



ESPAÑA

(18) ES (21) (22)	(11) NUMERO 252.878/9	(10) Y
	FECHA DE PRESENTACION 11-9-80	

MODELO DE UTILIDAD 16 AGO. 1981

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO 74.683	12-9-79	ESTADOS UNIDOS

(27) FECHA DE PUBLICIDAD	(28) CLASIFICACION INTERNACIONAL
	Int. Cl. A01K5/00

(34) TITULO DE LA INVENCION

UN DISPOSITIVO PARA USO EN EL RETICULO-OMASO DE UN ROMANCE.

(71) SOLICITANTE (S)

ELI LILLY AND COMPANY.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

307 East McCarty Street, Indianapolis, Indiana, Estados Unidos.

(72) INVENTOR (ES)

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOEBURU.

1

El presente invento se refiere a un dispositivo nuevo y económico, para usar con un rumiante. El dispositivo consiste en un cilindro de metal que se administra oralmente a un rumiante y se retiene en la porción de retículo-omaso del estómago del rumiante.

5

10

Comúnmente se dispone de varios compuestos químicos que muestran un efecto benéfico en los animales rumiantes. Por ejemplo, se conocen diversos compuestos que mejoran la eficiencia de la alimentación cuando se dan a rumiantes. Otros compuestos son efectivos para activar el crecimiento y para mejorar el rendimiento de la carne que se utiliza para el consumo humano. Otros compuestos son efectivos en el tratamiento terapéutico y en el control proli-fático de las enfermedades de los rumiantes, por ejemplo, las infestaciones por parásitos. Muchos de estos agentes útiles son efectivos sólo cuando se administran por el omaso del animal. En consecuencia, dichas drogas se administran rutinariamente a una dosis diaria en forma de aditivos de la alimentación, lamedores, aditivos del agua, etc. Debido a que algunos animales se alimentan en el campo durante un lapso prolongado, es imposible administrar drogas que deban darse diariamente por medio de aditivos de la alimentación. Además, el suministro diario de drogas mediante una inyección a una partida de animales resulta antieconómico.

13

20

25

30

Las formulaciones de liberación lenta, destinadas a liberar una cantidad efectiva de un ingrediente activo durante un período prolongado de tiempo, se conocen en la técnica. Sin embargo, se ha tropezado con muchos problemas para producir un dispositivo eficaz para administrar, de un modo económico, dichas formulaciones de liberación controlada.

1 da al omaso de los animales rumiantes domesticados, lo cual
se debe a varios factores. Si el dispositivo de suministro
es de tamaño y peso demasiado pequeños, no permanecerá en el
omaso durante un tiempo suficiente como para que resulte -
5 efectivo, ni contendrá una cantidad bastante del ingrediente
activo para alcanzar el efecto conveniente de una libera-
ción sostenida. Si el dispositivo es demasiado grande, la
administración al animal se dificulta o es imposible. Ade-
más, los dispositivos extraños situados en el omaso son pro-
10 pensos a ser expulsados por una regurgitación o a pasar al
intestino. No obstante, lo más importante es el hecho de que
el dispositivo de suministro no debe permitir que se sumi-
nistren al animal cantidades excesivas de una droga formula-
da, ya que pueden ser letales las dosis excesivas de cier-
15 tas drogas.

Numerosos dispositivos para rumiantes se han -
producido con el intento de subsanar estos problemas. En la
patente estadounidense No. 3.844.285, Laby describe un dis-
positivo extensible que supuestamente se administra por vía
20 oral y que, tan pronto se encuentra en el omaso, se adapta
para cambiar físicamente a una configuración alterada que
impide, o cuando menos estorba, la regurgitación del dispo-
sitivo. De modo análogo, en la solicitud de patente alemana
28 22 832, Laby describe un dispositivo accionado por resor-
25 te. Dicho dispositivo está equipado con unas cintas plásti-
cas extensibles que, según se expone, son efectivas para re-
tener el dispositivo en el omaso después de una administra-
ción oral. En la Patente estadounidense No. 3.056, 724, Mars-
ton describe un nódulo hueco o dispositivo de revestimiento.

30 Los dispositivos de la técnica anterior adolecen

1 de varios inconvenientes. En general, los dispositivos de
configuración geométrica variable descritos por Laby limitan
su uso a la formulación de que se trata en particular. De ma
5 nera adicional, dichos dispositivos, que son de plástico,
son susceptibles de destruirse cuando un animal los muerde
antes de tragar, permitiendo así la liberación de lo que puede
de considerarse como dosis letales del ingrediente activo.
El dispositivo de Marston no menciona un revestimiento sobre
la superficie interior cuando se usa como un dispositivo cilíndrico,
10 ni que dicho dispositivo pueda liberar una dosis
letal del ingrediente activo. Adicionalmente, los dispositi-
vos de esa naturaleza son propensos a experimentar una falla
mecánica, y ninguno de los dispositivos de la técnica anterior
pueden volver a usarse con facilidad, lo cual aumenta
15 el costo que implica la producción de alimentos.

El presente invento se refiere a un dispositivo
que se usa en el retículo-omaso de rumiantes, el cual no es
susceptible de destruirse durante o después de la administra-
ción. El dispositivo de este invento es económicamente con-
20 veniente, ya que su manufactura es poco costosa y puede recu-
perarse con facilidad de los rumiantes al ser sacrificados
por lo que pueden usarse en forma repetida.

El invento se refiere a un nuevo dispositivo pa-
ra usarse en el retículo-omaso de rumiantes; dicho dispositi-
25 vo se caracteriza porque comprende un cilindro de acero abier-
to por ambos extremos, el cual tiene un diámetro interior,
mejor dicho, tiene una relación de 0,55 a 0,75 entre el diá-
metro interior y la longitud; una densidad de 2,0 a 3,5 g/cc
y una multiplicidad de dispositivos de retención dispersos
30 en la pared interior del cilindro, y está recubierto con ní-

1 quel, magnesio, plata, aluminio, plástico o con un esmalte de calidad alimenticia.

5 El invento proporciona un cilindro de metal - abierto por ambos extremos, y equipados con un dispositivo de retención dentro de su parte interior. El dispositivo de esta invención está destinado, de manera conveniente, para administrarse oralmente a un rumiante, y, una vez adminis-

10 trado, el dispositivo tiene tal peso que permanece situado en la porción de retículo-omaso del estómago del rumiante. El dispositivo se queda en el retículo-omaso hasta que se sacrifica al animal, tiempo en el cual puede retirarse si... así conviene, y está en aptitud de volver a usarse.

15 Como se ilustra en la figura 1, el nuevo dispositivo y útil 1 de este invento es un cilindro abierto por ambos extremos. El dispositivo se hace de acero y, de preferencia, de un acero de bajo contenido en carbono o, alternativamente, de un acero inoxidable. Cuando se hace de un acero de bajo contenido en carbono, se recubre, particularmente en su superficie interior, con un metal como el níquel, el magnesio, la plata o el aluminio, o con un esmalte o laca de calidad comestible, v. gr.: resinas epoxi-fenólicas, o con un plástico. De preferencia, el dispositivo provisto por este invento es un cilindro de acero suave o de bajo contenido en carbono, que se recubre con un niquelado.

25 La pared 2 (figura 1) del presente dispositivo puede tener un espesor de 1,0 a 2,0 milímetros. Se ha descubierto que un espesor de pared de alrededor de 1,5 mm da lugar a un dispositivo de manufactura económica que permite la inserción conveniente de un dispositivo de retención dentro de la superficie interior de la pared.

30

1 El dispositivo provisto por este invento es ade-
cuado para administrarse a rumiantes, por ejemplo, reses, -
ovejas y cabras. Naturalmente, el tamaño del dispositivo varía
5 según la especie particular del animal que se trate. Sin em-
bargo, la relación entre el diámetro interior y la longitud
permanece constante en todos esos dispositivos. Específica-
mente, el dispositivo de este invento tiene una relación, en
entre el diámetro interior y la longitud, de 0,55 a 0,75 y, de
preferencia, de 0,60 a 0,70. Por ejemplo, un dispositivo de
10 este invento, apropiado para administrarse a terneras jóve-
nes, mide de 11 a 35 milímetros de diámetro (d.i.) y de 20
a 64 milímetros de largo. Un dispositivo representativo mide
20 mm de diámetro y 33 mm de largo. Un dispositivo preferi-
do para administrarse a terneras mide 30 mm de diámetro y 50
15 mm de largo. Un dispositivo que se adapta idealmente para ad-
ministrarse a ovejas y cabras mide 15 milímetros de diámetro
y 25 milímetros de largo.

La densidad del dispositivo provisto por este
invento es de tal naturaleza que el dispositivo queda rete-
20 nido materialmente en el retículo-omaso de un rumiante. La
densidad es de 2,0 a 3,5 g/cc. Un dispositivo preferido, ade-
cuado para administrarse al ganado vacuno mide 35 mm de lar-
do, y tiene una densidad de 2,9 g/cc.

Como se ha indicado, la superficie interior del
25 dispositivo está provista de un dispositivo de retención. El
dispositivo de retención puede adoptar, en la forma que se
considera en la presente, la de una serie de canaladuras cir-
culares labradas en la pared interior del cilindro de acero.
Como se ilustra en la figura 2, si así conviene, dichas cana-
30 laduras 3 pueden distribuirse de manera uniforme, y variar

1 en número según la longitud del dispositivo de cilindro que
se utilice. Sin embargo, ninguno de estos aspectos es crítico
para la operación del dispositivo. Por lo general, las
canaladuras interiores están separadas por una distancia de
5 1 a 5 milímetros, y cada canaladura puede tener una anchura
de 0,2 a 2,0 milímetros. Las canaladuras pueden labrarse en
cualquier forma conveniente, por ejemplo, pueden consistir
en unas roscas en forma de V, o pueden ser unos cortes de
fondo plano y en forma de U. La figura 3 representa el dispositivo
10 de la figura 2 en un giro de 45° , para mostrar estas
canaladuras interiores. El dispositivo que se utiliza preferentemente
para administrarse a terneras consiste en un cilindro de acero
que mide 50 milímetros de largo; dicha canaladura tiene de 10 a 14
canaladuras interiores cuya anchura es
15 de 0,6 a 1,0 milímetros, y están separadas por una distancia
de 2 a 3 milímetros. Las canaladuras pueden tener una profundidad
correspondiente del 20 a 50 por ciento del espesor de
la pared.

Pueden utilizarse unos dispositivos interiores
20 de retención, adicionales o alternativos, en la porción interior
del dispositivo. Por ejemplo, una malla de alambre, unas
pantallas metálicas, unos pasadores de acero o unas varillas
pueden sujetarse a través del diámetro de la porción interior
del cilindro, o pueden hacerse unos hoyos en dicha porción
25 interior del cilindro.

Las formulaciones que pueden administrarse por
el dispositivo que depara este invento comprenden una cantidad
efectiva de un ingrediente farmacológicamente activo,
por ejemplo, un agente activador del crecimiento, uniformemente
30 te mezclado y disperso en toda una matriz copolimérica. Las

1 formulaciones contienen del 20 al 80 % en peso del ingredien-
te activo y, de preferencia, del 30 al 70 %. Los agentes -
farmacológicamente activos que pueden utilizarse en las for-
mulaciones incluyen a los agentes que se emplean comúnmente
5 para activar el crecimiento y para estimular el aprovecha-
miento de la alimentación por parte de los rumiantes. Los
agentes activos que se usan comúnmente incluyen a los si-
guientes: monensin, narasin, lasalocid, salinomicina, apra-
micina, actaplanina, monensin de deshidroximetilo, nigerici-
10 na, nigericina de deshidroximetilo, dimemicina, eritromici-
na, vancomicina, ristocetina, soamicina, tiostrepton, deso-
xinerasina y otros semejantes. Debe entenderse que también
puedan usarse las sales y los ésteres de dichos compuestos.
Una formulación particularmente preferida para administrarse
15 por medio del dispositivo de suministro a que se refiere es-
te invento, comprende como activador del crecimiento el mo-
nensin antibiótico (véase la patente estadounidense número
3.839.557) en forma de una sal de sodio. De preferencia, di-
cho activador del crecimiento se mezcla con un copolímero
20 que contiene de 70 a 80 % de unidades lácticas y del 30 al
20 % de unidades glicólidas, y tiene una viscosidad inheren-
te de 0,13 a 0,23. Si así conviene, las formulaciones pueden
contener más de un ingrediente activo, así como cualquiera
de entre varios diluyentes, excipientes y vehículos farmacéu-
25 ticos que se utilizan comúnmente.

Las formulaciones que se introducen en el dispo-
sitivo de este invento pueden prepararse por cualquiera de
entre varias formas que incluyen un mezclado en seco, un se-
cado por atomización, etc. Un método preferido de preparación
30 consiste en disolver una cantidad adecuada del copolímero -

1 aludido en un disolvente orgánico solubilizante que se sepa
ra fácilmente por evaporación, o incorporando la cantidad
apropiada de un agente farmacológicamente activo, e lo cual
sigue la separación del disolvente orgánico. Por ejemplo,
5 alrededor de 50 gramos de un copolímero derivado del 80 %
en peso de ácido láctico y del 20 % en peso de ácido glicó-
lico, que tiene una viscosidad inherente de 0,15, pueden
disolverse en una cantidad de 200 a 400 ml. de un disolven-
te orgánico adecuado, por ejemplo, biclorometano, acetona,
10 éter dimetílico, tetrahidrofurano, cloroformo, etc. Un agen-
te activador del crecimiento, farmacológicamente activo, co-
mo el sodio de monensin, el lasalocid o la salinomicina, en
la cantidad de 50 g, se incorpora en seguida al copolímero
disuelto. La solución así formada se agita para mezclarse
15 uniformemente y, en seguida, el disolvente se separa por -
evaporación, dejando así una formulación, de mezcla unifor-
me, del copolímero y el agente activo, en una masa sólida.
El sólido que así se forma puede granularse, y la granula-
ción se comprime y se fusiona en el dispositivo del invento,
20 para su administración oral conveniente a un rumiante. Por
ejemplo, la formulación, después de introducirse en el dis-
positivo de suministro, puede administrarse oralmente a una
ternera alimentada en el campo, para activar efectivamente
su crecimiento y/o para aumentar su aprovechamiento del ali-
25 mento durante un período prolongado de tiempo. Dicho trata-
miento imparte al rumiante una liberación uniformemente con-
trolada del activador del crecimiento, de modo que la dosis
efectiva del ingrediente activo es segura para el animal. De
manera característica, dicha dosis efectiva es inferior a
30 500 mg por animal por día. Las dosis diarias representativas

1 son de 100 a 300 mg. por animal. El nuevo dispositivo de su-
ministro imparte al animal un tratamiento tan prolongado co-
mo de 150 días aproximadamente.

5 De modo alternativo, las formulaciones que se
utilizan en el dispositivo de suministro del invento pueden
prepararse mezclando primero el copolímero adecuado con el
agente activo, como el monensin en estado seco pulverizado,
para producir una mezcla pulverizada uniforme. En seguida,
10 la mezcla se calienta a una temperatura de 80 a 100°C., y
se extrae, por ejemplo, a través de un extractor Killian
común, obteniéndose así una masa uniforme y ablandada que
puede introducirse directamente en el dispositivo de su-
15 tro, hecho de acero, materia del presente invento.

Las formulaciones que se introducen en el dispo-
15 sitivo pueden contener, además de la matriz copolinérica y
del ingrediente activo, otras sustancias que se utilizan co-
múnmente en fórmulas medicinales. Los diluyentes, vehículos,
aglutinantes, excipientes y coadyuvantes que se incorporan
usualmente a dichas formulaciones incluyen: goma de traga-
20 canto, acacia, almidón de maíz, gelatina, ácido algínico,
estearato de magnesio, monoestearato de aluminio, span 80,
tween 80, monoestearato de sorbitano, diestearato de hexa-
glicerilo, diestearato de glicerilo, sucrosa, lactosa, metil-
parabén, propilparabén, cera de abejas, manitol, glicol de
25 propileno, celulosa microcristalina, silicato de calcio, sí-
lice, polivinilpirrolidona, manteca de cacao, monolaurato de
sorbitano de polioxietileno, lactato de etilo, trioleato de
sorbitano estearato de calcio, talco, etc.

30 Si se estima conveniente, las formulaciones que
se administran por el dispositivo de este invento pueden con

1 tener más de un ingrediente activo. Ciertos activadores del
crecimiento pueden combinarse y administrarse juntos en un
dispositivo de este invento para obtener un efecto sinérgico
de activación del crecimiento. De manera adicional, nu-
5 merosos compuestos de benzimidazol, como el fenbendazol y
otros análogos, se conocen como agentes antihelmínticos efec-
tivos cuando se administran a rumiantes. Dichos agentes pue-
den formularse junto con un activador del crecimiento, como
el monensin, y suministrarse por medio del dispositivo de
10 este invento, para el control efectivo de parásitos interio-
res y, simultáneamente, para activar el crecimiento.

Las formulaciones que se administran por el dis-
positivo de suministro de este invento son útiles cuando se
dan a un rumiante, y se retienen en la porción de retículo-
15 omaso del estómago del animal. Para que funcione como se ha
previsto, la formulación que va a administrarse se introduce
en la cápsula, la cual puede retenerse en el retículo-omaso
del animal; dicho dispositivo proporciona un área superfi-
cial expuesta constante de la formulación, de modo que los
20 fluidos del omaso se ponen en contacto con la formulación,
para lograr la liberación controlada y uniforme conveniente
del agente activo.

Al administrarse a rumiantes como las reses, el
dispositivo de acero antes descrito puede llenarse con la
25 cantidad de 35 a 60 g. de una formulación de liberación con-
trolada del ingrediente activo. Dicho bolo está listo enton-
ces para administrarse oralmente a una ternera para que el
ingrediente activo se libere uniformemente, el cual puede
consistir, por ejemplo, en un activador del crecimiento o en
30 un reforzador de la eficiencia de la alimentación, en un

1 lapso comprendido entre 80 y 160 días.

5 Tratándose de ramiantes como las ovejas, una cápsula de acero de 10 mm a 20 mm de diámetro, y de 20 a 30 mm de largo, abierta por ambos extremos, puede llenarse como una formulación adecuada, para la liberación controlada del ingrediente activo apropiado, por ejemplo, un agente activador del crecimiento. Dichos agentes, como el monensin, hacen que aumente el aprovechamiento del alimento y/o activan el crecimiento de las ovejas, no sólo por lo que se refiere a su peso, sino también en cuanto a su producción de vellosos.

15 La liberación controlada del agente activo a partir de las formulaciones que se introducen en el dispositivo de suministro a que se refiere este invento se ha demostrado en experimentos efectuados tanto in vitro como in vivo. En un estudio in vitro característico, un dispositivo de suministro, hecho de acero, que medía 25 mm por 25 mm, se llenó con 11,0 gramos de una formulación al cincuenta por ciento en peso de monensin, en una matriz copolimérica derivada del 80 % de ácido láctico y del 20 % de ácido glicólico; el copolímero tenía una viscosidad inherente de 0,18. El bolo así preparado (con un peso total de 392,5 g) se colocó en una botella de plástico que contenía 200 ml. de fluido de un onase artificial, a un pH de 7,0, que se preparó conforme al método de Cheng y colaboradores, publicado en el Journal of Dairy Science, 38, 1225 (1955). La botella de plástico contenía también doce cojines de bolas de acero inoxidable, que medían 9 mm de diámetro. La botella giró constantemente a 34 rpm, a una temperatura constante de 39°C. Dichas condiciones simulaban el movimiento y los efectos abrasivos del

20

25

30

1 alimento en el omazo de un animal. A intervalos de veinti-
cuatro horas, durante un período de prueba de once días, la
cápsula se retiró, se secó y se pesó. La solución acuosa se
5 separó de la botella de plástico a cada intervalo de veinti-
cuatro horas, y se analizó en cuanto a su contenido en monen-
sin mediante el método colorimétrico de Golab y colaborado-
res que aparece en el Journal A.O.A.C., 56 171 (1973). La
solución fresca se puso en la botella en cada intervalo de
veinticuatro horas.

10 Los resultados de dicho experimento in vitro se
dan en las Tablas I y II siguientes. La Tabla I presenta la
reducción diaria en peso del bolo de monensin, La Tabla II
muestra la cantidad de monensin que se encontró cada día en
15 el fluido de la panza sintética.

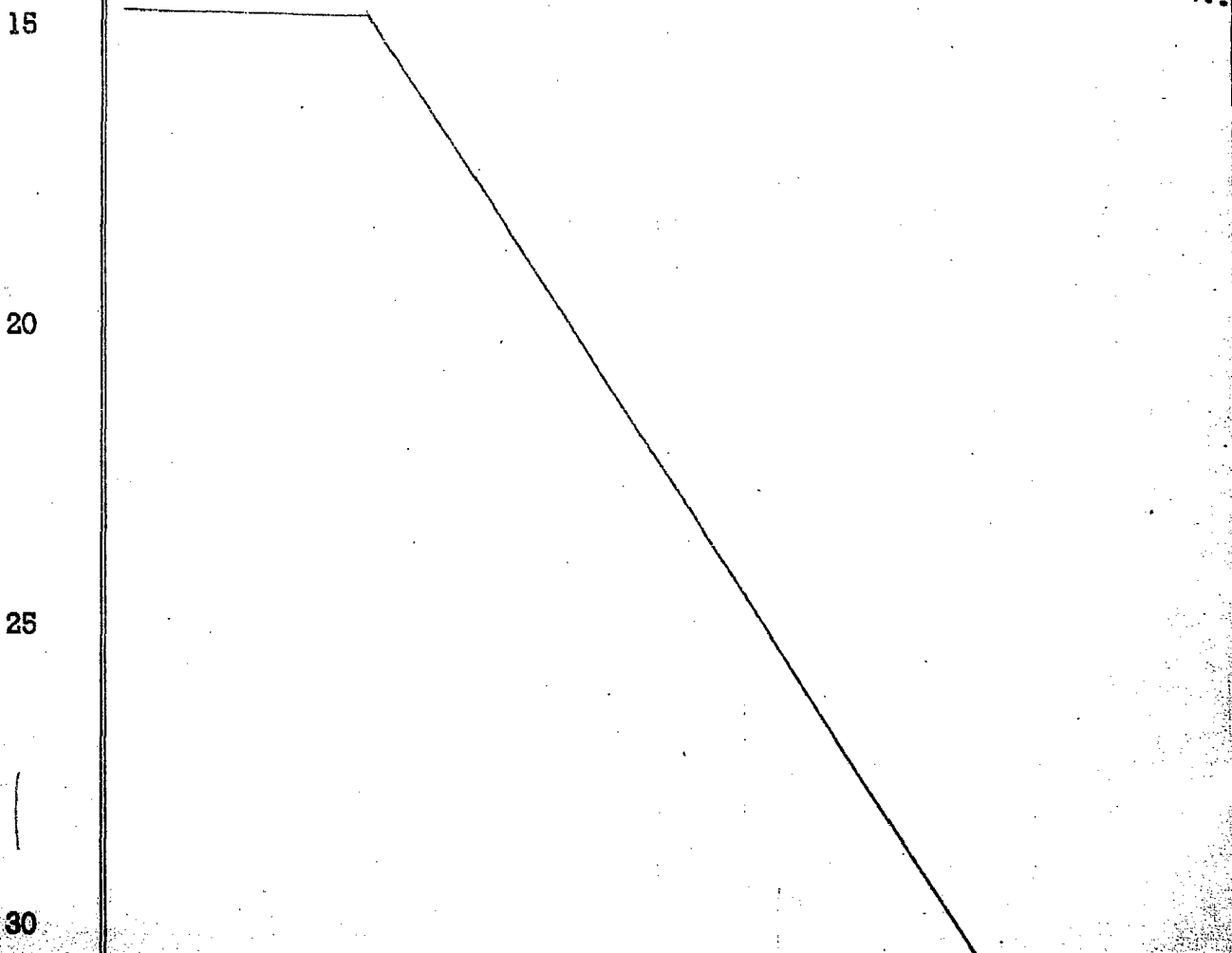


TABLA I

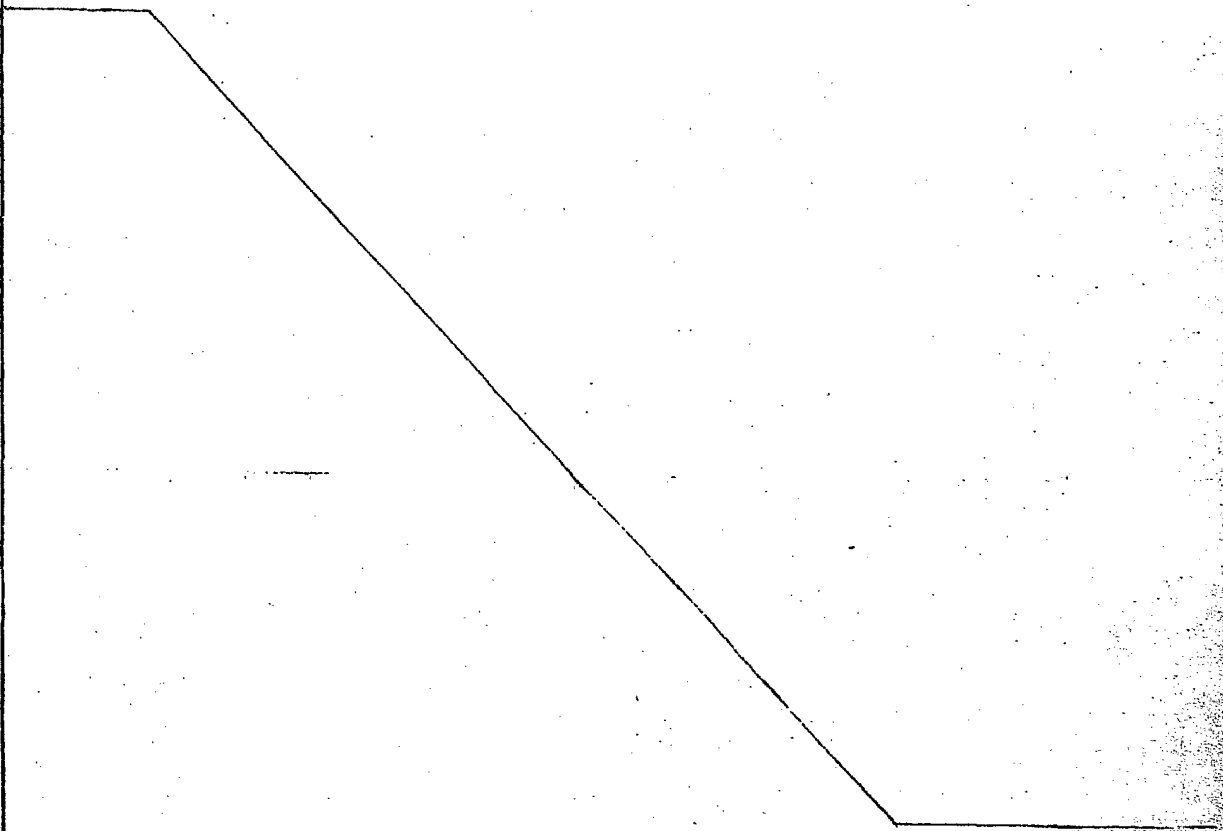
Cambio del peso de la cápsula de Monensin in vitro (días)

	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>10</u>	<u>11</u>
Peso (g.).	39,25	38,57	38,2	37,7	37,2	36,7	36,25	35,8	35,45	34,8	34,3	33,75
Cambio de peso por día (g.)		-0,5	-0,55	-0,5	-0,5	-0,5	-0,45	-0,45	-0,35	-0,65	-0,5	-0,55
Cambio del peso acumulado (g.).		-0,5	-1,05	-1,55	-2,05	-2,55	-3,0	-3,45	-3,8	-4,45	-4,95	-5,5

TABLA II

Contenido Diario en Monensin del Fluido in vitro del Omaso

Día	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>10</u>	<u>11</u>
mg. encontrados	215	228	231	210	203	181	247	151	270	257	178
mg. teóricos	250	275	250	250	250	225	225	175	325	250	275
Porcentaje de los valores teóricos y encontrados.	86	83	92	84	83	80	110	86	83	103	65



1
5
10
15
20
25
30

1 Los datos in vitro que presentan las Tablas I y
II demuestran que, en un medio de omaso simulada, una formu-
lación de liberación controlada puesta en un dispositivo de
5 suministro material del presente invento resulta efectiva pa-
ra suministrar una dosis diaria controlada y materialmente
uniforme de un ingrediente activo durante un período prolon-
gado de tiempo.

 De manera adicional, los dispositivos de sumi-
nistro provistos por este invento se han evaluado en siste-
10 mas in vivo. En uno de dichos estudios, a una res adulta se
practicó una fístula para tener libre acceso a la porción
de retículo-omaso del estómago. Unos bolos de acero pesado
de antemano, que contienen una formulación consistente en
50 % en peso de la sal sódica de monensin y 50 % en peso de
15 un copolímero derivado del 80 % de ácido láctico y 20 % de
ácido glicólico, se colocaron, por medio de la fístula, en
el omaso de cada una de tres terneras. Se dejó que los ani-
males pastaran a voluntad y que bebieran agua con toda li-
bertad. Los dispositivos de suministro llenos con la formu-
20 lación se retiraron de los animales, por conducto de la fístu-
tila, con intervalos de 7 a 13 días, en un período de prue-
ba de tres meses. Cada dispositivo se pesó para determinar
la cantidad del ingrediente activo que se había administra-
do a cada animal, y, en seguida, cada dispositivo volvió a
25 la porción de retículo-omaso mediante la fístula. La admini-
stración del ingrediente activo a cada uno de los tres ani-
males de la prueba se ofrece en la Tabla III.

TABLA III

30 Administración del Monensin a partir de formulaciones
introducidas en cápsulas de acero colocadas en el omaso de

1 la res fistuada.

	<u>Animal #1</u>	<u>Animal #2</u>	<u>Animal #3</u>
Peso total del bolo	142,8 g	142,3 g	143,3 g
Peso del bolo vacío	<u>98,8 g</u>	<u>97,9 g</u>	<u>99,0 g</u>
5 Peso neto de la formulación (50% de monensin)	44,0 g	44,4 g	43,3 g

Períodos de administración (días) Administración calculada del Monensin, mg/cabeza/día (pérdida de peso del bolo dividido entre 2).

10	0-7	0	96	100
	7-14	164	--	221
	14-21	243	193	150
	21-29	194	200	206
	29-42	227	192	246
15	42-52	175	185	170
	52-63	183	195	227
	63-72	--	183	239
	73-79	--	71	100
	79-86	--	121	150

20

De acuerdo con los datos que se presentan en la Tabla III, la administración diaria promedio del monensin, a partir de una formulación suministrada desde un dispositivo del presente invento contiene cincuenta por ciento en peso de la sal sódica de monensin, y es de 159 mg/cabeza/día para el animal # 1, de 160 mg/cabeza/día para el animal # 2 y de 181 mg/cabeza/día para el animal # 3, o sea, una dosis media diaria promedio de alrededor de 170 mg/cabeza. Dicha dosis uniforme es continua durante tres meses. Una vez que se ha liberado la totalidad de la formulación contenida en la cápsula de acerc, la cápsula vacía tiene tal peso que sencillamente

30

1 se queda en el retículo-omaso. Si es necesario, pueden admi-
nistrarse cápsulas llenas adicionales, todas las cuales pue-
den retirarse en el momento de la matanza. Dichas cápsulas
retiradas pueden limpiarse y volver a llenarse con la misma
5 formulación, o con una diferente, y volver a administrarse
a rumiantes, lo cual aumenta los beneficios económicos del
presente invento.

Con el intento de ilustrar de una manera más
completa los aspectos particulares del presente invento, se
10 ofrecen los siguientes ejemplos detallados de la preparación
de los copolímeros y de las formulaciones que se administran
por medio del dispositivo del invento. Los ejemplos son úni-
camente representativos y no deben interpretarse en ningún
sentido como limitativos.

15

EJEMPLO 1

Preparación de la Matriz Copolimérica.

En un matras de fondo redondo y de 3 cuellos,
equipado con un condensador y un termómetro, se introdujeron
355,0 g. de ácido láctico, 145,0 g. de Dowex HCR-72-H de áci-
20 do glicólico y 5,0 g de una resina de intercambio iónico. La
mezcla se agitó y calentó a 130°C. durante tres horas, tiempo
en el cual se colectaron y destilaron 200 ml. de agua. Des-
pués de desechar el agua así producida, la agitación y el ca-
lentamiento continuaron, y la presión se redujo gradualmente
25 por vacío en el curso de tres horas, después de lo cual, la
temperatura de la mezcla de reacción aumentó a 150°C., a una
presión final de 5 torr. Una cantidad adicional de 5,0 g del
catalizador Dowex HCR-72-H se agregó a la mezcla de reacción
y, en seguida, la mezcla se calentó a 170°C., a 5,0 torr,
30 durante veinticuatro horas y, a continuación, a 185°C., a 5,0

1 torr, por cuarenta y ocho horas más. La mezcla de reacción
derretida se filtró para separar la mayor parte del cataliza-
dor de polimerización de intercambio iónico, y se dejó que
5 el filtrado se enfriara a la temperatura ambiente, para pro-
ducir 300 g. de un copolímero derivado del 65 % de ácido lác-
tico y del 35 % de ácido glicólico. El copolímero se analizó
en cuanto, mejor dicho, por medio de, una espectrometría pro-
tónica de resonancia magnética nuclear, y demostró que conte-
nía 65 % de unidades lácticas y 35 % de unidades glicólicas.

10 La viscosidad del copolímero se determinó en un
viscómetro Ubbelohde, en el cual, el cloroformo tuvo un tiem-
po de evacuación de 51 segundos a 25°C. El copolímero se
disolvió en cloroformo a una concentración de 0,50 g por 100
ml. del disolvente. La viscosidad inherente del copolímero
15 se estableció entonces según las siguientes fórmulas:

$$\eta_r = \frac{t}{t_0} \quad \eta_{inh} = \frac{\ln \eta_r}{C}$$

en las cuales:

η_r = viscosidad relativa;

20 t_0 = tiempo de evacuación del disolvente
(CHCl₃);

t = tiempo de evacuación de la solución;

η_{inh} = viscosidad inherente;

C = concentración en gramos/100 ml;

\ln = logaritmo.

25 Según se determinó, la viscosidad inherente del
copolímero fué de 0,19 dl/g.

EJEMPLO 2

30 Siguiendo el procedimiento general que se expo-
ne en el Ejemplo 1, 710 g. de ácido láctico y 290 g de áci-
do glicólico se condensaron en presencia de un total de 40,0

1 g del catalizador de polimerización de intercambio iónico
Amberlyst 15, para producir 600 g. de un copolímero derivado
del 70 % en peso de ácido láctico y del 30 % en peso de áci-
do glicólico. El copolímero mostró la siguiente viscosidad:
5 0,18 dl/g.

EJEMPLO 3

Repetiendo el procedimiento general que se descri-
be en el Ejemplo 1, 355,0 g. de ácido láctico se condensaron
con 145,0 g. de ácido glicólico, en presencia de un total de
10 10,0 g. del catalizador de polimerización de intercambio
iónico Amberlyst 15. Después de separar el catalizador por
filtración, se obtuvieron 300 g. de un copolímero derivado
del 70 % por peso de ácido láctico y del 30 % por peso de
ácido láctico y del 30 % por peso de ácido glicólico. El co-
15 polímero tenía la siguiente viscosidad: 0,18 dl/g.

EJEMPLO 4

Seguendo el procedimiento general del Ejemplo 1
1080 g. de ácido láctico se condensaron con 252 g. de ácido
glicólico, en presencia de un total de 25,0 g. del cataliza-
20 dor de polimerización de intercambio iónico Dowex HCR-W2-H
para dar, después de separar el catalizador, 750 g. de un co-
polímero que, según demostró por el análisis de resonancia
magnética nuclear, contenía 79 % de unidades lácticas y 21 %
de unidades glicólicas. El copolímero tenía la siguiente vis-
25 cosidad: 0,20 dl/g.

EJEMPLO 5

Aplicando el procedimiento que se describe en el
Ejemplo 1, 432 g. de ácido láctico se condensaron con 101 g.
de ácido glicólico, en presencia de un total de 5,0 g. del
30 catalizador de polimerización de intercambio iónico Dowex HCR-

1 W2-H, para producir, después de la elaboración, 300 g. de un copolímero derivado del 77 % en peso de ácido láctico y del 23 % en peso de ácido glicólico. El copolímero tenía una viscosidad de 0,21 dl/g.

5

EJEMPLO 6

Repetiendo el procedimiento del Ejemplo 1, 432 g de ácido láctico se condensaron con 101 g. de ácido glicólico, en presencia de un total de 2,5 g. del catalizador de polimerización de intercambio iónico Dowex HCR-W2-H, para obtener 300 g. de un copolímero derivado del 76 % en peso de ácido láctico y del 24 % en peso de ácido glicólico. El copolímero mostró las viscosidades siguientes:

10

0,12 después de 24 horas a 170°C

0,20 después de 24 horas adicionales a 185°C

15

0,23 después de 40 horas más a 135°C.

EJEMPLO 7

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1, para condensar 1030 g. de ácido láctico con 120 g. de ácido glicólico, en presencia de un total de 25,0 g. del catalizador de polimerización de intercambio iónico Dowex HCR-W2-H. Después de la elaboración, se recuperaron 750 g. de un copolímero derivado del 39 % en peso de ácido láctico y de 11 % en peso de ácido glicólico, que tenía la siguiente viscosidad: 0,20 dl/g.

20

EJEMPLO 8

25

A una solución agitada de 150 ml. de biclorometano, que contenía 22,0 g. de un copolímero derivado del 80 % en peso de ácido láctico y 20 % en peso de ácido glicólico, que tenía una viscosidad inherente de 0,19 dl/g, se incorporaron en una sola porción 22,0 g. de la sal sódica de monensin. La solución se agitó a temperatura ambiente durante diez

30

1 minutos y, en seguida, el disolvente se separó por evapora-
ción a presión reducida. La masa sólida que se obtuvo se tri-
turó y se calentó a alrededor de 100°C., y se introdujo en
una cápsula de acero, materia del presente invento, que medía
5 35 mm x 50 mm, y que tenía un peso de 98,8 g. El peso final
de la cápsula llena fué de 142,3 g.

EJEMPLO 9

A una solución agitada del copolímero preparado
como se describe en el Ejemplo 7, en un disolvente como el
10 cloroformo, se incorporó salinomicina, y diluentes como la
cera de abejas y el monoestearato de sorbitano. La solución
se agitó a 25°C. durante varios minutos, y el disolvente se
separó por evaporación a presión reducida. El residuo se di-
solvió en cloroformo fresco y se secó por atomización, por
15 un dispositivo convencional, para preparar una formulación de
liberación controlada de salinomicina, adecuada idealmente
para introducirse en un dispositivo de cápsula de suministro
materia del presente invento.

EJEMPLO 10

20 Una formulación que contenía 5,0 g. de la sal
sódica de monensín en 7,0 g. de un copolímero derivado del 60
% por peso de ácido láctico y 40 % por peso de ácido glicóli-
co, que tenía una viscosidad inherente de 0,20 dl/g, se ex-
truyó hasta formar unas barras y, en seguida, se fundió a
25 100°C., y se introdujo en un cilindro de acero que medía 10
mm de diámetro y 20 mm de largo; el cilindro de acero estaba
abierto por ambos extremos. El bolo así preparado se adminis-
tró a una oveja que pesaba 31,75 Kg por vía oral, para lograr
la activación efectiva de su crecimiento en un período de
30 cuatro meses.

1 En resúmen, El Modelo de Utilidad que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5 1.- Un dispositivo para uso en el retículo-omaso de un rumiante, caracterizado porque comprende un cilindro de acero abierto por ambos extremos, que tiene una proporción, entre el diámetro interior y la longitud, de 0,55 a 0,75, una densidad de 2,0 a 3,5 g/cc, una multiplicidad de dispositivos de retención dispersos en la pared interior, 10 y que está recubierto con níquel, magnesio, plata, aluminio, plástico o un esmalte de clase comestible.

15 2.- Un dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado en que el dispositivo de retención consiste en múltiples canaladuras labradas en la superficie interior de las paredes; dichas canaladuras tienen una profundidad que representa del 20 al 50 % del espesor de la pared.

20 3.- Un dispositivo según la reivindicación 2, caracterizado, que las canaladuras interiores tienen una anchura de 0,2 a 2,0 milímetros, y están separadas por una distancia de 1 a 5 milímetros.

25 4.- Un dispositivo según la reivindicación 3, caracterizado porque las canaladuras interiores tienen una anchura de 0,6 a 1,0 milímetros, y están separados por una distancia de 2 a 3 milímetros.

30 5.- Un dispositivo según la reivindicación 4, caracterizado porque el dispositivo tiene un diámetro interior de 11 a 35 milímetros, y una longitud de 20 a 64 milímetros.

6.- Un dispositivo según la reivindicación 5, caracterizado porque el dispositivo tiene un diámetro de 30 milímetros y una longitud de 50 milímetros.