



03 012637 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03012637 00030003

Folios: 76

Fecha (ARD): 2003-02-14 16:29:53

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2829 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
2000-3

SOLICITUD DE

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **NOVARTIS AG**
Dirección: **Lichtstrasse 35**
Teléfono: Fax:
E-mail:
Domicilio: **4056 Basilea, Suiza**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número ☐

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**
Dirección: **Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)**
Teléfono: **6 162051/61** Fax: **6 161889**
E-mail: **escobaru@elsitio.net.co**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número **39.779.452 T.P. 68228**

4

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXOS**
Dirección:
Teléfono: Fax:
E-mail:
Domicilio:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otros ☐
Número ☐

5

TÍTULO (54)

COMPUESTOS ORGÁNICOS

6

Clasificación Internacional (51)

A 61 K 9/20

7 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
EUROPA

(32) Fecha

Marzo 11, 2002

(31) Número de Solicitud

02005511.7

8

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses

☒

12 meses

☐

18 meses

☐

otros

☐

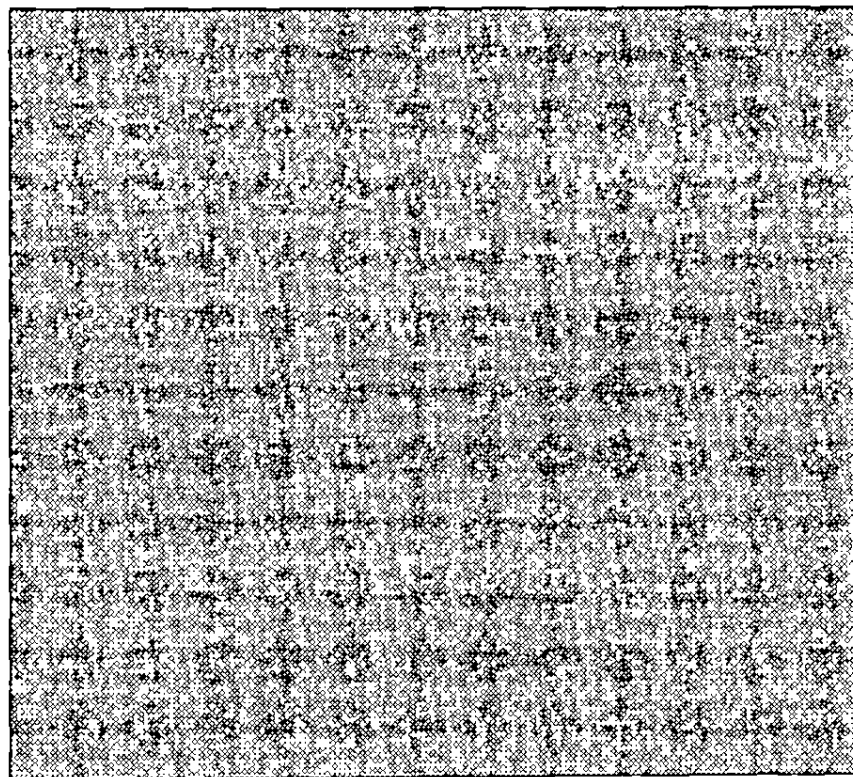
9

Comprobante de pago No. **03 - 7.202 // 03 - 1.889**

Fecha **4/02/03 // 10/01/03**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☒ Comprobante de pago por la reivindicación de prioridad
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica No. 17.398
- ☒ Poderes, si fuere el caso Protocolo No. 17.398
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Descripción de la invención
- ☒ Una o más reivindicaciones
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

C.C. 39.779.452 de Usaquén, T.P. 68.28

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03012637 06000630 Folios: 76
Fecha (AMD): 2003-02-14 16:28:53
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 7,202
FECHA : FEBRERO 4 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCORBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	9934069	03/02/2003	12,065,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2518



3

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Radicación: 8301537 00000000

Fecha (UNA): 2013-02-14 16:28:53

Trámite: 002 PATENTES Y REGISTRO

Dependencia: 2009 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 76

411 PRESENTAC

VIT: 850176027-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 1.889
FECHA: : DIENE 10 DE 2013

***** C O M P L E T O *****

DEPOSITANTE	TIPO PAID	PAID	CUENTA	No. PAID	FECHA PAID	VAL. PAID
DEPOSITARIO UNICO ASOCIADO COMERCIALIZACION	PAID PAID	051-00110-8	7005705	10/01/2012	17,107,000.00	

***** C O M P L E T O *****

CANT. PERMISOS	CANT. PERMISOS	TOTAL PERMISOS
1 8015-01-10 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD	000 VALOR COMPLEMENTO TARIFA ASO A TO	110,000.00
	TOTAL :	110,000.00

VALOR COMPLEMENTO TARIFA ASO A TO

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

ANEXOS**INVENTORES****1.)****HUBERT THOMA
(79292 Pfaffenweiler, Alemania);****2.)****UWE THOMAS SCHOTE
(4055 Basilea, Suiza);****3.)****UTE ISELE
(79115 Freiburg, Alemania).**

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **NOVARTIS AG.**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la invención titulada "**COMPUESTOS ORGÁNICOS**".

Clase: A 61


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen
T.P . 68.228

Traducción oficial del idioma alemán no.: 31-31

(firmado) A. Albrecht, notario, hay un sello redondo del notario de Basilea
Andreas C. Albrecht D.

Acta de legalización no. 793/2002

Apostilla

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. ha sido firmado por Dr. iur. A. Albrecht

3. en su calidad de notario público

4. está provisto con el sello del mencionado

Confirmado

5. en Basilea

6. el 15 de noviembre de 2002

7. por la Cancillería de Estado del cantón de Basilea-ciudad

8. bajo el no. 9322/17698

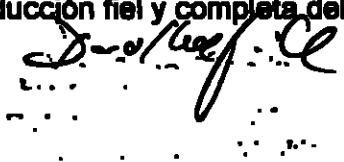
9. Sello:

10. Firma

Hay un sello redondo de la
Chancillería de Estado del
cantón de Basilea-ciudad

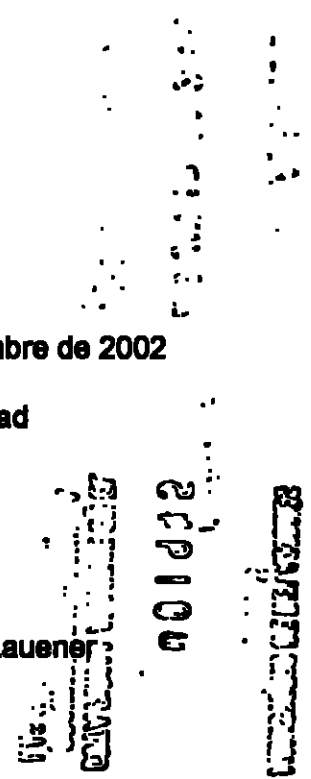
(firmado) Hanna Lauener

Es traducción fiel y completa del original



Dorothee Grote, traductora e intérprete oficial

Resolución no. 2501 del Ministerio de Justicia 1994



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Donatille Gorte

001945

COTA FORMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 JAN 13 P 2:50

PLS
JESUS DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Atestación

Yo, el suscrito Notario Público del Cantón de Basel, Suiza, certifico la autenticidad de la firma del señor Hubert Thoma, Ciudadano Alemán, residente en Pfaffenweiler, Alemania, Señor Uwe Thomas Schote, ciudadano Alemán, residente en Basel, Suiza y señora Ute Isele, ciudadana Suiza, residente en Freiburg, Alemania. La autenticidad de las firmas fue establecida por medio de comparación.

BASEL, el 15 de Noviembre de 2002

Legalización

Protocolo 793/2002

Firmado y sellado

Luis Hernandez Pérez X.
Attorney at Law
Official Interpreter & Translator
Resolution 1029 Ministry of Justice
1991



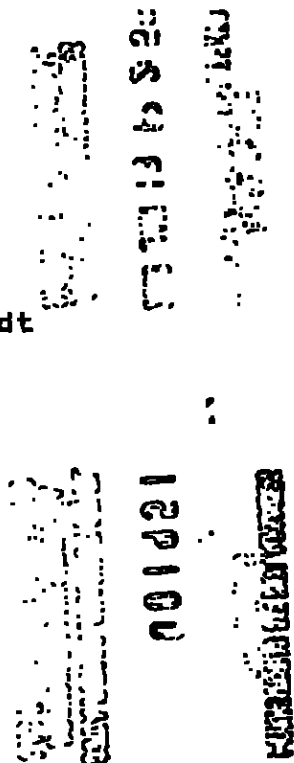
APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Scheweiz Suiza
Este documento público
2. ha sido firmado por: Dr. A. Albrecht
3. actuando en el cargo de: Notario
4. lleva el sello de (ILEGIBLE)

CERTIFICADO

5. en Basel (Bale)
6. el 15 de Noviembre de 2002
7. Por el Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt
8. No. 9322/17698
9. Sello
10. Firma



Luis Hernandez Pérez Z.
Attorney at Law
Official Interpreter & Translator
Resolución 1029 Ministry of Justice
1991

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Luis RA Reyes

001951

COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 JAN 13 P 2:55

Rhh
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Attestation

I, the undersigned notary public of the Canton of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Hubert Thoma**, German citizen, residing in Pfaffenweiler, Germany, **Mr. Uwe Thomas Schote**, German citizen, residing in Basel, Switzerland, and **Mrs. Ute Isale**, German citizen, residing in Freiburg, Germany. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

BASEL, this 15th (fifteenth) of November 2002 (twothousandandtwo).



Leg. Prot. Nr. 793 /2002

A. Albrecht,
Notar

APOSTILLE
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)
Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von *Dr. jur. A. Albrecht*

3. in seiner Eigenschaft als *öff. Notar*

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der) *Gemeindefürst*

Bes:ittet **15. Nov. 2002**

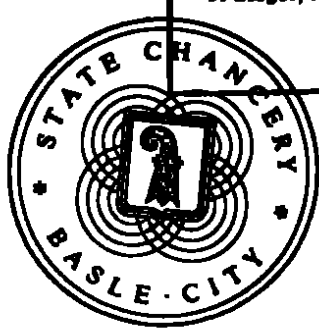
5. in Basel (Bâle)

7. durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt

8. unter Nr. *9922/17638*

9. Siegel/Stempel:

10. Unterschrift: *H. Lauer*
Hanna Lauer



**DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT**

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de

declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el invento atrás mencionado a NOVARTIS AG, una compañía suíza constituida y existente bajo las leyes de Suiza, domiciliada en CH-4002 Basilea, Suiza, en cuanto se refiere a la República de Colombia.

The undersigned, as inventor (s) of

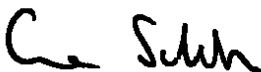
Organic compounds

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to NOVARTIS AG, a Swiss company incorporated and existing in conformity with the laws of Switzerland, domiciled at CH-4002 Basel, Switzerland, as far as the Republic of Colombia is concerned.



Hubert THOMA
domiciled at
Weinstrasse 67A, 79292 Pfaffenweiler, Germany

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en



Uwe Thomas SCHÖTE
domiciled at
Blotzheimerstrasse 14, 4055 Basel, Switzerland

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en



Ute ISELE
domiciled at
Staufenerstrasse 11, 79115 Freiburg, Germany

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

COMPUESTOS ORGANICOS

La presente invención se refiere a la preparación de un medicamento animal en una forma de aplicación, que
5 contiene al ingrediente activo en una forma estabilizada que enmascara el sabor, y que es fácilmente tomada oralmente por un animal. La presente invención se refiere en particular a las modalidades que contienen ingredientes activos amargos y de mal sabor, o a aquellos que son desagradables para el
10 animal en otro aspecto.

Aunque en los seres humanos, los medicamentos se pueden administrar en una amplia variedad de formas de aplicación, tales como tabletas, tabletas recubiertas, emulsiones, soluciones para inyección, supositorios, y
15 similares, debido a que se puede confiar en la disciplina y en el deseo de recuperarse en los pacientes humanos, en el caso de los animales pronto se encuentran problemas prácticos, debido a que unas cuantas formas de aplicación, tales como el uso de supositorios, se tienen que eliminar
20 totalmente, u otras formas, tales como inyecciones, solamente deben ser llevadas a cabo por el veterinario.

En general, a los seres humanos no les gusta visitar al doctor. Debido a que los animales concernidos son animales domésticos o ganado productor, el cuidador del
25 animal prefiere utilizar los métodos de tratamiento que pueda

llevar a cabo él mismo sin un veterinario. Entre los métodos de tratamiento preferidos que puede llevar a cabo un cuidador de animales por sí mismo, por ejemplo, siguiendo las instrucciones del veterinario, está la administración oral de
5 medicamentos.

El tratamiento de seres humanos con medicamentos generalmente no es problemático, debido a que el paciente humano sigue el consejo del doctor o lee las instrucciones en el folleto del paquete y las cumple, debido a que esto es en
10 su propio interés, y debido a que el fabricante normalmente prepara la tableta, cápsula, o tableta recubierta, en una forma que es apropiada para el consumo oral, y que se ha hecho a la medida para pacientes humanos.

Tan pronto como un ingrediente activo farmacéutico
15 tenga un sabor que sea desagradable para el animal, ya sea debido a que es amargo o tiene algún otro sabor desagradable, o simplemente es ajeno al animal, el animal se niega a tomarlo oralmente. Este comportamiento innato se presenta hasta diferentes grados entre las diferentes especies de
20 animales, y depende esencialmente de sus hábitos alimenticios convencionales. Desafortunadamente, sólo unos cuantos ingredientes activos tienen un sabor neutro, de modo que casi siempre está presente el problema que se está discutiendo aquí.

25 En el caso de un paciente humano, un ingrediente

activo de sabor desagradable se puede enmascarar de una manera relativamente fácil, por ejemplo, recubriéndolo con una capa de sabor neutro o dulce. Todo el mundo se ha encontrado con cápsulas de gelatina o tabletas recubiertas
5 con azúcar o laca en algún momento u otro. Es fácil instruir al paciente humano para tomar la preparación sin masticarla.

Un animal debe tener un deseo natural de tomar una preparación medicinal oralmente. Por supuesto, un animal individual o unos cuantos animales también pueden ser
10 forzados a tomar un medicamento, haciéndoles tragar, o inyectándoselos. Sin embargo, estos métodos forzados son inaceptables para las grandes operaciones con animales, debido a que son intensas en mano de obra, requieren del veterinario en cada caso individual, y finalmente conducen a
15 altos costos, que, en vista de las luchas actuales por la competencia, no se pueden pasar a los consumidores de carne o leche. Por consiguiente, cuando se tienen animales a gran escala, se requieren formas de aplicación simples y seguras que, después del diagnóstico y de la indicación del
20 veterinario, se puedan dar tan independientemente como sea posible, o inclusive de una manera completamente automática, y que mantenga los costos bajos hasta una cantidad tolerable.

Un método que tiene peso bajo estas circunstancias, es la administración precisamente dosificada de medicamentos
25 animales en la forma de un alimento seco para animales,

denominado gránulos alimenticios para alimentos o tabletas para alimentos, en donde se ha incorporado el medicamento para el animal. El término "alimento" aquí no está restringido exclusivamente a sustancias que normalmente se describirían como alimento, sino también aditivos nutritivos, por ejemplo levadura, almidón, diferentes tipos de azúcar, etcétera.

En la actualidad, los animales domésticos y el ganado productor, por ejemplo cerdos, también ganado, ovejas, y aves de corral, con frecuencia se mantienen en el alojamiento del animal que está equipado con las instalaciones de alimentación completamente automática más modernas. En éstas, el forraje se proporciona de una manera completamente automática de acuerdo con la edad y peso del animal, y se transporta a cada animal a horas del día y en cantidades diarias muy específicas, y se coloca por sí mismo en la artesa, o se mezcla con la ración alimenticia usual.

En estas plantas completamente automatizadas, se utilizan los muy discutidos gránulos alimenticios. El alimento en cuestión es un alimento energético comprimido altamente compactado sobre una base vegetal y/o animal, que puede estar enriquecido con aditivos, tales como proteínas, vitaminas, y minerales. Estos gránulos alimenticios no son más que gránulos redondos u oblongos, bolas, o inclusive objetos en forma de bastones artificiales, de flujo libre,

dependiendo del proceso de fabricación, de un tamaño uniforme
hecho a la medida de la especie y edad de los animales, que
pueden tener una sección transversal promedio desde unos
cuantos milímetros para las aves de corral, hasta
5 aproximadamente 1 centímetro para los cerdos adultos y el
ganado. Los gránulos alimenticios se preparan mediante
molinos de forraje comerciales, moliendo el material de
partida orgánico, mezclando los componentes en la composición
deseada, y finalmente comprimiendo en gránulos, luego se
10 llenan en sacos y se entregan al cuidador de los animales,
quien los llena y dosifica en la planta de distribución. Una
ventaja importante de estos gránulos es su manejo simple, que
es un resultado de su uniformidad, su fluidez, y su
estabilidad en el almacenamiento. Se pueden llenar y
15 dosificar fácilmente, transportar mediante bandas
transportadoras o tuberías, y se pueden administrar a cada
animal en una cantidad precisamente proporcionada, de una
manera totalmente automática. En adición, los gránulos ocupan
significativamente menos espacio que el alimento fresco, y en
20 particular, son comidos con deseo y sin problemas por los
animales, en el entendido de que no contengan componentes que
sean encontrados desagradables o repulsivos por el sentido
del gusto y el olfato del animal.

Por consiguiente, existe la posibilidad de agregar
25 a estos gránulos no solamente proteínas y otras sustancias

vitales tales como vitaminas y minerales, sino también medicamentos para animales cuando sean necesarios. En la práctica, esto ya se está llevando a cabo, pero se encuentran los problemas de aceptación ilustrados en el caso de
5 ingredientes activos de sabor desagradable o de olor desagradable, como se describió anteriormente.

En adición, existen problemas de estabilidad cuando se fabrican gránulos alimenticios. En los procesos de producción convencionales para gránulos alimenticios, el
10 material de partida orgánico seco de origen animal o vegetal se muele, se mezcla completamente con las partículas que se enmascaran de acuerdo con la invención, y opcionalmente con otros aditivos, vitaminas, o elementos traza, etcétera, es decir, se homogeneizan sustancialmente y luego se humedecen
15 con de aproximadamente el 5 al 10 por ciento en peso de agua, y se comprimen en gránulos a temperaturas elevadas de aproximadamente 80°C a 100°C, de preferencia de 60°C a 90°C, bajo una presión de aproximadamente 1 a 100 kbar. El tiempo de retención en la prensa es de aproximadamente 5 a 180
20 segundos, de preferencia de 10 a 90 segundos, y depende, entre otras cosas, del tamaño de los gránulos.

Aunque muchos ingredientes activos que se pueden utilizar en la medicina veterinaria soportan estas temperaturas muy bien en una forma pura, e inclusive se
25 pueden almacenar a temperatura ambiente durante meses y años

sin ninguna pérdida de actividad mensurable, muchos de ellos se descomponen de una manera relativamente rápida bajo presión, y cuando entran en contacto íntimo con las fibras de forraje animales o vegetales, y a la temperatura
5 prevaleciente de 80°C a 100°C. El contacto con las fibras parece catalizar el proceso de descomposición. Inclusive cuando la fase que involucre la presión elevada y la temperatura elevada se mantenga tan corta como sea técnicamente posible, y los gránulos terminados se enfríen
10 inmediatamente a temperatura ambiente directamente después del proceso de compresión, todavía se pierde de aproximadamente una cuarta parte a una tercera parte del ingrediente activo. Los productos descompuestos normalmente no tienen efectos adversos sobre los animales tratados, pero
15 la pérdida inevitable de ingrediente activo, sin duda, debe conducir a un incremento considerable en el costo del producto final, debido a que se tiene que utilizar una cantidad sustancialmente más alta.

Esta inestabilidad relativa también ha conducido al
20 hecho de que la dosificación exacta del ingrediente activo en la forma de gránulos alimenticios solamente se podía asegurar previamente durante aproximadamente 4 a 6 semanas después de la producción del gránulo. Por consiguiente, los cuidadores de animales son forzados a utilizar sólo gránulos
25 relativamente recién producidos. No podían buscar un

almacenamiento significativo a largo plazo, y tenían que hacer una nueva solicitud de producción con los molinos de alimentos cada cuatro a seis semanas, de tal manera que estuviera disponible el forraje fresco con un contenido
5 garantizado de antibióticos para ellos. Aunque es técnicamente factible, existe un alto grado de logística involucrada, y significa que los molinos de alimentos siempre tienen que producir pequeñas órdenes que no necesariamente son adecuadas para su programa de producción, conduciendo a
10 desagradables tiempos de espera, y en especial al gasto adicional de los gránulos.

En la presente invención, se pueden resolver fácilmente los problemas técnicos ilustrados en relación con los gránulos alimenticios, y se pueden preparar los gránulos,
15 los cuales son tomados oralmente por los animales sin problemas.

Cuando se revisa la administración de cápsulas y tabletas recubiertas a animales, se ha demostrado que estas formas de aplicación son más bien inadecuadas para la
20 medicina animal, debido a que, en el caso de los animales en rebaño, solamente se pueden utilizar de una manera controlada con un esfuerzo considerable sobre una base diaria, y en el caso de mascotas, tales como perros y gatos, conducen a problemas de aceptación particulares. Los hábitos
25 alimenticios de los animales generalmente tienen un papel

decisivo cuando se utilizan las formas de aplicación orales.

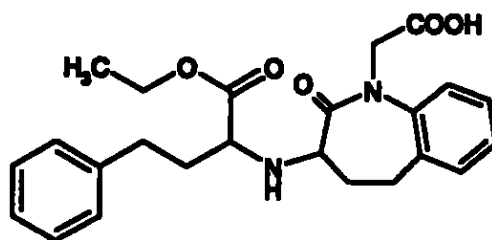
En el caso de los perros, se ha observado que roen el alimento sólido, por ejemplo los huesos, y tragan otros alimentos, ya sea en la forma de grandes pedazos o de
5 alimento bien formulado, casi sin masticar. Si se mezcla una tableta o una tableta recubierta con el alimento formulado húmedo, se obtienen resultados muy diferentes. En unos cuantos casos, la tableta no es notada por el perro, y simplemente la traga, y en otros casos queda sin ser comida
10 en el tazón del perro. En contraste con los perros, los gatos son considerablemente más fastidiosos en sus hábitos alimenticios. Solamente en los casos más raros se puede mezclar una tableta o una tableta recubierta con el alimento formulado, sin que la noten inmediatamente y la rechacen.
15 Aunque los gatos tampoco mastican exactamente su alimento, en general lo rompen con unas cuantas mordidas pequeñas. De esta manera dañan el recubrimiento protector de una tableta o cápsula, y liberan el ingrediente activo de sabor desagradable. De la misma manera, los intentos por mezclar el
20 ingrediente activo directamente con el alimento fracasan, debido ya sea a que el grado de dilución es insuficiente para neutralizar el sabor desagradable, o a que el ingrediente activo se descompone demasiado rápidamente cuando está en contacto con el alimento. Por las mismas razones, las mezclas
25 de alimento, ingrediente activo, y excipientes, que estimulan

el apetito de perros y gatos, similarmente no tienen un resultado exitoso con los gatos. Los excipientes que estimulan el apetito se pueden utilizar por sí mismos para perros y gatos, por ejemplo queso natural y artificial, 5 saborizantes de carne y pescado, o mejoradores de sabor conocidos en la industria de los materiales alimenticios. Sin embargo, aunque los animales de prueba se apuran ansiosos hacia un placebo que tenga un estimulante de apetito correspondiente, es decir, una tableta consistente en 10 alimento, saborizante, y otros excipientes, pero no el ingrediente activo, los animales de prueba rechazan la misma combinación tan pronto como se agrega el ingrediente activo. Claramente, se debe encontrar una solución técnica diferente al problema existente con los animales.

15 En la presente invención, se ha seleccionado el benazepril como el ingrediente activo modelo. Como se sabe, el benazepril tiene un sabor extremadamente amargo, y no es tomado oralmente con gusto por cerdos, perros, y en particular gatos. El benazepril es la sustancia química de 20 ácido [S-(R*,R*)]-3-[[1-(etoxicarbonil)-3-fenilpropil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-acético, que tiene el número de registro CAS [86541-75-5].

El benazepril tiene la siguiente estructura química:

25



5

Para propósitos medicinales, esta sustancia normalmente se utiliza en la forma del clorhidrato, como es en el presente caso. El benazepril se conoce de la Patente Europea Número EP-0,072,352, y se utiliza en medicina animal bajo el nombre FORTEKOR®, especialmente en la forma de tabletas, para tratar insuficiencia cardíaca y renal.

Queda sin decir que el benazepril solamente representa una modalidad preferida de la presente invención, y solamente se pretende ilustrar la invención a manera de un ejemplo de aplicación. Por supuesto, se puede administrar cualquier otro ingrediente activo que sea adecuado para animales de acuerdo con la invención, pero especialmente los ingredientes activos que tengan los inconvenientes de sabor mencionados inicialmente, y por consiguiente, que no son tomados oralmente con gusto por los animales. Básicamente, se pueden considerar una diversidad de ingredientes activos individuales o mezclas de ingredientes activos, por ejemplo los que actúan contra los parásitos externos o internos, o los ingredientes activos que actúan contra las enfermedades

25

virales o bacterianas, los ingredientes activos que actúan contra los desórdenes del comportamiento, los ingredientes activos que actúan contra la disfunción, tal como hipo- ó hiper-actividad, y similares. En este caso, se entiende que

5 los parásitos externos son los parásitos que normalmente viven en el animal, por ejemplo insectos mordedores, tales como mosquitos, moscas, o piojos, o miembros del orden Acarina, por ejemplo ácaros o garrapatas. Los parásitos internos incluyen todas las especies de infestaciones de

10 gusanos y enfermedades bacterianas, en particular las infecciones que infestan los órganos o partes del cuerpo designadas como preferidas, tales como los pulmones, el corazón, el tracto alimentario, o las extremidades, o que se extienden a través de todo el organismo. Las sustancias que

15 se pueden utilizar para estas enfermedades son, por ejemplo, avermectinas, milbemicinas y derivados de las mismas, tales como ivermectina, selamectina, doramectina, moxidectina, nemadectina, abamectina, cidectina, milbemicinnoxima, y también praziquantel, pirantel, triclabendazol, y muchas más.

20 Los ingredientes activos antimicrobianos son adecuados, por ejemplo, diferentes penicilinas, tetraciclinas, sulfonamidas, cefalosporinas, cefamicinas, aminoglucósidos, trimetoprima, dimetridazoles, eritromicina, frameticina, fruazolidona, tiamulina, valnemulina, diferentes macrólidos,

25 estreptomicina, y sustancias que actúan contra protozoarios,

por ejemplo clopidol, salinomicina, monensina, halofuginona, narasina, robenidina, etcétera. Los desórdenes del comportamiento incluyen, por ejemplo, malestar por separación o mareo por viajar de perros y gatos. Se entiende que la
5 disfunción o la hipo-actividad son funciones que se desvían de la norma, ya sea a través de un daño innato o adquirido a los órganos individuales o al tejido. Este complejo también incluye enfermedades reumáticas, cambios patológicos de las articulares, huesos, u órganos internos, y muchas más.

10 Los biocidas que se pueden utilizar de acuerdo con la invención, por ejemplo, los mencionados más adelante, han sido conocido por los especialistas durante un largo tiempo. Incluyen insecticidas y acaricidas con diferentes mecanismos de actividad, por ejemplo los inhibidores de la síntesis de
15 quitina, los reguladores del crecimiento; los ingredientes activos que actúan como hormonas juveniles; los ingredientes activos que actúan como adulticidas; y similarmente los insecticidas de banda amplia, los acaricidas de banda amplia. También se pueden utilizar nematicidas de conformidad con la
20 invención, contra las infestaciones helmínticas; y también los antihelmínticos durante mucho tiempo conocidos, y las sustancias alejadoras de insectos y/o ácaros.

Los ejemplos no limitantes de los insecticidas y acaricidas adecuados son:

25 1. Abamectina

2. AC 303 630
3. Acefat
4. Acrinatrina
5. Alanicarb
- 5 6. Aldicarb
7. alfa-cipermetrina
8. Alfametrina
9. Amitraz
10. vermectina B₁
- 10 11. AZ 60541
12. Azinfos A
13. Azinfos M
14. Azinfos-metilo
15. Azociclotina
- 15 16. Toxina de *Bacillus subtil.*
17. Bendiocarb
18. Benfuracarb
19. Bensultap
20. Ciflutrina
- 20 21. Bifentrina
22. BPMC
23. Brofenprox
24. Bromofos A
25. Bufencarb
- 25 26. Buprofezina

- 27. Butocarboxina
- 28. Butilpiridabeno
- 29. Cadusafos
- 30. Carbarilo
- 5 31. Carbofurán
- 32. Carbofentión
- 33. Cartap
- 34. Cloetocarb
- 35. Cloretoxifos
- 10 36. Clorfenapir
- 37. Clorfluazurón
- 38. Clormefos
- 39. Clorpirifos
- 40. Cis-Resmetrina
- 15 41. Clocitrina
- 42. Clofentezina
- 43. Cianofos
- 44. Cicloprotina
- 45. Ciflutrina
- 20 46. Cihexatina
- 47. D 2341
- 48. Deltametrina
- 49. Demetón M
- 50. Demetón S
- 25 51. Demetón-S-metilo

- 52. Dibutiltioamino
- 53. Diclofentión
- 54. Diclifos
- 55. Dietión
- 5 56. Diflubenzurón
- 57. Dimetoato
- 58. Dimetilvinfos
- 59. Dioxatión
- 60. DPX-MP062
- 10 61. Edifenfos
- 62. Enamectina
- 63. Endosulfán
- 64. Esfenvalerato
- 65. Etiofencarb
- 15 66. Etión
- 67. Etofenprox
- 68. Etoprofos
- 69. Etrimfos
- 70. Fenamifos
- 20 71. Fenazaquina
- 72. Fenbutatinóxido
- 73. Fenitrotión
- 74. Fenobucarb
- 75. Fenotiocarb
- 25 76. Fenoxicarb

- 77. Fenpropatrina
- 78. Fenpirad
- 79. Fenpiroximato
- 80. Fentión
- 5 81. Fenvalerato
- 82. Fipronil
- 83. Fluazinam
- 84. Fluazurón
- 85. Flucicloxurón
- 10 86. Flucitrinato
- 87. Flufenoxurón
- 88. Flufenprox
- 89. Fonofos
- 90. Formotión
- 15 91. Fostiazato
- 92. Fubfenprox
- 93. HCH
- 94. Heptenofos
- 95. Hexaflumurón
- 20 96. Hexitiazox
- 97. Hidropreno
- 98. Imidacloprid
- 99. Hongos activos contra insectos
- 100. Nemátodos activos contra insectos
- 25 101. Virus activos contra insectos

- 102. Iprobenfos
- 103. Isofenfos
- 104. Isoprocarb
- 105. Isoxati6n
- 5 106. Ivermectina
- 107. Cihalotrina
- 108. Lufenur6n
- 109. Malati6n
- 110. Mesulfenfos
- 10 112. Metaldehido
- 113. Metamidofos
- 114. Metiocarb
- 115. Metomilo
- 116. Metopreno
- 15 117. Metolcarb
- 118. Mevinfos
- 119. Milbemectina
- 120. Moxidectina
- 121. Naled
- 20 122. NC 184
- 123. NI-25, Acetamiprida
- 124. Nitenpiram
- 125. Ometoato
- 126. Oxamilo
- 25 127. Oxidemet6n M

- 128. Oxideprofos
- 129. Paratión
- 130. Paratión-metilo
- 131. Permetrina
- 5 132. Pentoato
- 133. Forato
- 134. Fosadona
- 135. Fosmet
- 136. Foxima
- 10 137. Pirimicarb
- 138. Pirimifos A
- 139. Pirimifos M
- 140. Promecarb
- 141. Propafos
- 15 142. Propoxur
- 143. Protiofos
- 144. Protoato
- 145. Piraclofos
- 146. Piradafentión
- 20 147. Piresmetrina
- 148. Piretro
- 149. Piridabeno
- 150. Pirimidifeno
- 151. Piriproxifeno
- 25 152. RH 5992

- 153. RH-2485
- 154. Saliti6n
- 155. Sebufos
- 156. Silafluofeno
- 5 157. Espinosad
- 158. Sulfotep
- 159. Sulprofos
- 160. Tebufenozida
- 161. Tebufenpirad
- 10 162. Tebupirimfos
- 163. Teflubenzur6n
- 164. Teflutrina
- 165. Temefos
- 166. Terbam
- 15 167. Terbufos
- 168. Tetraclorvinfos
- 169. Tiafenox
- 170. Tiodicarb
- 171. Tiofanox
- 20 172. Tionazina
- 173. Turingiensina
- 174. Tralometrina
- 175. Triarteno
- 176. Triazamato
- 25 177. Triazofos

- 178. Triazurón
- 179. Triclorfón
- 180. Triflumurón
- 181. Trimetacarb
- 5 182. Vamidotión
- 183. XMC (carbamato de 3,5-xilil-metilo)
- 184. Xililcarb
- 185. YI 5301/5302
- 186. Alfa-cipermetrina
- 10 187. Zetametrina

Los ejemplos no limitantes de los antihelmínticos adecuados se nombran en lo siguiente, y unos cuantos representantes tienen actividad insecticida y acaricida en
15 adición a la actividad antihelmíntica, y ya están parcialmente en la lista anterior.

- (A1) Praziquantel = 2-ciclohexilcarbonil-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4H-pirazino[2,1- α]isoquinolina;
- (A2) Closantel = 3,5-diyodo-N-[5-cloro-2-metil-4-(α -ciano-4-clorobencil)fenil]-salicilamida;
20
- (A3) Triclabendazol = 5-cloro-6-(2,3-diclorofenoxi)-2-tiometil-1H-bencimidazol;
- (A4) Levamisol = L-(-)-2,3,5,6-tetrahidro-6-fenilimidazo[2,1b]tiazol
- 25 (A5) Mebendazol = metiléster del ácido (5-benzoil-1H-

bencimidazol-2-il)carbamínico

- (A6) Onfalotina = un producto de fermentación macrocíclico del hongo *Omphalotus olearius* descrito en la Publicación Internacional Número WO 97/20857;
- 5 (A7) Abamectina = avermectina B1;
- (A8) Ivermectina = 22,23-dihidroavermectina B1
- (A9) Moxidectina = 5-O-demetil-28-desoxi-25-(1,3-dimetil-1-butenil)-6,28-epoxi-23-(metoxi-imino)-milbemicina B;
- (A10) Doramectina = 25-ciclohexil-5-O-demetil-25-de(1-metil-10 propil)-avermectina A1a;
- (A11) Milbemectina = mezcla de milbemicina A3 y milbemicina A4;
- (A12) Milbemicinoxima = 5-oxima de milbemectina.

15 Estas sustancias son mejor conocidas por los especialistas en este campo. Se describen más en diferentes ediciones del Pesticide Manual, The British Crop Protection Council, Londres, y otros en las diferentes ediciones de The Merck Index, Merck & Co., Inc., Rahway, Nueva Jersey, EUA, o

20 en la literatura de patentes. Por consiguiente, el siguiente listado está restringido a unos cuantos lugares en donde se pueden encontrar a manera de ejemplo.

- (I) 2-metil-2-(tiometil)propionaldehído-O-metilcarbamoilo-xima (Aldicarb), del The Pesticide Manual, 11ª edición
- 25 (1997), The British Crop Protection Council, Londres,

página 26;

- (II) S-(3,4-dihidro-4-oxobenzo[d]-[1,2,3]-triazin-3-ilmetil)O,O-dimetil-fosforoditioato (Azinfos-metilo), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 67;
- (III) Etil-N-[2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzofuran-7-iloxicarbonil-(metil)tioamino]-N-isopropil-β-alaninato, del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 96;
- 10 (IV) 2-metilbifenil-3-ilmetil-(Z)-(1RS)-cis-3-(2-cloro-3,3,3-trifluoroprop-1-enil)-2,2-dimetilciclopropancarboxilato (Bifentrina), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 118;
- 15 (V) 2-terbutilimino-3-isopropil-5-fenil-1,3,5-tiadiazian-4-ona (Buprofezina), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 157;
- (VI) 2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzofuran-7-il-metilcarbamato (Carbofurán), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 186;
- 20 (VII) 2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzofuran-7-il-(dibutiltioamino)metilcarbamato (Carbosulfán), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection
- 25

Council, Londres, página 188;

- (VIII) S,S'-(2-dimetilaminotrimetilen)-bis(tiocarbamato)
(Cartap), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997),
The British Crop Protection Council, Londres, página
5 193;
- (IX) 1-[3,5-dicloro-4-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridilo-
xi)fenil]-3-(2,6-difluoro-benzoil)-urea (Clorfluazurón)
del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The
British Crop Protection Council, Londres, página 213;
- 10 (X) O,O-dietil-O-3,5,6-tricloro-2-piridil-fosforotioato
(Clorpirifos), del The Pesticide Manual, 11ª Edición
(1997), The British Crop Protection Council, Londres,
página 235;
- (XI) (RS)- α -ciano-4-fluoro-3-fenoxibencil-(1RS,3RS;1RS,3RS)-
15 3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropancarboxilato
(Ciflutrina), del The Pesticide Manual, 11ª Edición
(1997), The British Crop Protection Council, Londres,
página 293;
- (XII) Mezcla de (S)- α -ciano-3-fenoxibencil-(Z)-(1R,3R)-3-(2-
20 coro-3,3,3-trifluoropropenil)-2,2-dimetilciclopropan-
carboxilato y (R)- α -ciano-3-fenoxibencil-(Z)-(1R,3R)-3-
(2-cloro-3,3,3-trifluoropropenil)-2,2-dimetilciclopro-
pancarboxilato (Lambda-Cihalotrina), del The Pesticide
Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection
25 Council, Londres, página 300;

- (XIII) Racemato que consiste en (S)- α -ciano-3-fenoxibencil-(Z)-(1R,3R)-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropancarboxilato y (R)- α -ciano-3-fenoxibencil-(1S,3S)-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropancarboxilato
5 (Alfa-cipermetrina), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 308;
- (XIV) Una mezcla de los estereoisómeros de (S)- α -ciano-3-fenoxibencil(1RS,3RS,1RS,3RS)-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropancarboxilato (zeta-Cipermetrina), del
10 The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 314;
- (XV) (S)- α -ciano-3-fenoxibencil-(1R,3R)-3-(2,2-dibromovinil)-2,2-dimetilciclopropancarboxilato (Deltametrina),
15 del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 344;
- (XVI) (4-clorofenil)-3-(2,6-difluorobenzoil)urea (Diflubenzurón), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres,
20 página 395;
- (XVII) (1,4,5,6,7,7-hexacloro-8,9,10-trinorborn-5-en-2,3-ilenbismetilen)-sulfito (Endosulfán), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 459;
- 25 (XVIII) α -tioetil-o-tolil-metilcarbamato (Etiofencarb), del

- The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 479;
- (XIX) O,O-dimetil-O-4-nitro-m-tolil-fosforotioato (Fenitrotión), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 514;
- (XX) 2-sec-butilfenil-metilcarbamato (Fenobucarb), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 516;
- 10 (XXI) (RS)- α -ciano-3-fenoxibencil-(RS)-2-(4-clorofenil)-3-metilbutirato (Fenvalerato), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 539;
- (XXII) S-[formil(metil)carbamoilmetil]-O,O-dimetil-fosforoditioato (Formotión), del The Pesticide Manual, 15 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 625;
- (XXIII) 4-tiometil-3,5-xilil-metilcarbamato (Metiocarb), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 813;
- 20 (XXIV) 7-clorobiciclo[3.2.0]hepta-2,6-dien-6-il-dimetilfosfato (Heptenofos), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 670;
- 25 (XXV) 1-(6-cloro-3-piridilmetil)-N-nitroimidazolidin-2-

- ilidenamina (Imidacloprid), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 706;
- (XXVI) 2-isopropilfenil-metilcarbamato (Isoprocarb), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 729;
- (XXVII) O,S-dimetil-fosforamidotioato (Metamidofos), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 808;
- 10 (XXVIII) S-metil-N-(metilcarbamoiloxi)tioacetimidato (Metomilo), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 815;
- (XXIX) Metil-3-(dimetoxifosfinoiloxi)but-2-enoato (Mevinfos), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 844;
- 15 (XXX) O,O-dietil-O-4-nitrofenil-fosforotioato (Paratión), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 926;
- 20 (XXXI) O,O-dimetil-O-4-nitrofenil-fosforotioato (Paratión-metilo), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 928;
- (XXXII) S-6-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3-ilmetil-O,o-dietil-fosforoditioato (Fosalona), del The
- 25

Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 963;

(XXXIII) 2-dimetilamino-5,6-dimetilpirimidin-4-il-dimetilcarbamato (Pirimicarb), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 985;

(XXXIV) 2-isopropoxifenil-metilcarbamato (Propoxur), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1036;

10 (XXXV) 1-(3,5-dicloro-2,4-difluorofenil)-3-(2,6-difluorobenzoil)urea (Teflubenzurón), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1158;

(XXXVI) S-terbutiltiometil-O,O-dimetil-fosforoditioato (Terbufos), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1165;

(XXXVII) etil-(3-terbutil-1-dimetilcarbamoil-1H-1,2,4-triazol-5-il-tio)-acetato, (Triazamato), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1224;

(XXXVIII) Abamectina, del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 3;

25 (XXXIX) 2-sec-butilfenil-metilcarbamato (Fenobucarb), del The

- Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 516;
- (XL) N-terbutil-N'-(4-etilbenzoil)-3,5-dimetilbenzohidrazida (Tebufenozida), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1147;
- (XLI) (+)-5-amino-1-(2,6-dicloro- α,α,α -trifluoro-p-tolil)-4-trifluorometil-sulfinilpirazol-3-carbonitrilo (Fipronil), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 545;
- (XLII) (RS)- α -ciano-4-fluoro-3-fenoxibencil(1RS,3RS;1RS,3RS)-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropancarboxilato (beta-Ciflutrina), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 295;
- (XLIII) (4-etoxifenil)-[3-(4-fluoro-3-fenoxifenil)propil](dimetil)silano (Silafluofeno), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1105;
- (XLIV) (E)- α -(1,3-dimetil-5-fenoxipirazol-4-il-metilenaminoxil)-p-toluate de terbutilo (Fenpiroximato), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 530;
- (XLV) 2-terbutil-5-(4-terbutiltiobencil)-4-cloropiridazin-

- 3(2H)-ona (Piridabeno), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1161;
- (XLVI) 4-[[4-(1,1-dimetilfenil)fenil]etoxi]-quinazolina
5 (Fenazaquina), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 507;
- (XLVII) 4-fenoxifenil-(RS)-2-(piridiloxi)propil-éter
10 (Piriproxifeno), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1073;
- (XLVIII) 5-cloro-N-{2-[4-(2-etoxietil)-2,3-dimetilfenoxi]etil}-6-etilpirimidin-4-amina (Pirimidifeno), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop
15 Protection Council, Londres, página 1070;
- (XLIX) (E)-N-(6-cloro-3-piridilmetil)-N-etil-N'-metil-2-nitrovinilidendiamina (Nitempiram), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 880;
- 20 (L) (E)-N1-[(6-cloro-3-piridil)metil]-N2-ciano-N1-metilacetamidina (N1-25, Acetamiprida), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 9;
- (LI) Avermectina B1, del The Pesticide Manual, 11ª Edición
25 (1997), The British Crop Protection Council, Londres,

página 3;

- (LII) un extracto activo contra insectos de una planta, en especial (2R,6aS,12aS),-1,2,6,6a,12,12a-hexahidro-2-isopropenil-8,9-dimetoxi-cromeno[3,4-b]furo[2,3-h]cromen-6-ona (Rotenona), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1097; y un extracto a partir de Azadirachta indica, en especial azadiractina, del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 59; y
- (LIII) una preparación que contiene nemátodos activos contra insectos, de preferencia Heterorhabditis bacteriophora y Heterorhabditis megidis, del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 671; Steinernema feltiae, del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1115, y el Steinernema scapterisci, del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1116;
- (LIV) una preparación que se puede obtener a partir de Bacillus subtilis, del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 72; o a partir de una cepa de Bacillus thuringiensis con la excepción de los compuestos

aislados a partir de GC91 ó a partir de NCTC11821; The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 73;

(LV) una preparación que contiene hongos activos contra
5 insectos, de preferencia *Verticillium lecanii*, del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1266; *Beauveria brogniartii*, del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres,
10 página 85, y *Beauveria bassiana*, del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 83;

(LVI) una preparación que contiene virus activos contra
insectos, de preferencia Neodipridon Sertifer NPV, del
15 The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1342; *Mamestra brassicae* NPV, del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres,
página 759, y virus de *Cydia pomonella* granulosus, del
20 The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 291;

(CLXXXI) 7-cloro-2,3,4a,5-tetrahidro-2-[metoxicarbonil(4-trifluorometoxifenil)-carbamoil]indol[1,2-e]oxazolin-
4a-carboxilato (DPX-MP062, Indoxicarb), del The
25 Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop

- Protection Council, Londres, página 453;
- (CLXXXII) N'-terbutil-N'-(3,5-dimetilbenzoil)-3-metoxi-2-metilbenzohidrazida (RH-2485, Metoxifenoazida), del The Pesticide Manual, 11ª Edición (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1094; y
- 5 (CLXXXIII) isopropiléster del ácido (N'-[4-metoxi-bifenil-3-il]-hidrazincarboxílico (D 2341), de Brighton Crop Protection Conference, 1996, 487-493;
- (R2) Book of Abstracts, 212th ACS National Meeting Orlando, FL, 25-29 de agosto (1996), AGRO-020. Editorial: American Chemical Society, Washington, D.C. CONEN: 63BFAF.
- 10

Se conocen una diversidad de composiciones en el campo de la medicina humana y de la medicina veterinaria, que se pretenden para facilitar o simplificar el consumo oral de ingredientes activos. Unas cuantas de estas composiciones son adecuadas para aplicación humana, pero no se pueden utilizar para animales, y otras también se pueden utilizar para animales si son ingredientes activos sin problemas, pero

15

tienen fracasos significativos si son ingredientes activos de sabor u olor desagradables. Algunos son otras alternativas a la presente invención, pero no cumplen con aceptación universal por parte de todos los usuarios. Las siguientes memorias descriptivas de patente se mencionan a manera de

20

ejemplo:

25

La Publicación Internacional Número WO 95/31963 describe una forma de dosificación antihelmíntica oral para el ingrediente activo flubendazol. Estas son grageas basadas en levadura de cerveza, de preferencia para perros. Aquí, con
5 el objeto de incrementar la aceptación, el ingrediente activo se mezcla íntimamente con la levadura y otros excipientes de la formulación, y se comprime en tabletas o granulados.

La Publicación Internacional Número WO 01/35925 describe productos alimenticios para animales que contienen
10 medicamentos (alimento medicado). Aquí, el ingrediente activo no se mezcla directamente con el alimento, sino que está en la forma de pequeñas partículas, las cuales consisten en una matriz sabrosa, en la cual se dispersa homogéneamente el ingrediente activo. En adición, a estas partículas se les
15 proporciona una capa protectora.

La Publicación Internacional Número WO 01/37808 describe formas de dosificación farmacéutica sólidas con un mejor suministro de ingrediente activo. Consisten esencialmente en partículas provistas con una capa externa.
20 Esta capa externa contiene al ingrediente activo y cuando menos un tensoactivo hidrofílico. Esta forma de aplicación, en particular, debe mejorar la liberación de los ingredientes activos hidrofóbicos.

La Patente de los Estados Unidos de Norteamérica
25 Número us-4,708,867 describe una forma de dosificación oral

para el ingrediente activo prednisona, que consiste en cápsulas de gelatina en las que se han rellenado partículas sabrosas pequeñas, siendo las cápsulas recubiertas con el ingrediente activo y una capa protectora que consiste en un
5 copolímero de dimetilaminoetilo y metacrilato de metilo.

La Publicación Internacional Número WO 01/49272 describe formas de dosificación sabrosas para animales, basadas en lípidos. En esta solicitud, el ingrediente activo se microencapsula y se empotra homogéneamente en una fusión
10 consistente en grasa, un tensoactivo, un relleno y otros excipientes, y finalmente se procesa en partículas del tamaño deseado.

La Publicación Internacional Número WO 97/25066 describe formas de dosificación oral entéricas para
15 bloqueadores de protones contra agruras en medicina humana. El objetivo de esta invención es permitir que el ingrediente activo pase sin cambios al estómago, con el objeto de liberarse en el intestino. Esta forma de dosificación consiste en partículas de material portador neutro, que se
20 recubren con el bloqueador de protones, y de esta manera tienen un recubrimiento protector que es resistente al ácido clorhídrico. Estas partículas recubiertas se mezclan con excipientes de formulación farmacéutica convencionales, y se comprimen en tabletas o granulados que son adecuados para la
25 administración oral.

En el caso de la presente invención, se ha seleccionado el gato como el modelo de un animal de prueba, debido a que es particularmente fastidioso con respecto a sus hábitos alimenticios. Sin embargo, la prueba aleatoria ha
5 demostrado que las formas medicinales para animales de conformidad con la invención, que fueron consumidas deseosamente oralmente por gatos, también son completamente aceptadas por perros, cerdos, pollos, y otros animales domésticos y ganado productor.

10 Durante un largo tiempo, se han hecho numerosos intentos por encontrar un material alimenticio sólido, que sea tan atractivo para prácticamente todos los gatos, que el gato, con deseo y completamente la porción ofrecida, inclusive cuando contenga un ingrediente activo medicinal.

15 En el caso de las tabletas de levadura, por ejemplo de levadura de cerveza, se ha encontrado este material atractivo. La levadura, con su alta proporción de vitaminas B, ya tiene por sí misma una influencia positiva sobre el cuidado de la salud de la piel y el pelo de los animales, y
20 es comida con mucho deseo por todos los gatos.

Las tabletas de levadura para utilizarse en seres humanos y animales consisten en células de levadura secadas, comprimidas, y lisadas. Con frecuencia se denomina levadura de cerveza, que se presenta en grandes cantidades en las
25 fábricas de cerveza.

Si estas células de levadura se mezclan con un ingrediente activo extremadamente amargo, tal como benazepril u otro ingrediente activo de sabor desagradable, antes de comprimirse en tabletas, se observa que el gato de prueba
5 primero que nada es curioso acerca de la tableta, como se esperaría, pero luego la rompe rápidamente, la escupe, y se aleja con disgusto.

Si se repite la prueba, el gato ya se aproxima a las tabletas de levadura con desconfianza, y escupe la
10 levadura todavía más rápidamente. Otras repeticiones conducen al acondicionamiento negativo, de tal manera que el gato empieza a evitar la levadura en general, aunque la levadura fuera originalmente muy atractiva.

Tampoco es útil recubrir la tableta de levadura con
15 una capa de sabor neutro, debido a que entonces la levadura pierde su atracción y aceptación natural, y es rechazada por el gato desde el principio. Entonces ni siquiera se prepara para probar el placebo.

Mediante la simple mezcla del ingrediente activo,
20 claramente no se ha resuelto el problema.

Si el ingrediente activo amargo primeramente se microencapsula o se empotra en partículas consistentes en una matriz neutra, por ejemplo almidón modificado, se incrementa la aceptación por parte de los gatos individuales a corto
25 plazo, pero de la misma manera la prueba a largo plazo da

como resultado un acondicionamiento negativo.

De una manera sorprendente, ahora se ha encontrado que, mediante la combinación de una serie de básicamente cuatro medidas técnicas relativamente simples, de hecho se
5 puede resolver el problema de sabor o de la aceptación de administrar oralmente medicamentos a animales hasta una completa satisfacción. Esta forma de aplicación, por lo mismo, llega a ser segura y adecuada para el usuario.

Están involucradas las siguientes medidas:

10 Se empieza con un material de vehículo sólido de grano fino, de sabor neutro, fisiológicamente compatible, de preferencia bolas pequeñas, granulados, granos, etcétera. Para mayor simplicidad, este material de vehículo de grano fino es referido posteriormente en la presente como
15 partículas.

Estas partículas se recubren con el ingrediente activo, de tal manera que el ingrediente activo encierre a las partículas.

Este recinto de ingrediente activo se recubre con
20 una capa protectora enmascaradora consistente en una matriz polimérica fisiológicamente compatible, la cual impide el contacto directo del ingrediente activo con las células gustatorias de la boca del animal.

Estas partículas preparadas de esta manera se
25 mezclan íntimamente con un sustrato, el cual es atractivo

para los animales, y se comprimen en tabletas o gránulos de un tamaño adecuado.

Sin embargo, un factor decisivo para la aceptación por parte del animal, es el tamaño de las partículas recubiertas. Se ha demostrado que las partículas con un diámetro mayor de 0.8 milímetros no conducen a una aceptación reproducible. En contraste, se logran resultados confiables con diámetros menores de 0.4 milímetros, inclusive con gatos muy selectivos. No se indica un límite más bajo para el diámetro por sí mismo, debido a que cuando mucho se puede lograr una aceptación total también con esos diámetros pequeños. Por razones de fabricación y de costo, el límite inferior es de aproximadamente 0.09 milímetros.

Por consiguiente, el proceso para la producción de este medicamento para animales sabroso, y por lo tanto atractivo, se caracteriza en particular porque:

(a) las partículas finas de grano fino, de sabor neutro, fisiológicamente compatibles, con un diámetro promedio de 0.09 a 0.8 milímetros, de preferencia de 0.15 a 0.4 milímetros, son encerradas por el ingrediente activo;

(b) este recinto de ingrediente activo se recubre con una capa protectora enmascaradora consistente en una matriz polimérica fisiológicamente compatible;

(c) estas partículas doblemente recubiertas, es decir, primeramente recubiertas con el ingrediente activo, y

luego con la matriz polimérica, y por consiguiente estas partículas enmascaradas, se introducen en un sustrato fisiológicamente compatible que sea atractivo para los animales; y

- 5 (d) la mezcla de sustrato-partículas se comprime en tabletas o gránulos.

Los materiales de vehículo fisiológicamente compatibles adecuados para producir las partículas pueden ser numerosos excipientes de formulación sólida, que son
10 conocidos en la producción de medicamentos farmacéuticos, por ejemplo celulosa, almidón, sacarosa, lactosa, u otros diferentes tipos de azúcar.

Con el objeto de encerrar a las partículas, el ingrediente activo generalmente sólido convenientemente se
15 disuelve en un solvente o en una mezcla de solventes adecuada, fisiológicamente aceptable, por ejemplo, un alcohol de bajo punto de ebullición, o una mezcla de alcohol-agua, por ejemplo etanol:agua (1:1), y se aplica a las partículas mediante un proceso de rociado. Son adecuados muchos
20 solventes. De preferencia se seleccionan los solventes fácilmente volátiles. Después del procedimiento de rociado, se remueve el solvente o la mezcla de solventes, cuando mucho bajo condiciones cuidadosas, por ejemplo en un vacío.

Estas partículas recubiertas con ingrediente activo
25 todavía no son adecuadas para administración oral en esta

forma, y ahora se recubren con una capa protectora consistente en una matriz polimérica fisiológicamente compatible, y de esta manera se enmascaran.

'Enmascaradas' en relación con la presente
5 invención, se entiende como la selección del ingrediente activo contra la acción de la saliva y sus constituyentes después de su administración oral, y la protección del ingrediente activo obtenida de esta manera contra el contacto con las células gustatorias y olfatorias de la boca,
10 garganta, y nariz del animal. Un ingrediente activo enmascarado tiene un comportamiento neutro, es decir, un sabor y olor neutros.

Los polímeros que son adecuados para enmascarar se han conocido durante un largo tiempo en la producción de
15 medicamentos. Las clases adecuadas de polímeros son, por ejemplo, los seleccionados a partir del grupo que consiste en: shellac, un polímero sobre una celulosa, ácido acrílico o ácido metacrílico, anhídrido de ácido maleico, polivinilpirrolidona, y una base de alcohol polivinílico. El
20 shellac en cuestión con frecuencia se utiliza para recubrir tabletas recubiertas. Sin embargo, también se pueden considerar otros polímeros, por ejemplo polímeros sobre una base de celulosa, que se producen, por ejemplo, a partir de ftalato de acetato de celulosa, o acetato de celulosa-N,N-di-
25 n-butilhidroxipropiléter. Los materiales de partida para los

polímeros sobre una base de ácido acrílico o de ácido metacrílico pueden ser, por ejemplo, un copolímero de metacrilato/ácido metacrílico, un copolímero de 2-metil-5-vinil-piridina/metacrilato/ácido metacrílico, un copolímero
5 de metacrilato de metilo/ácido metacrílico, ó un copolímero de metacrilato de metilo/anhídrido de ácido maleico.

Los materiales de partida adecuados para los polímeros sobre una base de anhídrido de ácido maleico son, por ejemplo, un copolímero de vinilmetiléter/anhídrido de
10 ácido maleico, o un copolímero de estireno/anhídrido de ácido maleico. Los polímeros sobre una base de ácido acrílico o ácido metacrílico son los más preferidos como un recinto para las microesferas en el contexto de la presente invención. Es mejor utilizar productos comerciales para su producción.
15 Estos son productos de polimerización de ácido acrílico y ésteres de ácido acrílico con un bajo contenido de grupos amonio cuaternario. Debido a su fácil manejo, son especialmente adecuados los productos comerciales, tales como Eudragit®, E, L ó S de la compañía Röhm, Darmstadt, Alemania.
20 Eudragit® E es un polímero catiónico de metacrilato de dimetilaminoetilo, y un éster de ácido metacrílico neutro. Eudagrit® L y S son copolímeros aniónicos de ácido metacrílico y metiléster de ácido metacrílico.

La polivinilpirrolidona es adecuada, por ejemplo,
25 como un material de partida para los polímeros sobre una base

de polivinilpirrolidona. El alcohol polivinílico mismo es adecuado como un material de partida para los polímeros sobre una base de alcohol polivinílico. Eudragit® E 100 es un polímero catiónico dependiente del pH, que se disuelve en los jugos gástricos a un valor de pH ácido de hasta un pH de 5.0. Arriba de un pH de 5.0, es capaz de hincharse y es eminentemente adecuado para el recubrimiento y el enmascaramiento. En forma de polvo, se conoce comercialmente como Eudragit® EPO. Eudragit® EPO tiene la ventaja de que el proceso se puede llevar a cabo en un medio acuoso y sin solventes orgánicos.

El enmascaramiento se efectúa de tal manera que el shellac o el polímero se disuelva en un solvente orgánico agregando opcionalmente agua, y esta solución se rocía mediante un proceso de rociado sobre las partículas que ya están encerradas por el ingrediente activo. Subsecuentemente se remueve el solvente o la mezcla de solventes bajo condiciones cuidadosas, por ejemplo en un vacío.

Los solventes orgánicos adecuados para la disolución del polímero son, por ejemplo, los solventes que sean relativamente fácilmente volátiles. La siguiente tabla muestra unos cuantos de estos solventes a manera de ejemplo.

Tabla 1

	Solvente	Constante de dielectricidad	x Solvente	Constante de dielectricidad
5	metanol	32.6	fenol	9.8
	etanol	24.3	acetona	20.7
	isopropanol	18.7	ácido acético	9.7
	butanol	17.1	anhídrido de ácido acético	20.7
10	alcohol bencílico	13.1	nitrometano	35.9
	etilenglicol	37.7	etilendiamina	14.2
	propilenglicol	35.0	celosolva de ácido acético	16

15

Se pueden utilizar los solventes puros o mezclas de estos solventes, por ejemplo una mezcla de acetona-etanol (1:1). Se obtienen muy buenos resultados agregando un poco de agua, es decir, de aproximadamente 1 a 5 partes por volumen de agua para 10 a 50 partes por volumen de solvente orgánico. Se prefieren las mezclas de acetona-agua (aproximadamente 1:30).

Además, se pueden utilizar suspensiones y soluciones acuosas. En el ejemplo descrito más adelante, el recubrimiento se realiza con Eudragit EPO a partir de una

25

suspensión acuosa. Esto tiene la ventaja de que, en la preparación comercial de un producto, no se necesitan tomar medidas para proteger contra la explosión. En adición, se debe recomendar un proceso acuoso por razones de protección
5 del medio ambiente, debido a que no llegan los solventes orgánicos al medio ambiente, ni se tienen que extraer en un procedimiento costoso.

En una operación final, las partículas enmascaradas se mezclan con un material alimenticio de alta aceptación, por ejemplo las levaduras mencionadas anteriormente, y se comprimen en unidades administrables adecuadas, tales como
10 tabletas o gránulos alimenticios. Mediante la adición de aromas artificiales o naturales, se puede incrementar sustancialmente la atractividad de la levadura y otros
15 sustratos adecuados.

El procedimiento se realiza con detalle como sigue: el ingrediente activo se aplica convenientemente en un proceso de lecho fluidizado a las partículas sólidas de grano fino de sabor neutro, fisiológicamente compatibles, y
20 subsecuentemente se enmascaran. Para hacer esto, se agrega una capa de estas partículas a un recipiente de reacción que tenga una base de tipo tamiz. Se pasa un gas, de preferencia aire, a través de esta tapa, contra la fuerza de la gravedad. Se selecciona una velocidad de flujo tal que la capa forme
25 remolino hasta que las partículas individuales ya no se

toquen ni se puedan mantener en la suspensión, de tal modo que se obtenga un lecho fluidizado estacionario. De esta manera, es accesible toda la superficie de cada partícula individual. Se rocía una solución, emulsión, o suspensión
5 precisamente medida del ingrediente activo, en la dirección opuesta a una corriente de gas, a través de una boquilla de rociado, que normalmente está aproximadamente en el centro del lecho fluidizado estacionario. En el siguiente ejemplo, esto se llevó a cabo mediante el denominado proceso de
10 Wurster (proceso de rociado inferior), debido a que se lograron los mejores resultados con respecto al rendimiento y al tiempo de proceso de esta manera. Sin embargo, en principio es adecuado cualquier tipo de proceso de lecho fluidizado. A través de la acción de remolino, las partículas
15 se humedecen con la solución, emulsión, o suspensión del ingrediente activo. Subsecuentemente, se detiene el suministro de ingrediente activo, y las partículas continúan girando y se secan mediante el gas en corriente. Se puede utilizar gas calentado para acelerar el procedimiento de
20 secado. El grado de calentamiento depende de la estabilidad al calor del ingrediente activo utilizado. El resultado del proceso de secado es que el ingrediente activo se cristaliza sobre la superficie de las partículas. En una operación adicional, se rocía una solución de la matriz polimérica
25 fisiológicamente compatible a través de la boquilla de

rociado, con el resultado de que las partículas reciben un segundo recubrimiento que de esta manera enmascara al ingrediente activo. El secado de la capa enmascaradora tiene lugar de la misma manera que para el ingrediente activo, en la corriente de gas. El producto final obtenido es el de las partículas doblemente recubiertas, de flujo libre, deseadas, que no tienen tendencia a aglomerarse, y se mezclan de acuerdo con la invención con un sustrato apropiado, y en un paso final se comprimen en tabletas o gránulos.

10 El doble recubrimiento garantiza un excelente sabor, significando que se perciben todos los sentidos mediante las células sensoriales para el sabor y el olor en las áreas de la boca y de la nariz.

Se ha demostrado que el tamaño de las partículas recubiertas es esencial para la invención y crucial para la aceptación del producto terminado. De una manera sorprendente, como ya se mencionó, no pueden exceder de cierto tamaño mínimo. Si son relativamente pequeñas, se producen partículas de vehículo compactas de 0.09 a 0.8 milímetros, de preferencia de 0.15 a 0.4 milímetros de diámetro, recubiertas con el ingrediente activo, luego se encierran en una capa que enmascara el sabor, y si estas partículas encerradas se mezclan entonces con levadura u otro material alimenticio adecuado, y la mezcla se comprime en tabletas o gránulos alimenticios, se observa que estas

15
20
25

tabletas de levadura o gránulos alimenticios son comidos deseosamente por los gatos igual que las tabletas o gránulos sin ingrediente activo, es decir, los placebos. Claramente, el gato ya no huele el ingrediente activo. Como se ha
5 descubierto ahora, las partículas recubiertas, sin embargo, deben ser exactamente del tamaño correcto, y deben tener el doble recubrimiento, de tal modo que solamente unas cuantas de ellas, o prácticamente ninguna, se destruyan cuando se triture la tableta de levadura, y prácticamente no se libere
10 ingrediente activo. A medida que se incrementa el tamaño de las partículas recubiertas, se reduce la aceptación por parte de los gatos. Se ha probado que son ideales las partículas con un diámetro de 0.15 a 0.4 milímetros. Mientras más grandes son las partículas, más posible es que algunas de
15 ellas sean mordidas y que se libere el ingrediente activo más amargo. Las partículas mismas no se pueden hacer demasiado pequeñas, debido a que el límite inferior es determinado por la tecnología de fabricación disponible, y por esfuerzos técnicos que un experimentado haga. Estas partículas
20 doblemente recubiertas también son significativamente mejor aceptadas que las partículas del mismo tamaño en donde el ingrediente activo se incorpore de una manera homogénea, y también significativamente menor que las partículas del mismo tamaño que estén encerradas con el ingrediente activo, pero
25 en donde falte una capa protectora adicional.

Se entiende que un sustrato atractivo, fisiológicamente compatible, en relación con la presente invención, es, por ejemplo, la levadura mencionada inicialmente, pero también un material orgánico de origen vegetal o animal, que normalmente se utilice como un alimento seco para la especie de animal que se vaya a tratar, y que ya sea atractivo para el animal que se vaya a tratar debido a su origen, o que se haga atractivo mediante la adición de sustancias aromáticas artificiales o naturales o mejoradores de sabor. Las sustancias aromáticas o mejoradores de sabor adecuados son carne natural o sintética, pescado, y aroma de queso. La esencia de vainilla natural o artificial también es eminentemente adecuada. Esta disponible todo un rango de estas sustancias para el especialista en nutrición. Estas sustancias son comerciales y se utilizan a una gran escala en la industria de alimentos para animales.

Ahora se ha demostrado que las sustancias activas utilizadas en la producción de gránulos alimenticios y tabletas, se comportan de una manera extremadamente estable si se utilizan en la forma de las partículas enmascaradas de conformidad con la invención. En la mayoría de los casos, no se observa una pérdida mensurable del ingrediente activo durante un período de meses.

Las modalidades preferidas de la presente invención incluyen:

- Un medicamento para animales consistente en un sustrato en forma de gránulo o tableta, que es atractivo para el ganado y los animales domésticos, en donde se empotran partículas de grano fino de un material de vehículo sólido de
5 sabor neutro, fisiológicamente compatible, que se caracteriza porque las partículas de grano fino del material de vehículo tienen un diámetro promedio de 0.09 a 0.8 milímetros, y se recubren con una sustancia activa para medicina veterinaria, y esta capa de sustancia activa se encierra con una capa
10 protectora de una matriz polimérica fisiológicamente compatible.

- Este medicamento para animales, en donde las partículas de grano fino del material de vehículo tienen un diámetro promedio de 0.15 a 0.4 milímetros.

15 - Este medicamento para animales, en donde las partículas de grano fino del material de vehículo consisten en celulosa, almidón, sacarosa, lactosa, o azúcar.

- Este medicamento para animales, en donde la matriz polimérica fisiológicamente compatible se selecciona a
20 partir del grupo que consiste en: shellac, un polímero sobre una celulosa, ácido acrílico o ácido metacrílico, anhídrido de ácido maleico, polivinilpirrolidona, y una base de alcohol polivinílico.

- Este medicamento para animales, en donde el
25 sustrato que es atractivo para el ganado y los animales

domésticos es un alimento seco para animales sobre una base vegetal y/o animal, que opcionalmente contiene aditivos, tales como proteínas, vitaminas, minerales, o aromas artificiales o naturales.

5 - Este medicamento para animales, en donde el sustrato que es atractivo para el ganado y los animales domésticos, es levadura lisada.

 - Este medicamento para animales, el cual contiene aromas naturales y artificiales de queso, carne, y
10 pescado, o mejoradores de sabor que son conocidos en la industria de materiales alimenticios, o esencia de vainilla.

 - Estos medicamentos para animales, los cuales contienen, como la sustancia activa para medicina veterinaria, un ingrediente activo o una mezcla de
15 ingredientes activos, que se utilizan contra parásitos externos o internos, enfermedades virales o bacterianas, desórdenes del comportamiento, o disfunción o hipo-actividad.

 - Este medicamento para animales, el cual contiene, como la sustancia activa para medicina veterinaria,
20 una sustancia activa que tiene un sabor desagradable para el animal, de preferencia benazepril.

 - Un proceso para la producción de uno de estos medicamentos para animales, el cual se caracteriza porque:

 (1) se recubren partículas con un diámetro
25 promedio de 0.09 a 0.8 milímetros de un material de vehículo

sólido de sabor neutro, fisiológicamente compatible, con un ingrediente activo o una mezcla de ingredientes activos para medicina veterinaria, de tal manera que el ingrediente activo encierre a las partículas.

5 (2) Este recinto de ingrediente activo se recubre con una capa protectora enmascaradora consistente en una matriz polimérica fisiológicamente compatible, la cual impide el contacto directo del ingrediente activo con las células gustatorias y olfatorias y la salida del animal;

10 (3) estas partículas doblemente recubiertas se mezclan íntimamente con un sustrato que sea atractivo para el animal; y

 (4) la mezcla consistente en sustrato y partículas doblemente recubiertas se comprime en unidades administrables
15 de un tamaño apropiado.

- El proceso mencionado, el cual se caracteriza porque las partículas de la etapa (1) tienen un diámetro promedio de 0.15 a 0.4 milímetros.

- El proceso mencionado, el cual se caracteriza
20 porque las partículas de la etapa (1) consisten en celulosa, almidón, sacarosa, lactosa, o azúcar.

- El proceso mencionado, el cual se caracteriza porque la matriz polimérica de la etapa (2) se selecciona a partir del grupo que consiste en: shellac, un polímero sobre
25 una celulosa, ácido acrílico o ácido metacrílico, anhídrido

de ácido maleico, polivinilpirrolidona, y una base de alcohol polivinílico.

- El proceso mencionado, el cual se caracteriza porque el sustrato de la etapa (3) que es atractivo para el animal, es un material alimenticio seco para animales sobre una base vegetal y/o animal, que contiene aditivos opcionales, tales como proteínas, vitaminas, minerales, o sustancias aromáticas artificiales o naturales.

- El proceso mencionado, el cual se caracteriza porque el sustrato de la etapa (3) que es atractivo para el animal, es levadura lisada.

- El proceso mencionado, el cual se caracteriza porque el sustrato de la etapa (3) que es atractivo para el animal contiene un aromas naturales y artificiales de queso, carne, y pescado, o mejoradores de sabor que son conocidos en la industria de materiales alimenticios, o esencia de vainilla.

- El proceso mencionado, el cual se caracteriza porque el ingrediente activo o la mezcla de ingredientes activos para medicina veterinaria de la etapa (1) es un ingrediente activo o una mezcla de ingredientes activos que se utilizan contra parásitos externos o internos, enfermedades virales o bacterianas, desórdenes del comportamiento, o disfunción o hipo-actividad.

- El proceso mencionado, el cual se caracteriza

porque, con el objeto de recubrir las partículas de la etapa (1), el ingrediente activo sólido o la mezcla de ingredientes activos se disuelve en un solvente o en una mezcla de solventes adecuada, fisiológicamente aceptable, aplicada a las partículas mediante un proceso de rociado, y después del procedimiento de rociado, se remueve cuidadosamente el solvente o la mezcla de solventes.

- El proceso mencionado, el cual se caracteriza porque, con el objeto de aplicar la matriz polimérica de la etapa (2), el shellac o el polímero se disuelve o se dispersa en un solvente orgánico, agregando opcionalmente agua, y esta solución o dispersión se rocía mediante un proceso de rociado sobre las partículas que ya están encerradas por el ingrediente activo. El solvente o la mezcla de solventes subsecuentemente se remueve bajo condiciones cuidadosas.

- El uso de las partículas doblemente recubiertas producidas en la etapa (2), para producir una preparación de medicina veterinaria.

20 **Ejemplos de Preparación**

1. Preparación de una Solución de benazepril

Composición	Peso
Benazepril HCl (sustancia activa)	2.856 kg

Excipientes

25 Etanol al 96 por ciento	8.16 kg
----------------------------	---------

Agua	12.24 kg
polivinilpirrolidona	1.071

Se mezclan el etanol y el agua en un recipiente
5 hasta que se forme una solución homogénea. Se agrega
clorhidrato de benazepril a la mezcla de solventes, y se
agita durante 5 minutos hasta que se obtenga una solución
transparente. Subsecuentemente se agrega la
polivinilpirrolidona, y se agita durante 10 minutos
10 adicionales, hasta que se obtenga una solución transparente.

2. Recubrimiento de las partículas con benazepril

Excipientes	Peso
Celphere CP 203®*	31.15 kg

15

Celphere® es un producto comercial de la compañía ASAHI,
Japón. Consiste en partículas o gránulos de celulosa
microcristalinos redondos.

Los gránulos de Celphere típicos tienen las
20 siguientes propiedades:

25

Propiedad/nombre de producto		CP-102	CP-203	CP-305	CP-507
5	tamaño de partículas (μm)	106-212	150-300	300-500	500-710
	desviación esférica*	1.2	1.1	1.1	1.2
	densidad (g/cm^3)	0.87	0.87	0.97	0.97
	pérdida al secarse (%)	4	4	4	4
	fragilidad en aire (%)	0	0	0	0
10	en agua (%)	0	0	0	0
	en etanol (%)	0	0	0	0
	absorción de agua (%)	100	100	100	70
	color y olor	blanco a amarillento inodoro			
	solubilidad	insoluble en agua, etanol, y otros solventes orgánicos			

15

*desviación esférica = proporción del eje más largo al más corto.

Los gránulos de Celphere se colocan en un equipo de
 20 lecho fluidizado, y se calientan hasta una temperatura del
 producto de 35°C. Se rocía la cantidad requerida de solución
 de ingrediente activo, aquí: solución de benazepril, ver el
 punto 1 (23.9 kilogramos) sobre los gránulos. Después de
 rociarlos, los gránulos se secan a una temperatura de
 25 admisión de 55°C, hasta que se alcance una humedad residual

de <4 por ciento. Subsecuentemente los gránulos se tamizan a través de un tamiz de 0.5 milímetros. El rendimiento de los gránulos de benazepril es de >95 por ciento. Se obtienen gránulos sobresalientes recubriendo CP-102, CP-203, y CP-305 o partículas de sustrato, que tengan el mismo diámetro promedio.

3. Enmascaramiento de las partículas

	Excipientes	Peso
	laurilsulfato de sodio	0.75 kg
10	sebacato de dibutilo	1.61 kg
	Eudragit EPO®*	10.71 kg
	Syloid 244 FP®	4.28 kg
	agua	89.75 kg
	Aerosil 200®	0.26 kg

15

Eudragit® es un producto comercial de la compañía Röhm, Alemania. Consiste en un copolímero de metacrilato de butilo-metacrilato de (2-dimetilaminoetil)metacrilato-metacrilato de metilo (1:2:1). Syloid 244 FP® es un dióxido de silicio precipitado, que se puede obtener en la compañía Grace GmbH, en Worms, Alemania. Aerosil 200® es un dióxido de silicio coloidal de la compañía Degussa en Frankfurt/Main, Alemania.

Se disuelven el laurilsulfato de sodio y el sebacato de dibutilo en 89.75 kilogramos de agua.

25

Subsecuentemente, se agrega el Eudragit EPO® a la solución, y se agita cuidadosamente durante cuando menos 3 horas, hasta que se obtenga una suspensión homogénea. Se agrega el Syloid 244 FPO, y la mezcla se agita hasta que se produzca una
5 suspensión homogénea. Con el objeto de remover las partículas más grandes de la suspensión, la solución se tamiza a través de un tamiz de 1.0 milímetros antes de recubrir el gránulo de ingrediente activo. Durante todo el proceso de recubrimiento, la suspensión de rociado se agita cuidadosamente, de tal
10 manera que no se puedan asentar las partículas en el recipiente. Entonces se llenan 35 kilogramos de gránulos de ingrediente activo en el equipo de lecho fluidizado, y se calientan hasta una temperatura del producto de 28°C. La suspensión de recubrimiento se rocía sobre los gránulos de
15 ingrediente activo. Después de rociarlos, los gránulos se secan a una temperatura de admisión de 55°C, hasta que se alcance una humedad residual de <4 por ciento. Subsecuentemente los gránulos se tamizan a través de un tamiz de 0.5 milímetros. El rendimiento de gránulos de benazepril
20 es de >90 por ciento. Con el objeto de evitar la adhesión de los gránulos con sabor enmascarado durante el almacenamiento, se ciernen 0.26 kilogramos de Aerosil 200® sobre los gránulos a través de un tamiz de 1.4 milímetros. La mezcla seca se mezcla durante 10 minutos en una mezcladora de tambor.

4. Preparación de tabletas de levadura con 22.5 kilogramos de gránulos de benazepril con sabor enmascarado

Excipientes		Peso
Avicel PH 102®		9.0 kg
5	polvo de levadura (levadura de cerveza lisada)	49.5 kg
	polivinilpolipirrolidona	4.5 kg
	Aerosil 200®	0.45 kg
	vainilla	0.45 kg
	aceite de ricino hidrogenado	3.6 kg

10

Avicel PH 102® es una celulosa microcristalina de la compañía FMC Corporation en Filadelfia, EUA.

Los gránulos de benazepril ya preparados (5 por ciento de ingrediente activo), así como el Avicel PH 102 , el
15 polvo de levadura, la polivinilpolipirrolidona, el Aerosil , y la vainilla, se ciernen a través de un tamiz de 0.75 milímetros en un tambor, y se mezclan durante 30 minutos a una velocidad de 15 rpm. Subsecuentemente, se agrega el aceite de ricino hidrogenado a la mezcla, se cierne toda la
20 mezcla a través de un tamiz de 0.75 milímetros, y se mezcla durante 15 minutos. Luego esta mezcla en polvo se comprime en tabletas.

5. Prueba de alimentación en gatos (prueba de aceptación)

Se utilizan 10 gatos adultos para probar la
25 aceptación de diferentes tabletas basadas en levadura. El

procedimiento tiene lugar como sigue: 1. Las tabletas se ofrecen de la mano. Si el gato no toma la tableta dentro de 1 minuto, 2. La tableta se coloca en el tazón de alimentación vacío. Nuevamente se le da al gato 1 minuto para comer la
5 tableta. Si nuevamente esto no tiene lugar, se coloca en la boca del gato, y se deja durante otro minuto. Si ninguna de estas pruebas conduce a la aceptación de la tableta, esto se evalúa como una no aceptación. Si uno de los tres ofrecimientos anteriormente mencionados conduce a que el gato
10 coma con deseo la tableta, esto se evalúa como una aceptación de la tableta. Estas pruebas se repiten durante 3 días.

Se alcanza el máximo sabor de los gatos con una proporción de levadura en la tableta del 50 por ciento. Para las tabletas de levadura pura (placebo), esto queda en una
15 aceptación del 68 por ciento, y para las tabletas de levadura combinadas con aroma de pescado es del 60 por ciento. Mediante el incremento de la proporción de levadura y agregando aromas de vainilla, se puede incrementar lo sabroso hasta el 90 por ciento. La combinación de levadura con
20 vainilla muestra lo más sabroso.

REIVINDICACIONES

1. Un medicamento para animales, el cual consiste en un sustrato en forma de gránulo o tableta, que es
5 atractivo para el ganado y los animales domésticos, en donde se empotran partículas de grano fino de un material de vehículo sólido de sabor neutro, fisiológicamente compatible, el cual se caracteriza porque las partículas de grano fino del material de vehículo tienen un diámetro promedio de 0.09
10 a 0.8 milímetros, y están recubiertas con una sustancia activa para medicina veterinaria, y la capa de sustancia activa se encierra con una capa protectora de una matriz polimérica fisiológicamente compatible.

2. El medicamento para animales de acuerdo con la
15 reivindicación 1, caracterizado porque las partículas de grano fino del material de vehículo tienen un diámetro promedio de 0.15 a 0.4 milímetros.

3. El medicamento para animales de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque las
20 partículas de grano fino del material de vehículo consisten en celulosa, almidón, sacarosa, lactosa, o azúcar.

4. El medicamento para animales de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la matriz polimérica fisiológicamente compatible se selecciona a
25 partir del grupo que consiste en: shellac, un polímero sobre

una celulosa, ácido acrílico o ácido metacrílico, anhídrido de ácido maleico, polivinilpirrolidona, y una base de alcohol polivinílico.

5 5. El medicamento para animales de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el sustrato que es atractivo para el ganado y los animales domésticos, es un alimento seco para animales sobre una base vegetal y/o animal, que opcionalmente contiene aditivos, tales como proteínas, vitaminas, minerales, o aromas
10 artificiales o naturales.

6. El medicamento para animales de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque el sustrato que es atractivo para el ganado y los animales domésticos, es levadura lisada.

15 7. El medicamento para animales de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque la sustancia aromática en cuestión puede ser de aromas naturales y artificiales de queso, carne, y pescado, o mejoradores de sabor, los cuales son conocidos en la industria de materiales alimenticios, o
20 esencia de vainilla.

8. El medicamento para animales de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el ingrediente activo para medicina veterinaria es un ingrediente activo o una mezcla de ingredientes activos, que
25 se utilizan contra parásitos externos o internos,

enfermedades virales o bacterianas, desórdenes del comportamiento, o disfunción o hipo-actividad.

9. El medicamento para animales de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque la sustancia activa
5 para medicina veterinaria es benazepril.

10. Un proceso para la producción de un medicamento para animales de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque:

(1) se recubren partículas con un diámetro
10 promedio de 0.09 a 0.8 milímetros de un material de vehículo sólido de sabor neutro, fisiológicamente compatible, con un ingrediente activo o una mezcla de ingredientes activos para medicina veterinaria, de tal manera que el ingrediente activo encierre a las partículas.

15 (2) Este recinto de ingrediente activo se recubre con una capa protectora enmascaradora consistente en una matriz polimérica fisiológicamente compatible, la cual impide el contacto directo del ingrediente activo con las células gustatorias y olfatorias y la salida del animal;

20 (3) estas partículas doblemente recubiertas se mezclan íntimamente con un sustrato que sea atractivo para el animal; y

(4) la mezcla consistente en sustrato y partículas doblemente recubiertas se comprime en unidades administrables
25 de un tamaño apropiado.

11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque las partículas de la etapa (1) tienen un diámetro promedio de 0.15 a 0.4 milímetros.

12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5 10, caracterizado porque las partículas de la etapa (1) consisten en celulosa, almidón, sacarosa, lactosa, o azúcar.

13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque la matriz polimérica de la etapa (2) se selecciona a partir del grupo que consiste en: shellac, un 10 polímero sobre una celulosa, ácido acrílico o, ácido metacrílico, anhídrido de ácido maleico, polivinilpirrolidona, y una base de alcohol polivinílico.

14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 15 10, caracterizado porque el sustrato de la etapa (3) que es atractivo para el animal, es un material alimenticio seco para animales sobre una base vegetal y/o animal, que contiene aditivos opcionales, tales como proteínas, vitaminas, minerales, o sustancias aromáticas artificiales o naturales.

15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 20 14, caracterizado porque el sustrato de la etapa (3) que es atractivo para el animal, es levadura lisada.

16. El proceso de acuerdo con la reivindicación 25 10, caracterizado porque el sustrato de la etapa (3) que es atractivo para el animal contiene un aromas naturales y artificiales de queso, carne, y pescado, o mejoradores de

sabor que son conocidos en la industria de materiales alimenticios, o esencia de vainilla.

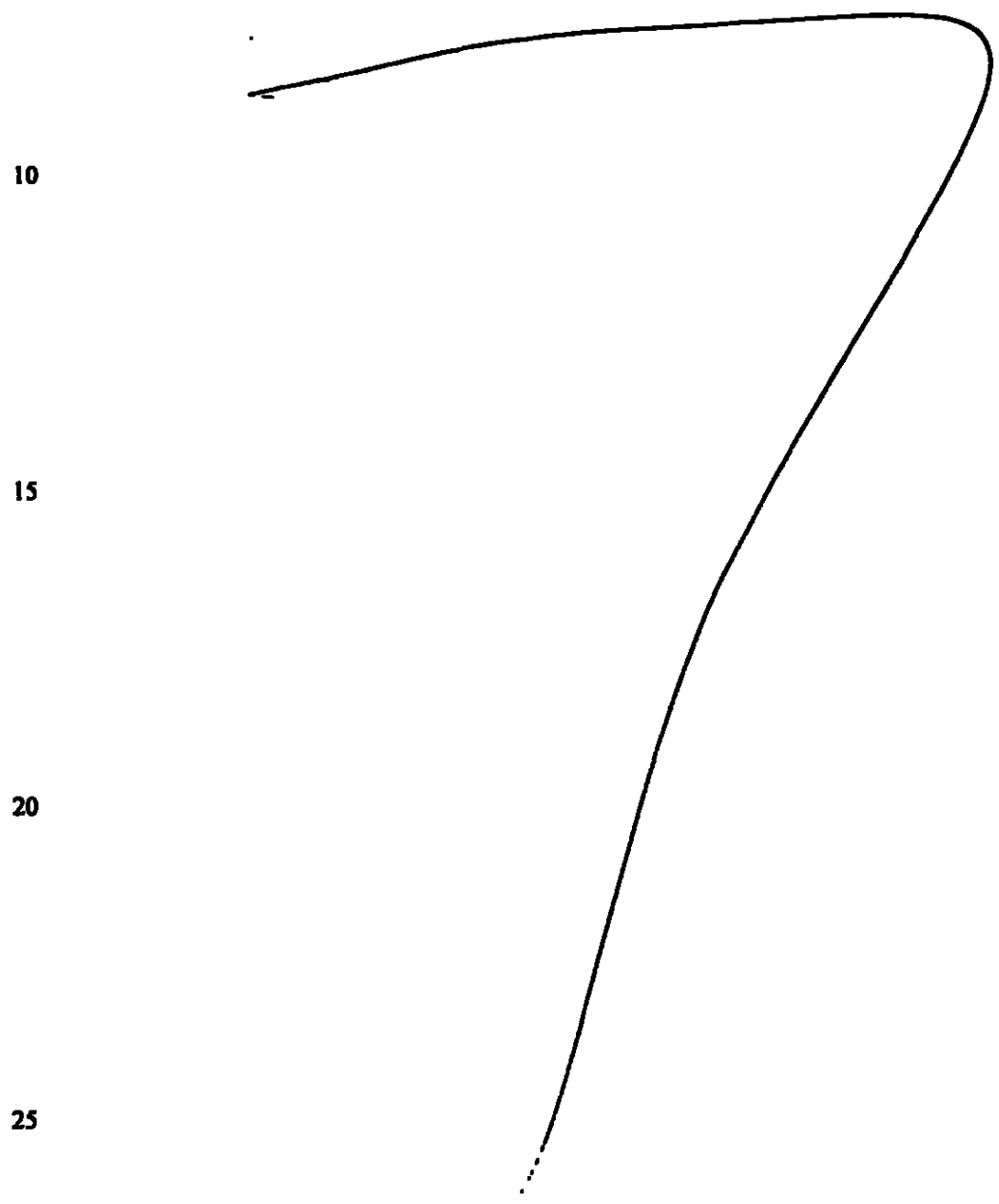
17. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque el ingrediente activo o la mezcla de 5 ingredientes activos para medicina veterinaria de la etapa (1) es un ingrediente activo o una mezcla de ingredientes activos que se utilizan contra parásitos externos o internos, enfermedades virales o bacterianas, desórdenes del comportamiento, o disfunción o hipo-actividad.

10 (18) El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque, con el objeto de recubrir las partículas de la etapa (1), el ingrediente activo sólido o la mezcla de ingredientes activos se disuelve en un solvente o 15 en una mezcla de solventes adecuada, fisiológicamente , aceptable, aplicada a las partículas mediante un proceso de rociado, y después del procedimiento de rociado, se remueve cuidadosamente el solvente o la mezcla de solventes.

20 (20) El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque, con el objeto de aplicar la matriz polimérica de la etapa (2), el shellac o el polímero se disuelve o se dispersa en un solvente orgánico, agregando opcionalmente agua, y esta solución o dispersión se rocía mediante un proceso de rociado sobre las partículas que ya están encerradas por el ingrediente activo o por la mezcla de 25 ingredientes activos, y el solvente o la mezcla de solventes

se remueve subsecuentemente bajo condiciones cuidadosas.

21. El uso de las partículas doblemente
recubiertas de acuerdo con la reivindicación 10, producidas
en la etapa (2), para producir una preparación de medicina
5 veterinaria.



RESUMEN

5 La presente invención se refiere al suministro y
producción de un medicamento para animales que consiste en un
sustrato en forma de gránulo o tableta, que es atractivo para
el ganado y los animales domésticos, en donde se empotran
partículas de grano fino de un material de vehículo sólido de
10 sabor neutro, fisiológicamente compatible, que se caracteriza
porque las partículas de grano fino del material de vehículo
tienen un diámetro promedio de 0.09 a 0.8 milímetros, y se
recubren con una sustancia activa de medicina veterinaria, y
esta capa de sustancia activa se cubre con una capa
15 protectora de una matriz polimérica fisiológicamente
compatible y a la producción de este medicamento para é<0
animales. También se refiere al uso de estas partículas de
grano fino doblemente recubiertas de material de vehículo en
la producción de una preparación para medicina veterinaria.

20

* * * * *

25

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA	()	INCOMPLETA	()	()
----------	-----	------------	-----	-----

DISEÑO INDUSTRIAL ()

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

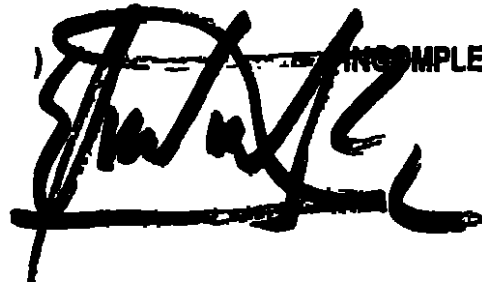
COMPLETA	()	INCOMPLETA	()	()
----------	-----	------------	-----	-----

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA	()	INCOMPLETA	()	()
----------	-----	------------	-----	-----

Firma Responsable:



Fecha: SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 83012537 00000000 Folios: 76
Fecha (MID): 2003-02-14 16:20:53
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2329 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 03-16237

Fecha: 21 de febrero de 2003

Se certifica que:

Desde fecha 16 de Abril de 1997,
del folio 90.643 al folio 90.650 del
libro de Protocolo N° 311, obra el
poder N° 17398 conferido por NOVARTIS AG
(NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC)
domiciliado(a) en Basilea, Suiza
al doctor Jimena Escobar Uribe y/o Ignacio
Escobar Uribe.

Facultad para desistir y sustituir si.

Revisado 202027.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

2020
Bogotá, D. C.

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)

Oficio No. 1700

REFERENCIA: Radicación 03-12637
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Folios 001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Para efectos de entendimiento, y posterior digitalización de la solicitud es importante que los documentos aportados se encuentren completos, por lo tanto se sugiere enviar un nuevo capítulo reivindicatorio, puesto que el presentado con la solicitud contiene defectos en la numeración.
- Debe indicarse el lugar de constitución de la sociedad solicitante (Art. 27-c, D 486/00).
- Adecuar el título, ya que debe definir en forma breve y precisa el objeto de la invención y estar acorde con la descripción y las reivindicaciones.
- Se sugiere que para próximas actuaciones ante esta entidad sean utilizados los formatos establecidos en la circular única.

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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

ALIX CESPEDÉS DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

27 FEB. 2003

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

~~27/02/05~~
18/02/05