

8 ABR 1961



264040

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

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

formulada el 17 de Enero de 1961, con el Núm. 264.040

en

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 DE FABRICACION DE PASTILLAS O GRANULOS PARA ADMINIS TRAR A RUMIANTES SUSTANCIAS BIOLOGICAMENTE ACTIVAS".

El presente invento se refiere a píldoras para suministrar sustancias biológicamente activas a rumiantes y a la fabricación de dichas píldoras.

5 En la Memoria de la Patente Australiana nº 227.098, se han descrito y reivindicado píldoras para ser administradas a rumiantes con el fin de suministrarles sustancias biológicamente activas durante un período de tiempo dilatado, teniendo dichas píldoras una densidad y peso que las conserva de modo relativamente permanente en el saco "panza-redecilla" de los animales después de la administración y alojamiento en el saco, y

10

264040



que contienen una sustancia biológicamente activa que es puesta en libertad por las píldoras en el contenido del saco durante un período de tiempo dilatado. La sustancia biológicamente activa, está representada por elementos traza, anti-timpanizantes, antibióticos, antihelminéticos, insecticidas sistémicos y hormonas.

Las píldoras son fabricadas incorporando la sustancia activa a un excipiente aglomerante o base y también, incorporando, si necesario, un material relativamente denso que eleva la densidad y peso de las píldoras por encima de los valores mínimos por bajo de los cuales, una gran parte de las píldoras, cosa no conveniente, tiende a ser expulsada por los animales. El presente invento proporciona un perfeccionamiento en el método de fabricación de estas píldoras.

La composición de la píldora, que es fabricada por el método del presente invento, está ilustrada en las figuras I, II y III. Las figuras I y III son secciones verticales y la figura II es una vista en planta. Como se aprecia en las figuras, la píldora comprende un núcleo medicinal (1) en torno al cual hay una capa de elevada densidad (2). El núcleo medicinal (1) está expuesto a los líquidos del rumiante por un orificio (3) que atraviesa la capa de elevada densidad (2) hasta el núcleo medicinal y de preferencia penetra en él. El diámetro del orificio (3) puede ser variado para proporcionar el grado de exposición requerido del núcleo medicinal (1), a los líquidos del rumiante. Como se vé en la figura III, el núcleo medicinal (1) no está situado, esencialmente en el centro de la píldora.

El núcleo medicinal (1) contiene, esencialmente, una o más sustancias activas, por ejemplo: hormonas, agentes anti-timpanizantes, antibióticos, antihelminéticos, elementos traza, anti

264040



5 histaminicos e insecticidas sistémicos. La capa de elevada densidad (2) es de tal naturaleza, que la píldora tiene la requerida densidad y peso; de preferencia, el material que confiere la elevada densidad, es el hierro. Tanto el núcleo medicinal (1) como la capa de elevada densidad (2), pueden contener otros materiales dependientes, por ejemplo, de la cantidad y tipo de las sustancias activas necesarias, de la duración del efecto biológico requerido y del método de fabricación.

10 El presente invento proporciona el método para la fabricación de la píldora mediante una técnica de recubrimiento a presión, con el cual, los materiales de la capa de elevada densidad (2) son comprimidos sobre el núcleo medicinal (1). Esto puede lograrse empleando una máquina para recubrir a presión, en la cual, los materiales de la capa de elevada densidad (2), un núcleo medicinal preformado (1) y materiales para una capa (2) de mayor densidad aún, son vertidos sucesivamente en cada cavidad de la matriz, de modo que cada cavidad contenga un núcleo medicinal (1) rodeado por materiales de la capa de elevada densidad (2) que entonces son comprimidos. El orificio (3), es formado por un saliente, preferiblemente terminado en punta, sobre cada una de las caras del punzón de los punzones superiores de la máquina de recubrir a presión.

15 El núcleo medicinal (1) puede ser fabricado por cualquiera de los diversos métodos conocidos en el arte de la farmacia. Por ejemplo, puede ser fabricado por moldeo.

20 En un aspecto recomendado del presente invento, el núcleo medicinal (1) también es fabricado por compresión, de modo que el núcleo medicinal (1) y la píldora pueden ser fabricados sucesivamente empleando una máquina de recubrir a presión en la cual, una unidad forme el núcleo medicinal (1) y una segunda unidad lo

264040



recubra o con una máquina de recubrir a presión, en la cual,
una unidad forme el núcleo medicinal (1) y esta unidad sea ajus
tada después de modo que la capa de elevada densidad (2) sea
comprimida sobre el núcleo medicinal (1). El orificio (3) es
5 formado por un saliente, en punta preferiblemente, sobre cada
una de las caras del punzón de los punzones superiores de la uni
dad que es utilizada para comprimir la capa de elevada densidad
(2) sobre el núcleo medicinal (1). De esta manera, los materia
les del núcleo medicinal (1) y los materiales de la capa de ele
vada densidad (2) pueden ser granulados por separado; los grá
10 nulos del núcleo medicinal (1) pueden ser comprimidos para for
mar el núcleo medicinal (1) sobre el cual son comprimidos los
gránulos de la capa de elevada densidad (2).

El núcleo medicinal (1) puede contener un diluyente, un
15 material aglomerante y un material lubricante. Por ejemplo, cuan
do son requeridos períodos de medicación cortos o cuando es pe
queña la proporción de sustancia activa, la sustancia activa pue
de ser incorporada en un material soluble en el agua o absorben
te del agua y es granulado con cinco a cincuenta por ciento de
20 un material aglomerante insoluble en el agua, bien disuelto en
un disolvente orgánico o en estado fundido. El material soluble
en el agua o absorbente del agua, puede ser un hidrato de carbo
no, por ejemplo, lactosa, sacarosa, dextrina o un derivado de la
celulosa; una proteína, por ejemplo gelatina o caseína; una ce
25 ra soluble en el agua, por ejemplo, un glicol polietilénico; o
una sustancia inorgánica, por ejemplo, caolin o bentonita. El
material aglomerante insoluble en el agua, puede ser un plásti
co, por ejemplo, poliestireno, acetato de polivinilo, cloruro de
polivinilo, politeno o un derivado del nylon; o puede ser un de
30 rivado de la celulosa, por ejemplo, acetato de celulosa o etil



26440

5
celulosa. Si el núcleo medicinal (1) es más bien ligero, para
aumentar la densidad, puede ser incorporado a los gránulos un
material inerte y pesado, por ejemplo, hierro en polvo o bióxido
de titanio. Los gránulos requieren, normalmente, un mate-
rial lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, talco o
grafito.

10
La capa de elevada densidad (2) puede consistir en hierro
en polvo fino, que es granulado empleando un material aglomeran-
te, por ejemplo, mucilago de almidón, solución de gelatina o una
solución de un material plástico, como una resina acrílica en
cloroformo o acetato de celulosa en acetona. Los gránulos re-
quieren normalmente un material lubricante, por ejemplo, estea-
rato de magnesio, talco o grafito. Un óxido metálico, por ejem-
plo, el óxido de cobre, puede ser incluido en los gránulos cuan-
do la píldora haya de ser calentada; el óxido liga los gránu-
los con lo que se obtiene una capa más dura.

15
El invento va a ser descrito ahora con referencia a los
ejemplos que siguen, en los cuales, todas las temperaturas son
dadas en grados centígrados y el símbolo \neq indica el tamaño
standard de la malla del tamiz empleado, tal como se define en
20 la Farmacopea Británica de 1958, página 968.

EJEMPLO I

Los gránulos del núcleo medicinal (1) fueron preparados
con

25	Ioduro sódico	85 \neq	480 g.
	Polietilenglicol	4.000	130 g.
	Acetato de polivinilo		390 g.

El polietilenglicol 4.000 fué fundido y el acetato de polivini-
lo disuelto en él. El ioduro de sodio fué añadido y agitada la
30 mezcla hasta que estuviera casi fría, después de lo cual se la

264940



dejó endurecer. La masa fué fragmentada y pasada por el tamiz de 22 #/. El estearato de magnesio (10,0 g) fué mezclado con los gránulos así obtenidos.

Los gránulos de la capa de elevada densidad (2) fueron preparados con

Hierro reducido 85 #/ 4,000 g.

El polvo de hierro fué granulado con 10 % de poliestireno disuelto en cloroformo, tamizado a 22 #/, secado y tamizado a 22 #/. El estearato de magnesio (40,0 g) fué mezclado a los gránulos así formados.

Los gránulos medicinales (1,0 g) fueron comprimidos en una unidad de una máquina de recubrir a presión, para obtener un núcleo medicinal (1), (de 10,2 mm. de diámetro) que después fué recubierto en una segunda unidad de la máquina con los gránulos de hierro, para dar una píldora de 13,4 mm, de diámetro, con extremos hemisféricos. A través de la capa de elevada densidad (2), se practicó un orificio (3), (2 mm. de diámetro) adaptando la máquina de recubrir a presión convencional, de modo que hubiera un saliente en punta en el centro de cada una de las caras del punzón de los punzones superiores de la segunda unidad de la máquina.

EJEMPLO II

Los gránulos del núcleo medicinal (1) fueron preparados con

Cloruro cobaltoso 85 #/ 892 g.

Acetato de polivinilo 85 #/ 108 g.

El cloruro cobaltoso y el acetato de polivinilo fueron mezclados y granulados con acetona. Los gránulos húmedos fueron pasados por el tamiz de 22 #/ secados y tamizados a 22 #/. El estearato de magnesio (10,0 g) fué mezclado con los gránulos

264040



así obtenidos.

Los gránulos de la capa de elevada densidad (2) fueron preparados de manera similar a la descrita en el Ejemplo I.

Con estos dos tipos de gránulos, se hizo una píldora de manera similar a la descrita en el Ejemplo I.

EJEMPLO III

Los gránulos del núcleo medicinal (1) fueron preparados con

Lactato cobaltoso 85 % 5.000 g.

Poliestireno 350 g.

El poliestireno fué disuelto en acetato de etilo (3.500 ml.) y empleado para granular el lactato cobaltoso. Los gránulos húmedos fueron tamizados a 35 %, secados y tamizados a 30 %. El estearato de magnesio (50 g.) fué mezclado a los gránulos así formados.

Los gránulos de la capa de elevada densidad (2) fueron preparados de manera similar a la descrita en el ejemplo I.

Con estos dos tipos de gránulos se hizo una píldora de manera similar a la descrita en el Ejemplo I.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 21 de Enero de 1960, bajo el Núm. 2304/60, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

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

1º.- Un método de fabricación de pastillas o gránulos

264 40



5 para su administración a un rumiante, con el fin de proporcionarle una sustancia biológicamente activa durante un período de tiempo prolongado, teniendo dichas pastillas o gránulos una densidad y un peso que los retienen de un modo relativamente permanente en el saco rumeno-reticular del animal después de su administración y alojamiento en el saco e incorporando una sustancia biológicamente activa que queda en libertad desde la pildora o el gránulo pasando al contenido del saco durante el período de tiempo prolongado, caracterizado porque un núcleo que contiene la sustancia biológicamente activa lleva comprimida sobre él por la técnica del recubrimiento por compresión una capa de alta densidad a través de la cual hay un agujero que se extiende hasta el núcleo.

10 20.- Un método según el punto 10, en el cual el núcleo que contiene la sustancia biológicamente activa es formado también por compresión.

15 30.- Un método según los puntos 10 ó 20, en el cual el agujero a través de la capa de alta densidad se extiende dentro del núcleo.

20 40.- Un método según los puntos 10, 20 ó 30, en el cual la sustancia biológicamente activa es un elemento traza.

50.- Un método según los puntos 10, 20, 30 ó 40, en el cual la capa de alta densidad contiene hierro.

25 60.- Un método según los puntos 10, 20, 30, 40 ó 50, en el cual la capa de alta densidad contiene también un óxido metálico.

30 70.- Un método de fabricación de pastillas o gránulos para administración a un rumiante con el fin de proporcionarle una sustancia biológicamente activa durante un período de tiempo prolongado, teniendo dicha pastilla o gránulo una densidad

264 40



5 y peso que la retienen de modo relativamente permanente en el
saco rumeno-reticular del animal después de la administración
y alojamiento en el saco y que incorpora una sustancia biológicamente activa que es puesta en libertad desde el gránulo
o pastilla al contenido del saco durante el periodo de tiempo
prolongado, sustancialmente como se describe en la Memoria con
referencia a cualquiera de los anteriores ejemplos o sus equivalentes técnicos evidentes.

10 80.- Un método de fabricación de pastillas o gránulos
para administrar a rumiantes sustancias biológicamente activas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en el dibujo que se acompaña y con los fines que se han especificado.

15 Esta Memoria consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

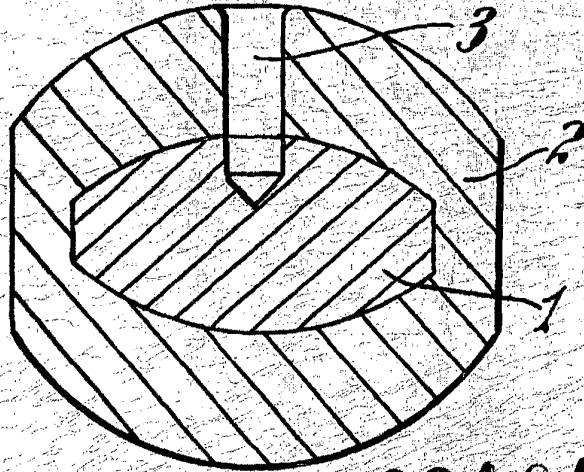
Madrid,

P.A.

8 ABR 1961
[Handwritten signature]



Fig.1



264 C 4 0

Fig.2

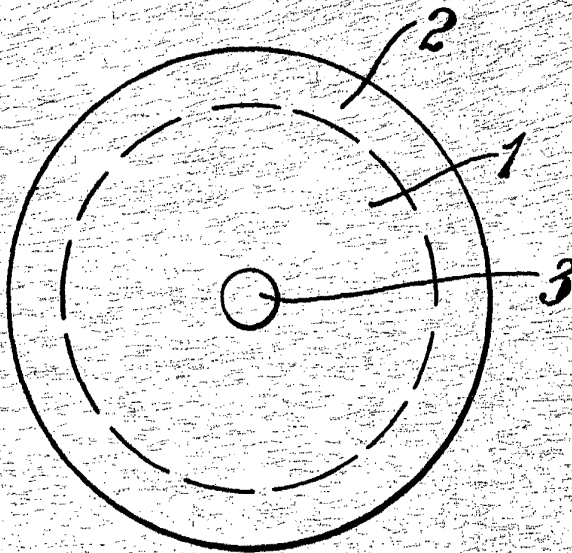
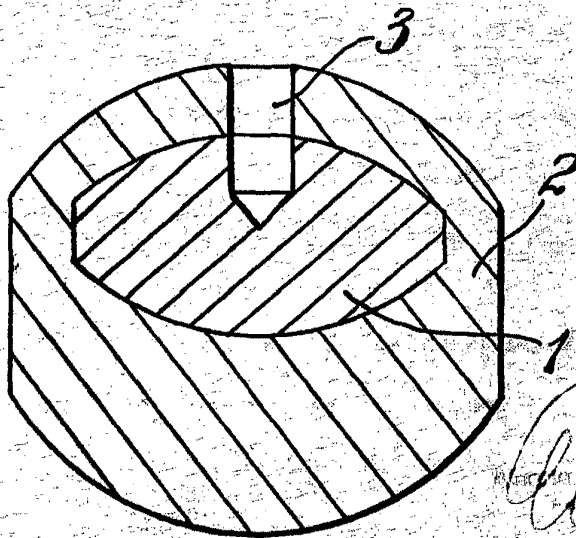


Fig.3



W. L. H.