

254.869

62 JUN 1956

P - 19.157

Case A 109

Rehecha I



254869

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, entidad británica, establecida en 183-193, Euston Road, Londres, Inglaterra, por:

"UN METODO PARA LA FABRICACION DE PILDORAS PARA SU ADMINISTRACION A RUMIANTES"

La presente invención se refiere a píldoras para suministrar sustancias biológicamente activas a los rumiantes, y a la fabricación de las mismas.

5 En la memoria de la solicitud pendiente de patente australiana Nº 22.926/56, se describe y reivindican píldoras para administración a los rumiantes, con el fin de suministrarlos sustancias biológicamente activas durante un periodo prolongado de tiempo, teniendo dichas píldoras una densidad y un peso que los retienen de un modo relativamente permanente en la cavidad reticular de la panza de los animales después de la administración y alojamiento en dicha cavidad e incorporando una sustancia bioló-

10

254869



gicamente activa que se libera de las píldoras en el contenido de la cavidad a lo largo de un periodo prolongado de tiempo. La sustancia biológicamente activa se ejemplifica por elementos de traza, agentes anti-hinchamiento, antibióticos, antihelmínticos, insecticidas sistémicos y hormonas.

Las píldoras se fabrican incorporando la sustancia activa en un aglutinante soporte o base, y también incorporan, si se necesita, un material relativamente denso que hace que la densidad y el peso de las píldoras sea mayor que los valores mínimos por debajo de los cuales una proporción demasiado elevada de las píldoras tiende a ser expulsada por los animales. La presente invención proporciona un mejoramiento en la composición y método de fabricación de estas píldoras.

En un aspecto, la presente invención proporciona una píldora para administración a un rumiante, para suministrarle una sustancia biológicamente activa, durante un periodo prolongado de tiempo, teniendo dicha píldora una densidad y peso que la retienen de un modo relativamente permanente en la cavidad reticular de la panza después de administración y alojamiento en la cavidad, e incorporando un núcleo de elevada densidad alrededor del cual hay una capa externa que contiene una sustancia biológicamente activa que es liberada desde la píldora al contenido de la cavidad a lo largo de un periodo prolongado de tiempo.

El núcleo es de tal naturaleza que la píldora es de la densidad y peso requeridos; preferiblemente, el material que confiere la densidad elevada al núcleo es hierro. La capa externa contiene esencialmente una o más sustancias activas, por ejemplo hormonas, agentes anti-hinchamiento, antibióticos, antihelmínticos, elementos traza, antihistaminas e insecticidas sistémicos. Ambas capas pueden contener otros materiales en varias proporciones de-

254869



pendiendo, por ejemplo, de la cantidad y tipo de sustancia activa requerida, de la duración de la acción biológica exigida, y del método de fabricación que se emplee. El núcleo no está situado esencialmente en el centro de la píldora.

5 La píldora puede fabricarse por cualquiera de los diversos métodos conocidos en Farmacia, por los cuales el núcleo lleva aplicado alrededor la capa externa. La fabricación de la píldora por cualquiera de estos métodos es otro aspecto proporcionado por la presente invención.

10 El núcleo puede formarse por colada o por compresión de gránulos de los materiales del núcleo. Así, por ejemplo, el núcleo puede estar constituido por hierro en polvo fino que se granula utilizando un material aglutinante, por ejemplo mucílago de almidón, solución de gelatina o una solución de un material plástico, tal como una resina acrílica en cloroformo o acetato de celulosa en acetona. Los gránulos generalmente requieren un material lubricante, por ejemplo, estearato magnésico, talco o grafito. Puede incluirse en los gránulos un óxido metálico, por ejemplo óxido cúprico, cuando haya de calentarse el óxido.
15 El óxido fija entre sí los gránulos de manera que se obtiene un núcleo más duro.

20 El método de fabricación preferido de la píldora de la presente invención es la técnica de revestimiento por compresión, por la cual, los materiales de la capa externa se comprimen sobre el núcleo. Esto puede conseguirse utilizando una máquina de revestimiento por compresión en la que los materiales de la capa externa, un núcleo pre-formado y más materiales de la capa externa se cargan sucesivamente en cada cavidad de la matriz, de manera que cada cavidad contiene un núcleo rodeado por materiales de capa externa que luego se comprimen. Según este mé-
25
30

254869



5 todo de fabricación, el núcleo se forma preferiblemente también por compresión de modo que el núcleo y la píldora pueden formarse sucesivamente utilizando una máquina de revestimiento de compresión en la que una unidad forma el núcleo y otra le reviste, o bien, empleando una máquina de revestimiento por compresión en la que una unidad forma el núcleo y esta unidad se ajusta luego de manera que las capas externas se comprimen sobre el núcleo. Así, los materiales de núcleo y los materiales de capa externa pueden granularse por separado; 10 los gránulos de núcleo pueden comprimirse luego para formar el núcleo alrededor del cual se comprimen los gránulos de la capa externa.

15 Los gránulos de la capa externa pueden contener un diluyente, un material aglutinante y un material lubricante. Por ejemplo, cuando se requieren periodos cortos de medicación o cuando la proporción de la sustancia activa es pequeña, puede incorporarse la sustancia activa en un material soluble en agua o absorbente de agua, y granularse con una cantidad de cinco a 20 cincuenta por ciento de un aglutinante insoluble en agua, bien sea disuelto en un disolvente orgánico o en estado de fusión. El material soluble en agua o absorbente de agua puede ser un carbohidrato, por ejemplo, lactosa, sacarosa, dextrina o un derivado celulósico; una proteína, por ejemplo, gelatina o caseína; una cera soluble en agua, por ejemplo un polietilenglicol; 25 o una sustancia inorgánica, por ejemplo, caolín o bentonita; una mezcla de estos materiales o de otros materiales adecuados. El material aglutinante insoluble en agua puede ser un plástico, por ejemplo, polistireno, acetato de polivinilo, cloruro de polivinilo, politeno o un derivado de nylon; o puede ser un derivado celulósico, por ejemplo acetato de celulosa o etil celulo- 30

254869



5 sa. Los gránulos requieren normalmente un material lubricante, por ejemplo estearato magnésico, talco o grafito. Si el material de la capa medicada es relativamente ligero, puede incorporarse un material denso, por ejemplo polvo de hierro o dióxido de titanio, en los gránulos, para aumentar la densidad. Cuando se necesita una mezcla de óxidos inorgánicos para liberar elementos traza durante un periodo de 1 o 2 años, puede calentarse el producto comprimido, de manera que los gránulos funden parcialmente entre sí para formar una píldora metálica
10 dura.

Otro método de revestimiento del núcleo es emplear la técnica corriente de revestimiento en cubeta. El número de núcleos necesario se ponen en una cubeta de revestimiento que se hace girar, y la capa externa se forma vertiendo o rociando sobre los núcleos una solución o una suspensión de la sustancia
15 activa con diluyentes adecuados y materiales aglutinantes en un disolvente volátil. Por ejemplo, la sustancia activa puede disolverse o suspenderse en una solución de un material plástico en un disolvente orgánico, tal como acetato de celulosa en acetona, que da una capa medicada permeable al agua, resistente, cuando se aplica sobre los núcleos. Cuando la proporción de la sustancia activa es pequeña, o cuando la sustancia activa es relativamente insoluble en agua, puede incluirse un material soluble en agua, por ejemplo, un polietilenoglicol,
20 para aumentar la permeabilidad de la capa medicada hasta el grado requerido. Se continua el revestimiento, secando cuando sea necesario, hasta que se ha obtenido una capa medicada del peso requerido.
25

30 El revestimiento del núcleo puede obtenerse también introduciendo el núcleo en una preparación líquida de los ma-

254869



teriales de la capa externa, o moldeando una preparación de los materiales externos alrededor del núcleo.

La invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos en los que todas las temperaturas se dan en grados centígrados y el símbolo # designa el tamaño normal de la malla del tamiz empleado, según se define en la página 968 de la Farmacopea Británica de 1958.

EJEMPLO 1

Se prepararon gránulos de núcleo a partir de:

Hierro reducido 80 # 500 gr.

Se granuló el polvo con 10% de solución de gelatina, se tamizó por 20 # y se secó a 50° y se mezclaron 5,0 gr. de estearato magnésico en el material secado.

Se prepararon gránulos de capa a partir de:

Oxido cobáltico 80 # 450 gr.

Caolin 80 # 50 gr.

Se mezclaron los polvos, se granularon con agua, se tamizaron por 30 # y se secaron a 50°, y se mezclaron 5,0 gr. de estearato magnésico en el material secado.

Los gránulos se comprimieron en una máquina de revestimiento por compresión, con un peso de núcleo de 4,0 gr. y un peso de capa de 3,0 gr. para producir una píldora con extremos hemisféricos. Las píldoras producidas se calentaron a 1000° y se mantuvieron a esta temperatura durante 10 minutos.

EJEMPLO 2

Se prepararon gránulos de núcleo a partir de:

Hierro reducido 80 # 500 gr.

Se granuló el polvo con 10% de solución de gelatina, se tamizó por 20 # , y se secó a 50°, y se mezclaron 25 gr. de grafito en

254869



el material secado.

Se prepararon gránulos de capa a partir de:

Hierro reducido 80 # 400 gr.

Oxido cobáltico 80 # 100 gr.

5

Oxido cuproso 80 # 20 gr.

Se mezclaron los polvos, se granularon con solución de gelatina al 10%, se tamizaron por 20 # y se secaron a 50°, y se mezclaron 30 gr. de grafito en el material secado.

10

Los gránulos se comprimieron en una máquina de revestimiento por compresión con un peso de núcleo de 4,0 gr. y un peso de capa de 2,1 gr., para producir una píldora con extremos hemisféricos. Las píldoras producidas se calentaron hasta 500° en un horno y se dejaron enfriar.

EJEMPLO 3

15

Se prepararon gránulos de núcleo a partir de:

Hierro reducido 80 # 500 gr.

Oxido cúprico 80 # 50 gr.

20

Se mezclaron los polvos, se granularon con solución de gelatina al 10%, se tamizaron por 20 # y se secaron a 50° y se mezclaron 5,0 gr. de estearato magnésico en el material secado.

Se prepararon gránulos de capa a partir de:

Hierro reducido 80 # 305,1 gr.

Oxido cobáltico 80 # 88,2 gr.

25

Dióxido de manganeso 80 # 113,7 gr.

Oxido cuproso 80 # 88,2 gr.

Oxido de cinc 80 # 6,3 gr.

30

Se mezclaron los polvos, se granularon con solución de gelatina al 10%, se tamizaron por 20 # y se secaron a 50°, y se mezclaron 3,0 gr. de estearato magnésico en el material secado.

254869



Los gránulos se comprimieron en una máquina de revestimiento por compresión, con un peso de núcleo de 4,0 gr. y un peso de capa de 2,2 gr. para producir una píldora con extremos hemisféricos. Las píldoras se calentaron hasta 500° en un horno y se dejaron enfriar.

5

EJEMPLO 4

Se prepararon gránulos de núcleo a partir de:

Hierro reducido 80 # 500,0 gr.

10

Se granuló el polvo con 5% de resina acrílica en cloroformo, se tamizó por 20# y se secó a 50°, y se mezclaron 25 gr. de grafito en el material secado.

Se prepararon gránulos de capa a partir de:

Penicilina G 66,6 gr. (o = 100×10^6 unidades)

15

Sacarosa 200,0 gr.

Polistireno 50,0 gr.

La penicilina G y la sacarosa se mezclaron y granularon con el polistireno que estaba disuelto en 250 ml. de cloroformo. La mezcla se secó y se tamizó por 20#. Se mezclaron 3,0 gr. de estearato magnésico en el material secado.

20

Los gránulos se comprimieron en una máquina de revestimiento por compresión, con un peso de núcleo de 4,0 gr. y un peso de capa de 3,16 gr.

25

EJEMPLO 5

Se prepararon gránulos de núcleo como en el Ejemplo 3.

Se prepararon gránulos de capa a partir de:

Sulfato de polimixina B 200 gr.

30

Lactosa 100 gr.

Hierro reducido 100 gr.



Polistireno 50 gr.

Se mezclaron los polvos, se granularon con el polistireno que estaba disuelto en 200 ml. de cloroformo, se tamizaron por 20 # y se secaron. Se mezclaron 4,0 gr. de estearato magnésico en el material secado.

Los gránulos se comprimieron en una máquina de revestimiento por compresión, con un peso de núcleo de 4,0 gr. y un peso de capa de 4,5 gr.

EJEMPLO 6

Se prepararon gránulos de núcleo como en el Ejemplo 2.

Se prepararon gránulos de capa a partir de:

Estilbestrol 30 gr.

Poli(etileno)glicol 4000 ... 200 gr.

Acetato de polivinilo 100 gr.

El poli(etileno)glicol 4000 se fundió y se disolvió en él el acetato de polivinilo. El estilbestrol se mezcló con los productos anteriores y el líquido se enfrió hasta que endureció. La masa se trituró y se tamizó por 20 #, y se añadieron 3,0 gr. de estearato magnésico.

Los gránulos se comprimieron en una máquina de revestimiento por compresión, con un peso de núcleo de 4,0 gr. y un peso de capa de 2,2 gr.

EJEMPLO 7

Se prepararon gránulos de núcleo como en el Ejemplo 3.

Se prepararon gránulos de capa a partir de:

Hexoestrol 60 gr.

Poli(etileno)glicol 4000 . 100 gr.

Dióxido de titanio 100 gr.

254869



Acetato de polivinilo 75 gr.

El polietilenoglicol 4000 se fundió y se disolvió en él el acetato de polivinilo. El exciclotol y el dióxido de titanio se mezclaron en los productos anteriores y la masa se enfrió hasta que
5 endureció. La masa se trituró y se tamizó por 20 # y se añadieron 3,0 gr. de estearato magnésico.

Los gránulos se comprimieron en una máquina de revestimiento por compresión con un peso de núcleo de 4,0 gr. y un peso de capa de 2,3 gr.

10

EJEMPLO 8

Se prepararon gránulos de núcleo como en el Ejemplo 2.

Se prepararon gránulos de capa a partir de:

Maleato de mepiramina 50 gr.

15

Lactosa 100 gr.

Caolin 100 gr.

Politeno 50 gr.

Los polvos se mezclaron y se granularon con el politeno que estaba disuelto en tolueno caliente. La masa se tamizó por 20 # y
20 se secó a 50° y se mezclaron 3,0 gr. de estearato magnésico en el material secado.

Los gránulos se comprimieron en una máquina de revestimiento por compresión, con un peso de núcleo de 4,0 gr. y un peso de capa de 3,0 gr.

25

EJEMPLO 9

Se prepararon gránulos de núcleo como en el Ejemplo 3.

Se prepararon gránulos de capa a partir de:

Hidrocloruro de clorociclicina 100 gr.

30

Lactosa 100 gr.

Hierro reducido 100 gr.

254869



Politeno 50 gr.

Los polvos se mezclaron y granularon con el politeno que estaba disuelto en xileno caliente. La masa se enfrió, se tamizó por 20 # y se secó a 50°, y se añadieron 3,5 gr. de estearato magnésico y se mezclaron en el material secado.

Los gránulos se comprimieron en una máquina de revestimiento por compresión, con un peso de núcleo de 4,0 gr. y un peso de capa de 3,5 gr.

EJEMPLO 10

Se prepararon gránulos de núcleo como en el ejemplo 3.

Se prepararon gránulos de capa a partir de:

Hidrocloruro de triprolidina 7,5 gr.
Aceite de ricino hidrogenado..... 140,0 gr.
Estearato magnésico 100,0 gr.
Fosfato de huesos comestible 60,0 gr.

El aceite de ricino hidrogenado se fundió y se añadió el estearato magnésico, el fosfato de huesos y el hidrocloruro de triprolidina. La mezcla se agitó hasta que endureció. La masa fría se trituró y se tamizó por 30 # .

Los gránulos se comprimieron en una máquina de revestimiento por compresión, con un peso de núcleo de 4,0 gr. y un peso de capa de 3,075 gr.

EJEMPLO 11

Se granuló hierro reducido con 10% de solución de gelatina, se tamizó por 20 # y se secó a 50°. Los gránulos eran productos comprimidos de 5,0 gr. con extremos hemisféricos. Los núcleos así formados se pusieron en una cubeta de revestimiento de tabletas y se revistieron con una solución al 10% de acetato de celulosa en acetona que contenía 1% de Verde Brillante, secan-

254869



do después de cada capa hasta que cada píldora contenía 0,3 gr. del Verde Brillante. Las píldoras se secaron a 50°.

EJEMPLO 12

5 Se granuló hierro reducido con 10% de óxido cuproso con solución de gelatina al 10%, se tamizó por 20 # y se secó. Los gránulos se comprimieron en forma de productos de 5,0 gr. con extremos hemisféricos. Los núcleos así formados se revis-
10 tieron introduciéndolos en una solución al 20% de etilcelulosa 2% de polietileno glicol y 4% de procaina-penicilina en alcohol etílico. Los productos se sumergieron y se secaron hasta obtener un peso de capa de 3,0 gr.

15 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el día 16 de Enero de 1959, bajo el núm. 1700/59 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto Ley sobre Propiedad Industrial.

N O T A

20 Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTI años, son los siguientes:

25 1ª. - Un método para la fabricación de píldoras para su administración a rumiantes, para suministrarles una sustancia biológicamente activa durante un periodo de tiempo prolongado, teniendo dichas píldoras una densidad y un peso que las
30 mantienen de un modo relativamente permanente en el saco rumen-reticular del animal después de su administración y alojamiento en el saco y que incorpora la sustancia biológicamente activa que es puesta en libertad desde la píldora al contenido del saco durante el periodo de tiempo prolongado, caracterizado por

254869



que un núcleo de alta densidad lleva aplicada en torno de él una capa externa que contiene la sustancia biológicamente activa.

5 2ª. - Un método según el punto 1, en el cual la capa externa se aplica en torno del núcleo de alta densidad por la técnica de recubrimiento por compresión.

3ª. - Un método según el punto 1, en el cual la capa externa se aplica en torno del núcleo de alta densidad por la técnica del recubrimiento en cubeta.

10 4ª. - Un método según el punto 1, en el cual la capa externa se aplica en torno del núcleo de alta densidad sumergiendo el núcleo en un preparado líquido de la capa externa.

15 5ª. - Un método según el punto 1, en el cual la capa externa se aplica en torno del núcleo de alta densidad por moldeo de un preparado de la capa externa en torno del núcleo.

20 6ª. - Un método para la fabricación de píldoras para su administración a rumiantes, para suministrarles una sustancia biológicamente activa durante un periodo de tiempo prolongado, teniendo dichas píldoras una densidad y peso que las retienen de un modo relativamente permanente en el saco rumenoreticular de los animales después de su administración y alojamiento en el saco, e incorporando un núcleo de alta densidad en torno del cual hay una capa externa que contiene la sustancia biológicamente activa que es puesta en libertad desde la píldora dentro del contenido del saco durante el periodo de tiempo prolongado, en esencia como se ha descrito en lo que antecede con referencia a cualquiera de los ejemplos de la Memoria o a cualquier equivalente evidente de los mismos.

25 7ª. - Un método para la fabricación de píldoras para su administración a rumiantes.

254869



Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de trece hojas y la presente escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, - 2 JUN 1950

P. A.
[Handwritten signature]

[Handwritten signature]
AG/My