina de forma eficaz la mayor parte de los parásitos indeseables, los estragos causados por la presencia de estos en el organismo causa, además de lesiones en tejidos y órganos, importantes consecuencias para la salud del animal en general y para el nivel de producción en particular, ya que los niveles de producción que presentaban estos animales antes de la infestación parasitaria, tardarán mucho tiempo en recuperarse; siendo, por tanto, un importante factor limitante en la producción de animal.

35 La Moxidectina tiene como finalidad el tratamiento y control de endo y ectoparásitos de numerosas especies animales. El complejo de vitaminas A+D3+E presenta, por su parte, una triple finalidad: por un lado contribuye a la recuperación de las lesiones que han provocado los parásitos durante su estancia en el organismo animal; por otro, contribuye a la recuperación fisiológica y/o productiva previa a la infestación parasitaria; y por último, compensa los déficits que presentara el animal frente a cualquiera de estas tres vitaminas antes del tratamiento.

40 Existen patentes que combinan Avermectinas con el complejo vitamínico AD3E, como son: la "Doramectina+AD3E" y la "Ivermectina+AD3E"; véase, por ejemplo, la patente brasileña: P0501051-9A.

45 La composición antiparasitaria reivindicada en esta invención, que combina Moxidectina con las vitaminas: A, D3 y E, presenta, sin embargo, numerosas ventajas

frente a la combinaciones ya expuestas: Avermectinas + el complejo vitamínico: A+D₃+E.

5 Las ventajas de esta nueva combinación se asientan tanto en la naturaleza y propiedades de la Moxidectina, idénticas en unos casos y superiores en otros al de cualquier Avermectina conocida (Ivermectina, Doramectina), como en la incorporación del complejo vitamínico: A+D₃+E.

Diferencias de la Moxidectina frente a cualquier Avermectina conocida(*):

- 10 1. La Moxidectina tiene mayor espectro de acción que las Avermectinas (*). En los casos en donde falla la Ivermectina contra los nematodos gastrointestinales resistentes, la Moxidectina ofrece cierto control.
2. La Moxidectina tiene mayor potencia de acción: con menos concentración, se logra un efecto igual o superior a las Avermectinas más comunes: Ivermectina y Doramectina.
- 15 3. La Moxidectina ofrece un efecto residual superior al de cualquier Avermectina (*).
4. La Moxidectina tiene elevada afinidad por el tejido graso, desde donde se va liberando lentamente hacia la sangre. Esta es la clave de que su acción se mantenga más tiempo que cualquier Avermectina (*). Su periodo de excreción es, por tanto, más prolongado, con una cantidad de residuos excretados por las heces relativamente baja. Esta propiedad permite ir eliminando los parásitos que eclosionan de sus huevos, toda vez que los huevos no son eliminados por la acción del endectocida. Además, esa persistencia tiene también sus efectos sobre el medio ambiente, manteniendo sus efectos antiparasiticas para cuando estos huevos eclosionen en las heces, y así atenuar, o eliminar, el reinicio del ciclo parasitario. La Moxidectina, por tanto, supone un avance importante en el saneamiento de pastos y en la disminución de reinfestaciones parasitarias.
- 20 5. La Moxidectina proporciona una ganancia media diaria de peso (GMD) superior en un 8% a la del resto de lactonas macrocíclicas.
- 30 6. La Moxidectina tiene mayor capacidad para retrasar la aparición de resistencias farmacológicas.
7. La Moxidectina tiene mínimo impacto sobre los insectos que se alimentan de las heces de los animales (coprófagos), y que influyen directamente sobre la calidad y cantidad en la producción de los pastos.
- 35 8. Donde las Avermectinas presentan un riesgo para el medio ambiente, la Moxidectina presente efectos nocivos nimios en unos casos, nulos en otros y beneficiosos en algunos: repele el agua y se fija fuertemente a las partículas de la tierra donde se degrada con rapidez (vida media de aproximadamente 60 días en el suelo en presencia de oxígeno). Tiene pocas posibilidades de contaminar las aguas. Al unirse al suelo y a la materia fecal, es resistente a la infiltración y la lixiviación. También es sensible a la luz, por lo que si han quedado trazas en la tierra o en la superficie del agua, serán degradadas rápidamente por la luz del sol (vida media de aproximadamente 7 horas).
- 40 9. La Moxidectina presenta una toxicidad más baja para los mamíferos, las plantas y las bacterias ambientales que la de cualquier Avermectina (*). En cuanto a las aves, los niveles en el ambiente después de su uso normal no causan
- 45

intoxicación, ni siquiera cuando estas consumen pelos de los flancos de los bovinos tratados con Moxidectina 'pour on'.

10. La Moxidectina, al ser un compuesto no-volátil, representa poco riesgo como contaminante atmosférico.
- 5 11. Existen muchas especies en el mundo de escarabajos peloteros que viven en los excrementos o en sus alrededores. Estos insectos tienen una función esencial para la agricultura y para el medio ambiente como limpiador del suelo, al eliminar los excesos de material fecal de los pastos. Son de gran ayuda para la fertilidad y la palatabilidad del pasto y reducen las oportunidades de reproducción de insectos que causan estrés a los animales. Sin la presencia del
10 escarabajo, el estiércol persiste casi el doble de tiempo en el pasto. Los escarabajos peloteros rompen las fibras de la bola de estiércol y reducen su estructura compacta favoreciendo la ventilación. Excavan un túnel en el suelo e introducen el estiércol a unos 15 cm de profundidad, favoreciendo el crecimiento
15 de bacterias. Estas bacterias transforman el amonio en nitrato: fertilizante natural de la hierba y las plantas. Además preparan el estiércol para que sea atacado por las lombrices de tierra; por tanto, los escarabajos peloteros intervienen activamente en la destrucción del estiércol y en la aparición de nitrato. A nivel de uso recomendado, la Moxidectina no tiene efectos sobre los escarabajos del
20 estiércol, o son de importancia mínima comparados con las Avermectinas o los piretroides sintéticos, que suelen ser letales para ellos.
12. El nivel de Moxidectina que se excreta en las heces es muy bajo, y se reduce todavía más en el momento en el que las lombrices entran en contacto con la materia fecal. En un estudio realizado en Australia, se demostró que este
25 principio activo no tiene efectos adversos sobre la lombriz de tierra, que también contribuye de forma efectiva a la eliminación del estiércol.
13. La materia fecal recogida de los animales de engorde se puede usar como fertilizante, pero cabe la posibilidad de que esta materia contenga niveles ecológicamente inaceptables de residuos químicos, como los de endectocidas.
30 En el caso de la Moxidectina, los cálculos demuestran que los residuos resultantes de un solo tratamiento con Moxidectina durante un ciclo de engorde, es muy inferior al nivel tóxico más bajo que soportaría la lombriz de tierra y las larvas de escarabajos del estiércol. La labor de escarabajos y lombrices sobre el estiércol es, por tanto, muy beneficiosa para el medio ambiente, pero también
35 contribuye a eliminar el estrés de los animales, toda vez que el estiércol puede contener huevos de parásitos que atraen a gran cantidad de insectos, algunos de ellos muy molestos para el ganado.
14. La Moxidectina presenta menor resistencia frente a los parásitos que los endectocidas clásicos.
- 40 15. La Moxidectina presenta menor concentración de residuos en tejidos y órganos tras su administración, además de tener autorizada, por su menor toxicidad, concentraciones superiores (Figura 1. Datos: 34^a Reunión de la Comisión del Codex Alimentarius de 2011).

Figura 1.

	Residuos de Moxidectina:	Residuos de Ivermectina:	Residuos de Doramectina:
5	Vacuno/Vaca Grasa 500 µg/kg Vacuno/Vaca Hígado 100 µg/kg Vacuno/Vaca Músculo 20 µg/kg Vacuno/Vaca Riñón 50 µg/kg Oveja Grasa 500 µg/kg Oveja Hígado 100 µg/kg Oveja Músculo 50 µg/kg Oveja Riñón 50 µg/kg Ciervo Grasa 500 µg/kg Ciervo Hígado 100 µg/kg Ciervo Músculo 20 µg/kg Ciervo Riñón 50 µg/kg	Vacuno/Vaca Grasa 40 µg/kg Vacuno/Vaca Hígado 100 µg/kg Cerdo Grasa 20 µg/kg Cerdo Hígado 15 µg/kg Oveja Grasa 20 µg/kg Oveja Hígado 15 µg/kg	Vacuno/Vaca Grasa 150 µg/kg Vacuno/Vaca Hígado 100 µg/kg Vacuno/Vaca Músculo 10 µg/kg Vacuno/Vaca Riñón 30 µg/kg Cerdo Grasa 150 µg/kg Cerdo Hígado 100 µg/kg Cerdo Músculo 5 µg/kg Cerdo Riñón 30 µg/kg
10			

EXPOSICIÓN DETALLADA DE REALIZACIÓN.

15 La presente invención proporciona una composición antiparasitaria que combina un endectocida, de la familia de las milbemicinas, con un complejo vitamínico, concretamente: Moxidectina + el complejo vitamínico AD₃E. La actividad de la Moxidectina se describe más particularmente en la Patente US4916154 (moxidectina).

20 La Moxidectina, como otros agentes ecto y endoparasiticidas, puede administrarse: oralmente en forma de concentrados de alimentos, mediante aditivos alimentarios, tabletas, obleas, bolos, geles, pastas o similares, y también pueden administrarse paralelamente como: un inyectable o “puor-on”.

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante el siguiente ejemplo, el cual no pretende ser limitativo, en ningún caso, de su alcance.

25 Ejemplo:

-Preparación de 1000 litros de combinación de Moxidectina con el complejo vitamínico AD₃E en solución estéril inyectable.

Componentes básicos:

- Moxidectina.....5,0 a 12,0 kg.
- 30 • Vitamina A Palmitato.....100,0 a 160,0 kg.
- Vitamina D₃.....1,0 a 2,5 kg.
- Vitamina E.....40,0 a 90,0 kg.
- Antioxidante X°0,5 a 1,25 kg.

- Antioxidante X^a0,5 a 1,25 kg.
- Conservantes.....80,0 a 120,0 litros.
- Solvente oleoso.....1000,0 litros.

5 Las necesidades cuantitativas para una formulación inyectable de 100 ml. son:

- Moxidectina.....1,180 g.
- Vitamina A Palmitato..... (24.850.000 UI).....14,910 g.
- Vitamina D₃.....(9.400.000 UI).....0,235 g.
- Vitamina E..... (6.680 UI).....6,68 g.
- 10 • Antioxidante X^o.....0,08 g.
- Antioxidante X^a0,08 g.
- Conservante Y.....10,0 ml.
- Solvente oleoso.....100,0 ml.

15 El Antioxidante X^o de preferencia es el Hidroxianisol butilado (HAB), sin restricción de cualquier otro antioxidante similar y/o equivalente.

El Antioxidantes X^a de preferencia es el Hidroxitolueno butilado (HTB), sin restricción de cualquier otro conservante similar y/o equivalente.

El Conservante de preferencia es el Alcohol bencílico, sin restricción de cualquier otro conservante similar y/o equivalente.

20 El Solvente de preferencia es el aceite de coco, sin restricción de cualquier otro solvente similar y/o equivalente.

Componentes opcionales:

Los conservantes, tales como: el ácido ascórbico, 2-hidroxibifenilo, y similares.

25 Los espesantes, tales como: celulosa de etilo, goma xantana, carrageninan, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y similares. Los tensoactivos para su uso con la composición antiparasitaria de la invención, incluyen tensoactivos no-iónicos, tales como: los ésteres de sorbitan de polioxietileno, el polisorbato 80, hidroxistarato de polietileno glico 660, aceite de ricino polioxil 35, y similares.

O cualquier otro excipiente inerte convencional, usado comúnmente en composiciones farmacéuticas para la salud animal.

5 Los aceites adecuados para su uso con la composición antiparasitaria de la invención incluyen: dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, triglicérido caprílico/cáprico, y similares.

10 Las cantidades efectivas de la invención pueden variar de conformidad con múltiples circunstancias: la salud general del animal, el grado de infección o infestación, la naturaleza y/o especie de parásitos, la edad del animal, su estado inmunológico, los órganos infestados, la especie animal, el nivel productivo, el estado fisiológico u otros. Las modalidades de preparación son, en virtud de su especie de destino y circunstancias, múltiples.

15 Se ilustra, a continuación, un ejemplo de una preparación inyectable, la cual ilustra, sin limitar el alcance o los principios subyacentes de la invención. De hecho, diversas modificaciones de la invención, además de la mostrada y descrita en el siguiente ejemplo, serán evidentes para aquellos expertos en la técnica, a partir del ejemplo y descripción siguiente. Tales modificaciones se pretende que caigan dentro del alcance de la presente invención y las reivindicaciones anexas.

Etapas:

20 a/ Recepción de materias primas: verificar que los productos provienen de proveedores autorizados, en óptimas condiciones físico-químicas, y cuyos envases no presenten ningún golpe o rotura. Comprobar que el peso de cada producto coincide con el reflejado en las indicaciones de cada proveedor. Reflejar en un documento toda la actividad realizada, tanto si existen incidencias como si todo es correcto.

25 b/ Verificar el estado funcional y la asepsia de todos los equipos precisos para la fabricación de la invención según este ejemplo. Reflejar la acción documentalmente.

30 c/ Se precisan tres reactores de acero inoxidable: uno de 100 litros, otro de 500 litros y un último de 1000 litros. En el reactor de 100 litros adicionar, en condiciones de asepsia, la mitad del conservante Y y agitar; sin parar de agitar, introducir poco a poco 11,8 kilos de Moxidectina hasta la completa solubilización de la mezcla. Reflejar la acción documentalmente.

d/ En el reactor de 500 litros, añadir 300 litros del solvente oleoso y calentar a 40°C. Posteriormente añadir los antioxidantes X^o y X^a. Reflejar acción documentalmente.

35 e/ Transferir el contenido del reactor de 500 litros al interior del reactor de 1000 litros y a continuación incorporar 100 litros del solvente oleoso. Agitar durante 18 minutos. Reflejar la acción documentalmente.

f/ En el reactor de 1000 litros, incorporamos 149 kilos de vitamina A, que previamente hemos licuado al baño maría a 45°C durante 5 horas y 15 minutos. Recuperar todo el

contenido del vaso mediante enjuagues con el solvente oleoso y agitación (el vaso sometido al baño maría). Reflejar la acción documentalmente.

5 g/ Incorporar la mitad de la vitamina E en el reactor de 100 litros y agitar; a continuación, incorporar la vitamina D₃ y agitar hasta solubilizar la mezcla. Reflejar la acción documentalmente.

h/ Incorporar la otra mitad de la vitamina E y el resto del conservante en el reactor de 1000 litros, recuperando todo el contenido del vaso mediante enjuagues con pequeñas cantidades del solvente oleoso y agitación del vaso. Reflejar la acción documentalmente.

10 i/ Transferir la solución del reactor de 100 litros, según pasos "a" y "g," al reactor de 1000 litros, manteniendo su contenido en agitación; sin detener dicha agitación, se incorpora el solvente oleoso hasta completar los 1000 litros, y se agita durante otros 35 minutos. Reflejar la acción documentalmente.

15 j/ Enviar una muestra al departamento de control de calidad para verificar que el proceso se ha realizado correctamente. Reflejar la acción documentalmente.

k/ Una vez que el departamento de control de calidad da su visto bueno, realizar una pre-filtración de la solución con un filtro de 0,45 micras. Reflejar la acción documentalmente.

20 l/ En un área estéril y con un filtro esterilizado de 0,22 micras, realizar el filtrado final de la solución para su inmediato envase: todo el proceso debe realizarse con total asepsia. Reflejar la acción documentalmente.

m/ Verificar el peso del envase. Reflejar la acción documentalmente.

25 n/ Tomar muestras terminadas del inicio, medio y fin de todo el proceso de envasado para someterlas a ensayos de esterilidad en el departamento de calidad microbiológica. Reflejar la acción documentalmente.

ñ/ Acondicionar los envases con su debida identificación, y esperar hasta el visto bueno del departamento de control de calidad microbiológico. Reflejar la acción documentalmente.

30 o/ Tras el visto bueno del departamento de control de calidad microbiológico, remitir los envases a la zona destinada a su embalaje y, de ahí, al almacén. Reflejar la acción documentalmente.

35 Muy importante: la presente invención no se limita a su aplicación sobre los detalles y etapas aquí descritas; las mismas disposiciones y otras modalidades pueden ponerse en práctica y llevarse a cabo con una amplia variedad de formas, dejando claro que la finalidad del ejemplo expuesto, no es más que poner en evidencia una forma de fabricar la invención, sin limitar, con ello, cualquier otra susceptible.

REIVINDICACIONES

1. Composición antiparasitaria caracterizada por combinar Moxidectina con las vitaminas: A, D₃ y E.

5 2. Composición antiparasitaria, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada por presentar la siguiente composición:

- Moxidectina..... 0,35% p/v a 0,84% p/v.
- Vitamina A Palmitato..... 7,01% p/v a 11,22% p/v.
- Vitamina D₃.....0,007% p/v a 0,17% p/v.
- Vitamina E.....2,81% p/v a 6,31% p/v.
- 10 • Antioxidante X^o0,007% p/v a 0,17% p/v.
- Antioxidante X^a0,007% p/v a 0,17% p/v.
- Conservantes.....5,61% p/v a 8,42% p/v.
- Solvente oleoso.....84,2% p/v a 72,7% p/v.

15 3. Composición antiparasitaria, de conformidad con las reivindicación 1 y 2, caracterizada por presentar la siguiente composición para la preparación de 100 ml de solución estéril:

- Moxidectina.....1,180 g.
- Vitamina A Palmitato..... (24.850.000 UI).....14,910 g.
- Vitamina D₃..... (9.400.000 UI).....0,235 g.
- 20 • Vitamina E..... (6.680 UI).....6,68 g.
- Antioxidante X^o0,08 g.
- Antioxidante X^a0,08 g.
- Conservante Y.....10,0 ml.
- Solvente oleoso.....100,0 ml.

25 4. Composición antiparasitaria, de conformidad con las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el antioxidante X^o es: Hidroxianisol butilado (HAB).

5. Composición antiparasitaria, de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el antioxidante X^a es: Hidroxitolueno butilado (HTB).

6. Composición antiparasitaria, de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el conservante es: Alcohol bencílico.
7. Composición antiparasitaria, de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el solvente es: Aceite de coco.
- 5 8. Uso de la composición antiparasitaria, de conformidad con las reivindicaciones anteriores, para la elaboración de un medicamento de uso veterinario destinado al tratamiento y control de infecciones e infestaciones ecto y endoparasitoides en las siguientes especies animales: equinos, bovinos, ovinos, caprinos, caninos, porcinos, felinos y similares.
- 10 9. Uso de la composición antiparasitaria, de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque se administra entre 0,5 mg y 1,2 mg de Moxidectina por kg de peso corporal del animal.
- 15 10. Uso de la composición antiparasitaria, de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque se administra entre 10,0 mg y 16,0 mg de Vitamina A por kg de peso corporal del animal.
- 20 11. Uso de la composición antiparasitaria, de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque se administra entre 0,1 mg y 2,5 mg de Vitamina D3 por kg de peso corporal del animal.
12. Uso de la composición antiparasitaria, de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque se administra entre 4,0 mg y 9,0 mg de Vitamina E por kg de peso corporal del animal.
- 25 13. Uso de la composición antiparasitaria, de conformidad con las reivindicaciones 8 a 12, caracterizado porque se administra como un inyetable.
14. Uso de la composición antiparasitaria, de conformidad con las reivindicaciones 8 a 12, caracterizado porque se administra "pour-on".
15. Uso de la composición antiparasitaria, de conformidad con las reivindicaciones 8 a 12, caracterizado porque se administra como un compuesto oral.
- 30 16. Procedimiento para la obtención de 1000 litros de la composición antiparasitaria, de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por comprender las siguientes etapas:
- 35 a/ En un reactor de 100 litros adicionar, en condiciones de asepsia, la mitad del conservante Y y agitar; sin parar de agitar, introducir 11,8 kilos de Moxidectina hasta la completa solubilización de la mezcla.
- b/ En un reactor de 500 litros, añadir 300 litros del solvente oleoso y calentar a 40°C. Posteriormente añadir los antioxidantes X^o y X^a.

- c/ Transferir el contenido del reactor de 500 litros al interior de un reactor de 1000 litros, e incorporar 100 litros del solvente oleoso. Agitar durante 18 minutos.
- d/ En el reactor de 1000 litros, incorporar 149 kilos de vitamina A, que previamente habremos licuado al baño maría a 45°C, durante 5 horas y 15 minutos. Recuperar todo el contenido mediante enjuagues con el solvente oleoso y agitación del vaso.
- 5 e/ Incorporar la mitad de la vitamina E en el reactor de 100 litros y agitar; a continuación, incorporar la vitamina D₃ y agitar hasta solubilizar la mezcla.
- f/ Incorporar la otra mitad de la vitamina E y el resto del conservante en el reactor de 1000 litros. Recuperar todo el contenido del vaso mediante enjuagues con pequeñas cantidades del solvente oleoso y agitación del vaso.
- 10 g/ Transferir la solución del reactor de 100 litros, según los apartados “a” y “e”, al reactor de 1000 litros, manteniendo su contenido en agitación. Sin detener dicha agitación, se incorpora el solvente oleoso hasta completar los 1000 litros y se agita durante otros 35 minutos.
- 15 h / Realizar una pre-filtración de la solución con un filtro de 0,45 micras.
- i / En un área estéril y con un filtro esterilizado de 0,22 micras, realizar el filtrado final de la solución para su inmediato envase.



- ②① N.º solicitud: 201200684
②② Fecha de presentación de la solicitud: 25.06.2012
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	BR PI0501051 A (SESPO IND & COMERCIO LTDA) 28.11.2006, todo el documento.	1-16
X	WO 2010116267 A1 (PFIZER INC.) 14.10.2010, todo el documento.	1-16
X	KANBUR M. et al. The curative and antioxidative efficiency of doramectin and doramectin + vitamin AD ₃ E treatment on <i>Psoroptes cuniculi</i> infestation in rabbits. Research in Veterinary Science. 01.10.2008, Vol. 85, Nº 2, páginas 291-293, todo el documento.	1-16
X	SINGH S K. et al. <i>Psoroptes cuniculi</i> induced oxidative imbalance in rabbits and its alleviation by using vitamins A, D ₃ ,E, and H as adjunctive remedial. Tropical Animal Health and Production. 01.2012, Vol. 44, Nº 1, páginas 43-48, todo el documento.	1-16

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
27.05.2013

Examinador
M. Cumbreño Galindo

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/365 (2006.01)

A61K31/07 (2006.01)

A61K31/355 (2006.01)

A61K31/593 (2006.01)

A61P33/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, MEDLINE, NPL, EMBASE, BIOSIS, XPESP, XPESP2, XPOAC

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 27.05.2013

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-16	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-16	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	BR PI0501051 A	28.11.2006
D02	WO 2010116267 A1	14.10.2010
D03	KANBUR M. et al. Research in Veterinary Science. Vol. 85, Nº 2, páginas 291-293.	01.10.2008
D04	SINGH S K. et al. Tropical Animal Health and Production. Vol. 44, Nº 1, páginas 43-48.	01.2012

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente invención tiene por objeto una composición antiparasitaria caracterizada por combinar moxidectina con las vitaminas A, D₃ y E (reivindicaciones 1 a 7), así como su uso para la elaboración de un medicamento veterinario destinado al tratamiento y control de infecciones e infestaciones ecto y endoparasitocidas (reivindicaciones 8 a 15) y el procedimiento de obtención de la composición (reivindicación 16).

D01 divulga una composición que comprende abamectina junto con las vitaminas A, D₃ y E y su uso en el control y tratamiento de endoparásitos y ectoparásitos.

D02 anticipa composiciones antiparasitarias veterinarias que comprenden doramectina, sola o junto a otros antiparasitarios como moxidectina, y vitaminas liposolubles (A, D y E). Así, en el ejemplo 6 se divulga una composición que comprende doramectina y abamectina junto con las vitaminas A, D₃ y E, BHA, BHT, benzil benzoato y aceite de semillas de algodón.

D03 investiga la eficacia de la administración de doramectina junto con las vitaminas A, D₃ y E en conejos infestados con *Psoroptes cuniculi*.

D04 analiza el efecto de la administración de ivermectina junto con las vitaminas A, D₃, E y H en conejos infestados con *Psoroptes cuniculi*. Se produce una más rápida recuperación clínica y parasitológica.

NOVEDAD Y ACTIVIDAD INVENTIVA

En la documentación y bases de datos que han sido consultadas se han encontrado composiciones que comprenden moxidectina y las vitaminas A, D₃ y E aunque en combinación con otros antiparasitarios como doramectina por lo que las reivindicaciones 1 a 16 se pueden considerar nuevas a la vista del estado de la técnica.

Sin embargo, son perfectamente conocidas en el estado de la técnica composiciones antiparasitarias que comprenden avermectinas y/o milbemicinas como abamectina, doramectina, ivermectina junto con las vitaminas A, D₃ y E en las que, además, el resto de los componentes de las composiciones divulgadas son los mismos que los reivindicados en la presente invención, así como el procedimiento de obtención de dichas composiciones. Por consiguiente, las reivindicaciones 1 a 16 no presentan actividad inventiva.