

80

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94-76 Of. 305 - P.O. Box 94048, Bogotá, Colombia, S.A.
Tel.: (571) 6162051 - 6162061 - 6161839 - 6161809
Fax: (571) 6161809

2518/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03012637 02030202

Folios: 78

Fecha (ACT): 2003-04-07 13:53:46

Trazite : 002 PATENTES D I REGISTRO/ 444 RESPUESTA

Dependencia: 0202 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Ref.: Expediente No. 03.012.637
Solicitud de Patente a nombre de
NOVARTIS AG

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 94-76, Of. 305, obrando como apoderada de la sociedad Novartis AG, domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta a su oficio No. 1700 notificado por fijación en lista el día 27 de febrero de 2003, me permito manifestar lo siguiente:

1. De acuerdo con lo solicitado por el examinador, adjunto un nuevo capítulo reivindicatorio en donde se ha corregido los defectos en la numeración.
2. El lugar de constitución de la sociedad solicitante de la patente de la referencia es Suiza.
3. De conformidad con la observación realizada por el examinador al título, mi mandante ha decidido adecuar el título a "Gránulos veterinarios / agradables que contienen partículas de grano fino recubiertas con una sustancia activa y adicionalmente están cubiertas con una capa protectora que enmascara el sabor".
4. Adjunto la copia certificada de la solicitud de Patente Número 02005511.7 presentada en Europa el 11 de marzo de 2002, con su traducción al idioma español.

2
81

A este mismo respecto, debe tenerse en cuenta que en la primera página de la copia certificada en mención, la Oficina de Patentes correspondiente certificó la fecha de presentación de esta solicitud, cumpliéndose de esta forma todos y cada uno de los requisitos establecidos en el inciso segundo del artículo 10 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Espero con esto haber dado cabal cumplimiento a lo solicitado por ese despacho y de conformidad con lo indicado en los artículos 3°, inciso 3, 35 inciso 2 y 59 inciso 2 del CCA, al analizar este memorial, atentamente solicito se traten todas las cuestiones planteadas con motivo del mismo.

Señor Superintendente,



JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C.39.779.452 de usaquén

T.P. 68228

Cód. 5376

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.

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

20 3. El medicamento para animales de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque las 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 partir del grupo que consiste en: shellac, un polímero sobre
5 una celulosa, ácido acrílico o ácido metacrílico, anhídrido de ácido maleico, polivinilpirrolidona, y una base de alcohol polivinílico.

5. El medicamento para animales de acuerdo con
10 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
15 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
20 levadura lisada.

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
25 queso, carne, y pescado, o mejoradores de sabor, los cuales

son conocidos en la industria de materiales alimenticios, o 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 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 para medicina veterinaria es benazepril.

15

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 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.

25

(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;

(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 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 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 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 10, caracterizado porque el sustrato de la etapa (3) que es
5 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.

10 15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 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
15 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.

20

17. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado 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
25 activos que se utilizan contra parásitos externos o internos,

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

18. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5 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 en una mezcla de solventes adecuada, fisiológicamente aceptable, aplicada a las partículas mediante un proceso de 10 rociado, y después del procedimiento de rociado, se remueve cuidadosamente el solvente o la mezcla de solventes.

19. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque, con el objeto de aplicar la matriz 15 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 20 ingredientes activos, y el solvente o la mezcla de solventes se remueve subsecuentemente bajo condiciones cuidadosas.

20. El uso de las partículas doblemente recubiertas de acuerdo con la reivindicación 10, producidas 25 en la etapa (2), para producir una preparación de medicina

24
9
88

67

veterinaria.

5

10

15

20

Traducción oficial del idioma alemán no.: 32-95

1

Oficina Europea de Patentes

Certificación

Los documentos anexados concuerdan con la versión inicialmente presentada
del registro europeo de un patente nombrado en la siguiente hoja

Registro de un patente no.

02005511.7

El Presidente de la Oficina Europea de Patentes

(firmado) R.C. van Dijk

(firmado) R. de Best, hay un sello redondo de la Oficina Europea de Patentes
en DEN HAAG, 238

EPA/EPO/OEB formulario 1014.1 – 02.200 7001014

2

Oficina Europea de Patentes

Registro no.: 02005511.7

Fecha de registro: 11.03.02

Depositante(s)

Novartis AG
Schwarzwaldallee 215
4058 Basilea
Suiza

Nombre del invento

(En el caso de que el nombre del invento no es indicado, véase la descripción)

Enlaces Orgánicos

Prioridades reivindicadas

país/fecha/radicado/

[Handwritten signature]
11.03.02
1014.1

Clase internacional de patentes

A23K1/00

Países contractuales nombrados en la fecha del registro:

AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE TR

02005511.7

EPA/EPO/OEB formulario 1014.2 -01.2000 7001014

3

[En todas las hojas: Arriba:

11/03 '02 14:46 Fax

008

H-32407P1

Abaajo: Hora de recibido: 11 de marzo 14:46]

-1-

Enlaces Orgánicos

El presente invento se refiere a la puesta a la disposición de un medicamento veterinario, en una forma de administración que contiene la sustancia activa en una forma estabilizada, la cual es tomada gustosamente por el animal por vía oral. El presente invento se ocupa especialmente de tales formas de elaboración que contienen sustancias activas amargas, de mal sabor o de otra manera desagradables para el animal.

Mientras que al hombre pueden administrarse medicamentos de las más diversas formas de administración, como pastillas, grageas, emulsiones, soluciones inyectables, supositorios y similares, porque uno puede confiar en la

92
92 15

neutrales en cuanto al sabor, por lo cual el problema aquí discutido se presenta casi siempre.

4

-2-

Para un paciente humano, es relativamente fácil enmascarar una sustancia activa con un sabor desagradable, por ejemplo, cubriéndola con una cobertura neutral en cuanto al sabor o dulce. ¿Quien no conoce las cápsulas de gelatina o las grageas con cobertura de azúcar o laca? Un paciente humano simplemente puede ser instruido de tomar el preparado sin masticarlo.

En el animal tiene que existir una disposición natural de ingerir un preparado médico por vía oral. Naturalmente, un animal individual o unos pocos animales pueden ser tratados a la fuerza y uno puede administrarles el medicamento de la manera que el animal tiene que tragarlo, o uno puede inyectarlo. Pero tales métodos forzosos no son aceptables para grandes existencias de animales, porque requieren de mucho trabajo, de la presencia del veterinario en cada caso particular y finalmente resultan en costos elevados, los cuales no pueden ser transferidos a los consumidores de carne o leche, debido al existente nivel de competencia. Por tal motivo, en el caso de la tenencia masiva de animales se buscan formas de administración sencillas y seguras, las cuales, después de un diagnóstico y las indicaciones de un veterinario, pueden ser realizadas por el propietario de los animales, a lo mejor por él personalmente o hasta de una manera completamente automatizada, cuales mantienen los costos en un marco manejable.

Dr. R. F. C.
Dr. R. F. C.
Dr. R. F. C.
4

Un método, que se ajusta a estas condiciones, es la administración dosificada y exacta de medicamentos veterinarios en la forma de alimentos secos, las llamadas "pellets" o pastillas del alimento animal, en las cuales se encapsuló el medicamento veterinario. La expresión "alimento animal" no se limita exclusivamente a sustancias que usualmente son señaladas como alimento, sino se refiere también a sustancias complementarias de la nutrición, como, por ejemplo, levadura, almidón y diferentes tipos de azúcares, entre otras.

Hoy en día, animales domésticos y útiles, como, por ejemplo, cerdos, pero también vacas, ovejas, y aves, son tenidos en grandes cantidades en establos, que están equipados con los más modernos aparatos de alimentación que son completamente automatizados. El alimento se raciona automáticamente de acuerdo con el peso y la edad del animal, y es transportado a horas y cantidades diarias específicas hacia cada animal y es depositado en su recipiente de alimento, ya sea sólo o mezclado con la ración de alimento usual. En tales instalaciones completamente automatizadas se utilizan frecuentemente las mencionadas "pellets" del alimento animal. Se trata de un concentrado fortificador comprimido y altamente densificado de origen vegetal y/o animal, el cual puede estar enriquecido con adiciones como proteínas, vitaminas y

[Handwritten signature]

minerales. Estas "pellets" del alimento animal no son otra cosa que granos y "pellets" artificiales, esparcibles, redondos o alargados o, de acuerdo con el procedimiento de elaboración, con formas de palitos, con un tamaño estandarizado de acuerdo con la raza y la edad de los animales, las cuales pueden presentar un diámetro promedio de algunos milímetros para aves y, para puercos y vacas adultas, hasta casi un centímetro. Las "pellets" del alimento animal son fabricadas por molinos comerciales de alimento, moliendo el material orgánico primario, mezclando los componentes en la composición deseada, comprimiéndolas hasta obtener "pellets" y, posteriormente, son empacadas y llevadas hacia el propietario de los animales, el cual introduce las "pellets" en la maquina de reparto y las dosifica. Una ventaja considerable de estas "pellets" es su fácil manejo, el cual resulta de su uniformidad, su capacidad de esparcimiento, y su estabilidad de almacenamiento. Son fácilmente ensacadas, dosificadas y transportadas de manera automática por medio de cintas transportadoras o tubos y suministradas en una porción exactamente medida hasta cada animal. Además, las "pellets" ocupan menos espacio que el alimento fresco, y son consumidas gustosamente y sin problema por los animales, mientras no contengan componentes que son desagradables al gusto y al olfato o repugnantes para el animal.

Por lo tanto, se presta la oportunidad de no sólo adicionar proteínas y otras sustancias vitales como vitaminas y minerales, a las "pellets" sino también, en el caso necesario, medicamentos veterinarios. Esto ya se realiza en la práctica, pero existe, en el caso de las sustancias activas discutidas de sabor o olor desagradable, el problema de aceptación descrito.

[Handwritten signature]
6

95 2.5 16

A esto se suman problemas de estabilidad durante la producción de "pellets" del alimento animal. Durante el usual proceso de producción de "pellets" del alimento animal, el material orgánico seco de origen animal o vegetal, es molido y mezclado completamente con las partículas enmascaradas de acuerdo con el invento y eventualmente con sustancias adicionales, vitaminas o elementos trazas, es decir, es ampliamente homogenizado y posteriormente humedecido con agua equivalente a alrededor del 5 a 10 % del peso, y comprimido a "pellets" a temperaturas elevadas entre 80 y 100 °C, preferentemente entre 60 y 90 °C, y presiones de alrededor de 1 hasta 100 kbar. El tiempo de permanencia en el compresor se encuentra entre 5 y 180 segundos, preferiblemente entre 10 y 90 segundos y, entre otros, depende del tamaño de las "pellets".

6

- 4 -

Mientras muchas de las sustancias activas en su forma pura utilizadas por la medicina veterinaria resisten tales temperaturas y pueden ser almacenadas a temperatura ambiente durante hasta meses y años sin que se presente una pérdida medible de la sustancia activa, muchas de ellas se descomponen relativamente rápidamente bajo presión o con el contacto íntimo con fibras del alimento animal de origen animal o vegetal y a las temperaturas entre 80 y 100°C. El contacto con las fibras parece catalizar los procesos de descomposición. También si uno mantiene la fase de presión y temperatura elevada lo más corta como es técnicamente posible, y enfría las "pellets" a

[Handwritten signature]
Enviado a: [illegible]
[illegible]

96

temperatura ambiente inmediatamente después de la compresión, entre una cuarta a una tercera parte de la sustancia activa se pierde. Aunque, por lo general, los productos de la descomposición no tengan efectos negativos para los animales tratados, la inevitable pérdida de la sustancia activa lleva infaliblemente a una considerable elevación de los costos el producto final, ya que en términos de cantidad hay que invertir mucho más.

Esta relativa inestabilidad también tuvo el efecto de que la dosificación exacta de la sustancia activa en forma de "pellets" del alimento animal sólo pudo garantizarse por un tiempo entre 4 y 6 semanas después de la fabricación de las "pellets". Por lo tanto, hasta el momento, los propietarios de los animales se vieron obligados a utilizar "pellets" de producción relativamente fresca. No pudieron realizar un almacenamiento razonable a largo plazo, y cada cuatro a seis semanas tenían que hacer un nuevo pedido a los molinos de alimento, para que pudieran recibir un alimento fresco con un contenido garantizado de antibióticos. Aunque eso sea técnicamente realizable, se requirió una logística alta y esta situación tuvo el efecto de que los molinos de alimento tenían que producir para pedidos pequeños, los cuales no necesariamente encajaban en su programa de producción, lo cual resultó en tiempos de espera fastidiosos y, en especial, a un nuevo aumento del precio de los "pellets".

Mediante el presente invento los problemas relacionados con las "pellets" del alimento animal son fácilmente técnicamente solucionados.

Dr. Robert F. C.

22
97 26

Al observar la administración de cápsulas y grageas enmascaradas a animales, se mostró que estas formas de administración no son las adecuadas para la medicina veterinaria, debido a que éstas, en la praxis diaria, sólo son administrables de manera controlada en animales gregarios con un considerable volumen de trabajo y llevan a específicos problemas de aceptación en animales domésticos como perros y gatos.

7

- 5 -

En los perros uno observa que mastican el alimento duro, como por ejemplo huesos, y que tragan los demás alimentos en grandes trozos o que tragan los alimentos prefabricados húmedos casi sin masticarlos. Al añadir una pastilla o una gragea al alimento prefabricado húmedo, se obtienen resultados muy diferentes. En algunos casos, el perro no percibe la pastilla y simplemente la traga, en otros casos la pastilla queda mordisqueada en el plato de la comida. En comparación con los perros, los gatos son aún un mas delicados en su trato del alimento. Sólo en casos aislados una pastilla o una gragea puede ser mezclada con el alimento prefabricado para ellos, sin que se den inmediatamente cuenta y rechacen el alimento. Aunque tampoco los gatos mastiquen su alimento totalmente, por lo general, lo parten con pocas mordidas en pedazos más pequeños. De esta forma dañan la capa protectora de una pastilla o cápsula y liberan la sustancia activa de sabor desagradable. Los intentos de mezclar la sustancia activa directamente con el alimento también fracasan, debido a que el grado de dilución no logra neutralizar el sabor desagradable, o la sustancia activa se descompone demasiado rápidamente cuando llega en contacto con el alimento. Por las razones anteriormente

[Handwritten signature]

98 14

mencionadas, las mezclas de alimentos, sustancias activas y sustancias auxiliares, que despierten el apetito en perros y gatos fracasan generalmente en el caso de gatos. Por lo general, sustancias auxiliares que despiertan el apetito, como, por ejemplo, aromas naturales o artificiales de queso, carne, o pescado, o concentraciones de sabor conocidas de la industria de alimentos pueden utilizarse para perros y gatos. Mientras los animales de prueba se lanzan gustosamente sobre un placebo que despierte correspondientemente el apetito, es decir sobre una pastilla que consiste de un alimento, sustancias aromáticas y sustancias auxiliares pero no tiene una sustancia activa, los animales de prueba rechazan la misma combinación, tan pronto que la sustancia activa fue añadida. Parece que para animales hay que solucionar el presente problema de otra forma.

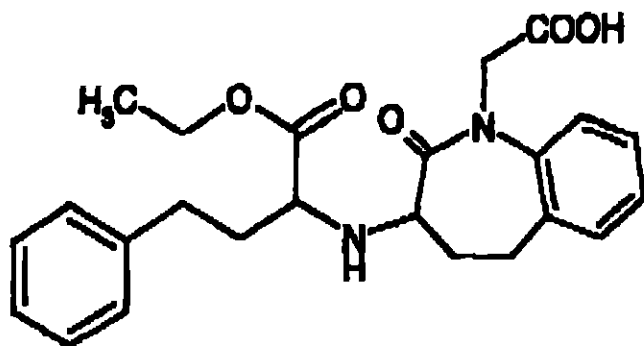
Para el presente invento benaceprilo fue seleccionado como la sustancia activa modelo. Como es conocido, benaceprilo tiene un sabor extremadamente amargo y no es tomado voluntariamente ni por cerdos, perros, y aún menos por gatos. En el caso de benaceprilo se trata de una sustancia química [S-(R', R')]-3-[[1-(etoxicarbonilo)-3-fenilpropilo]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-benzaceplina-1-ácido acético con el número de registro CAS [86541-75-5].

8

- 6 -

Benaceprilo tiene la siguiente estructura química:

[Handwritten signature]



Para fines de medicamentos esta sustancia se utiliza usualmente en la forma hidróclorica, tal como en el presente caso. Benazeprilo se conoce de EP-0,072,352 y se utiliza en la medicina veterinaria bajo la denominación FORTEKOR® para la insuficiencia cardíaca y renal, principalmente en la forma de pastillas.

Se entiende por si mismo que benazeprilo sólo es la forma de presentación preferida del presente invento y sólo sirve como un ejemplo de aplicación para el presente invento. Por supuesto, cualquier sustancia activa adecuada para animales puede administrarse de acuerdo con el invento, pero en especial tales sustancias activas que presenten las mencionadas desventajas de sabor y, por esto motivo, no son ingeridas voluntariamente por los animales. Básicamente se considera una variedad de sustancias activas puras o una mezcla de ellas, por ejemplo, aquellas contra parásitos internos o externos, o sustancias activas contra enfermedades virales o bacterianas, sustancias activas contra trastornos del comportamiento, como también contra funciones defectuosas o hipofunciones, y otras similares. Bajo la denominación de parásitos externos entienden parásitos que usualmente viven sobre el animal, como, por ejemplo,

Signature
[Illegible text]

~~105~~
100

9

diferentes macrolidos, estreptomicina, y sustancias que actúan contra protozoos como, por ejemplo, clopidol, salinomicina, monencina, halofuginonas, narasina, y robenidinas, entre otros.

Los trastornos de comportamiento incluyen, por ejemplo, miedos a la separación o la enfermedad de viaje de perros y gatos. Bajo funciones deficientes o subfunciones se entienden tales funciones que divergen de la norma usual, ya sea por daños congénitos o adquiridos de órganos individuales

organos individuales

o de tejidos. A este complejo pertenecen también enfermedades reumáticas, cambios enfermosos de articulaciones, huesos u órganos internos, y mucho más.

Biocidas aplicables de acuerdo con el invento como los que se mencionaran posteriormente son ampliamente conocidas por los especialistas. A ellas pertenecen insecticidas y acaricidas con diferentes mecanismos de acción, como, por ejemplo, inhibidores de la síntesis de quitina, reguladores de crecimiento; sustancias activas que actúan como hormonas juveniles; sustancias activas que actúan como adultocidas, y también insecticidas y acaricidas de amplio espectro forman parte de ellas. También pueden utilizarse nematocidas contra enfermedades gusanosas conforme al invento; pero también las ampliamente conocidas antelminticos y sustancias contra insectos y/o acaros.

Ejemplos no limitantes de insecticidas y acaricidas adecuados son:

1. Abamectina	16. toxina de <i>Basilus subtil.</i>	31. Carbofurano
2. AC 303 630	17. Bendiocarbo	32. Carbofentiona
3. Acefato	18. Benfuracarbo	33. Cartapo
4. Acrinatrina	19. Bensultapo	34. Cloetocarbo
5. Alanicarbo	20. Ciflutrina	35. Cloretoxifosa
6. Aldicarbo	21. Bifentrina	36. Clorfenapira
7. alfa – Cipermetrina	22. BPMC	37. Clorfluazurona
8. Alfametrina	23. Brofenprox	38. Clormefosa
9. Amitrazo	24. Bromofos A	39. Clorpirifosa
10. Avermectina B ₁	25. Bufencarbo	40. cis – Resemetrina
11. AZ 60541	26. Buprofecina	41. Clocitrina
12. Azinfos A	27. Butocarboxina	42. Clofentecina
13. Azinfos M	28. Butilpiridabenina	43. Cianofosa
14. Azinfos – metilo	29. Cadusafosa	44. Cicloprotrina
15. Azociclotina	30. Carbarilo	45. Ciflutrina

46. Ciexantina	78. Fenpirado	109. Maltiona
47. D 2341	79. Fenproximatos	110. Mecarbano
48. Deltametrina	80. Fentiona	111. Mesulfenfosfa
49. Demetona M	81. Fenvaleratos	112. Metaaldehido
50. Demetona S	82. Fipronilo	113. Metamidofosfa
51. Demetona - S - metilo	83. Fluacinamo	114. Metiocarbo
52. Dibutilaminotona	84. Fluazurona	115. Metomilo
53. Diclofentiona	85. Flucicloxurona	116. Metoprenos
54. Diclifosfa	86. Flucitrinato	117. Metolcarbo
55. Dietiona	87. Flufenoxurona	118. Mevinfosfa
56. Diflubezurona	88. Flufenproxo	119. Milbemectina
57. Dimetoato	89. Fonofosfa	120. Moxidectina
58. Dimetilvinfosfa	90. Formotiona	121. Naledo
59. Dioxationa	91. Fostiasato	122. NC 184
60. DPX - MP062	92. Fubfenproxo	123. NI-25 Acetamiprida
61. Edinfenfosfa	93. HCH	124. Nitenpirama
62. Enamectina	94. Heptenofosfa	125. Ometoato
63. Endosulfano	95. Hexaflumurona	126. Oxamilo
64. Esfenvalerato	96. Hexitiazoxo	127. Oxidemetona M
65. Etiofencarbo	97. Hidroprenos	128. Oxideprofosfa
66. Etiona	98. Imidacloprida	129. Parationa
67. Etofenproxo	99. hongos insecto activos	130. Paration - metilo
68. Etoprofosfa	100. nematodos insecto activos	131. Permetrina
69. Etrimfosfa	101. virus insecto activos	132. Fentoato
70. Fenamifosfa	102. Iprobenfosfa	133. Forato
71. Fenazaquina	103. Isofenfosfa	134. Fosalonos
72. Fenbutatinoxida	104. Isoprocarbo	135. Fosmeto
73. Fenitrotiona	105. Isoxantiona	136. Foxima
74. Fenobucarbo	106. Ivermectina	137. Pirimicarbo
75. Fenotiocarbo	107. Cialotrina	138. Primifosfa A
76. Fenoxicarbo	108. Lufenurona	139. Pirimifosfa M
77. Fenpropantrina		140. Promecarbo

11

141. Propafosfa	157. Spinosado	173. Turingiensina
142. Propoxuro	158. Sulfotepo	174. Tralometrina
143. Protiofosfa	159. Sulfoprofosfa	175. Triarteno
144. Protoato	160. Tebufenocidas	176. Triazamatos
145. Piraclofosfa	161. Tebufenpirado	177. Triazofosfa

146. Piradafentiona	162. Tebupirimfosa	178. Trizurona
147. Piresmetrina	163. Teflubenzurona	179. Triclorfona
148. Piretrumo	164. Teflutrina	180. Triflumurona
149. Piridabeno	165. Temefosa	181. Trimetacarbo
150. Piridifeno	166. Terbamo	182. Vamidotiona
151. Piriproxifeno	167. Terbufosa	183. XMC (3,5, - Xy- lilmetilocabamato)
152. RH 5992	168. Tetraclorvinfosa	184. Xilicarbo
153. RH - 2485	169. Tiafenoxa	185. YI 5301/5302
154. Salitiona	170. Tiodicarbo	186. alfa - Cipermetrina
155. Sebufosa	171. Tiofanoxa	187. Zetametrina
156. Silafluofeno	172. Tionacina	

12

- 10 -

Ejemplos no limitantes para Antelminticos adecuados se nombrarán a continuación, donde algunos miembros, aparte de su actividad antelmíntica, también presentan actividades insecticidas y acaricidas, y en parte ya se encuentran en la lista anteriormente nombrada.

(A1) praziquantelo = 2-ciclohexilcarbonilo-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4H-piracino[2,1- α]isoquinolina

(A2) closantelo = 3,5-dilodo-N-[5-cloro-2-metilo-4-(a-ciano-4-clorobencilo)fenilo]salicidamida

(A3) triclabendazoles = 5-cloro-6-(2,3-diclorofenoxi)-2-metil-1H-bencimidazol

(A4) levamisol = L-(-)-2,3,5,6-tetrahidro-6-fenilomidazo[2,1b]tiazol

(A5) mebendazoles = {5-benzoi-1H-bencimidazol-2-ilo}ácido carbamínico-metiloéster

(A6) omfalotina = un producto de fermentación macro cíclico del hongo

Omphalotus olearius descrito en WO 97/20857

(A7) abamectina = Avermectina B1

(A8) ivermectina = 22,23-dihidroavermectina B1

D. A. C. P. C.

102
104

(A9) moxidectina = 5-O-demetilo-28-deoxi-25-(1,3-dimetilo-1-butenilo)-6,28-epoxi-23-(metoximino)-milbemicina B

(A10) doramectina : 25-ciclohexilo-5-O-demetilo-25-de(1-metilpropilo)-avermectina A1a

(A11) milbemectina = mezcla de milbemicina A3 y milbemicina A4

(A12) milbemicinoximo = 5-oximo de milbemectina

Las mencionadas sustancias son bien conocidas por los especialistas. La mayoría de ellas son descritas en las diferentes ediciones del "Pesticide Manual, The British Crop Protection Council, Londres", otros en las diferentes ediciones de "The Merck Index, Merck & Co., Inc., Rathway, New Jersey, USA", o en la literatura de patentes. Debido a eso, el siguiente listado se limita a algunas fuentes ejemplares.

(I) 2-metilo-2-(metiltio)-propionaldehido-O-metilcarbamoiloximo (Aldicarb), de "The Pesticide Manual", 11^{ma} edición, (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 26

(II) S-(3,4-dihidro-4-oxobenzo[d]-[1,2,3]-triacino-3-ilometilo)O,O-dimetilo-fosforoditioato (Nzinphoz-methyl), de "The Pesticide Manual", 11^{ma} edición, (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 67;

(III) etilo-N-[2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzofurano-7-iloxicarbonilo-(metilo)aminotio]-N-isopropilo-β-alaninato (Benfuracarb), de "The Pesticide Manual", 11^{ma} edición, (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 96;

13

- 11 -

D. A. H. F. L.

16

- (IV) 2-metilbifenilo-3-ilometilo-(Z)-(1 RS)-cis-3-(2-cloro-3,3,3-trifluorprop-1-enilo)-2,2-dimetilciclopropancarboxilato (Bifenthrin), de "The Pesticide Manual", 11^{ava} edición, (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 118;
- (V) 2-tert-Butilimino-3-isopropilo-5-fenilo-1,3,5-tiadiacian-4-ona (Buprofezin), de "The Pesticide Manual", 11^{ava} edición, (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 157;
- (VI) 2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzofurano-7-ilo-metilcarbamato (Carbofuran), de "The Pesticide Manual", 11^{ava} edición, (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 186;
- (VII) 2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzofurano-7-ilo-(dibutilaminotio)metilcarbamato (Carbosulfan) de "The Pesticide Manual", 11^{ava} edición, (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 188;
- (VIII) S,S'-(2-dimetilaminotrimetileno)-bis(tiocarbamato) (Cartap), de "The Pesticide Manual", 11^{ava} edición, (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 193;
- (IX) 1-[3,5-dicloro-4-(3-cloro-5-trifluormetilo 2-piridiloxi)fenilo]-3-(2,6-difluorbenzoil)-urea (Chlorfluazuron), de "The Pesticide Manual", 11^{ava} edición, The British Crop Protection Council, Londres, página 213;
- (X) 0,0-dietilo-3,5,6-tricloro-2-piridilo-fosforotidato (Chlorpyrifos), de "The Pesticide Manual", 11^{ava} edición, (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 235;
- (XI) (RS)- α -ciano-4-fluor-3-fenoxibenzilo-(1RS,3RS,1RS,3RS)-3-(2,2-diclorovinilo)-2,2-dimetilciclopropancarboxilato (Cyfluthrin), de "The Pesticide Manual", 11^{ava} edición, (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 235;

Walker f.c.

106

Manual", 11^ª edición, (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 293;

(XII) Mezcla de (S)- α -ciano-3-fenoxibenzilo-(2)-(1R,3R)-3-(2-cloro-3,3,3-trifluoropropenilo)-2,2-dimetilciclopropancarboxilato y (R)- α -ciano-3-fenoxibenzilo-(Z) (1R,3R)-3-(2-cloro-3,3,3-trifluoropropenilo)-2,2-dimetilciclopropancarboxilato (Lambda-Cyhalothrin) de "The Pesticide Manual", 11^ª edición, (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 300;

(XIII) Racemato compuesto de (S)- α -ciano-3-fenoxibenzilo-(1R,3R)-3-(2,2-diclorovinilo)-2,2-dimetilciclopropancarboxilato y (R)- α -ciano-3-fenoxibenzilo-(1S,3S)-3-(2,2-diclorovinilo)-2,2-dimetilciclopropancarboxilato (Alpha-cypermethrin), de "The Pesticide Manual", 11^ª edición, (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 308;

(XIV) una mezcla de los estereo isómeros (S)- α -ciano-3-fenoxibenzilo (1RS,3RS,-1RS,3RS)-3-(2,2-diclorovinilo)-2,2-dimetilciclopropancarboxilato (zeta-Cypermethrin),

14

-12-

de "The Pesticide Manual", 11^ª edición, (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 314;

(XV) (S) - α -ciano-3-fenoxibencilo-(1R, 3R)-3-(2,2-dibromvinilo)-2,2-dimetilciclopropano-carboxilato (Deltamethrin), de: The Pesticide Manual 11^ª Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 344;

(XVI) (4-clorofenilo)-3-(2,6-difluorbenzoil) urea (diflubenzurona), de The

D. J. C. F. C.

107
109

- Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 395;
- (XVII) (1,4,5,6,7,7-hexacloro-8,9,10-trinorbom-5-en-2,3-ilenbismetilena)-sulfit (Endosulfan), de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997) The British Crop Protection Council, Londres, página 459;
- (XVIII) a-etilíio-o-tolil-metilcarbarnato (Ethiofencarb), de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 479;
- (XIX) 0,0-dimetilo-0-4-nitro-m-tolil-fosforotioato (Fenitrothion), de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 514;
- (XX) 2-sec-butilfenilo-metilcarbarnato (Fenobucarb), de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 516;
- (XXI) (RS)-a-ciano-3-fenoxibencilo-(RS)-2-(4-clorofenilo)-3-metilobutirato (Fenvalerate), de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 539;
- (XXII) S-[formil(metilo)carbarnoilmetilo]-0,0-dimetilo-fosforoditiato (Formothion), de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 625;
- (XXIII) 4-metilíio-3,5-xililo-metilcarbarnato (Methiocarb), de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 813;
- (XXIV) 7-clorobiciclo[3.2.0]hepta-2,6-dien-6-il-dimetilofosfato (Hoptenophos), de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 813;

Handwritten signature

108
108

Council, Londres, página 670;

(XXV) 1-(6-cloro-3-piridilmetilo)-N-nitroimidazolidina-2-ilidenamina

(Imidacloprid), de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 706;

(XXVII) 2-isopropilfenilo-metilcarbamato (Isoprocarb) de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997). The British Crop Protection Council, Londres, página 729;

15

-13-

(XXVII) O,S-dimetilo-fosforoamidotioato (Methamidophos), de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 808;

(XXVIII) S-metilo-N-(metilocarbamioiloxi)tioacetimidato (Methomyl), de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 815;

(XXIX) metilo-3-(dimetoxifosfinoiloxi)but-2-enoato (Mevinphos), de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 844;

(XXX) O,O-dietilo-O-4-nitrofenilo-fosforotiotato (Parathion), de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 926;

(XXXI) O,O-dimetilo-O-4-nitrofenilo-fosforotiotato (Parathion-methyl), de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997). The British Crop Protection Council, Londres, página 928;

Handwritten signature

- (XXXII) S-6-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3-ilmetilo-0,0-dietilo-fosfofor-ditiotato (Phosalone), de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 963;
- (XXXIII) 2-dimetiloamino-5,6-dimetilopimidina-4-il-dimetilocarbamato (Pirimicarb), de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 985;
- (XXXIV) 2-isopropoxifenilo-metilcarbamato (Propoxur), de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1036;
- (XXXV) 1-(3,5-dicloro-2,4-difluorfenilo)-3-(2,6-difluorbenzoi)urea (Teflubenzuron), de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1158;
- (XXXVI) S-tert-butilotiometilo-0,0-dimetilo-fosforoditiotato (Terbufos), de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1165;
- (XXXVII) etilo-(3-tert.-butilo-1-dimetilocarbamoil-1H-1,4-triazol-5-il-tio)-acetato, (Triazamate), de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1224;
- (XXXVIII) Abamectin, de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 3;
- (XXXIX) 2-sec-butilofenilo-metilcarbamato (Fenobucarb), de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 516;

[Handwritten signature]
21

- (XL) N-tert.-butilo-N-(4-etilbenzoi)-3,5-dimetilobenzhidracida (Tebufanozide),
de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection
Council, Londres, página 1147;
- (XLI) (±)-5-amino-1-(2,6-dicloro- α , α , α -trifluor-p-tolil)-trifluormetilo-
sulfnilopirazol-3-carbonitrilo (Fipronil), de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed.
(1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 545;
- (XLII) (RS)- α -ciano-4-fluor-3-fonoxibencilo(1 RS,3RS,1RS,3RS)-3-
(2,2-diclorovinilo)-2,2-dimetilociclopropancarboxilato (beta-Cyflutrin),
de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection
Council, Londres, página 295;
- (XLIII) (4-etoxifenilo)-[3-(4-fluor-3-fenoxifenilo)propilo](dimetilo)silan
(Silafuofen), de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop
Protection Council, Londres, página 1105;
- (XLIV) 2-tert.-butilo(E)- α -(1,3-dimetilo-5-fenoxipirazol-4-ilo-metiloenamino-
oxi)-p-toluato (Fenpiroximate), de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997),
The British Crop Protection Council, Londres, página 530;
- (XLV) 2-tert.-butilo-5-(4-tert.-butilbenciltio)-4-cloropiridacina-3(2H)-on
(Pyridaben), de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop
Protection Council, Londres, página 1161;
- (XLVI) 4-[4-(1,1 -dimetilofenilo)fenilo]etoxi]-quinazolina (Fonazaquin), de The
Pesticide Manual. 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection Council,
Londres, página 507;
- (XLVII) 4-fenoxifenilo-(RS)-2-(piridiloxi)propilo-éter (Pyriproxyfen), de The
Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection Council,

Handwritten signature and stamp

Londres, página 1073;

(XLVIII) 5-cloro-N-[2-[4-(2-etoxietilo)-2,3-dimetilofenoxi]etilo]-6-etilopirimidina-4-amina (Pyrimidifen), de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1070;

(XLIX) (E)-N-(6-cloro-3-piridimetilo)-N-etilo-N-metilo-2-nitroviniloidendlimina (Nitenpyram), de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 880;

(L) (E)-N¹-[(6-cloro-3-piridilo)metilo]-N²-ciano-N¹-metilacetamidina (NI-25, Acetamiprid) de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 9;

(LI) Avermectin B₁, de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 3;

17

-15-

(L11) Un extracto activo contra insectos de una planta, especialmente (2R, 6aS, 12aS)-1,2,6,6a, 12a-hexhidro-2-isopropenilo-8,9-dimetoxi-cromeno [3,4-b]furo [2,3h]cromen-6-on (Rotenone), de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, Seite 097; y un extracto de *Azadirachta indica*, especialmente Azadirachtin, de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 59; y

(L111) Un preparado que contiene un nematoden activo contra insectos, preferiblemente *Heterorhabditis bacteriophora* y *Heterorhabditis megidis*, de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection

Handwritten signature and stamp
 23

- Council, Londres, página 1115; y *Steinernema feltiae*, de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1115, y y *Steinernema scapterisci*, de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1116;
- (LIV) Un preparado que se consigue de *Bacillus subtilis* de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 72; o del linaje de un *Bacillus thuringiensis* con excepción de enlaces aislados de GC91 o de NCTC11821; The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997) The British Crop Protection Council, Londres, página 73;
- (LV) Un preparado que contiene hongos activos contra insectos, preferiblemente *Verticillium lecanii* de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1266; *Beauveria brogniartii*, de The Pesticide Manual 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1342; y *Beauveria bassiana*, de The Pesticide Manual 11^{ava} Ed. The British Crop Protection Council, Londres, página 83;
- (LVI) Un preparado que contiene virus activos contra insectos, preferiblemente *Neodiprion Sertifer NPV*, de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 1342; *Mamestra brassicae NPV*, de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 759; y *Cydia pomonella granulosus Virus*, de The Pesticide Manual, 11^{ava} Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, Página 291;
- (CLXXXI) 7-cloro-2,3,4a,5-tetrahidro-2-[metoxicarbonilo (4-trifluorometoxifenilo)-carbamoil]indol[1,2e]oxazolina-4a-carboxilato (DPX

[Handwritten signature]
24

MP062, Indoxicarb), de The Pesticide Manual, 11^{ma} Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres, página 453;

18

-16-

(CLXXXII) N¹-tert.-butilo-N¹-(3,6-dimetilbenzoil)-3-metoxi-2-

metilobenzohidracida (RH-2485, Methoxyfenozide), de The Pesticide

Manual, 11^{ma} Ed. (1997), The British Crop Protection Council, Londres,

página 1094; y

(CXXXIII) (N¹-[4-metoxi-bifenilo-3-il]-hidracin ácido carbónico-isopropiléster

(D 2341), de Brighton Crop Protection Conference, 1996, 487- 493;

(R2) Book of Abstracts, 212th ACS National Meeting Orlando, FL, agosto 25-29

(1996), AGRO-020. Editor: American Chemical Society, Washington, D.C.

CONEN: 63BFAF.

También, en el caso del presente invento el gato fue seleccionado de manera ejemplar como animal de prueba, porque él es en cuanto a su comportamiento de comer especialmente selectivo y delicado. Pero pruebas al azar muestran, que las formas de medicamentos veterinarios que fueron ingeridas voluntariamente por vía oral por gatos, también encuentran una aceptación completa donde perros, puercos, gallinas y otros animales útiles y domésticos.

Hasta ahora se emprendió un sinnúmero de ensayos de encontrar materiales sólidos de alimentos, que son para la mayoría de los gatos tan atractivos para

Signature

que los comen voluntariamente y que son aptos para recibir sustancias activas de medicamentos.

En el caso de la pastilla de levadura, por ejemplo levadura de cerveza, se encontró tal material atractivo. La levadura con su alta componente de vitaminas B tiene por sí mismo ya un efecto positivo al mantener la piel y el pelo de animales sanos, y prácticamente todos los gatos la comen con gusto.

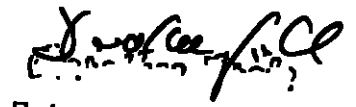
Pastillas de levadura para la aplicación en humanos y animales consisten de células de levadura secadas, comprimidas y digeridas. Frecuentemente se trata de la llamada levadura de cerveza, que resulta en grandes cantidades donde cerveceros. Si estas células de levadura son mezcladas antes de su compresión hacia pastillas con benaceprilo u otra sustancia activa de sabor desagradable, se observa, que primero el gato acoge la pastilla vorazmente, la muerde un poco, la escupa y se aleja casi repugnado.

Al repetir en ensayo, el gato ya se acerca a la pastilla con desconfianza y la escupa aún más rápidamente. Más repeticiones tienen el efecto del

19

-17-

condicionamiento por lo cual el gato empieza a evitar generalmente la levadura, aunque originalmente la había encontrado muy atractiva.



Tampoco sirve cubrir la pastilla de levadura con un capa neutral en cuanto al sabor, porque así la levadura pierde su atractivo y su aceptación natural y es rechazada desde el principio por el gato. Entonces ni siquiera está dispuesto a probar el placebo.

Evidentemente, el problema no puede solucionarse mezclando la sustancia simplemente con la comida.

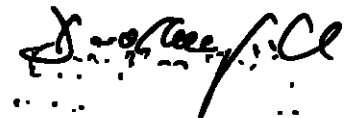
Ahora sorprendentemente se encontró que a través de una combinación de una serie de medidas esencialmente y relativamente sencillas puede de verdad solucionarse el problema del sabor, o sea, la aceptación de la administración oral de medicamentos por animales. Se trata de las siguientes medidas:

Uno empieza con un material portador neutral en cuanto al sabor, fisiológicamente tolerable, sólido y de grano fino, que posteriormente se llamará de manera simplificada partículas.

Dichas partículas se cubren con la sustancia activa de la manera que la sustancia activa cubre las partículas.

Esta cobertura de la sustancia activa se cubre con una capa protectora de una matriz de polímero fisiológicamente tolerable, que evita en contacto directo de la sustancia activa con las células del gusto.

Las partículas preparadas de tal manera se mezclan íntegramente con un sustrato atractivo para el animal y se comprimen hacia pastillas o "pellets" de un tamaño adecuado.



El procedimiento para la elaboración de tal medicamento veterinario palatable y de esa manera atractivo es caracterizado por el hecho de que uno:

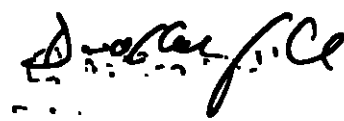
- (a) cubre partículas neutrales en cuanto al sabor, fisiológicamente tolerables, sólidos y de grano fino con un diámetro promedio de 0,09 hasta 0,8 mm, preferiblemente de 0,15 hasta 0,4 mm con la sustancia activa;
- (b) cubre esta cobertura de la sustancia activa con una capa protectora enmascarante de una matriz de polímero fisiológicamente tolerable:

20

-18-

- (c) introduce estas partículas doblemente cubiertas, es decir, primero con la sustancia activa y posteriormente con la matriz de polímero y así enmascaradas en un sustrato atractivo y fisiológicamente tolerable en un sustrato atractivo para animales y fisiológicamente tolerable; y
- (d) comprime esta mezcla de sustrato y partículas hacia pastillas o "pellets".

Como material portador fisiológicamente tolerable para la elaboración de las partículas, múltiples sustancias auxiliares conocidas de la elaboración farmacéutica de medicamentos, sustancias auxiliares sólidas de formulación, como, por ejemplo celulosa, almidón, sacarosa, lactosa o diferentes otras clases de azúcar son aptos.



Para la cobertura de las partículas se aplica la sustancia activa que es generalmente sólida convenientemente de forma disuelta en un disolvente o una mezcla de disolventes aptos y fisiológicamente inofensivos, por ejemplo etanol : agua (1:1) con el procedimiento atomizador en las partículas. Muchos disolventes son aptos. Preferiblemente se eligen los disolventes más volátiles. El disolvente o la mezcla de disolventes se elimina, a lo mejor, bajo condiciones cuidadosas, por ejemplo en el vacío.

Estas partículas cubiertas con la sustancia activa todavía no son aptas en esta forma para la administración oral y ahora se cubren con una capa protectora de una matriz de polímero fisiológicamente tolerable y, de esta manera, se enmascaran.

Bajo "enmascarar" se entiende en el contexto del presente invento la protección de la sustancia activa contra el efecto de la saliva y de sus componentes en el caso de la administración oral y, con eso, se logra la protección de la sustancia activa contra el contacto con las células de gusto y olfato en el área de la boca, la garganta y la nariz del animal.

Una sustancia enmascarada se comporta indiferentemente, es decir, es neutral en cuanto al gusto y el olfato. Polímeros aptos para la enmascaración son ampliamente conocidos de la elaboración de medicamentos. Clases de polímeros aptos son, por ejemplo, los polímeros seleccionados del grupo que consiste de: laca, un polímero en la base de celulosa, ácido acrílico, o metacrílico, anhídrido maleico, polivinilo pirrolidona y polivinilo alcohol. Aquí se trata de la laca que se utiliza frecuentemente para cubrir grageas. Pero también

Dr. J. C. F. C.

se consideran otros polímeros como, por ejemplo polímeros en base de celulosa elaborados, por ejemplo, de celulosa acetato ftalato o celulosa acetato-N, N-di-n-

21

-19-

butilo-hidroxi-propiléter. Como materiales base para polímeros de origen del ácido acrílico o ácido metacrílico puede utilizarse, por ejemplo, metacrilato / ácido metacrílico copolímero, 2-metilo-5-vinilo-piridina / metacrilato / ácido metacrílico copolímero, metilo-metacrilato / ácido metacrílico copolímero, metilo-metacrilato / ácido metacrílico copolímero, metilo-metacrilato / anhídrido maleico copolímero o metilo-metacrilato / anhídrido maleico copolímero.

Como materiales base para polímeros de origen anhídrido maleico son, por ejemplo, aptos: vinilmertiléter / anhídrido maleico copolímero o estireno / anhídrido maleico copolímero. Polímeros en base de ácido acrílico o metacrílico se prefieren especialmente en el marco del presente invento para las microesferas. A lo mejor, se utilizan productos comerciales para su elaboración. Aquí se trata de productos de polimerización de ácido acrílico y ésteres de ácido acrílico con un bajo contenido de grupos de amonio cuaternarios. Especialmente aptos por su manejo sencillo son productos comerciales como Eudragit® E, Loder S de la empresa Röhm, Darmstadt, Alemania. Eudragit® es un polímero catiónico de dimetilo-amino-etilo-metacrilato y un éster neutral del ácido metacrílico. En el caso de Eudragit® L

y S se trata de copolímeros aniónicos del ácido metacrílico y éster del ácido de metacrílico.

Como materiales base para polímeros en base de polivinilpirolidona, por ejemplo, polivinilpirolidona es apta. Como materiales base para polímeros en basa de polivinilo alcohol, por ejemplo, polivinilo alcohol mismo es apto. Eudragit® E 100 es un polímero catiónico dependiente de pH, que se disuelve en el jugo gástrico con un valor pH ácido de hasta pH 5.0. Por encima de pH 5.0 es capaz de hincharse y es muy apto para cubrir y enmascarar. Eudragit ® EPO existe en forma de polvo en el comercio. Eudragit ® EPO tiene la ventaja de que puede trabajarse con él en un medio acuoso y sin disolventes orgánicos.

La enmascaración se realiza disolviendo la laca o el polímero en el disolvente orgánico y, eventualmente, la adición de agua, y rociando esta solución con el procedimiento de atomización en las partículas ya cubiertas con la sustancia activa y, después, eliminando el disolvente o la mezcla de disolventes bajo condiciones cuidadosa, por ejemplo, en el vacío.

22

Como disolventes orgánicos para la disolución del polímero se ofrecen disolventes que son relativamente fácilmente volátiles. La siguiente tabla muestra de manera ejemplar algunos de estos disolventes.

disolvente	constante de dielectricidad	x	disolvente	constante de dielectricidad
------------	-----------------------------	---	------------	-----------------------------

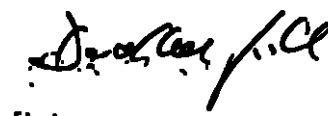
[Handwritten signature]

metanol	32.6	fenol	9.8
etanol	24.3	acetona	20.7
isopropanol	18.7	ácido acético	9.7
butanol	17.1	anhídrido acético	20.7
alcohol bencílico	13.1	nitrometano	35.9
glicol etilénico	37.7	etilendiamina	14.2
glicol propilénico	35.0	ácido acético	16

Cellusolve

Los disolventes puros y mezclas de tales disolventes pueden utilizarse, por ejemplo, una mezcla de acetona-etanol (1:1). Muy buenos resultados se logran con la adición de poca agua, es decir, 1 hasta 5 partes del volumen de agua para 10 hasta 50 partes de volumen de los disolventes orgánicos. Se prefieren mezclas de acetona agua (aproximadamente 1:30).

Además pueden utilizarse suspensiones y soluciones acuosas. En el ejemplo descrito abajo la cobertura (coating) se realiza con EUDARGIT EPO de una suspensión acuosa. Eso tiene la ventaja de que en el caso de la producción comercial de un producto, no hay que tomar medidas para la protección contra explosiones al utilizarlo. Además, hay que recomendar un procedimiento acuoso por motivos de la protección del medio ambiente, como así ningún disolvente orgánico puede llegar a la naturaleza, o sea, tiene que ser recuperado con un alto expendio de trabajo.



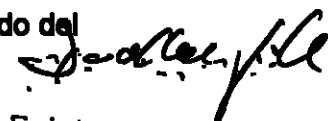
Las partículas enmascaradas se mezclan en un último paso de trabajo con un material de alimento de alta aceptación como, por ejemplo, la levadura mencionada arriba, y se comprimen hacia unidades de administración adecuadas como, por ejemplo, pastillas o "pellets" de alimento. Mediante la adición de aromas sintéticos o naturales la atracción de la levadura y de otros sustratos adecuados puede incrementarse aún mucho más.

Detalladamente, se procede de la siguiente manera: La sustancia activa se aplica a lo mejor en el procedimiento de capa turbulenta en las partículas neutral en cuanto al sabor, fisiológicamente tolerable, sólidos y de grano fino y se enmascaran posteriormente. Para eso una capa de ...

23

-21-

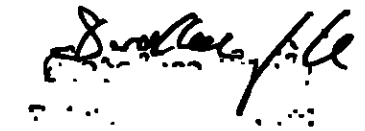
tales partículas se vierte en una matraz de reacción con fondo tamizado. A través de esta capa se envía un gas, usualmente aire, en el sentido contrario a la gravedad. Para eso la velocidad de flujo se selecciona de la manera que en la capa se introduce un movimiento turbulento de la manera que las partículas individuales ya no se toquen y se mantengan en suspensión, por lo cual resulta una capa turbulenta estacionaria. De esta manera, la totalidad de la superficie de cada partícula individual es accesible. Con un atomizador que usualmente se encuentra un poco en la mitad de la capa turbulenta estacionaria se rocía en contra de la dirección del flujo del gas una solución, emulsión o suspensión exactamente dosificada de la sustancia activa. En el siguiente ejemplo eso se hizo con el llamado procedimiento "Wurster" (procedimiento del fondo del



atomizador), como con eso se lograron los mejores resultados en cuanto al rendimiento y el tiempo del proceso. Pero principalmente, cada clase de procedimiento de capa turbulenta es apta. Por el movimiento turbulento las partículas son rociadas uniformemente con la solución, emulsión o suspensión de la sustancia activa. Posteriormente, la alimentación de la sustancia activa se suspende y las partículas son sometidos a más movimiento turbulento y son secadas mediante el flujo del gas. Para acelerar el proceso del secado puede utilizarse un gas calentado. El grado de calentamiento se orienta en la estabilidad de calor de la sustancia activa utilizada. Por el secamiento se da la cristalización de la sustancia activa en la superficie de las partículas. En otro paso de trabajo se rocía mediante el atomizador una solución de la matriz de polímero fisiológicamente tolerable, con lo cual las partículas reciben ahora una segunda cobertura que enmascara la sustancia activa. El secamiento de la capa enmascarante se realiza de la misma manera en el flujo de gas como en el caso de la sustancia activa. Como producto final se obtienen las partículas deseadas que son doblemente cubiertas y dispersibles y que no tienen la tendencia de aglomeración y cuales, conforme al invento, se mezclan con un sustrato adecuado y se comprimen en el último paso hacia pastillas o "pellets".

La cobertura doble garantiza una excelente palatabilidad, un término bajo lo cual se entienden las sensaciones totales, percibidas mediante las células sensoriales del gusto y del olfato en el área de la boca y la nariz.

Como esencial para el invento y determinante para la aceptación del producto terminado se evidenció el tamaño de las partículas cubiertas.

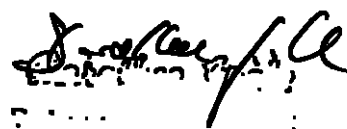


Sorprendentemente, no deben sobrepasar cierto tamaño. Al elaborar partículas portadoras compactas relativamente pequeñas con un diámetro desde 0,09 hasta 0,8 mm. preferiblemente 0.15 hasta 0,4 mm

24

-22-

a al cubrirlas con la sustancia activa y cubriéndolas después con una capa que enmascara el sabor y entonces mezclando estas partículas cubiertas con la levadura u otro material de alimento adecuado y comprimiendo la mezcla hacia pastillas o "pellets" de alimento, uno observa, que las pastillas de levadura o "pellets" de alimento son comidas con el mismo gusto por gatos como pastillas o "pellets" sin la sustancia activa, o sea, placebos. Evidentemente, el gato ya no siente el sabor de la sustancia activa. Sin embargo, como ahora se descubrió, las partículas cubiertas tienen que tener exactamente el tamaño correcto, por lo cual sólo muy pocas o prácticamente ninguna de ellas es dañada al morder la pastilla de levadura y prácticamente nada de la sustancia activa es liberada. Con tamaños mayores de las partículas cubiertas la aceptación por el gato disminuye. Como ideal se mostraron partículas con un diámetro de 0,15 hasta 0,4 mm. Evidentemente, con tamaños mayores, algunas de ellas son rotas por los dientes y más sustancia activa amarga sale. Las partículas no pueden elaborarse demasiado pequeñas; el límite inferior es más bien determinado por la tecnología disponible y por el dispendio técnico a emplear.



Bajo un sustrato atractivo, fisiológicamente tolerable se entiende en el contexto del presente invento por ejemplo la levadura mencionada al inicio, pero también material orgánico de origen vegetal o animal, que usualmente puede aplicarse para el alimento seco para la clase de animales a tratar y ya por su origen es atractivo para el animal a tratar o se hace atractivo mediante la adición de sustancias aromáticas o concentraciones de sabor sintéticas o naturales.

Sustancias aromáticas adecuadas son aromas naturales o sintéticos de carne, pescado y queso. Excelentemente apto es también aroma de vainilla natural o sintético. El experto en alimentación tiene toda una gama de tales sustancias a su disposición. Estas sustancias pueden comprarse y se aplican en gran medida en la industria de alimentos para animales.

Ahora se mostró que las sustancias activas se comportan de manera extremadamente estable en la elaboración de las "pellets" de alimentos y pastillas, cuando son aplicadas en la forma de las partículas enmascaradas conforme al invento; en la mayoría de los casos no puede observarse una pérdida medible de la sustancia activa.

Los siguientes ejemplos forman parte de las formas preferidas del presente invento:

25

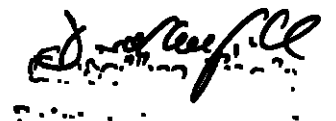
-23-

- Un medicamento veterinario consistiendo de un sustrato atractivo para animales útiles y domésticos, en el cual partículas portadoras de grano

[Handwritten signature and scribbles]

fino de un material portador neutral en cuanto al sabor, fisiológicamente tolerable y sólido están encapsuladas, caracterizado por el hecho de que dichas partículas portadoras de grano fino presentan un diámetro promedio de 0,09 hasta 0,8 mm y están cubiertas por una sustancia de la medicina veterinaria y que dicha capa de la sustancia activa es cubierta por una capa de protección de una matriz de polímero fisiológicamente tolerable.

- Dicho medicamento veterinario en el cual las partículas portadoras de grano fino presentan un diámetro promedio de 0,15 hasta 0,4 mm.
- Dicho medicamento veterinario en el cual las partículas portadoras de grano fino consisten de celulosa, almidón, sacarosa, lactosa o azúcar.
- Dicho medicamento veterinario en el cual dicha matriz de polímero fisiológicamente tolerable fue seleccionado del grupo que consiste de laca, un polímero en la base de celulosa, ácido acrílico, o ácido metacrílico, anhídrido maleico, polivinil-pirrolidona y polivinil-alcohol.
- Dicho medicamento veterinario en el cual el sustrato atractivo para animales útiles y domésticos es de origen vegetal y/o animal que contiene opcionalmente aditivos como proteínas, vitaminas, minerales o aromas sintéticos o naturales.
- Dicho medicamento veterinario en el cual el sustrato atractivo para animales útiles y domésticos es levadura digerida.
- Dicho medicamento veterinario que contiene aromas naturales y sintéticos de queso, carne y pescado o concentraciones del sabor conocidas de la industria de alimentos o aroma de vainilla.



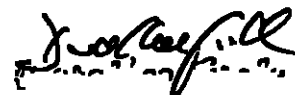
- Dicho medicamento veterinario que contiene como sustancia activa una sustancia o mezclas de sustancias activas que son administradas contra parásitos externo o internos, contra enfermedades virales o bacterianas, contra trastornos del comportamiento o contra funciones defectuosas o hipofunciones.
- Dicho medicamento veterinario que contiene como sustancia activa benaceprilo.
- Un procedimiento para la elaboración de uno de los medicamentos veterinarios que se caracteriza por el hecho de que
 - (1) partículas con un diámetro promedio de 0,09 hasta 0,8 mm de un material portador neutral en cuanto al sabor, fisiológicamente tolerable y sólido

26

-24-

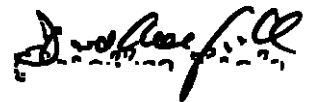
son cubiertos por una sustancia activa o una mezcla de sustancias activas de la medicina veterinaria, por lo cual la sustancia activa cubre las partículas;

- (2) esta cubierta de sustancias activas se cubre con una capa de protección de una matriz de polímero fisiológicamente tolerable, que impide el contacto directo de la sustancia activa con la células de gusto y olfato y con la saliva del animal:
- (3) estas partículas doblemente cubiertas están integralmente mezcladas con un sustrato atractivo para el animal; y



(4) la mezcla del sustrato y de las partículas doblemente cubiertas está comprimida hacia un tamaño adecuado en unidades de administración.

- Dicho procedimiento que se caracteriza por el hecho de que las partículas en el nivel (1) presentan un diámetro promedio de 0,15 hasta 0,4 mm.
- Dicho procedimiento que se caracteriza por el hecho de que las partículas en el nivel (1) consisten de celulosa, almidón, sacarosa, lactosa o azúcar.
- Dicho procedimiento que se caracteriza por el hecho de que la matriz de polímero en el nivel (2) fue seleccionado del grupo que consiste de: laca, un polímero en la base de celulosa, ácido acrílico, o ácido metacrílico, anhídrido maleico, polivinil-pirrolidona y polivinil-alcohol.
- Dicho procedimiento que se caracteriza por el hecho de que en el caso del sustrato atractivo para el animal en el nivel (3) se trata de un material de alimento seco para animales de origen vegetal y/o animal que contiene opcionalmente aditivos como proteínas, vitaminas, minerales o aromas sintéticos o naturales.
- Dicho procedimiento que se caracteriza por el hecho de que el sustrato atractivo para animales útiles y domésticos es levadura digerida.
- Dicho procedimiento que se caracteriza por el hecho de que el sustrato atractivo para el animal en el nivel (3) contiene aromas naturales y sintéticos de queso, carne y pescado o concentraciones del sabor conocidas de la industria de alimentos o aroma de vainilla.



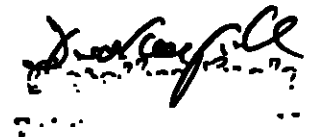
- Dicho procedimiento que se caracteriza por el hecho de que en el caso de la sustancia activa del medicamento veterinario se trata de una sustancia activa o de mezclas de sustancias activas en el nivel (1) que son administradas contra parásitos externo o internos, contra enfermedades virales o bacterianas, contra trastornos del comportamiento o contra funciones defectuosas o hipofunciones.
- Dicho procedimiento que se caracteriza por el hecho de que para la cobertura de las partículas en el nivel (1) la sustancia activa sólida o la mezcla de sustancias activas ..

27

-25-

son disueltas en un disolvente o una mezcla de disolventes adecuado/a, fisiológicamente inofensivo/a, se aplica en un procedimiento de atomización en las partículas y el disolvente o la mezcla de disolventes es eliminado/a cuidadosamente después del procedimiento de atomización.

- Dicho procedimiento que se caracteriza por el hecho de que para la aplicación de la matriz de polímero en el nivel (2) la laca o el polímero son diluidos o dispersados en un disolvente orgánico y, eventualmente, bajo la adición de agua y esta solución o dispersión es rociada con el procedimiento de atomización en las partículas ya cubiertas con la sustancia activa o la mezcla de sustancias activas y el disolvente o la mezcla de disolventes es posteriormente eliminado/a bajo condiciones cuidadosas,



- La utilización de partículas doblemente cubiertas elaboradas según el nivel (2) para la elaboración de un preparado de la medicina veterinaria.

Ejemplos de elaboración:

1. Elaboración de una solución de benaceprilo

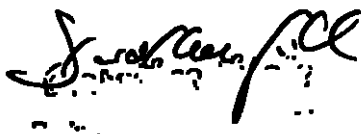
Composición	peso
benaceprilo HCl (sustancia activa)	kg. 2.856
Sustancias auxiliares	
etanol 96%	kg. 8.16
agua	kg 12.24
polivinilo polipirrolidona	kg. 1.071

El etanol y el agua se mezclan en un barril hasta obtener una solución homogénea. Hidrocloruro de benaceprilo es adicionada a la mezcla de los disolventes y es agitado durante 5 minutos hasta obtener una solución clara. Posteriormente se adiciona polivinilo polipirrolidona y se agita durante otros 10 min. hasta que se obtenga una solución clara.

2. Cobertura de partículas con benaceprilo

Sustancias auxiliares	peso
Celphere CP 203®	kg. 31.15

*En el caso de Celphere ® se trata de un producto comercial de la empresa ASAHI, Japón. Consiste de partículas, o sea, "pellets" redondas microcristalinas.



Las "pellets" típicas de Celphere tienen las siguientes características:

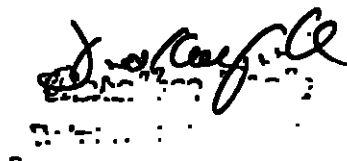
Característica/ nombre del producto	CP-102	CP-203	CP-305	CP-507
Tamaño de las partículas (µ m)	106-212	150-300	300-500	500-710
divergencia esférica *	1.2	1.1	1.1	1.2
densidad (g/cm ³)	0.87	0.87	0.97	0.97
pérdida por secamiento (%)	4	4	4	4
descomposición al aire (%)	0	0	0	0
en el agua (%)	0	0	0	2
en etanol (%)	0	0	0	0
absorción en agua (%)	100	100	100	100
color y olor	blanco hasta amarillento inodoro			
disolubilidad	insoluble en agua, etanol y otros disolventes orgánicos			

*divergencia esférica = relación del eje más largo con el eje más corto

Las "pellets" de Celphere se colocan en el aparato de capa turbulenta y se calientan hacia una temperatura de producto de 35°C. La necesaria cantidad de la solución activa, aquí: solución de benaceprilo, véase el punto 1 (23.9 kg.) se rocía en las "pellets". Después de la atomización las "pellets" son secadas a una temperatura de admisión de 55°C hasta una humedad restante de <4%. Después las "pellets" son tamizados por un tamiz de 0.5 mm. El resultado de "pellets" de benaceprilo asciende a >95%. Se obtienen "pellets" excelentes con una cobertura de CP-102, CP-203 y CP-305 o partículas de sustrato que presentan el mismo diámetro promedio.

29

3. Enmascaramiento de las partículas



Sustancias auxiliares	peso
sulfato de sodio láurico	0.75 kg.
dibutilo sebacato	1.61 kg.
Eudragit EPO ®	10.71 kg.
Syloid 244 FP ®	4.28 kg.
agua	89.75 kg.
Aerosil 200®	0.26 kg.

En el caso de Eudragit® se trata de un producto comercial de la empresa Röhm, Alemania. Consiste de butilmetacrilato-(2-dimetilaminoetilo)metacrilato-metilmetacrilato-copolímero (1:2:1). En el caso de Syloid 244 FP® se trata de un dióxido de silicona precipitado, que puede conseguirse donde la empresa Grace GMBH en Worms, Alemania. Aerosil ® es un dióxido de silicona coloidal de la empresa Degussa en Frankfurt/Main, Alemania.

El sulfato de sodio láurico y el dibutilo sebacato se disuelven en 89.75 kg. de agua. Posteriormente Eudragit EPO ® es adicionado a la solución y es agitado por lo menos durante 3 horas hasta que se forme una suspensión homogénea. Syloid FP ® se adiciona ya la mezcla es agitada hasta que se forme una suspensión homogénea. Para eliminar partículas más grandes de la suspensión, la solución es tamizada antes de la cobertura de las "pellets" con la sustancia activa a través de un tamiz de 1.0 mm. Durante todo el proceso de cobertura la suspensión de atomización se agita cuidadosamente, para que las partículas no se depositen en el recipiente. Ahora 35 kg. de las "pellets" de la sustancia activa se rellenan en el aparato de capa turbulenta y se calientan

[Handwritten signature]
 02/08/2007

hasta una temperatura de 28°C. La suspensión de cobertura se rocía en las "pellets" de la sustancia activa. Después de la atomización las "pellets" se secan con una temperatura de admisión de 55°C hasta una humedad restante de <4%. El resultado de "pellets" de benaceprilo asciende a >90%. Para evitar que las "pellets" enmascaradas de sabor se peguen durante el almacenamiento, 0.28 kg de Aerosil 200® se adicionan tamizados por un tamiz de 1.4 mm. La mezcla seca se mezcla durante 10 minutos en un mezclador de barril.

30

-28-

4. Elaboración de pastillas de levadura con 22.5 kg. de "pellets" de benaceprilo enmascaradas con sabor

Sustancias auxiliares	peso
Avicel PH 102®	9.0 kg.
polvo de levadura (levadura de cerveza digerida)	49.5 kg.
polivinilo polipirrolidona	4.5 kg
Aerosil 200®	0.45 kg.
vainilla	0.45 kg.
aceite de ricino hidratado	3.6 kg.

En el caso de Avicel 102® se trata de celulosa microcristalina de la empresa FMC, corporación en Philadelphia, Estados Unidos.

Las "pellets" de benaceprilo elaboradas anteriormente (5% de sustancia activa) y Avicel PH 102®, polvo de levadura, polivinilo polipirrolidona, Aerosil ® y vainilla se tamizan a través de una tamiz de 0.75 mm en un barril y se mezclan

[Handwritten signature]
[Handwritten text]

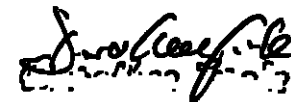
con una velocidad de 15 revoluciones/m durante 30 minutos. Posteriormente se adiciona el aceite de ricino hidratado a la mezcla, la mezcla total es tamizada a través de una tamiz de 0.75 mm y mezclada durante 15 minutos. Ahora esta mezcla de polvo se comprime para pastillas.

5. Ensayo de alimentar gatos (test de aceptación)

En 10 gatos adultos se prueba la aceptación de diferentes pastillas en base de levadura. Para eso se procede de la siguiente manera: 1. las pastillas se ofrecen en la mano. En el caso de que el gato no come la pastilla dentro de 1 minuto, 2. la pastilla es colocada en un plato vacío. Otra vez se le da un minuto al gato para que se coma la pastilla. En el caso de que otra vez nada pasa, la pastilla se coloca en la boca del gato y se espera otra vez 1 minuto. En el caso de que ninguno de estas formas de administración resulte en la ingestión de la pastilla, este hecho se evalúa como no aceptación. En el caso de que una de las tres ofertas mencionadas arriba resulta en la ingestión voluntaria de la pastilla por parte del gato, eso se evalúa como la aceptación de la pastilla.

Esos tests fueron repetidos durante tres días.

Con una parte de levadura del 50% en la pastilla se alcanza la palatabilidad máxima para gatos. Para pastillas puras de levadura (placebo) esta aceptación se ubica en un 68% y para pastillas de levadura combinadas con aroma de pescado en un 60%. Con un aumento de la parte de levadura y la adición de aroma de vainilla la palatabilidad puede incrementarse a un 90%. La combinación de levadura y vainilla mostró la mayor palatabilidad.



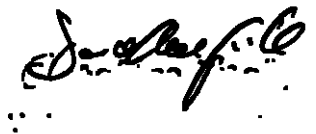
Reivindicaciones

1. Medicamentos veterinarios de un sustrato atractivo para animales útiles y domésticos en forma de "pellets" o pastillas en las cuales partículas portadoras de un material portador neutral en cuanto al sabor, fisiológicamente tolerable y sólido están encapsulados, caracterizadas por el hecho de que dichas partículas portadoras de grano fino presentan un diámetro promedio de 0,09 hasta 0,8 mm y están cubiertas con una sustancia activa veterinaria y que dicha capa de la sustancia activa es cubierta con una capa protectora de una matriz de polímero fisiológicamente tolerable.

2. Medicamento veterinario según la reivindicación 1 caracterizado por el hecho de que dichas partículas de grano fino presentan un diámetro promedio de 0,15 hasta 0,4 mm.

3. Medicamento veterinario según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por el hecho de que dichas partículas portadoras de grano fino consisten de celulosa, almidón, sacarosa, lactosa o azúcar.

4. Medicamento veterinario según una de las reivindicaciones 1 hasta 3 caracterizado por el hecho de que dicha matriz de polímero fisiológicamente tolerable fue seleccionado del grupo que consiste de laca, un polímero en base de celulosa, ácido acrílico, o ácido metaacrílico, anhídrido maléico, polivinilo pirrolidona y polivinilo alcohol.



5. Medicamento veterinario según una de las reivindicaciones 1 hasta 5 caracterizado por el hecho de que en el caso del sustrato atractivo para animales útiles y domésticos se trata de un material de alimento seco de origen vegetal y/o animal, cual contiene opcionalmente proteínas, vitaminas, minerales o aromas sintéticos o naturales.

6. Medicamento veterinario según la reivindicación 5 caracterizado por el hecho de que en el caso de un sustrato atractivo para animales útiles y domésticos se trata de levadura digerida.

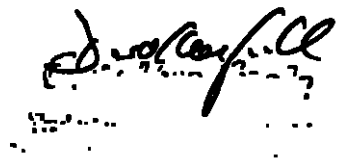
7. Medicamento veterinario según la reivindicación 5 caracterizado por el hecho de que en el caso de los aromas se trata de aromas naturales y sintéticos de queso, carne y pescado o de o concentraciones del sabor conocidas de la industria de alimentos o aroma de vainilla.

32

-30-

8. Medicamento veterinario según un de las reivindicaciones 1 hasta 7 caracterizado por el hecho de que en el caso de la sustancia activa se trata de una sustancia o mezclas de sustancias activas que son administradas contra parásitos externo o internos, contra enfermedades virales o bacterianas, contra trastornos del comportamiento o contra funciones defectuosas o hipofunciones.

9. Medicamento veterinario según la reivindicación 8 caracterizado por el hecho de que en el caso de la sustancia activa se trata de benaceprilo.

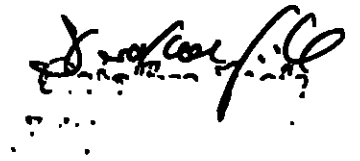


10. Procedimiento para la elaboración de un medicamento veterinario según una de la reivindicaciones 1 hasta 9 caracterizado por el hecho de que

- (1) partículas con un diámetro promedio de 0,09 hasta 0,8 mm de un material portador neutral en cuanto al sabor, fisiológicamente tolerable y sólido son cubiertas por una sustancia activa o una mezcla de sustancias activas de la medicina veterinaria, por lo cual la sustancia activa cubre las partículas;**
- (2) esta cubierta de sustancias activas es cubierta por una capa de protección de una matriz de polímero fisiológicamente tolerable, que impide el contacto directo de la sustancia activa con las células de gusto y olfato y con la saliva del animal;**
- (3) estas partículas doblemente cubiertas están integralmente mezcladas con un sustrato atractivo para el animal; y**
- (4) la mezcla del sustrato y de las partículas doblemente cubiertas están comprimidas hacia un tamaño adecuado en unidades de administración.**

11. Procedimiento según la reivindicación 10 caracterizado por el hecho de que las partículas en el nivel (1) presentan un diámetro promedio de 0,15 hasta 0,4 mm.

12. Procedimiento según la reivindicación 10 caracterizado por el hecho de que las partículas en el nivel (1) consisten de celulosa, almidón, sacarosa, lactosa o azúcar.



13. Procedimiento según la reivindicación 10 caracterizado por el hecho de que la matriz de polímero en el nivel (2) fue seleccionado del grupo que consiste de: laca, un polímero en la base de celulosa, ácido acrílico, o ácido metacrílico, anhídrido maleico, polivinil-pirrolidona y polivinil-alcohol.

33

-31-

14. Procedimiento según la reivindicación 10 caracterizado por el hecho de que el sustrato atractivo para el animal en el nivel (3) es un material de alimento seco para animales de origen vegetal y/o animal que contiene opcionalmente aditivos como proteínas, vitaminas, minerales o aromas sintéticos o naturales.

15. Procedimiento según la reivindicación 14 caracterizado por el hecho de que el sustrato atractivo para animales útiles y domésticos es levadura digerida.

16. Procedimiento según la reivindicación 10 caracterizado por el hecho de que el sustrato atractivo para el animal en el nivel (3) contiene aromas naturales y sintéticos de queso, carne y pescado o concentraciones del sabor conocidas de la industria de alimentos o aroma de vainilla.

17. Procedimiento según la reivindicación 10 caracterizado por el hecho de que en el caso de la sustancia activa del medicamento veterinario o de mezclas de sustancias activas en el nivel (1) se trata de una sustancia activa o de mezclas de sustancias activas que son administradas contra parásitos externos.

[Handwritten signature]
[Faint circular stamp]

internos, contra enfermedades virales o bacterianas, contra trastornos del comportamiento o contra funciones defectuosas o hipofunciones.

18. Procedimiento según la reivindicación 10 caracterizado por el hecho de que para la cobertura de las partículas en el nivel (1) la sustancia activa sólida o la mezcla de sustancias activas son disueltas en un disolvente o una mezcla de disolventes adecuado/a, fisiológicamente inofensivo/a, que se aplica en un procedimiento de atomización en las partículas y el disolvente la mezcla de disolvente es eliminado/a cuidadosamente después del procedimiento de atomización.

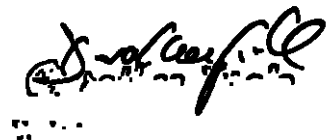
20. Procedimiento según la reivindicación 10 caracterizado por el hecho de que para la aplicación de la matriz de polímero en el nivel (2) la laca o el polímero son disueltos o dispersados en un disolvente orgánico y, eventualmente, bajo la adición de agua y esta solución o dispersión es rociada con el procedimiento de atomización en las partículas ya cubiertas con la sustancia activa o la mezcla de sustancias activas y el disolvente o la mezcla de disolventes es posteriormente eliminada bajo condiciones cuidadosas.

21. Utilización de partículas doblemente cubiertas elaboradas en el nivel (2) según la reivindicación 10 para la elaboración de un preparado de la medicina veterinaria.

34

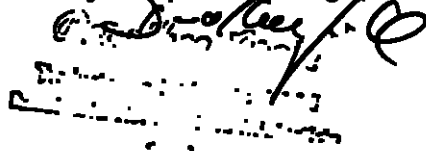
-32-

Resumen



El presente invento se refiere a la puesta a la disposición y la elaboración de un medicamento veterinario que consiste de un sustrato atractivo para animales útiles y domésticos en forma de "pellets" o pastillas en el cual están encapsuladas partículas portadoras de grano fino de un material portador neutral en cuanto al sabor, fisiológicamente tolerables y sólidas caracterizados por el hecho de que dichas partículas portadores de grano fino presentan un diámetro promedio de 0,09 hasta 0,8 mm y están cubiertas con una sustancia activa veterinaria y dicha sustancia activa es cubierta con una capa protectora de una matriz de polímero fisiológicamente tolerable y la elaboración de este medicamento veterinario. Se refiere además a la utilización de dichas partículas portadoras de grano fino doblemente cubiertas para la elaboración de un preparado veterinario.

Es traducción fiel y completa del original



Dorothee Grote, traductora y intérprete oficial

Resolución no. 2501 del Ministerio de Justicia 1994

2518

H-32407 P-1
C O 140

**Europäisches
Patentamt**

**European
Patent Office**

**Office européen
des brevets**

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung überein.

The attached documents are exact copies of the European patent application described on the following page, as originally filed.

Les documents fixés à cette attestation sont conformes à la version initialement déposée de la demande de brevet européen spécifiée à la page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

02005511.7

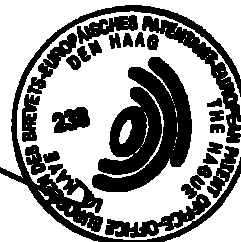
Der Präsident des Europäischen Patentamts:
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

R C van Dijk

R. de Boer





Anmeldung Nr:
Application no.: 02005511.7
Demande no:

Anmeldetag:
Date of filing: 11.03.02
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

Novartis AG
Schwarzwaldallee 215
4058 Basel
SUISSE

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.
If no title is shown please refer to the description.
Si aucun titre n'est indiqué se référer à la description.)

Organische Verbindungen

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed /Priorité(s)
revendiquée(s)
Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/
Classification internationale des brevets:

A23K1/00

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten/Contracting states designated at date of
filing/Etats contractants désignées lors du dépôt:

AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE TR

H-92407P1

- 1 -

Organische Verbindungen

Die vorliegende Erfindung betrifft die Bereitstellung eines Tiermedikaments in einer Applikationsform, die den Wirkstoff in stabiler Form enthält und, die von einem Tier bereitwillig oral aufgenommen wird. Die vorliegende Erfindung befasst sich insbesondere mit solchen Ausführungsformen, die bittere, übel schmeckende oder andere für das Tier unangenehme Wirkstoffe enthalten.

Während man an Menschen Medikamente in unterschiedlichsten Applikationsformen, wie Tabletten, Dragees, Emulsionen, Injektionslösungen, Suppositorien und dergleichen verabreichen kann, weil man mit der Disziplin und dem Genesungswunsch des menschlichen Patienten rechnen kann, stößt man bei Tieren rasch auf erhebliche praktische Probleme, weil einige Applikationsformen, wie die Anwendung von Suppositorien entweder ganz entfallen oder andere, wie z.B. die Injektion nur vom Veterinär durchgeführt werden dürfen.

Im allgemeinen besuchen Menschen nur ungern ihren Arzt. Wenn es sich nun gar um ein Haus- oder Nutztier handelt, wendet der Tierhalter viel lieber solche Behandlungsmethoden an, die er selber und ohne Veterinär durchführen kann. Zu den bevorzugten Behandlungsmethoden, die ein Tierhalter, z.B. nach Anweisung durch den Veterinär, selber durchführen kann, gehört die orale Verabreichung von Medikamenten.

Die medikamentöse Behandlung beim Menschen ist im allgemeinen unproblematisch, weil er dem Rat des Arztes folgt oder die Anweisungen auf dem Beipackzettel liest und ihnen in seinem eigenen Interesse nachkommt, und weil der Hersteller üblicherweise die Tablette, Kapsel oder das Dragee in einer mundgerechten Form bereitstellt, die auf den menschlichen Patienten zugeschnitten ist.

Sobald ein pharmazeutischer Wirkstoff einen für das Tier unangenehmen Geschmack aufweist; sei es, dass er bitter oder unangenehm schmeckt oder dem Tier einfach fremd ist, verweigert das Tier die orale Aufnahme. Dieses angeborene Verhalten ist unter den verschiedenen Tierarten unterschiedlich stark ausgeprägt und hängt im wesentlichen von deren üblichen Fressgewohnheiten ab. Leider sind nur wenige Wirkstoffe geschmacksneutral, so dass das hier diskutierte Problem fast allgegenwärtig ist.

Empfangszeit 11. März 14:46

H-32407P1

- 2 -

Für einen menschlichen Patienten kann man einen unangenehm schmeckenden Wirkstoff relativ einfach maskieren, indem man ihn z.B. mit einer geschmacksneutralen oder süßen Schicht ummantelt. Wer kennt nicht Gelatinekapseln oder Dragees mit Zucker- oder Lacküberzügen. Den menschlichen Patienten kann man einfach anweisen, das Präparat unzerkaut einzunehmen.

Beim Tier muss eine natürliche Bereitschaft vorhanden sein, ein medizinisches Präparat oral aufzunehmen. Natürlich kann man ein einzelnes Tier oder einige wenige Tiere auch Zwangsbehandeln und ihnen ein Medikament derart verabreichen, dass es vom Tier geschluckt werden muss, oder man injiziert es. Derartige Zwangsmethoden sind jedoch für grosse Tierbestände nicht akzeptabel, weil sie arbeitsintensiv sind, in jedem Einzelfall den Veterinär erfordern und schlussendlich zu hohen Kosten führen, die angesichts des herrschenden Konkurrenzkampfes nicht an den Fleisch- oder Milchkonsumenten weitergegeben werden können. Bei der Massentierhaltung sucht man daher nach einfachen und sicheren Anwendungsformen, die nach Diagnose und Indikation durch den Veterinär vom Tierhalter möglichst selbständig oder sogar vollautomatisch durchgeführt werden können, und welche die Kosten in einem vernünftigen Rahmen halten.

Eine Methode, die diesen Umständen Rechnung trägt, ist die genau dosierte Verabreichung von Tierarzneimitteln in Form von Tiertrockenfutter, sogenannten Futtermittelpellets oder Futtermitteltabletten, in die das Tierarzneimittel eingearbeitet ist. Der Ausdruck 'Futtermittel' beschränkt sich hierbei nicht ausschliesslich auf Substanzen, die man üblicherweise als Futter bezeichnen würde, sondern auch auf Ernährungszusatzstoffe, wie z.B. Hefe, Stärke, verschiedenen Zuckerarten, etc.

Haar- und Nutztiere, wie z.B. Schweine, aber auch Kühe, Schafe und Geflügel, werden heutzutage vielfach in Ställen gehalten, die mit modernsten vollautomatischen Fütterungsanlagen ausgestattet sind. Hierbei wird das Futter, entsprechend Alter und Gewicht des Tieres, vollautomatisch portioniert und zu ganz bestimmten Tageszeiten und -mengen zu jedem Tier transportiert und in seinen Futtertrog entweder allein eingefüllt oder der üblichen Fütterung beigemischt.

In solchen vollautomatischen Anlagen verwendet man vielfach besagte Futtermittelpellets. Dabei handelt es sich um gepresstes, hoch verdichtetes Krafttrockenfutter auf pflanzlicher und/oder tierischer Basis, welches mit Zusätzen wie Proteinen, Vitaminen und

Empfangszeit 11. März 14:46

H-32407P1

- 3 -

Mineralstoffen angereichert sein kann. Diese Futtermittelpellets sind nichts anderes als künstliche, rieselfähige, runde oder längliche Körner, Kügelchen oder je nach Herstellungsverfahren auch stäbchenartige Gebilde mit einer einheitlichen, auf Rasse und Alter der Tiere zugeschnittenen Grösse, die einen mittleren Querschnitt von einigen Millimetern bei Geflügel bis zu ca. einem Zentimeter bei ausgewachsenen Schweinen und Kühen aufweisen können. Futtermittelpellets werden von kommerziellen Futtermühlen durch Vermahlen des organischen Ausgangsmaterials, Mischen der Komponenten in gewünschter Zusammensetzung und letztendlich Verpressung zu Pellets angefertigt, in Säcke abgefüllt und beim Tierhalter angeliefert, der sie in die Verteileranlage eingefüllt und dosiert. Ein wesentlicher Vorteil dieser Pellets besteht in ihrer einfachen Handhabung, welche sich aus ihrer Einheitlichkeit, ihrer Rieselfähigkeit und Lagerstabilität ergibt. Sie lassen sich leicht vollautomatisch abfüllen, dosieren, über Förderbänder oder Rohrleitungen transportieren und an jedes Tier in genau bemessener Portion verabreichen. Pellets nehmen darüber hinaus bedeutend weniger Platz weg als Frischfutter und werden vor allem von den Tieren gerne und problemlos gefressen, sofern sie keine Komponenten enthalten, die vom Geschmacks- und Geruchssinn des Tieres als unangenehm oder abstoßend empfunden werden.

Es bietet sich daher an, diesen Pellets nicht nur Proteine und andere Vitalstoffe, wie Vitamine und Mineralien zuzusetzen, sondern im Bedarfsfall auch Tierarzneimittel. Dies wird in der Praxis bereits durchgeführt, stößt aber bei der hier diskutierten, unangenehm schmeckenden oder unangenehm riechenden Wirkstoffen auf die geschilderten Akzeptanzprobleme.

Hinzu kommen Stabilitätsprobleme bei der Herstellung von Futtermittelpellets. Bei den üblichen Produktionsverfahren für Futtermittelpellets wird trockenes organisches Ausgangsmaterial tierischer oder pflanzlicher Herkunft vermahlen, mit den erfindungsgemäss maskierten Partikeln und gegebenenfalls weiteren Zusatzstoffen, Vitaminen oder Spurenelementen, etc. innig vermischt, d.h. weitgehend homogenisiert und anschliessend mit ca. 5 bis 10 Gewichtsprozent Wasser angefeuchtet und bei erhöhten Temperaturen von ca. 80 bis 100°C, vorzugsweise 60 bis 90°C, unter Drucken von ca. 1 bis 100 kbar zu Pellets verpresst. Die Verweilzeit in der Presse beträgt ca. 5 bis 180 Sekunden, vorzugsweise 10 bis 90 Sekunden und hängt unter anderem von der Grösse der Pellets ab.

Empfangszeit 11. März 14:46

H32407P1

- 4 -

Während viele für in der Veterinärmedizin einsetzbare Wirkstoffe in reiner Form diese Temperaturen an sich ganz gut überstehen und bei Zimmertemperatur sogar Monate und Jahre ohne messbaren Wirkstoffverlust gelagert werden können, zersetzten sich viele davon relativ rasch unter Druck und im innigen Kontakt mit tierischen oder pflanzlichen Futtermittelfasern und den vorherrschenden 80 bis 100°C. Der Kontakt mit den Fasern scheint den Zersetzungsprozess zu katalysieren. Auch wenn man die Phase des erhöhten Drucks und der erhöhten Temperatur so kurz, wie technisch möglich, hält und die fertigen Pellets unmittelbar nach dem Pressvorgang sogleich auf Zimmertemperatur herunterkühlt, geht trotzdem etwa ein Viertel bis ein Drittel des Wirkstoffs verloren. Die Zerfallsprodukte haben zwar meistens keine nachteiligen Auswirkungen auf die behandelten Tiere, aber der unvermeidbare Wirkstoffverlust führt unweigerlich zu einer beträchtlichen Kostensteigerung beim Endprodukt, weil man mengenmäßig davon wesentlich mehr einsetzen muss.

Diese relative Instabilität hat ferner dazu geführt, dass eine genau Dosierung des Wirkstoffs in Form von Futtermittelpellets bisher nur für ca. 4 bis 6 Wochen nach Herstellung der Pellets gewährleistet werden konnte. Die Tierhalter waren deshalb bisher gezwungen, nur relativ frisch hergestellte Pellets einzusetzen. Sie konnten keine langfristige sinnvolle Lagerhaltung betreiben und mussten ca. alle vier bis sechs Wochen den Futtermühlen einen neuen Herstellungsauftrag erteilen, damit ihnen frisches Futter mit einem garantierten Gehalt an Antibiotika zur Verfügung gestellt wurde. Dies ist technisch zwar realisierbar, aber nur mit einem hohen Logistikaufwand und führte seither dazu, dass die Futtermühlen immer wieder Kleinaufträge durchführen mussten, die nicht unbedingt in ihr Produktionsprogramm passten, was zu unangenehmen Wartezeiten und vor allem einer zusätzlichen Verteuerung der Pellets führte.

Mit der vorliegenden Erfindung lassen sich die im Zusammenhang mit Futtermittelpellets geschilderte Probleme technisch sehr leicht umgehen.

Betrachtet man die Verabreichung von Kapseln und maskierten Dragees an Tiere, so hat sich hierbei gezeigt, dass diese Applikationsformen für die Tiermedizin ziemlich ungeeignet sind, da sie sich bei Herdentieren in der täglichen Praxis nicht ohne erheblichen Aufwand kontrolliert anwenden lassen und bei Schosstieren, wie Hunden und Katzen zu besonderen Akzeptanzproblemen führen.

Empfangszeit 11. März 14:46

H-32407P1

- 5 -

Bei Hunden beobachtet man, dass sie an fester Nahrung, wie z.B. an Knochen nagen und sonstiges Fressen entweder in Form grosser Brocken oder im Falle von nassem Fertigfutter fast unzerkaut herunterschlingen. Mischt man nun dem nassen Fertigfutter eine Tablette oder ein Dragee unter, so erzielt man sehr unterschiedliche Ergebnisse. In einigen Fällen wird die Tablette vom Hund gar nicht bemerkt und einfach heruntergeschlungen; in anderen Fällen bleibt sie angeknabbert im Futternapf liegen. Im Vergleich zu Hunden sind Katzen aber noch wesentlich heikler im Umgang mit Futter. Ihnen kann man in den seltensten Fällen eine Tablette oder ein Dragee unter das Fertigfutter mischen, ohne dass sie dies sofort bemerken und das Futter verschmähen. Obwohl auch Katzen ihr Futter nicht richtig zerkauen, zerdeln sie es im allgemeinen mit einigen wenigen Bissen. Dadurch verletzen sie die Schutzschicht einer Tablette oder Kapsel und setzen den unangenehm schmeckenden Wirkstoff frei. Versuche den Wirkstoff direkt dem Futter beizumischen, scheitern ebenfalls, weil entweder der Grad der Verdünnung nicht ausreicht, um den unangenehmen Geschmack zu neutralisieren oder der Wirkstoff in Kontakt mit dem Futter sich zu rasch zersetzt. Aus den genannten Gründen führen auch Mischungen aus Futter, Wirkstoff und Hilfstoffen, die bei Hunde und Katzen appetitanregend sind, bei Katzen ebenfalls nicht zum Erfolg. An sich kann man bei Hunden und Katzen appetitanregende Hilfstoffe wie beispielsweise natürliche und künstliche Käse-, Fleisch- und Fleischaromen oder aus der Lebensmittelindustrie bekannte Geschmacksverstärker einsetzen. Während sich aber die Versuchstiere glück auf ein entsprechend appetitanregendes Placebo stützen, d.h. auf eine Tablette, die aus Futter, Aromastoff und anderen Hilfstoffen besteht, aber keinen Wirkstoff enthält, verschmähen die Versuchstiere dieselbe Kombination, sobald Wirksubstanz beigelegt wird. Beim Tier muss man das anstehende Problem offensichtlich technisch anders lösen.

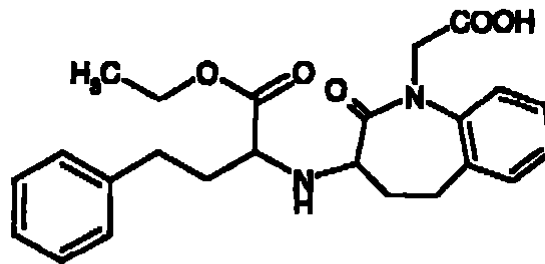
Bei der vorliegenden Erfindung wurde Benzapril als Modellwirkstoff ausgewählt. Benzapril weist bekanntermassen einen äusserst bitteren Geschmack auf und wird Schweinen, Hunden und vor allem von Katzen nicht freiwillig oral aufgenommen. Bei Benzapril handelt es sich um die chemische Substanz $[S-(R^*, R^*)]-3-[[1-(\text{Ethoxycarbonyl})-3\text{-phenylpropylamino}]-2,3,4,5\text{-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-essigsäure}$ mit der CAS-Registernummer [88641-75-5].

Empfangszeit 11. März 14:46

H-32407P1

- 8 -

Benazepril hat folgende chemische Struktur:



Für medikamentöse Zwecke wird diese Substanz meistens in Form des Hydrochlorids eingesetzt, so auch im vorliegenden Fall. Benazepril ist aus EP-0,072,352 bekannt und wird in der Tiermedizin unter der Bezeichnung FORTEKOR® bei Herz- und Niereninsuffizienz vor allem in Form von Tabletten eingesetzt.

Es versteht sich von selbst, dass Benazepril nur eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung darstellt und als Anwendungsbeispiel die Erfindung lediglich veranschaulichen soll. Selbstverständlich kann man jeden anderen für Tiere geeigneten Wirkstoff erfindungsgemäß verabreichen, insbesondere jedoch jene Wirkstoffe, welche die eingangs genannten geschmacklichen Nachteile aufweisen und von Tieren daher nicht freiwillig oral aufgenommen werden. Grundsätzlich kommt eine Vielfalt von einzelnen Wirkstoffen oder Mischungen von Wirkstoffen in Frage, z.B. solche gegen externe oder interne Parasiten oder Wirkstoffe gegen virale oder bakterielle Erkrankungen, Wirkstoffe gegen Verhaltensstörungen, Wirkstoffe gegen Fehlfunktionen, wie Unter- oder Überfunktionen, und dergleichen mehr. Unter externen Parasiten sollen hier Parasiten verstanden werden, die üblicherweise auf dem Tier leben, wie z.B. beißende Insekten, wie Stechmücken, Flöhe oder Läuse oder Vertreter der Ordnung Akarina, wie z.B. Milben oder Zecken. Zu den internen Parasiten gehören alle Arten von Wurmerkrankungen und die bakteriellen Erkrankungen schliessen vor allem jene Infektionen ein, die bevorzugt bestimmte Organe oder Körperteile, wie Lunge, Herz, Verdauungstrakt oder Extremitäten befallen oder sich im gesamten Organismus ausbreiten. Substanzen, die bei diesen Erkrankungen eingesetzt werden können sind z.B. Avermectine, Milbemycine und deren Derivate, wie Ivermectin, Selamectin, Doramectin, Moxidectin, Nemadectin, Abamectin, Cydectin, Milbemylnoxim, aber auch Praziquantel, Pyrantel, Triclabendazol, und viele mehr. Geeignet sind z.B. antimikrobielle Wirkstoffe, wie verschiedene Penicilline, Tetracycline, Sulfonamide, Cephalosporine, Cephamycine, Aminoglycoside, Trimethoprim, Dimetridazole, Erythromycin, Framycetin, Fruazolidone, Thiamulin, Valnemulin,

Empfangszeit 11. März 14:46

H-32407P1

- 7 -

verschiedene Makrolide, Streptomycin und Substanzen, die gegen Protozoen wirken, wie z.B. Clotidol, Salinomycin, Monensin, Halofuginone, Narasin, robenidone, etc.

Verhaltensstörungen schliessen z.B. Trennungsängste oder Reisekrankheit bei Hunden und Katzen ein. Unter Fehl- oder Unterfunktionen sind Funktionen zu verstehen, die von der üblichen Norm abweichen, sei es durch angeborene oder erworbene Schädigungen einzelnen Organe oder Gewebe. Zu diesem Komplex gehören auch rheumatische Erkrankungen, krankhafte Veränderungen an Gelenken, Knochen oder inneren Organen und vieles mehr.

Erfindungsgemäss einsetzbare Biozide wie z.B. die nachfolgend genannten sind den Fachleuten hinlänglich bekannten. Zu ihnen gehören Insektizide und Akarizide mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus, wie z.B. Chitinsynthesehemmer, Wachstumsregulatoren; Wirkstoffe, die wie Juvenilhormone wirken; Wirkstoffe, die als Adultizide agieren; ebenso gehören dazu Breitbandinsektizide, Breitbandakarizide. Man kann auch Nematizide gegen Wurmerkrankungen erfindungsgemäss einsetzen; aber auch die hinlänglich bekannten Anthelmintika und Insekten und/oder Acarina abwehrende Substanzen.

Nichtlimitierende Beispiele für geeignete Insektizide und Akarizide sind:

1. Abamectin
2. AC 303 830
3. Acephat
4. Acrinathrin
5. Alanycarb
6. Aldicarb
7. alpha-Cypermethrin
8. Alphamethrin
9. Amitraz
10. Avermectin B ₁
11. AZ 80541
12. Azinphos A
13. Azinphos M
14. Azinphos-methyl
15. Azocyclotin

16. <i>Bacillus subtilis</i> toxin
17. Bendlocarb
18. Benfuracarb
19. Bensultap
20. Cyfluthrin
21. Bifenthrin
22. BPMC
23. Brofenprox
24. Bromophos A
25. Bufencarb
26. Buprofezin
27. Butocarboxin
28. Butylpyridaben
29. Cadusafos
30. Carbaryl

31. Carbofuran
32. Carbophenthion
33. Cartap
34. Chloethocarb
35. Chlorethoxyfos
36. Chlorfenapyr
37. Chlorfluazuron
38. Chlorfephos
39. Chlorpyrifos
40. Cis-Resmethrin
41. Clopythrin
42. Clofentazin
43. Cyanophos
44. Cycloprothrin
45. Cyfluthrin

Empfangszeit 11. März 14:46

H-92407P1

- 8 -

46. Cyhexatin
47. D 2341
48. Deltamethrin
49. Demeton M
50. Demeton S
51. Demeton-S-methyl
52. Dibutylaminothio
53. Dichlofenthion
54. Dicliphos
55. Diethion
56. Diflubenzuron
57. Dimethoat
58. Dimethylvinphos
59. Dioxathion
60. DPX-MP062
61. Edifenphos
62. Enamectin
63. Endosulfan
64. Esfenvalerat
65. Ethiofencarb
66. Ethion
67. Ethofenprox
68. Ethoprophos
69. Etrinfpos
70. Fenamiphos
71. Fenazaquin
72. Fenbutatinoxid
73. Fenitrothion
74. Fenobucarb
75. Fenothiocarb
76. Fenoxycarb
77. Fenpropathrin

78. Fenpyrad
79. Fenpyroximate
80. Fenthion
81. Fenvalerate
82. Flpronil
83. Fluzinam
84. Fluazuron
85. Flucycloxuron
86. Fluoythrinat
87. Flufenoxuron
88. Flufenprox
89. Fonophos
90. Formothion
91. Fosthiazat
92. Fubienprox
93. HCH
94. Heptenophos
95. Hexaflumuron
96. Hexythiazox
97. Hydroprene
98. Imidacloprid
99. Insekten-aktive Pilze
100. Insekten-aktive Nematoden
101. Insekten-aktive Viren
102. Iprobenfos
103. Isufenphos
104. Isoprocarb
105. Isoxathion
106. Ivermectin
107. Cyhalothrin
108. Lufenuron

109. Malathion
110. Mecarbam
111. Mesulfenphos
112. Metalddehyd
113. Methamidophos
114. Methlocarb
115. Methomyl
116. Methoprene
117. Metolcarb
118. Mevinphos
119. Milbemectin
120. Moxdectin
121. Naled
122. NC 184
123. NI-25, Acetamiprid
124. Nitenpyram
125. Omethoat
126. Oxamyl
127. Oxydemethon M
128. Oxydeprofos
129. Parathion
130. Parathion-methyl
131. Permethrin
132. Phenthoat
133. Phorat
134. Phosalone
135. Phosmet
136. Phoxim
137. Pirimicarb
138. Pirimiphos A
139. Pirimiphos M
140. Promecarb

Empfangszeit 11. März 14:46

H-32407P1

- 9 -

141. Propaphos
142. Propoxur
143. Prothiofos
144. Prothoat
145. Pyrachlophos
146. Pyradaphenthion
147. Pyreemethrin
148. Pyrethrum
149. Pyridaben
150. Pyrimidifen
151. Pyriproxyfen
152. RH 5992
153. RH-2485
154. Salthion
155. Sebufos
156. Silafluofen
157. Spinosad
158. Sulfotep
159. Sulprofos
160. Tebufenozide
161. Tebufenpyrad
162. Tebupiriphos
163. Teflubenzuron
164. Tefluthrin
165. Temephos
166. Terbam
167. Terbufos
168. Tetrachlorvinphos
169. Thiafenox
170. Thiodicarb
171. Thiofanox
172. Thionazin

173. Thuringiensin
174. Tralomeethrin
175. Triarthen
176. Triazamate
177. Triazophos
178. Triazuron
179. Trichlorfon
180. Triflumuron
181. Trimethacarb
182. Vamidothion
183. XMC (3,5,-Xy- lylmethylcarbamate)
184. Xylilcarb
185. YI 5301/5302
186. alpha-Cypermethrin
187. Zetamethrin

Empfangszeit 11. März 14:46

H-32407P1

- 10 -

Nichtlimitierende Beispiele für geeignete Anthelminthika werden nachfolgend genannt, wobei einige Vertreter neben der anthelminthischen auch noch eine Insektizide und akartizide Aktivität aufweisen und z.T. bereits in der oberen Liste enthalten sind:

- (A1) Praziquantel = 2-Cyclohexylcarbonyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1- α]isoquinolin
- (A2) Clozantel = 3,5-Dibromo-N-[5-chlor-2-methyl-4-(α -cyano-4-chlorbenzyl)phenyl]salicylamid
- (A3) Triclabendazole = 5-Chlor-6-(2,3-dichlorphenoxy)-2-methylthio-1H-benzimidazol
- (A4) Levamisol = L-(-)-2,3,5,6-Tetrahydro-6-phenylimidazo[2,1b]thiazol
- (A5) Mebendazole = (5-Benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl)carbaminsäuremethylester
- (A6) Omphalotin = ein makrozyklisches Fermentationsprodukt des Fungus *Omphalotus olearius* beschrieben in WO 87/20857
- (A7) Abamectin = Avermectin B1
- (A8) Ivermectin = 22,23-Dihydroavermectin B1
- (A9) Moxidectin = 5-O-Demethyl-26-deoxy-25-(1,3-dimethyl-1-butenyl)-6,28- epoxy-23-(methoxylimino)-milbemycin B
- (A10) Doramectin = 25-Cyclohexyl-5-O-demethyl-25-de(1-methylpropyl)-avermectin A1a
- (A11) Milbemectin = Gemisch von Milbemycin A3 and Milbemycin A4
- (A12) Milbemycinoxim = 5-Oxim von Milbemectin

Die genannten Substanzen sind der Fachwelt bestens bekannt. Die meisten werden in den verschiedenen Ausgaben des Pesticide Manual, The British Crop Protection Council, London, andere in den verschiedenen Ausgaben von The Merck Index, Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey, USA oder in der Patentliteratur beschrieben. Daher beschränkt sich die nachfolgende Auflistung auf einige beispielhafte Fundstellen.

- (I) 2-Methyl-2-(methylthio)propionaldehyd-O-Methylcarbamoyloxim (Aldicarb), aus The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 26;
- (II) S-(3,4-Dihydro-4-oxobenzo[d]-[1,2,3]-triazin-3-ylmethyl)O,O-dimethyl-phosphorodithioat (Azinphos-methyl), aus The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 67;
- (III) Ethyl-N-[2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzofuran-7-yloxycarbonyl-(methyl)aminothio]-N-isopropyl- β -alaninate (Benfuracarb), aus The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 95;

Empfangszeit 11. März 14:46

H-32407P1

- 11 -

- (IV) 2-Methylbiphenyl-3-ylmethyl-(Z)-(1*RS*)-cis-3-(2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-enyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylat (Bifenthrin), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 118;
- (V) 2-tert-Butylimino-3-isopropyl-5-phenyl-1,3,5-thiadiazien-4-on (Buprofezin), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 157;
- (VI) 2,3-Dihydro-2,2-dimethylbenzofuran-7-yl-methylcarbamat (Carbofuran), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 186;
- (VII) 2,3-Dihydro-2,2-dimethylbenzofuran-7-yl-(dibutylaminothio)methylcarbamat (Carbosulfan), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 188;
- (VIII) *S,S'*-(2-Dimethylaminotrimethylen)-bis(thiocarbamat) (Cartap), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 193;
- (IX) 1-[3,5-Dichlor-4-(3-chlor-5-trifluormethyl-2-pyridyloxy)phenyl]-3-(2,6-difluorbenzoyl)-hamstoff (Chlorfluazuron), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 213;
- (X) *O,O*-Diethyl-*O*-3,5,6-trichlor-2-pyridyl-phosphorothidat (Chlorpyrifos), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 235;
- (XI) (*RS*)- α -Cyano-4-fluor-3-phenoxybenzyl-(1*RS*,3*RS*;1*RS*,3*RS*)-3-(2,2-dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylat (Cyfluthrin), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 293;
- (XII) Gemisch von (*S*)- α -Cyano-3-phenoxybenzyl-(Z)-(1*R*,3*R*)-3-(2-chlor-3,3,3-trifluorpropenyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylat und (*R*)- α -Cyano-3-phenoxybenzyl-(Z)-(1*R*,3*R*)-3-(2-chlor-3,3,3-trifluorpropenyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylat (Lambda-Cyhalothrin), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 300;
- (XIII) Racemat bestehend aus (*S*)- α -Cyano-3-phenoxybenzyl-(1*R*,3*R*)-3-(2,2-dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylat und (*R*)- α -Cyano-3-phenoxybenzyl-(1*S*,3*S*)-3-(2,2-dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylat (Alpha-cypermethrin), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 308;
- (XIV) eine Mischung der Stereoisomere von (*S*)- α -Cyano-3-phenoxybenzyl (1*RS*,3*RS*;-1*RS*,3*RS*)-3-(2,2-dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylat (zeta-Cypermethrin),

Empfangszeit 11. März 14:48

H-32407P1

- 12 -

- aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 314;
- (XV) (S)- α -Cyano-3-phenoxybenzyl-(1*R*,3*R*)-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-dimethylcyclopropan-carboxylat (Deltamethrin), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 344;
- (XVI) (4-Chlorphenyl)-3-(2,6-difluorbenzoyl)harnstoff (Diflubenzuron), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 395;
- (XVII) (1,4,5,6,7,7-Hexachlor-8,9,10-trinorborn-5-en-2,3-ylenbis(methylen)-sulfid (Endosulfan), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 459;
- (XVIII) α -Ethylthio-*o*-tolyl-methylcarbamat (Ethiofencarb), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 479;
- (XIX) *O,O*-Dimethyl-*O*-4-nitro-*m*-tolyl-phosphorothioat (Fenitrothion), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 514;
- (XX) 2-*sec*-Butylphenyl-methylcarbamat (Fenobucarb), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 516;
- (XXI) (RS)- α -Cyano-3-phenoxybenzyl-(RS)-2-(4-chlorphenyl)-3-methylbutyrat (Fenvalerate), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 539;
- (XXII) S-[Formyl(methyl)carbamoylmethyl]-*O,O*-dimethyl-phosphorodithioat (Formothion), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 625;
- (XXIII) 4-Methylthio-3,5-xylyl-methylcarbamat (Methiocarb), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 813;
- (XXIV) 7-Chlorbicyclo[3.2.0]hepta-2,6-dien-8-yl-dimethylphosphat (Heptenophos), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 670;
- (XXV) 1-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-*N*-nitroimidazolidin-2-ylidenamin (Imidacloprid), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 706;
- (XXVI) 2-Isopropylphenyl-methylcarbamat (Isoprocarb), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 729;

Empfangszeit 11. März 14:46

H-32407P1

- 13 -

- (XXVII) *O,S*-Dimethyl-phosphoramidothioat (Methamidophos), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 808;
- (XXVIII) *S*-Methyl-*N*-(methylcarbamoyloxy)thioacetimidat (Methomyl), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 815;
- (XXIX) Methyl-3-(dimethoxyphosphinyloxy)but-2-enosäure (Mevinphos), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 844;
- (XXX) *O,O*-Diethyl-*O*-4-nitrophenyl-phosphorothioat (Parathion), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 926;
- (XXXI) *O,O*-Dimethyl-*O*-4-nitrophenyl-phosphorothioat (Parathion-methyl), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 926;
- (XXXII) *S*-6-Chlor-2,3-dihydro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3-ylmethyl-*O,O*-diethyl-phosphorodithioat (Phosalone), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 983;
- (XXXIII) 2-Dimethylamino-5,6-dimethylpyrimidin-4-yl-dimethylcarbammat (Pirimicarb), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 985;
- (XXXIV) 2-Isopropoxyphenyl-methylcarbammat (Propoxur), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1038;
- (XXXV) 1-(3,5-Dichlor-2,4-difluorphenyl)-3-(2,6-difluorbenzoyl)harnstoff (Teflubenzuron), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1158;
- (XXXVI) *S*-tert-Butylthiomethyl-*O,O*-dimethyl-phosphorodithioat (Terbufos), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1165;
- (XXXVII) Ethyl-(3-tert-butyl-1-dimethylcarbamoyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl-thio)-acetat, (Triazamate), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1224;
- (XXXVIII) Abamectin, aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 3;
- (XXXIX) 2-sec-Butylphenyl-methylcarbammat (Fenobucarb), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 518;

Empfangszeit 11. März 14:46

H-32407P1

- 14 -

- (XL) *N*-*tert*-Butyl-*N*-(4-ethylbenzoyl)-3,5-dimethylbenzohydrazid (Tebufozide), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1147;
- (XLI) (±)-5-Amino-1-(2,6-dichlor- α,α,α -trifluor-*p*-tolyl)-4-trifluormethyl-sulfinylpyrazol-3-carbonitril (Fipronil), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 545;
- (XLII) (*RS*)- α -Cyano-4-fluor-3-phenoxybenzyl(1*RS*,3*RS*:1*RS*,3*RS*)-3-(2,2-dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylat (beta-Cyfluthrin), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 285;
- (XLIII) (4-Ethoxyphenyl)-[3-(4-fluor-3-phenoxyphenyl)propyl](dimethyl)silan (Silaflofen), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1105;
- (XLIV) *tert*-Butyl (*E*)- α -(1,3-dimethyl-5-phenoxy-pyrazol-4-yl-methylenamino-oxy)-*p*-toluat (Fenpyroximate), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 530;
- (XLV) 2-*tert*-Butyl-5-(4-*tert*-butylbenzylthio)-4-chlorpyridazin-3(2*H*)-on (Pyridaben), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1161;
- (XLVI) 4-[4-(1,1-dimethylphenyl)phenyl]ethoxy]quinazolin (Fenazaquin), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 507;
- (XLVII) 4-Phenoxyphenyl-(*RS*)-2-(pyridyloxy)propyl-ether (Pyriproxyfen), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1073;
- (XLVIII) 5-Chloro-*N*-(2-[4-(2-ethoxyethyl)-2,3-dimethylphenoxy]ethyl)-6-ethylpyrimidin-4-amin (Pyrimidifen), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1070;
- (XLIX) (*E*)-*N*-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-*N*-ethyl-*N*-methyl-2-nitrovinylidendiamin (Nitenpyram), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 880;
- (L) (*E*)-*N*'-[(6-Chlor-3-pyridyl)methyl]-*N*'-cyano-*N*'-methylacetamidin (NI-25, Acetamiprid), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 8;
- (LI) Avermectin B₁, aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 3;

Empfangszeit 11. März 14:48

H-32407P1

- 15 -

- (LII) ein insektenaktives Extrakt aus einer Pflanze, besonders (2R,6aS,12aS)-1,2,6,8a,12,12a-hexhydro-2-isopropenyl-8,9-dimethoxy-chromeno[3,4-b]furo[2,3-h]chromen-6-on (Rotenone), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1097; und ein Extrakt aus *Azadirachta indica*, insbesondere Azadirachtin, aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 59; und
- (LIII) ein Präparat, welches insektenaktive Nematoden enthält, bevorzugt *Heterorhabditis bacteriophora* und *Heterorhabditis megidis*, aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 671; *Steinernema feltiae*, aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1115, und *Steinernema scapterisci*, aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1116;
- (LIV) ein Präparat, erhältlich aus *Bacillus subtilis*, aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 72; oder aus einem *Bacillus thuringiensis* Stamm mit Ausnahme von Verbindungen isoliert aus GC91 oder aus NCTC11821; The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 73;
- (LV) ein Präparat, welches insektenaktive Pilze enthält, bevorzugt *Verticillium lecanii*, aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1266; *Beauveria brogniartii*, aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 85; und *Beauveria bassiana*, aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 83;
- (LVI) ein Präparat, welche insektenaktive Viren enthält, bevorzugt *Neodiprion sertifer* NPV, aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1342; *Mamestra brassicae* NPV, aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 759; und *Cydia pomonella* *granulosis* Virus, aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 291;
- (CLXXXI) 7-Chlor-2,3,4a,5-tetrahydro-2-[methoxycarbonyl(4-trifluormethoxyphenyl)-carbamoyl]indol[1,2-e]oxazolin-4a-carboxylat (DPX-MP062, Indoxycarb), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 453;

Empfangszeit 11. März 14:46

H-32407P1

- 16 -

(CLXXXII) *N*-tert-butyl-*N'*-(3,5-dimethylbenzoyl)-3-methoxy-2-methylbenzohydrazid (RH-2485, Methoxyfenozide), aus The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1094; und
(CLXXXIII) (*N'*-[4-Methoxy-biphenyl-3-yl]-hydrazincarbonsäure-isopropylester (D 2341), aus Brighton Crop Protection Conference, 1996, 487- 493;
(R2) Book of Abstracts, 212th ACS National Meeting Orlando, FL, August 25-29 (1996), AGRO-020. Publisher: American Chemical Society, Washington, D.C. CONEN: 638FAF.

Desgleichen wurde im Falle der vorliegenden Erfindung die Katze modellhaft als Versuchstier ausgewählt, da sie hinsichtlich ihres Fressverhaltens besonders wählerisch und heikel ist. Stichproben zeigen jedoch, dass die erfindungsgemässen Tierarzneimittelformen, die von Katzen freiwillig oral aufgenommen wurden auch volle Akzeptanz bei Hunden, Schweinen, Hühnern und anderen Haus- und Nutztieren finden.

Es wurden bislang zahllose Versuche unternommen, um feste Futtermaterialien zu finden, die für die überwiegende Anzahl von Katzen so attraktiv sind, dass sie freiwillig gefressen werden und, die geeignet sind medizinische Wirkstoffe aufzunehmen.

Bei Hefetablette, z.B. aus Bierhefe, ist man auf ein solches, attraktives Material gestossen. Hefe hat mit ihrem hohen Anteil an B-Vitaminen an sich schon einen positiven Einfluss auf die Gesunderhaltung von Haut und Fell der Tiere und sie wird praktisch von allen Katzen gerne gefressen.

Hefetabletten für die Anwendung bei Mensch und Tier bestehen aus getrockneten, gepressten und aufgeschlossenen Hefezellen. Oft handelt es sich dabei um sogenannte Bierhefe, die bei Bierbrauen in grossen Mengen anfällt. Werden diese Hefezellen vor der Verpressung zu Tabletten mit Benzapril oder einem anderen unangenehm schmeckenden Wirkstoff vermischt, so beobachtet man, dass die Versuchskatze zunächst sich gierig über die Tablette hermacht, sie kurz zerbeisst, ausspuckt und sich geradezu angewidert abwendet.

Wiederholt man den Versuch, so nähert die Katze den Hefetabletten bereits mit Misstrauen und spuckt die Hefe noch rascher aus. Weitere Wiederholungen führen zu einer negativen

Empfangszeit 11. März 14:46

H-32407P1

- 17 -

Konditionierung, so dass die Katze anfängt Hefe generell zu meiden, obwohl sie Hefe ursprünglich sehr attraktiv gefunden hat.

Es nützt natürlich auch nichts, wenn man die Hefetablette mit einer geschmacksneutralen Schicht ummantelt, weil die Hefe dann ihre natürliche Attraktivität und Akzeptanz verliert und von der Katze von vornherein verschmäht wird. Sie ist dann nicht einmal mehr bereit das Placebo zu probieren.

Durch einfaches Beimischen des Wirkstoffs lässt sich das Problem offensichtlich auch nicht lösen.

Nun wurde überraschend gefunden, dass durch Kombination einer Reihe von im wesentlichen vier relativ einfachen Massnahmen das Geschmacks- bzw. Akzeptanzproblem der oralen Verabreichung von Medikamenten bei Tieren tatsächlich gelöst werden kann. Es handelt sich dabei um folgende Massnahmen:

Man geht von einem geschmacksneutralen, physiologisch verträglichen, festen, feinkörnigem Trägermaterial aus, das nachfolgend vereinfachend als Partikel bezeichnet wird.

Besagte Partikel werden mit dem Wirkstoff beschichtet, so dass der Wirkstoff die Partikel umhüllt.

Diese Wirkstoffhülle wird mit einer maskierenden Schutzschicht aus einer physiologisch verträglichen Polymermatrix ummantelt, die den direkten Kontakt des Wirkstoffs mit den Geschmackszellen verhindert.

Diese derart präparierten Partikel werden mit einem für Tiere attraktivem Substrat innig vermischt und Tabletten oder Pellets geeigneter Grösse verpresst.

Das Verfahren zur Herstellung eines solchen palatablen und somit attraktiven Tierarzneimittels, kennzeichnet sich vor allem dadurch, dass man:

- (a) geschmacksneutrale, physiologisch verträgliche, feste, feinkörnige Partikel mit einem mittleren Durchmesser von 0,09 bis 0,8 mm, vorzugsweise 0,15 bis 0,4 mm mit dem Wirkstoff umhüllt;
- (b) diese Wirkstoffhülle mit einer maskierenden Schutzschicht aus einer physiologisch verträglichen Polymermatrix ummantelt;

Empfangszeit 11. März 14:46

H-32407P1

- 18 -

- (c) diese mit doppelt beschichteten, nämlich zuerst mit Wirkstoff und anschliessend mit der Polymermatrix ummantelten und dadurch maskierten Partikel in ein für Tiere attraktives physiologisch verträgliches Substrat einbringt ; und
- (d) das Substrat-Partikel-Gemisch zu Tabletten oder Pellets verpresst.

Als physiologisch verträgliches Trägermaterial für die Herstellung der Partikel eignen sich zahlreiche aus der pharmazeutischen Arzneimittelherstellung bekannte, feste Formulierungshelferstoffe, wie z.B. Cellulose, Stärke, Saccharose, Laktose oder verschiedene weitere Zuckerarten.

Für die Umhüllung der Partikel wird der im allgemeinen feste Wirkstoff zweckmässigerweise in einem geeigneten, physiologisch unbedenklichen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z.B. einem niedersiedenden Alkohol, oder Alkohol-Wasser-Gemisch, beispielsweise Ethanol: Wasser (1:1) gelöst und im Sprühverfahren auf die Partikel aufgebracht. Es eignen sich sehr viele Lösungsmittel. Man wählt vorzugsweise die leichter flüchtigen Lösungsmittel. Das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wird nach dem Aufsprühvorgang, am besten, unter schonenden Bedingungen, z.B. im Vakuum, entfernt.

Diese mit Wirkstoff beschichteten Partikel eignen sich in dieser Form noch nicht zur oralen Verabreichung und werden nunmehr mit einer Schutzschicht aus einer physiologisch verträglichen Polymermatrix überzogen und damit maskiert.

Unter 'maskieren' versteht man im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung die Abschirmung des Wirkstoffs gegen die Einwirkung des Speichels und dessen Bestandteile bei oraler Verabreichung und den damit erzielten Schutz des Wirkstoffs gegen den Kontakt mit den Geschmack- und Geruchszellen im Maul-, Rachen- und Nasenraumes des Tieres. Ein maskierter Wirkstoff verhält sich indifferent, d.h. geschmacks- und geruchneutral. Zum Maskieren geeignete Polymere sind aus der Arzneimittelherstellung hinlänglich bekannt. Geeignete Klassen von Polymeren sind z.B. solche ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Schellack, einem Polymer auf Cellulose-, Acrylsäure- oder Methacrylsäure-, Maleinsäureanhydrid-, Polyvinylpyrrolidon- und Polyvinylalkohol-Basis. Es handelt sich dabei um Schellack der oft zur Beschichtungen von Dragees verwendet wird. Es kommen aber auch andere Polymere in Frage, wie z.B. Polymere auf Cellulose-Basis die man beispielsweise aus Celluloseacetatphtalat oder Celluloseacetate-N,N-di-n-

Empfangszeit 11. März 14:46

H-32407P1

- 19 -

butylhydroxypropylether herstellt. Als Ausgangsmaterialien für Polymere auf Acrylsäure- oder Methacrylsäure-Basis kann man z.B. Methacrylat / Methacrylsäure Copolymer, 2-Methyl-5-vinyl-pyridin / Methacrylat / Methacrylsäure Copolymer, Methyl-methacrylat / Methacrylsäure Copolymer, Methyl-methacrylat / Methacrylsäure Copolymer, Methyl-methacrylat / Maleinsäureanhydrid Copolymer oder Methyl-methacrylat / Maleinsäureanhydrid Copolymer einsetzen.

Als Ausgangsmaterialien für Polymere auf Maleinsäureanhydrid-Basis eignen sich z.B. Vinylmerthylether / Maleinsäureanhydrid Copolymer oder Styrol / Maleinsäureanhydrid Copolymer. Polymere auf Acrylsäure- oder Methacrylsäure-Basis sind im Rahmen vorliegender Erfindung als Hülle für die Mikrosphären besonders bevorzugt. Für ihre Herstellung verwendet man am besten käufliche Produkte. Es handelt sich dabei um Polymerisationsprodukte von Acrylsäure und Acrylsäureestern mit einem niedrigen Gehalt an quaternären Ammoniumgruppen. Besonders gut geeignet sind wegen ihrer einfachen Handhabbarkeit Handelsprodukte, wie Eudragit® E, L oder S der Firma Röhm, Darmstadt, Deutschland. Eudragit® E ist ein kationisches Polymer von Dimethylaminoethylmethacrylat und einem neutralen Methacrylsäureester. Bei Eudragit® L und S handelt es sich um anionische Copolymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Als Ausgangsmaterialien für Polymere auf Polyvinylpyrrolidon-Basis eignet sich z.B. Polyvinylpyrrolidon. Als Ausgangsmaterialien für Polymere auf Polyvinylalkohol-Basis eignet sich z.B. Polyvinylalkohol selber. Eudragit® E 100 ist ein pH-abhängiges kationisches Polymer, das sich im Magensaft bei einem sauren pH-Wert von bis zu pH 5.0 löst; oberhalb von pH 5.0 ist es quellfähig und zum Beschichten und Maskieren gut geeignet. In Pulverform ist es als Eudragit® EPO im Handel. Eudragit® EPO hat den Vorteil, dass man damit im wässrigen Medium und ohne organische Lösungsmittel arbeiten kann.

Die Maskierung erfolgt dadurch, dass man den Schellack oder das Polymer in einem organischen Lösungsmittel und gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser löst und diese Lösung im Sprühverfahren auf die bereits mit Wirkstoff ummantelten Partikel sprüht und das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch anschließend unter schonenden Bedingungen, z.B. im Vakuum, entfernt.

Empfangszeit 11. März 14:46

H-32407P1

- 20 -

Als organische Lösungsmittel für die Auflösung des Polymers eignen sich beispielsweise Lösungsmittel, die relativ leicht flüchtig sind. Die nachfolgende Tabelle zeigt beispielhaft einige solcher Lösungsmittel.

Lösungsmittel	Dielektrizitäts- konstante	x	Lösungsmittel	Dielektrizitäts- konstante
Methanol	32.6		Phenol	9.8
Ethanol	24.3		Acetone	20.7
Isopropanol	18.7		Essigsäure	9.7
Butanol	17.1		Essigsäureanhydrid	20.7
Benzylalkohol	13.1		Nitromethan	35.9
Ethylenglykol	37.7		Ethylendiamin	14.2
Propylenglykol	35.0		Essigsäure Cellosolve	16

Man kann die reinen Lösungsmittel oder Gemische solcher Lösungsmittel verwenden, z.B. ein Aceton-Ethanol-Gemisch (1:1). Sehr gute Ergebnisse erzielt man durch Zugabe von wenig Wasser, d.h. etwa 1 bis 5 Volumenanteile Wasser auf 10 bis 50 Volumenanteile organisches Lösungsmittel. Bevorzugt werden Aceton-Wasser-Gemische (ca. 1:30).

Des weiteren können wässrige Suspensionen und Lösungen verwendet werden. Im unten beschriebenen Beispiel wird das Beschichten (Coating) mit EUDRAGIT EPO aus einer wässrigen Suspension durchgeführt. Dies hat den Vorteil, dass bei der kommerziellen Produktion eines Produktes unter Verwendung keine Massnahmen zum Explosionsschutz getroffen werden müssen. Zudem ist ein wässriges Verfahren aus Gründen des Umweltschutzes zu empfehlen, da keine organischen Lösungsmittel in die Natur gelangen bzw. aufwendig rückgewonnen werden müssen.

Die maskierten Partikel werden in einem letzten Arbeitsschritt einem Futtermaterial hoher Akzeptanz, wie z.B. der weiter oben genannten Hefe, beigemischt und zu geeigneten Verabreichungseinheiten, wie z.B. Tabletten oder Futtermittelpellets verpresst. Durch Zusatz synthetischer oder natürlicher Aromen kann man die Attraktivität der Hefe und anderer geeigneter Substrate noch erheblich steigern.

Im einzelnen geht man folgendermassen vor. Der Wirkstoff wird vorteilhafterweise im Wirbelschichtverfahren auf die geschmackeneutralen, physiologisch verträglichen, festen und feinkörnigen Partikel aufgetragen und anschliessend maskiert. Hierzu wird eine Schicht

Empfangszeit 11. März 14:46

H-92407P1

- 21 -

besagter Partikel in einem Reaktionsgefäß mit alebörnigem Boden gegeben. Durch diese Schicht wird ein Gas, üblicherweise Luft, entgegen der Schwerkraft hindurchgeschickt. Dabei wird die Strömungsgeschwindigkeit so gewählt, dass die Schicht derart aufgewirbelt wird, bis sich die einzelnen Partikel nicht mehr berühren und in der Schwebe gehalten werden, so dass es zu einer stationären Wirbelschicht kommt. Auf diese Weise ist die gesamte Oberfläche jedes einzelnen Partikels zugänglich. Durch eine Sprühdüse, die sich üblicherweise etwas in der Mitte der stationären Wirbelschicht befindet, wird in Gegenrichtung zu dem Gasstrom eine genau dosierte Lösung, Emulsion oder Suspension des Wirkstoffs gesprüht. Im nachfolgenden Beispiel wurde dies mit dem sogenannten Wurster-Verfahren (bottom spray-Verfahren) durchgeführt, da damit die besten Resultate hinsichtlich Ausbeute und Prozesszeit erzielt wurden. Prinzipiell eignet sich aber jede Art von Wirbelschichtverfahren. Durch die Verwirbelung werden die Partikel mit der Wirkstofflösung, -emulsion oder -suspension gleichmäßig benetzt. Anschließend wird die Wirkstoffzufuhr unterbrochen und die Partikel weiter verwirbelt und durch das durchströmende Gas getrocknet. Zur Beschleunigung des Trocknungsvorgangs kann erwärmtes Gas eingesetzt werden. Der Erwärmungsgrad richtet sich dabei nach der Wärmestabilität des eingesetzten Wirkstoffs. Durch die Trocknung kommt es zur Auskristallisation des Wirkstoffs auf der Partikeloberfläche. In einem weiteren Arbeitgang wird durch die Sprühdüse eine Lösung der physiologisch verträglichen Polymermatrix gesprüht, wodurch die Partikel eine zweite, nunmehr den Wirkstoff maskierende, Ummantelung erhalten. Die Trocknung der maskierenden Schicht erfolgt auf dieselbe Weise im Gasstrom wie beim Wirkstoff. Als Endprodukt erhält man die gewünschten doppelt-beschichteten, rieselfähigen Partikel, die nicht zur Agglomeration neigen und die erfindungsgemäß mit einem geeigneten Substrat gemischt und in einem letzten Schritt zu Tabletten oder Pellets verpresst werden.

Die Doppelbeschichtung garantiert eine hervorragende Palatabilität, worunter man die Gesamtempfindungen versteht, die mittels der Sinneszellen für Geschmack und Geruch im Mund-Nasen-Raum wahrgenommen werden.

Als erfindungswesentlich und ausschlaggebend für die Akzeptanz des Fertigproduktes hat sich die Größe der beschichteten Partikel herausgestellt. Sie dürfen nämlich überraschenderweise eine bestimmte Größe nicht überschreiten. Stellt man nämlich relativ kleine, kompakte Trägerpartikel von 0,09 bis 0,8 mm, vorzugsweise 0,15 bis 0,4 mm

Empfangszeit 11. März 14:46

H-32407P1

- 22 -

Durchmesser her, bedeckt sie mit Wirkstoff, ummantelt sie dann mit einer den Geschmack maskierenden Schicht und mischt nunmehr diese ummantelten Partikel der Hefe oder einem anderen geeigneten Futtermaterial bei und verpresst das Gemisch zu Tabletten oder Futterpellets, so beobachtet man, dass diese Hefetabletten oder Futterpellets von Katzen genau so gern gefressen werden wie Tabletten oder Pellets ohne Wirkstoff, d.h. Placebos. Die Katze schmeckt den Wirkstoff offensichtlich nicht mehr heraus. Wie jetzt herausgefunden wurde, müssen die beschichteten Partikel jedoch genau die richtige Grösse aufweisen, so dass nur ganz wenige von ihnen oder praktisch keine beim Zerbeißen der Hefetablette zerstört werden und praktisch kein Wirkstoff freigesetzt wird. Mit zunehmender Grösse der beschichteten Partikel nimmt die Akzeptanz bei der Katze ab. Als Ideal habe sich Partikel mit einem Durchmesser von 0,15 bis 0,4 mm erwiesen. Je grösser die Partikel sind, desto eher werden offensichtlich einige von ihnen zerblasen und desto mehr bitterer Wirkstoff tritt aus. Man kann die Partikel an sich nicht zu klein gestalten; die untere Grenze wird eher von der verfügbaren Fertigungstechnologie bestimmt und dem technischen Aufwand den man zu treiben bereit ist.

Unter einem attraktiven, physiologisch verträglichen Substrat versteht man im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung beispielsweise die eingangs erwähnte Hefe, aber auch organisches Material pflanzlichen oder tierischen Ursprung, das üblicherweise als Trockenfutter für die zu behandelnde Tierart einsetzbar ist und entweder bereits aufgrund seines Ursprungs für das zu behandelnde Tier attraktiv ist oder durch Zusatz von künstlichen oder natürlichen Aromastoffen oder Geschmacksverstärkern attraktiv gemacht wird. Geeignete Aromastoffe oder Geschmacksverstärker sind natürliche oder synthetische Fleisch-, Fisch- und Käsearomen. Hervorragend geeignet ist auch natürliches oder künstliches Vanillearoma. Dem Ernährungsfachmann steht eine ganze Palette solcher Substanzen zu Verfügung. Diese Substanzen sind käuflich und werden in grossem Massstab in der Tierfuttermittelindustrie eingesetzt.

Es hat sich nunmehr gezeigt, dass Wirksubstanzen bei der Herstellung von Futtermittelpellets und Tabletten sich äusserst stabil verhalten, wenn man sie in Form der erfindungsgemäss maskierten Partikel einsetzt; ein massbarer Wirkstoffverlust ist in den meisten Fällen über Monate hinweg nicht zu beobachten.

Zu den bevorzugten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung gehören:

Empfangszeit 11. März 14:46

- Ein Tierarzneimittel bestehend aus einem für Nutz- und Haustiere attraktivem Substrat in Pellet- oder Tablettenform, in das feinkörnige Trägermittelpartikel aus einem geschmackneutralen, physiologisch verträglichen, festen Trägermaterial eingebettet sind, dadurch gekennzeichnet, dass besagte feinkörnige Trägermittelpartikel einen mittleren Durchmesser von 0,09 bis 0,8 mm aufweisen und mit einer veterinärmedizinischen Wirksubstanz beschichtet sind und besagte Wirksubstanzschicht mit einer Schutzschicht aus einer physiologisch verträglichen Polymermatrix ummantelt ist.
- Das besagte Tierarzneimittel bei dem die feinkörnige Trägermittelpartikel einen mittleren Durchmesser von 0,15 bis 0,4 mm aufweisen.
- Das besagte Tierarzneimittel bei dem die feinkörnige Trägermittelpartikel aus Cellulose, Stärke, Saccharose, Laktose oder Zucker bestehen.
- Das besagte Tierarzneimittel bei dem die besagte physiologisch verträgliche Polymermatrix ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus: Schellack, einem Polymer auf Cellulose-, Acrylsäure- oder Methacrylsäure-, Maleinsäureanhydrid-, Polyvinylpyrrolidon- und Polyvinylalkohol-Basis.
- Das besagte Tierarzneimittel bei dem das für Nutz- und Haustiere attraktivem Substrat ein Tiertrockenfuttermaterial auf pflanzlicher und/oder tierischer Basis ist, welches optional Zusätze wie Proteine, Vitamine, Mineralstoffe oder synthetische oder natürliche Aromen enthält.
- Das besagte Tierarzneimittel nach bei dem das für Nutz- und Haustiere attraktive Substrat aufgeschlossene Hefe ist.
- Das besagte Tierarzneimittel, das natürliche und künstliche Käse-, Fleisch- und Fischaromen oder aus der Lebensmittelindustrie bekannte Geschmacksverstärker oder Vanillearoma enthält.
- Das besagte Tierarzneimittel, das als veterinärmedizinische Wirksubstanz einen Wirkstoff oder Mischungen von Wirkstoffen enthält, die man gegen externe oder interne Parasiten, gegen virale oder bakterielle Erkrankungen, gegen Verhaltensstörungen oder gegen Fehl- oder Unterfunktionen einsetzt.
- Das besagte Tierarzneimittel, das als veterinärmedizinische Wirksubstanz Benazepril enthält.
- Ein Verfahren zur Herstellung eines der genannten Tierarzneimittel, das sich dadurch gekennzeichnet, dass man
(1) Partikel mit einem mittleren Durchmesser von 0,09 bis 0,8 mm aus einem geschmackneutralen, physiologisch verträglichen, festen Trägermaterial mit einem

H-32407P1

- 24 -

veterinärmedizinischen Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch beschichtet, so dass der Wirkstoff die Partikel umhüllt;

(2) diese Wirkstoffhülle mit einer maskierenden Schutzschicht aus einer physiologisch verträglichen Polymermatrix ummantelt, die den direkten Kontakt des Wirkstoffs mit den Geschmack- und Geruchszellen und dem Speichel des Tieres verhindert;

(3) diese doppelt beschichteten Partikel mit einem für das Tier attraktivem Substrat innig vermischt; und

(4) das Gemisch aus Substrat und doppelt beschichteten Partikeln zu Verabreichungseinheiten geeigneter Grösse verpresst.

- Das besagte Verfahren, das sich dadurch gekennzeichnet, dass die Partikel in Stufe (1) einen mittleren Durchmesser von 0,15 bis 0,4 mm aufweisen.

- Das besagte Verfahren, das sich dadurch gekennzeichnet, dass die Partikel in Stufe (1) aus Cellulose, Stärke, Saccharose, Laktose oder Zucker bestehen.

Das besagte Verfahren, das sich dadurch gekennzeichnet, dass die Polymermatrix in Stufe (2) ausgewählt aus ist der Gruppe bestehend aus: Schellack, einem Polymer auf Cellulose-, Acrylsäure- oder Methacrylsäure-, Maleinsäureanhydrid-, Polyvinylpyrrolidon- und Polyvinylalkohol-Basis.

- Das besagte Verfahren, das sich dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem für das Tier attraktivem Substrat in Stufe (3) um Tierrockenfuttermaterial auf pflanzlicher und/oder tierischer Basis handelt, welches optional Zusätze wie Proteine, Vitamine, Mineralstoffe oder synthetische oder natürliche Aromen enthält.

- Das besagte Verfahren, das sich dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei für das Tier attraktivem Substrat in Stufe (3) um aufgeschlossene Hefe handelt.

- Das besagte Verfahren, das sich dadurch gekennzeichnet, dass das Tier attraktivem Substrat in Stufe (3) natürliche und künstliche Käse-, Fleisch- und Fischaromen oder aus der Lebensmittelindustrie bekannte Geschmacksverstärker oder Vanillearoma enthält.

- Das besagte Verfahren, das sich dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem veterinärmedizinischen Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch in Stufe (1) um einen Wirkstoff oder Mischungen von Wirkstoffen handelt, die man gegen externe oder interne Parasiten, gegen virale oder bakterielle Erkrankungen, gegen Verhaltensstörungen oder gegen Fehl- oder Unterfunktionen einsetzt.

- Das besagte Verfahren, das sich dadurch gekennzeichnet, dass man zur Beschichtung der Partikel in Stufe (1) den festen Wirkstoff oder das Wirkstoffgemisch in einem

Empfangszeit 11. März 14:46

H-32407P1

154

- 25 -

geeigneten, physiologisch unbedenklichen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch löst, im Sprühverfahren auf die Partikel aufbringt und das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch nach dem Aufsprühvorgang schonend entfernt.

- Das besagte Verfahren, das sich dadurch gekennzeichnet, dass man zum Auftragen der Polymermatrix in Stufe (2) den Schellack oder das Polymer in einem organischen Lösungsmittel und gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser löst oder dispergiert und diese Lösung oder Dispersion im Sprühverfahren auf die bereits mit dem Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch ummantelten Partikel sprüht und das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch anschliessend unter schonenden Bedingungen entfernt.

-Die Verwendung der nach Stufe (2) hergestellten, doppelt beschichteten Partikel zur Herstellung eines veterinärmedizinischen Präparates.

Herstellungsbispiele:

1. Herstellung einer Lösung von Benzazepril

Zusammensetzung	Gewicht
Benzazepril HCl (Aktivsubstanz)	2.856 kg
Hilfsstoffe	
Ethanol 96%	8.16 kg
Wasser	12.24 kg
Polyvinylpolypyrrolidon	1.071 kg

Ethanol und Wasser werden in einem Fass zu einer homogenen Lösung gemischt. Benzazeprihydrochlorid wird der Lösungsmittelmischung zugegeben und für 5 Minuten gerührt bis man eine klare Lösung erhält. Anschliessend wird Polyvinylpolypyrrolidon zugegeben und für weitere 10 min. gerührt bis eine klare Lösung vorliegt.

2. Beschichtung von Partikeln mit Benzazepril

Hilfsstoffe	Gewicht
Celphers CP 203®*	31.15 kg

*Bei Celphers® handelt es sich um ein Handelsprodukt der Firma ASAHI, Japan. Es besteht aus runden mikrokristallinen Cellulosepartikeln bzw. -pellets.

Empfangszeit 11. März 14:46

H-32407P1

- 26 -

Typische Celphere-Pellets haben folgende Eigenschaften:

Eigenschaft / Produktbezeichnung	CP-102	CP-203	CP-305	CP-507
Partikelgrösse (μm)	100- 212	150- 300	300- 500	500- 710
Sphärische Abweichung*	1.2	1.1	1.1	1.2
Dichte (g/cm^3)	0.87	0.87	0.87	0.87
Verlust durch Trocknung (%)	4	4	4	4
Zerfall an der Luft (%)	0	0	0	0
In Wasser (%)	0	0	0	2
In Ethanol (%)	0	0	0	0
Wasserabsorption (%)	100	100	100	70
Farbe und Geruch	weiss bis gelblich geruchlos			
Löslichkeit	unlöslich in Wasser, Ethanol, & anderen organischen Lösungsmitteln			

* Sphärische Abweichung = Verhältnis der längeren zur kürzeren Achse

Celphere-Pellets werden in einem Wirbelschichtgerät vorgelegt und auf eine Produkttemperatur von 35°C erwärmt. Die notwendige Menge an Wirkstofflösung, hier: Benzazepri-Lösung, s. Punkt 1 (23.9 kg) wird auf die Pellets gesprüht. Nach dem Aufsprühen werden die Pellets bei einer Einlasstemperatur von 55°C bis zu einer Restfeuchte von <4% getrocknet. Anschliessend werden die Pellets durch einen 0.5 mm Sieb gesiebt. Die Ausbeute an Benzazepri-Pellets beträgt > 95%. Ausgezeichnete Pellets bekommt man durch Beschichtung von CP-102, CP-203 und CP-305 oder Substratpartikeln, die denselben mittleren Durchmesser aufweisen.

Empfangszeit 11. März 14:46

H-92407P1

155

- 27 -

3. Maskierung der Partikel

Hilfsstoffe	Gewicht
Natriumlaurylsulfat	0.75 kg
Dibutylsebacat	1.61 kg
Eudragit EPO®	10.71 kg
Sylold 244 FP®	4.28 kg
Wasser	89.75 kg
Aerosil 200®	0.26 kg

Bei Eudragit® handelt es sich um ein Handelsprodukt der Firma Röhm, Deutschland. Es besteht aus Butylmethacrylat- (2-Dimethylaminoethyl)methacrylat-Methylmethacrylat-Copolymer (1:2:1). Bei Sylold 244 FP® handelt es sich um ausgefälltes Silikondioxyd, das bei der Firma Grace GmbH, in Worms, Deutschland erhältlich ist. Aerosil 200® ist kolloidales Silikondioxyd von der Firma Degussa in Frankfurt/Main, Deutschland.

Natriumlaurylsulfat und Dibutylsebacat werden in 89.75 kg Wasser gelöst. Anschliessend wird das Eudragit EPO® der Lösung zugegeben und vorsichtig für mindestens 3 Stunden gerührt bis eine homogene Suspension entsteht. Sylold 244 FP® wird zugegeben und die Mischung wird gerührt bis eine homogene Suspension vorliegt. Um grössere Partikel aus der Suspension zu entfernen wird die Lösung vor dem Coating der Wirkstoffpellets, durch einen 1.0 mm Sieb gesiebt. Während des gesamten Coatingprozesses wird die Sprühsuspension vorsichtig gerührt, damit sich keine Partikel im Gefäss absetzen. Nun werden 35 kg Wirkstoffpellets, in das Wirbelschichtgerät gefüllt und auf eine Produkttemperatur von 28 °C erwärmt. Die Coating-Suspension wird auf die Wirkstoffpellets gesprüht. Nach dem Aufsprühen werden die Pellets bei einer Einlasstemperatur von 55°C bis zu einer Restfeuchte von <4% getrocknet. Anschliessend werden die Pellets durch einen 0.5 mm Sieb gesiebt. Die Ausbeute an Benazepril-Pellets beträgt > 90%. Um ein Haften der geschmackmaskierten Pellets während der Lagerung zu vermeiden werden 0.26 kg Aerosil 200® den Pellets durch einen 1.4 mm Sieb zugesiebt. Die Trockenmischung wird für 10 Minuten in einem Fassmischer gemischt.

Empfangszeit 11. März 14:46

H-32407P1

- 28 -

4. Herstellung von Hefetabletten mit 22.5 kg geschmackmaskiertem Benazeprilpellets

Hilfsstoffe	Gewicht
Avicel PH 102®	9.0 kg
Hefepulver (aufgeschlossene Bierhefe)	49.5 kg
Polyvinylpyrrolidon	4.5 kg
Aeroel 200®	0.45 kg
Vanillin	0.45 kg
Hydriertes Ricinusöl	3.6 kg

Bei Avicel PH 102® handelt es sich um mikrokristalline Cellulose der Firma FMC Corporation in Philadelphia, USA.

Die zuvor hergestellten Benazeprilpellets (5% Wirkstoff) sowie Avicel PH 102®, Hefepulver, Polyvinylpyrrolidon, Aeroel® und Vanillin werden durch einen 0.75 mm Sieb in ein Fass gesiebt und bei einer Geschwindigkeit von 15 Upm für 30 Minuten gemischt. Anschliessend wird das hydrierte Ricinusöl der Mischung zugegeben, die Gesamtmischung durch einen 0.75 mm Sieb gesiebt und für 15 Minuten gemischt. Diese Pulvermischung wird nun zu Tabletten verpresst.

5. Fütterungsversuch an Katzen (Akzeptanztest)

An 10 erwachsenen Katzen wird die Akzeptanz verschiedener auf Hefe basierender Tabletten getestet. Hierbei wird wie folgt vorgegangen: 1. Die Tabletten werden aus der Hand angeboten. Falls die Katze nicht innerhalb von 1 Minute die Tablette zu sich nimmt, wird 2. die Tablette in den leeren Fressnapf gelegt. Der Katze wird wiederum 1 Minute Zeit gelassen, die Tablette zu fressen. Falls dies wiederum nicht geschieht, wird diese der Katze in das Maul gesteckt und erneut 1 Minute abgewartet. Falls keiner dieser Verabreichungsversuche zur Aufnahme der Tablette führt, wird dies als Nichtakzeptanz gewertet. Falls eine der drei o.g. Angebote zum freiwilligen Fressen der Tablette durch die Katze führt, wird dies als Akzeptanz der Tablette gewertet. Diese Tests werden über drei Tage wiederholt.

Mit einem Hefeanteil von 50% in der Tablette wird die maximale Palatabilität bei Katzen erreicht. Für reine Hefetabletten (Placebo) liegt diese bei 66% Akzeptanz und für Hefetabletten mit kombiniert Fleischaroma bei 60%. Durch eine Erhöhung des Hefeanteils und die Zugabe von Vanille-Aroma kann die Palatabilität bis auf 90% gesteigert werden. Die Kombination von Hefe mit Vanille zeigte die grösste Palatabilität.

Empfangszeit 11.März 14:46

H-32407P1

156

- 29 -

Patentansprüche

1. Tierarzneimittel bestehend aus einem für Nutz- und Haustiere attraktiven Substrat in Pellet- oder Tablettenform, in das feinkörnige Trägermittelpartikel aus einem geschmacksneutralen, physiologisch verträglichen, festen Trägermaterial eingebettet sind, dadurch gekennzeichnet, dass besagte feinkörnige Trägermittelpartikel einen mittleren Durchmesser von 0,09 bis 0,8 mm aufweisen und mit einer veterinärmedizinischen Wirksubstanz beschichtet sind und besagte Wirksubstanzschicht mit einer Schutzschicht aus einer physiologisch verträglichen Polymermatrix ummantelt ist.
2. Tierarzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass besagte feinkörnige Trägermittelpartikel einen mittleren Durchmesser von 0,15 bis 0,4 mm aufweisen.
3. Tierarzneimittel nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass besagte feinkörnige Trägermittelpartikel aus Cellulose, Stärke, Saccharose, Laktose oder Zucker bestehen.
4. Tierarzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass besagte physiologisch verträgliche Polymermatrix ausgewählt aus ist der Gruppe bestehend aus: Schellack, einem Polymer auf Cellulose-, Acrylsäure- oder Methacrylsäure-, Maleinsäureanhydrid-, Polyvinylpyrrolidon- und Polyvinylalkohol-Basis.
5. Tierarzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem für Nutz- und Haustiere attraktivem Substrat um Tierflockenfuttermaterial auf pflanzlicher und/oder tierischer Basis handelt, welches optional Zusätze wie Proteine, Vitamine, Mineralstoffe oder synthetische oder natürliche Aromen enthält.
6. Tierarzneimittel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem für Nutz- und Haustiere attraktivem Substrat um aufgeschlossene Hefe handelt.
7. Tierarzneimittel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Aromen um natürliche und künstliche Käse-, Fleisch- und Fischaromen oder aus der Lebensmittelindustrie bekannte Geschmacksverstärker oder Vanillearoma handelt.

Empfangszeit 11. März 14:46

H-32407P1

- 30 -

8. Tierarzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der veterinärmedizinischen Wirksubstanz um einen Wirkstoff oder Mischungen von Wirkstoffen handelt, die man gegen externe oder interne Parasiten, gegen virale oder bakterielle Erkrankungen, gegen Verhaltensstörungen oder gegen Fehl- oder Unterfunktionen einsetzt.

9. Tierarzneimittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der veterinärmedizinischen Wirksubstanz um Benazepril handelt.

10. Verfahren zur Herstellung eines Tierarzneimittels nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass man

(1) Partikel mit einem mittleren Durchmesser von 0,09 bis 0,8 mm aus einem geschmacksneutralen, physiologisch verträglichen, festen Trägermaterial mit einem veterinärmedizinischen Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch beschichtet, so dass der Wirkstoff die Partikel umhüllt;

(2) diese Wirkstoffhülle mit einer maskierenden Schutzschicht aus einer physiologisch verträglichen Polymermatrix ummantelt, die den direkten Kontakt des Wirkstoffs mit den Geschmacks- und Geruchszellen und dem Speichel des Tieres verhindert;

(3) diese doppelt beschichteten Partikel mit einem für das Tier attraktiven Substrat innig vermischt; und

(4) das Gemisch aus Substrat und doppelt beschichteten Partikeln zu Verabreichungseinheiten geeigneter Grösse verpresst.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Partikel in Stufe (1) einen mittleren Durchmesser von 0,15 bis 0,4 mm aufweisen.

12. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Partikel in Stufe (1) aus Cellulose, Stärke, Saccharose, Laktose oder Zucker bestehen.

13. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Polymermatrix in Stufe (2) ausgewählt aus ist der Gruppe bestehend aus: Schellack, einem Polymer auf Cellulose-, Acrylsäure- oder Methacrylsäure-, Maleinsäureanhydrid-, Polyvinylpyrrolidon- und Polyvinylalkohol-Basis.

Empfangszeit 11. März 14:46

H-32407P1

- 31 -

14. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei für das Tier attraktivem Substrat in Stufe (3) um Tierrockenfuttermaterial auf pflanzlicher und/oder tierischer Basis handelt, welches optional Zusätze wie Proteine, Vitamine, Mineralstoffe oder synthetische oder natürliche Aromen enthält.

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei für das Tier attraktiven Substrat in Stufe (3) um aufgeschlossene Hefe handelt.

16. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Tier attraktivem Substrat in Stufe (3) natürliche und künstliche Käse-, Fleisch- und Fischaromen oder aus der Lebensmittelindustrie bekannte Geschmacksverstärker oder Vanillearoma enthält.

17. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem veterinärmedizinischen Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch in Stufe (1) um einen Wirkstoff oder Mischungen von Wirkstoffen handelt, die man gegen externe oder interne Parasiten, gegen virale oder bakterielle Erkrankungen, gegen Verhaltensstörungen oder gegen Fehl- oder Unterfunktionen einsetzt.

18. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man zur Beschichtung der Partikel in Stufe (1) den festen Wirkstoff oder das Wirkstoffgemisch in einem geeigneten, physiologisch unbedenklichen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch löst, im Sprühverfahren auf die Partikel aufbringt und das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch nach dem Aufsprühvorgang schonend entfernt.

20. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man zum Auftragen der Polymermatrix in Stufe (2) den Schellack oder das Polymer in einem organischen Lösungsmittel und gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser löst oder dispergiert und diese Lösung oder Dispersion im Sprühverfahren auf die bereits mit dem Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch ummantelten Partikel sprüht und das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch anschließend unter schonenden Bedingungen entfernt.

21. Verwendung der nach Anspruch 10, Stufe (2) hergestellten, doppelt beschichteten Partikel zur Herstellung eines veterinärmedizinischen Präparates.

Empfangszeit 11. März 14:46

78 H-32407P1

- 32 -

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Bereitstellung und Herstellung eines Tierarzneimittels bestehend aus einem für Nutz- und Haustiere attraktivem Substrat in Pellet- oder Tablettenform, in das feinkörnige Trägermittelpartikel aus einem geschmackaneutralen, physiologisch verträglichen, festen Trägermaterial eingebettet sind, dadurch gekennzeichnet, dass besagte feinkörnige Trägermittelpartikel einen mittleren Durchmesser von 0,09 bis 0,8 mm aufweisen und mit einer veterinärmedizinischen Wirksubstanz beschichtet sind und besagte Wirksubstanzschicht mit einer Schutzschicht aus einer physiologisch verträglichen Polymermatrix ummantelt ist und die Herstellung dieses Tierarzneimittels. Sie betrifft ferner die Verwendung der besagten doppelt beschichteten, feinkörnige Trägermittelpartikel zur Herstellung eines veterinärmedizinischen Präparates.

Empfangszeit 11. März 14:46

2° EXAMEN DE FORMA, PATENTE DE INVENCION

Radicación N° **03-12637**

Folio **159**

Concepto Técnico N° **327**

Clasificación Internacional de Patentes: **A61K 9/20**

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486, se determinó que esta solicitud de Patente:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art. 26-e)
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art. 27-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art. 26-b)
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art. 26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones (Art. 26-c)
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen (Art. 26-h)
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afro americanas, o locales de los Países Miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes (Art. 26-i)
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico (Art. 26-j)
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☐ Ver hoja(s) anexa(s)

- Nuevo título, folio 80
- Nuevo capítulo reivindicatorio, folios: 82 – 88
- .

EXAMINADOR TÉCNICO: 202051

Bogotá D C, marzo 26 de 2004.

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE.
Apoderado (a)

REFERENCIA:	Radicación N°	03-12637
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio N°	493
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase

Dado en Bogotá D C, **30 MAR 2024**


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202051