

401083



OFICIO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
PATENTES-MODELOS DE MARCAS
24 JUL. 1974
PATENTE DE INVENCIÓN
INCIDENCIAS

Ref: Case No. 23.852.

Int. Cl.: A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para preparar composiciones terapéuticas con actividad antibacteriana prolongada en animales de sangre caliente.

401083

Solicitante AMERICAN CIANAMID COMPANY, entidad norteamericana, residente en Berdan Avenue, Township of Wayne, Estado de New Jersey, EE.UU. de A.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar composiciones que contienen sulfapiridazinas, subcarbonato de Bismuto o subnitrito de Bismuto y etilcelulosa.

5. Las sulfapiridazinas que son útiles en la pre-

POOR
QUALITY

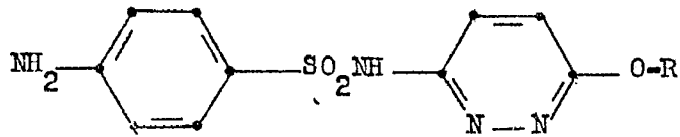
10:12:75

401083

- 2 -



sente invención son las de la fórmula:



donde R es metilo o etilo.

La preparación de los compuestos mencionados más arriba, se describe en la patente norteamericana N^o 2.712.012.

5.

Se sabe que las drogas sulfa, tales como sulfapiridazinas, son útiles para combatir enfermedades bacterianas en animales de sangre caliente y particularmente en los rumiantes. Para que sean eficaces, es de primordial importancia tanto la magnitud como la duración de la concentración del nivel de sulfonamida en la sangre, para una terapia antibacteriana con éxito.

10.

Se ha comprobado que una formulación que comprende 0 a 40 % de una granulación de liberación rápida y 100 a 60 % de una granulación de liberación prolongada, en que los ingredientes activos son sulfacetoxipiridazina o sulfametoxipiridazina y subcarbonato de bismuto o subnitrito de bismuto de alta densidad, combinados con 2 a 5 % de etilcelulosa, cuando se los comprime en formas de unidades de dosificación tales como OBLETS [®], tabletas, etc, proporciona inicialmente altos y prolongados niveles en sangre que son eminentemente útiles para una terapia con éxito con sulfonamida en animales de sangre caliente, particularmente en rumiantes.

15.

20.

25.

Las composiciones de la presente invención, que bajo la forma de una OBLET [®] proporcionan una terapia

401083

- 3 -



- eficaz, pueden ser preparadas específicamente de la siguiente manera. Con ayuda de agua como medio de granulación, se prepara una granulación de liberación rápida, que comprende aproximadamente 90 % de sulfametoxipiridazina o sulfametoxipiridazina con excipientes tales como almidón. Se prepara una granulación de liberación prolongada que contiene aproximadamente 60 % de sulfametoxipiridazina o sulfametoxipiridazina, aproximadamente 37 % de subcarbonato de bismuto o subnitrito de bismuto de alta densidad (aproximadamente $6,7 \text{ g/cm}^3$), y aproximadamente 3 % de etilcelulosa. Se granula esta última con aproximadamente 75 % de isopropanol, etanol o hidrocarburos clorados. Se mezclan ambas granulaciones con el fin de obtener mejores resultados, en una proporción de aproximadamente 25 % de granulación de liberación rápida con 75 % de granulación de liberación prolongada, lo cual da por resultado que la droga sulfameta esté presente en una proporción de 62 a 68 %. A la mezcla se agregan pequeñas cantidades de lubricante, tal como estearato de magnesio y ácido esteárico, y se tamiza entonces el material y se le comprime en forma de OBLET[®]. Una OBLET[®] típica, preparada mediante un procedimiento de esta clase, será la que pesa 23,5 g, con dimensiones de 5,08 x 2,06 cm y que contiene 15,0 g de sulfametoxipiridazina o sulfametoxipiridazina, 7,15 g de subcarbonato de bismuto o subnitrito de bismuto de alta densidad y menos de 1 g de etilcelulosa.

- La finalidad del subcarbonato de bismuto o subnitrito de bismuto de alta densidad es proporcionar una unidad de dosificación, particularmente en el caso de ga



nado vacuno, que permanecerá en el rúmen durante el periodo de liberación y que no será excretada por el animal antes de haber sido absorbida la sulfaetoxipiridazina o sulfametoxipiridazina en la corriente sanguínea de los animales.

5.

La presente invención muestra mejores resultados cuando las unidades de dosificación contienen aproximadamente 60 a 72 % de sulfaetoxipiridazina o sulfametoxipiridazina, 23 a 35 % de subcarbonato de bismuto o subnitrate de bismuto de alta densidad, y aproximadamente 2 a 5 % de etilcelulosa. Estos valores se derivan del uso de composiciones que consisten en 0 a 40 % de sulfaetoxipiridazina o sulfametoxipiridazina de liberación rápida combinadas con 100 a 60 % de formulación de liberación prolongada que comprende sulfaetoxipiridazina o sulfametoxipiridazina, carbonato de bismuto o subnitrate de bismuto de alta densidad, y 2 a 5 % de etilcelulosa.

10.

15.

Los siguientes ejemplos muestran la preparación de una forma de dosificación eficaz (OBLET[®]) y el efecto comparativo sobre niveles en sangre entre la OBLET[®] preparada de acuerdo con la presente invención, OBLETS^(R) sin formulación de liberación prolongada, y un producto comercial importante (sulfametazina de liberación prolongada).

20.

EJEMPLO 1

25.

Preparación de Oblets de liberación prolongada

Se prepara la siguiente formulación:

Parte A (liberación rápida):

30.

Sulfaetoxipiridazina (S.E.Z. [®])	75,0 g
Almidón, USP tamizado	7,0 g
Almidón, modificado	1,8 g

- 5 401083



Agua purificada

c.s.

Parte B (liberación prolongada):

	Sulfaetoxipiridazina (S.E.Z. ^R)	225,0 g
	Subcarbonato de bismuto, alta	
5.	densidad	143,0 g
	Etilcelulosa NF (10 cps)	11,0 g
	Isopropanol al 75 %	96,0 g

- Se granula por separado las partes A y B y luego se las mezcla entre sí durante 10 minutos. Se agrega una porción de 1,8 g de estearato de magnesio USP y una porción de 1,8 g de ácido esteárico USP, y se mezclan estos ingredientes durante 3 minutos. Con esta mezcla se comprime entonces OBLETS[®]. Esta formulación es suficiente para proveer 20 OBLETS[®] de 5,08 x 2,06 x 1,90 cm, que contienen 15,0 g de sulfaetoxipiridazina y 7,15 g de subcarbonato de bismuto, y que pesan por término medio 23,5 g.

EJEMPLO 2

Estudios comparativos de nivel en sangre

- Se llevan a cabo estudios comparativos de nivel en sangre utilizando las siguientes unidades de dosis:
20. A) OBLETS[®], Nordon Labs de liberación prolongada de sulfametazina (cada una contiene 22,5 g de sulfametazina) (265 mg/kg).
 25. B) OBLETS[®] que contienen 75 % de granulación de liberación prolongada y 25 % de granulación de liberación rápida (que se preparan de acuerdo con lo descrito en el ejemplo 1) (220 mg/kg).
 30. C) OBLETS[®] que contienen solamente una granulación de sulfaetoxipiridazina-subcarbonato de bismuto de liberación prolongada (220 mg/kg).



D) OBLETS[®] que contienen solamente granulación de sulfaetoxipiridazina de liberación rápida (55,1 mg/kg).

Se administran OBLETS[®] oralmente a ganado vacuno en las dosis indicadas. Se determina el nivel en sangre de sulfonamida de los animales individuales a las 3, 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 96, 120 y 144 horas. Los resultados relativos aparecen en el gráfico de la figura 1, en el cual se muestra sobre abscisas el tiempo en horas y sobre ordenadas el nivel de sulfa en sangre en p.p.m., para un nivel terapéutico de 30 p.p.m.

Este gráfico de la figura 1 muestra que los niveles en sangre de la curva A (formulación con sulfametazina) alcanzan aproximadamente 20 p.p.m después de aproximadamente 36 hr y luego disminuyen a un régimen constante hasta la 144 hr. La curva B (composiciones de la presente invención con 75 % de liberación prolongada y 25 % de liberación rápida) muestra que los niveles en sangre de la sulfonamida alcanzan una cresta de 89 p.p.m en solamente 12 hr y luego sufren una declinación constante hasta la 144 hr. En consecuencia, una composición de este tipo provee niveles en sangre considerablemente más altos en un periodo considerablemente más breve de tiempo que la curva A. La curva C (100 % de liberación prolongada) muestra un lento crecimiento de los niveles de sulfonamida en sangre (35 p.p.m a las 36 hr) y, según es de esperar, un lento régimen de liberación hasta la 144 hr. La curva D (100 % de liberación rápida) muestra un rápido crecimiento de los niveles de sulfonamida en sangre (50 p.p.m. a las 12 hr) pero, según es de esperar, los niveles

401083



- 7 -

de sulfonamida en sangre disminuyen con rapidez. La siguiente tabla I muestra los resultados obtenidos en estos ensayos.

T A B L A I

<u>Tiempo de post-adminis- tración, hr</u>	<u>Sulfaetoxipiridazina aparente en sangre, p.p.m.</u>			
	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>
3	3,6	38,1	3,4	14,2
6	7,3	60,4	7,2	32,3
12	10,2	89,2	13,0	51,3
24	18,7	81,9	15,2	29,9
36	21,8	62,1	35,7	16,7
48	22,2	44,9	29,3	8,6
60	-	-	30,7	2,5
72	20,1	19,0	34,6	3,5
96	12,6	6,5	16,4	0,8
120	5,2	3,7	12,5	0,6
144	2,1	2,0	10,6	0,7

EJEMPLO 3

5. Siguiendo el procedimiento y las formulaciones del Ejemplo 1, se granulan por separado las partes A y B pero no se las mezcla entre sí. En cambio se las comprime en una máquina común formadora de tabletas en capas que proporciona tabletas en capas que comprenden aproximadamente
10. 25 % de material de liberación rápida y aproximadamente 75 % de material de liberación prolongada. Los resultados obtenidos son similares a los del ejemplo 2 (B).

EJEMPLO 4

En los ensayos siguientes se administra a 3 terne-

001075

401083



ros, cada uno de los cuales pesa entre 136 y 181 kg, 55,1 mg/kg de peso del cuerpo de sulfaetoxipiridazina. Se administra la droga como una sola dosis oral utilizando las tabletas comerciales de 17,1 g obtenibles como OBLETS[®] S.E.Z.[®] (sulfaetoxipiridazina). Estas OBLETS[®] tienen el siguiente análisis.

Formulación de sulfaetoxipiridazina de liberación rápida

10.	Sulfaetoxipiridazina	15,0 g
	Almidón de maíz (modificado)	0,5 g
	Almidón de maíz USP	1,5 g
	Estearato de magnesio USP	0,09 g
	Colorante rojo FD y C Nº 2	0,03 g

15. A intervalos hasta 120 hr después del tratamiento, se toman muestras de sangre de cada uno de los animales y se realiza determinaciones de sulfonamida. En la siguiente tabla 2 se indica los resultados de estos ensayos.

T A B L A 2

<u>Tiempo de post-administración hr.</u>	<u>Sulfaetoxipiridazina aparente en sangre. p.p.m.</u>
3	14,2
6	32,3
12	51,3
24	29,9
36	16,7
48	8,6
60	2,5
72	3,5
96	0,8
120	0,6

401083



- 9 -

- De acuerdo con estos datos se puede ver que, utilizando el anterior procedimiento, los niveles de sulfonamida en sangre alcanzan niveles terapéuticamente eficaces en aproximadamente 6 hr, una cresta aproximadamente a las 12 hr y luego comienzan a disminuir. Estos datos se presentan también en el gráfico de la figura 2, en el cual se muestra sobre abscisas el tiempo en horas y sobre ordenadas la concentración de sulfonamida en sangre en p.p.m., para un nivel terapéutico de 30 p.p.m.
- 5.
10. En la práctica, para mantener niveles de sulfaetoxipiridazina en sangre por encima de aproximadamente 30 p.p.m. (nivel terapéutico) durante un periodo prolongado por ejemplo, 3 a 5 días, se administra la droga sobre una dosis diaria durante el periodo deseado a los niveles
15. indicados más arriba (es decir 55,1 mg/kg de peso del cuerpo).
- Se emplean una dieta común para terneros durante todos los ensayos, y el alimento y bebidas son ad libitum.
- EJEMPLO 5
20. Para los siguientes ensayos se utiliza sulfaetoxipiridazina en 3 diferentes formulaciones destinadas a proveer liberación prolongada de sulfaetoxipiridazina a través de un periodo que se extiende sobre aproximadamente 5 días. Se prepara las formulaciones que se indican más adelante y se las compacta como OBLETS[®] del mismo tamaño y forma que las utilizadas en el ejemplo 4. Se elige 9 terneros que pesan entre 136 y 181 kg cada uno y se los dispone al azar en uno de tres grupos de tratamiento.
25. Se administra las OBLETS[®] de ensayo como una so
30. la dosis oral a 165 mg/kg de peso del cuerpo. Se toma



muestras de sangre de cada ternero a intervalos de hasta 120 hr después del tratamiento y se analiza todas las muestras con respecto a la sulfaetoxipiridazina. A continuación se indica los niveles en sangre para cada tratamiento.

5.

Formulaciones de liberación prolongada - (sin liberación rápida)

	Sulfaetoxipiridazina	15,00	15,00	15,00
	Subcarbonato de bismuto	7,05	6,60	6,20
10.	Etil celulosa N.F.10 cps	0,65	1,10	1,50
	Acido esteárico	0,15	0,15	0,15
	Estearato de magnesio	<u>0,15</u>	<u>0,15</u>	<u>0,15</u>
	% etilcelulosa (A, 3), (B, 5) y (C, 7).	23,00	23,00	23,00

T A B L A 3

Niveles en sangre

<u>Tiempo de post-administración, hr.</u>	<u>Sulfaetoxipiridazina aparente en sangre, p.p.m.</u>		
	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>
3	2,4	1,7	1,05
6	5,9	3,8	2,6
12	9,3	3,2	6,4
24	9,5	7,7	10,8
36	29,8	6,2	5,2
48	24,0	15,4	12,4
60	14,3	11,4	7,8
72	45,8	41,8	16,6
96	21,3	26,7	6,3
120	13,3	15,8	5,3

401083

- 11 -



De acuerdo con estos datos se puede ver que las formulaciones de 3 % y 5 % de etilcelulosa proporcionan una liberación prolongada de la sulfonamida que comienza a las 36 ó 48 hr, respectivamente. La formulación con 7 % de etilcelulosa proporciona liberación prolongada pero no alcanza una concentración satisfactoria de sulfonamida en sangre.

EJEMPLO 6

Se obtiene una marcada mejora de la pronta liberación de sulfaetoxipiridazina de una tableta de liberación prolongada, mediante las siguientes formulaciones que contienen aproximadamente 20 a 40 % en peso de la composición de liberación rápida del ejemplo 4 y aproximadamente 80 a 60 % en peso de la composición de liberación prolongada de la formulación A del Ejemplo 5.

El componente de etilcelulosa está relacionado solamente con la granulación de liberación prolongada; es decir, en la preparación de la tableta final está mezclado un componente de liberación prolongada, como el descrito en el ejemplo 1, con una granulación de liberación rápida como la descrita en el ejemplo 5.

En estos ensayos, se preparan las OBLETS[®] y se administran a terneros de acuerdo con lo descrito en el ejemplo 4. Se toman muestras de sangre a las 3, 6, 12 y 24 hr después del tratamiento y se las analiza con respecto a la sulfaetoxipiridazina. La administración tiene lugar a razón de 220 mg/kg de peso del cuerpo para todos los tratamientos, y en la siguiente tabla 4 se indica los datos obtenidos.

8-12-73

401083



T A B L A 4

	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>
Liberación rápida (%)	20	25	25	40
Liberación prolongada (%)	80	75	75	60
Fracción de desprendimiento de etilcelulosa (%)	2	2	3	3
Tiempo de post-administración (hr)	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>
3	9,4	8,9	20,0	21,1
6	16,5	33,1	69,6	42,6
12	67,8	62,0	81,5	47,0
24	58,5	83,2	99,6	86,2

EJEMPLO 7

Composición de la presente invención

La notable liberación temprana y la mejor liberación prolongada de la sulfaetoxipiridazina en la corriente sanguínea del ganado vacuno queda en evidencia mediante los siguientes ensayos en los cuales se produce formulaciones de ensayo y se las compacta en OBLETS[®] del mismo tamaño y forma que las descritas en el ejemplo 4 (es decir 5,08 x 2,06 cm).

10. Las formulaciones preparadas son las siguientes:

	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>
Sulfaetoxipiridazina	15,00	15,00	15,00
Almidón USP	0,35	0,28	0,21
Almidón modificado	0,15	0,12	0,09
15. Subcarbonato de bismuto	7,98	8,05	8,10
Estearato de magnesio	0,15	0,15	0,15
Acido esteárico	0,15	0,15	0,15
Etilcelulosa N.F (10 cps)	0,55	0,59	0,62



La formulación (A) es una formulación de 75 % de liberación prolongada y 25 % de liberación rápida, (B) es una formulación 80/20 y (C) es una formulación 85/15. Se preparan todas las formulaciones de manera que contengan 3 % de etilcelulosa en la fracción de liberación prolongada.

5.

Se administran las OBLETS[®] a terneros que pesan entre 136 y 181 kg cada uno, bajo la forma de una sola dosis oral de 220 mg/kg de peso del cuerpo. Se utiliza 6 terneros por tratamiento y se toma periódicamente muestras de sangre de cada ternero después del tratamiento. En la tabla 5 se indican los datos obtenidos.

10.

T A B L A 5

<u>Tiempo de post-administración hr.</u>	<u>Sulfaetoxipiridazina aparente en sangre, p.p.m.</u>		
	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>
3	17,0	10,0	3,4
6	71,3	39,4	14,2
12	94,0	66,1	49,1
24	81,1	102,1	69,3
36	105,1	109,6	56,8
48	51,3	67,3	62,6
72	26,7	31,9	37,9
96	14,0	15,8	32,3
120	5,9	5,6	13,6

En el gráfico de la figura 3 se comparan los anteriores datos con los datos del ejemplo 4 obtenidos con el producto comercial común de sulfaetoxipiridazina administrado como una sola dosis oral. En este gráfico de la figura 3, sobre abscisas se muestra el tiempo en horas

15.



5. y sobre ordenadas las p.p.m de sulfoetoxipiridazina en sangre, para un nivel terapéutico de 30 p.p.m. La curva A es la de formulación 75 %/25 %, la curva B es la de formulación 80 %/20 %, la curva C es la de formulación 85 %/15 % y la curva D es la de sulfaetoxipiridazina de liberación rápida

EJEMPLO 8

10. Para comparar las nuevas formulaciones de liberación prolongada de la presente invención con la formulación de sulfametazina comercialmente disponible de liberación prolongada, utilizada a razón de 265 mg/kg de peso del cuerpo, se divide al azar terneros en grupos de 3 ó 6 terneros. A los grupos A a D se les administra las tabletas de sulfametazina comerciales bajo la forma de una sola dosis oral al nivel recomendado de 265 mg/kg de peso del cuerpo. Como en el caso de los precedentes ejemplos 15. 4 a 7, se da a los terneros libre acceso a alimentos y agua durante el ensayo, y se toman periódicamente muestras de sangre y se las analiza con respecto a la sulfametazina.

20. El grupo E recibe una sola dosis oral, de 220 mg/kg de peso del cuerpo, de una formulación de 75 % de liberación prolongada y 25 % de liberación rápida con 2 % de etilcelulosa en la fracción de liberación prolongada. El grupo F recibe una formulación similar con 3 % de etilcelulosa en la fracción de liberación prolongada. La formulación, con la etilcelulosa ajustada, es la siguiente:

	<u>G/Tableta</u>
25. Sulfaetoxipiridazina	15,00
Almidón USP	0,35
30. Almidón modificado	0,30

401083



- 15 -

Subcarbonato de bismuto	7,15
Etilcelulosa NF (10 cps)	(0,35 ó 0,55)
Estearato de magnesio	0,15
Acido esteárico	0,15

5. En la siguiente tabla se indican como E y F los niveles en sangre que se obtienen con el 2 % de etilcelulosa y el 3 % de etilcelulosa.

T A B L A 6

Tiempo de post-administración (hr)	Sulfametazina aparente en sangre, p.p.m.				S.E.Z ^(R) aparente en sangre, p.p.m.	
	A	B	C	D	E	F
3	1,8	3,3	3,6	2,1	43,9	38,1
6	7,8	7,4	7,3	4,3	51,8	60,4
12	16,2	19,6	10,2	12,4	71,9	89,2
24	14,2	21,4	18,7	20,9	83,4	81,9
36	49,2	33,0	21,8	22,4	58,9	62,1
48	19,6	30,8	22,2	22,4	24,2	44,9
60	7,0	25,4	-	-	-	-
72	40,7	34,8	20,1	19,9	11,0	19,0
96	21,4	15,5	12,6	18,7	3,1	6,5
120	13,4	12,0	5,2	16,3	1,7	3,7

10. En el gráfico de la figura 4 se compara el término medio de los datos obtenidos precedentemente en A a D para sulfametazina a 265 mg/kg con las formulaciones de sulfatoxipiridazina (liberación prolongada/liberación rápida) 75/25, 2 % (curva B) y 3 % (curva A) de etilcelulosa. La curva C corresponde a la liberación prolongada de sulfametazina. En este gráfico, sobre abscisas se muestra el tiempo en horas y sobre ordenadas los niveles de sulfonamida en sangre en p.p.m, para un nivel terapéutico de
- 15.

70:2:75

401083



30 p.p.m.

EJEMPLO 9

5. En el gráfico de la figura 6 se da una comparación de los datos obtenidos con la formulación de S.E.Z. (R) de liberación rápida del ejemplo 4, el producto de liberación prolongada de sulfametazina (grupos A a D) del ejemplo 8, y un término medio de las formulaciones preferidas de 75/25-3 % de etilcelulosa de los ejemplos 6 y 7. En este gráfico, sobre abscisas se muestra el tiempo en horas y sobre ordenadas los niveles de sulfonamida en sangre en p.p.m, para un nivel terapéutico de 30 p.p.m. La curva A es la de S.E.Z. (R) (75/25; 220 mg/kg), la curva B es la de S.E.Z. (R) (Regular; 55,1 mg/kg) y la curva C es la de sulfametazina (producto comercial de liberación prolongada).

10.

15.

Este gráfico demuestra que la sulfaetoxipiridazina (75/25) alcanza niveles considerablemente más altos y niveles terapéuticos mantenidos durante por lo menos 60 hr.

- N O T A -

20. Describa suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presenta en Norteamérica, con fecha 22 de marzo de 1971, bajo el número 127.024, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la

25.

30.

401083



- 17 -

esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPOSICIONES TERAPEUTICAS CON ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA PROLONGADA EN ANIMALES DE SANGRE CALIENTE; caracterizándose por lo siguiente:

5. 1ª.- Procedimiento para preparar composiciones terapéuticas con actividad antibacteriana prolongada en animales de sangre caliente, caracterizado porque comprende primeramente mezclar aproximadamente 90 % de un compuesto elegido entre sulfaetoxipiridazina y sulfametoxipiridazina con un excipiente tal como almidón, y luego mezclar la mezcla, así producida, con una segunda mezcla derivada de aproximadamente 60 % de un compuesto elegido entre sulfaetoxipiridazina y sulfametoxipiridazina, aproximadamente 37 % de un compuesto elegido entre subcarbonato de bismuto y subnitrito de bismuto de alta densidad, y aproximadamente 3 % de etilcelulosa.
10. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la primera mezcla se prepara con ayuda de agua como medio de granulación.
15. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la segunda mezcla se granula con aproximadamente 75 % de isopropanol, etanol o hidrocarburos clorados.
20. 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la mezcla se realiza de forma tal que la composición final comprende aproximadamente 25 % de la primera mezcla y aproximadamente 75 % de la segunda mezcla.
25. 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-
30. *ME*

40083



24 JUL 1974

racterizado porque se mezcla 60 a 72 % de un compuesto elegido entre sulfaetoxipiridazina y sulfametoxipiridazina, 35 a 23 % de un compuesto elegido entre subcarbonato de bismuto y subnitrito de bismuto de alta densidad, y 2 a 5 % de etilcelulosa.

5.

6^a.- Procedimiento para preparar composiciones terapéuticas con actividad antibacteriana prolongada en animales de sangre caliente, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria e ilustrado en los adjuntos dibujos.

10.

Esta Memoria consta de 18 hojas escritas a máquina por una sola cara.

24 JUL 1974

Madrid

AMERICAN CYANAMID COMPANY

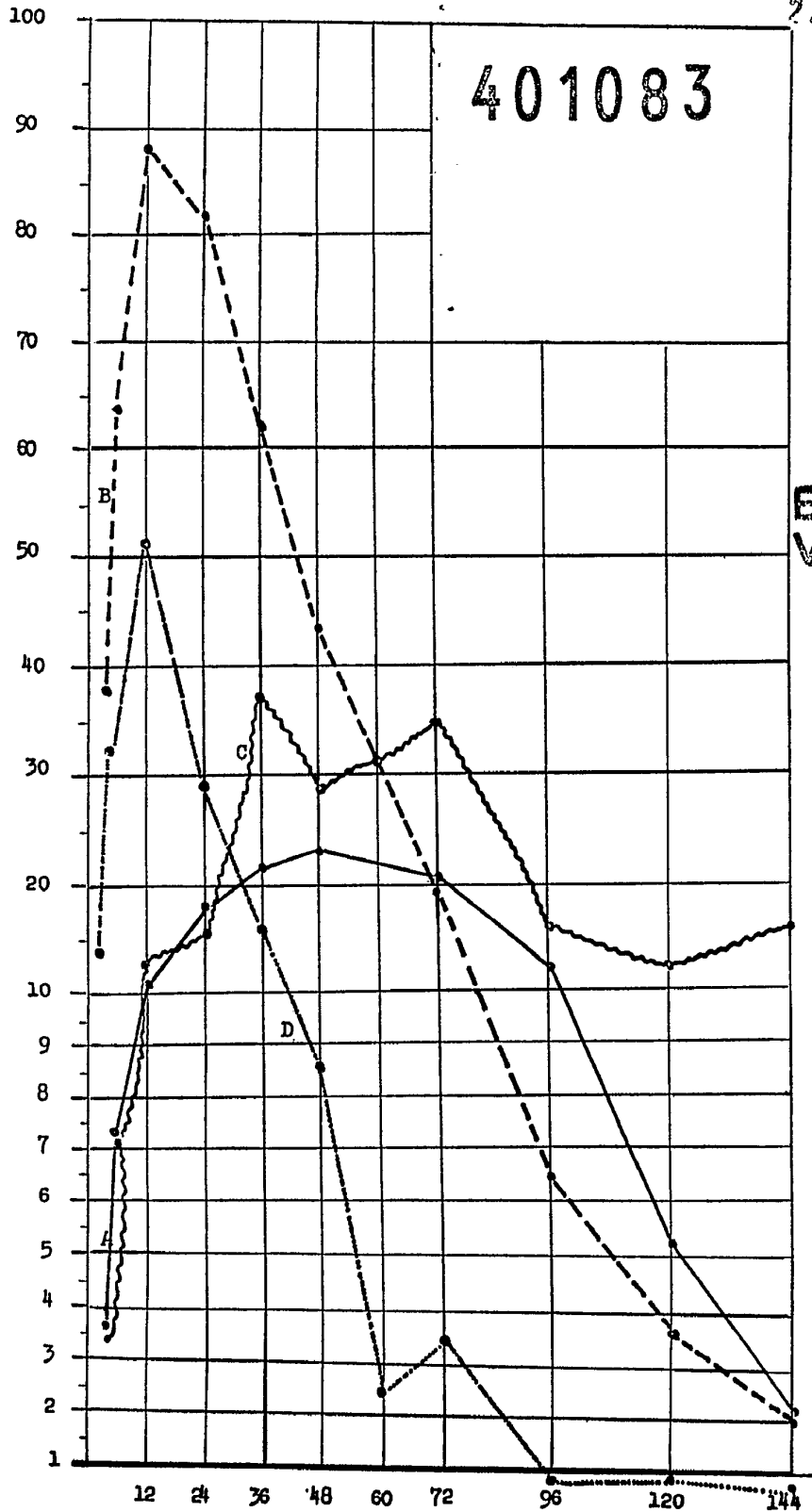
I. GOMEZ ACEBO Y MUÑOZ
Firmado: L. Guola Fernández

mte



24 JUL 1974

401083



ESCALA
VARIABLE

24 JUL 1974

Madrid

FIG. 1

L. GONZÁLEZ RODRÍGUEZ
p. p. Firmador: L. GONZÁLEZ RODRÍGUEZ

401083

401083

24 JUL 1974



ESCALA
VARIABLE

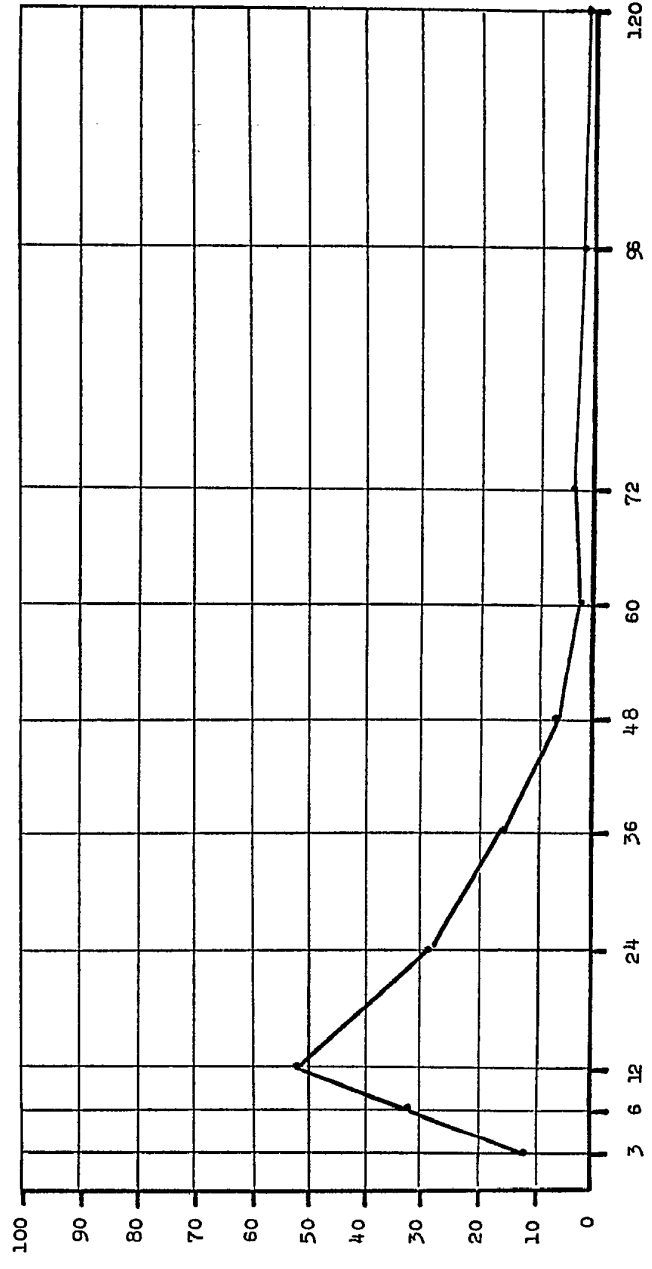


FIG. 2

24 JUL 1974
Madrid

J. GÓMEZ ABEJO Y RUBIEL
P. R. FERRAZ L. GARCÍA FERRAZ

[Handwritten signature]

401083

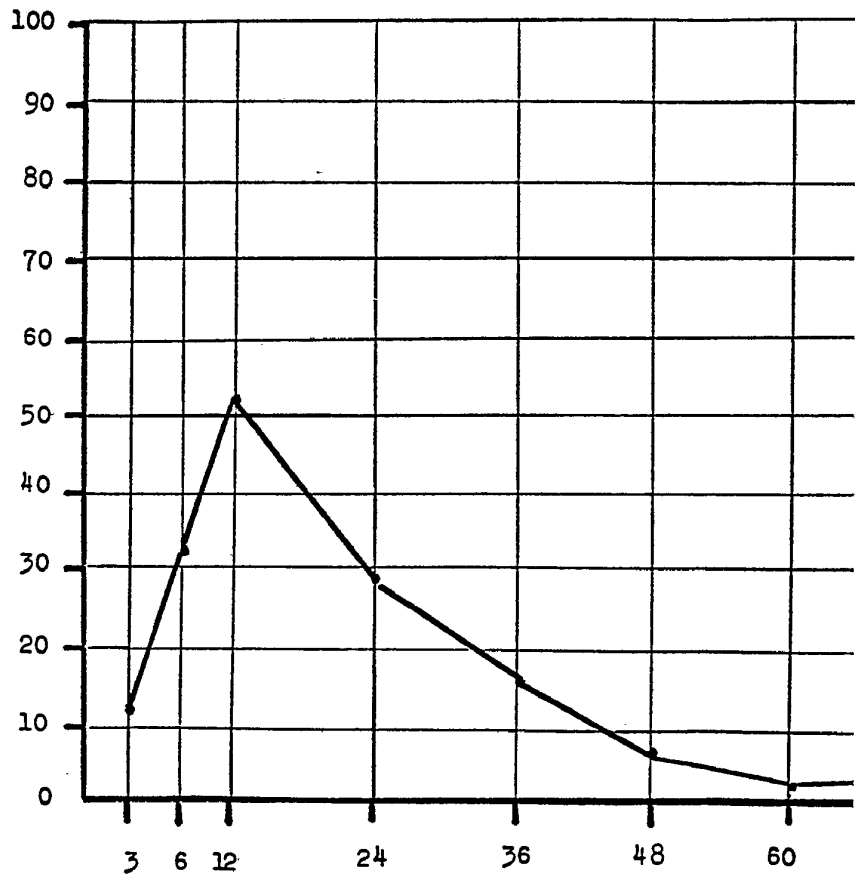
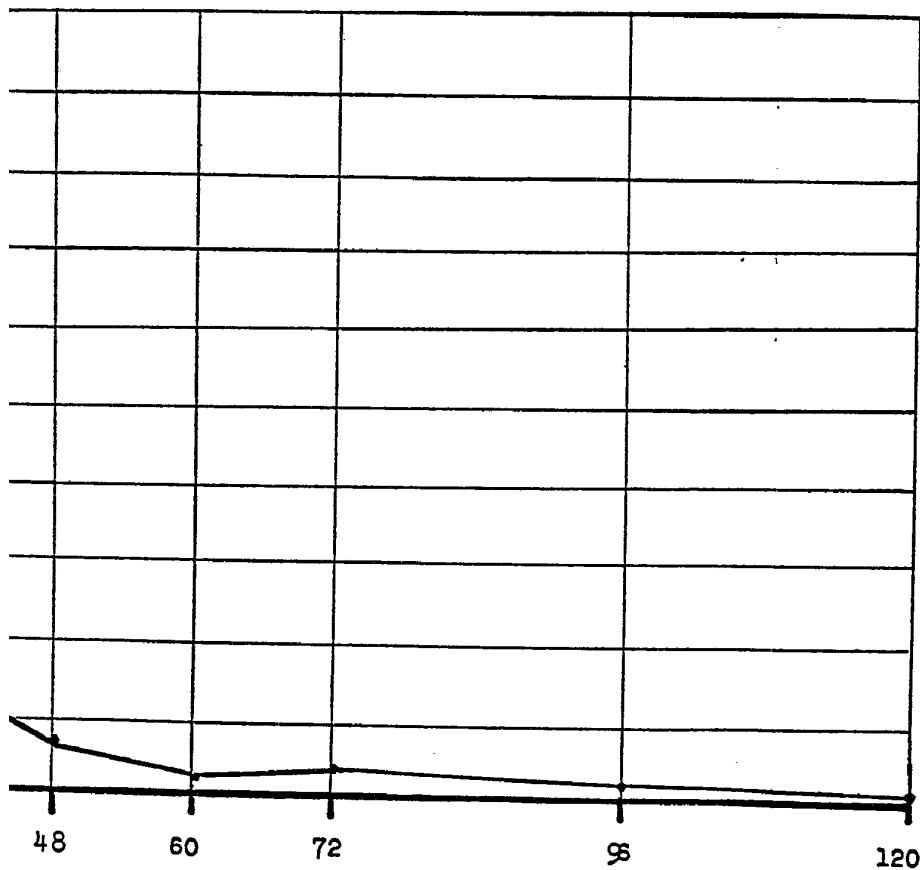


FIG. 2



401083

24 JUL 1974



ESCALA VARIABLE

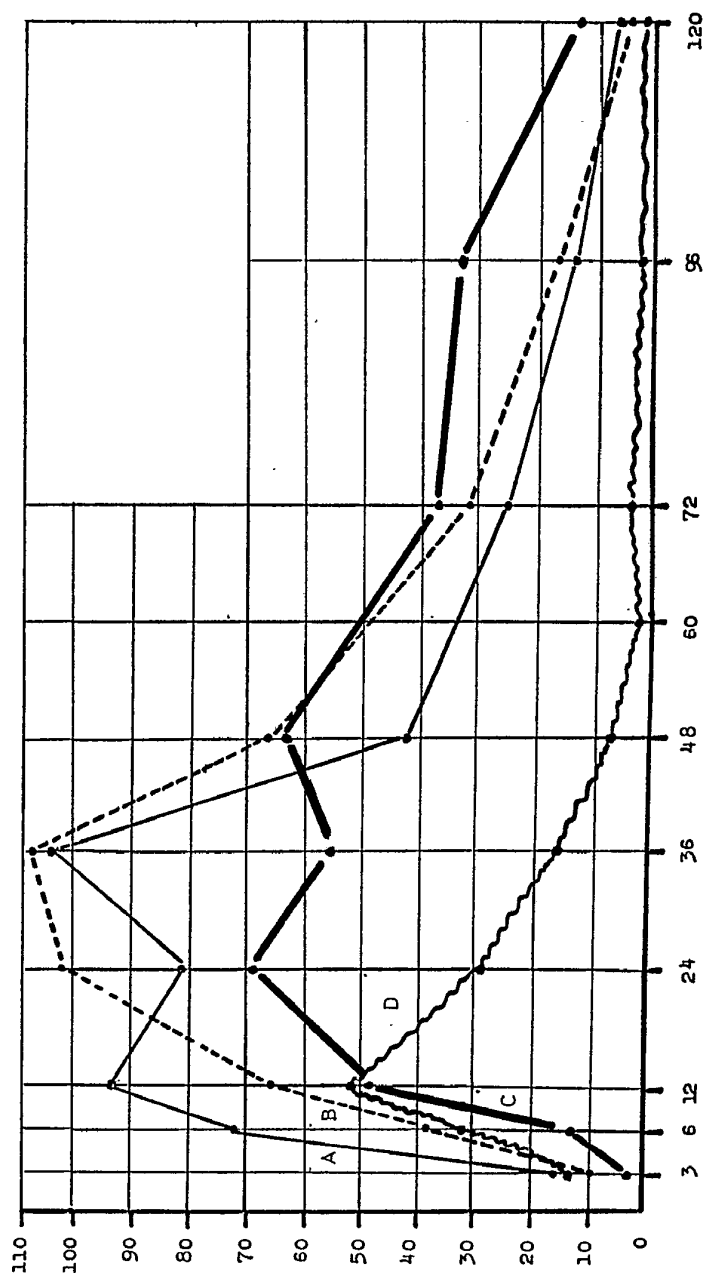
24 JUL 1974
Madrid

J. GOMEZ ADESO Y MUÑOZ
P. P. Firmados: La Gota Fernández



401083

ESCALA VARIABLE



24 JUL 1974

Madrid

Dr. JOSE LUIS V. ...
Dr. FRANCISCO ...

FIG. 3

401086

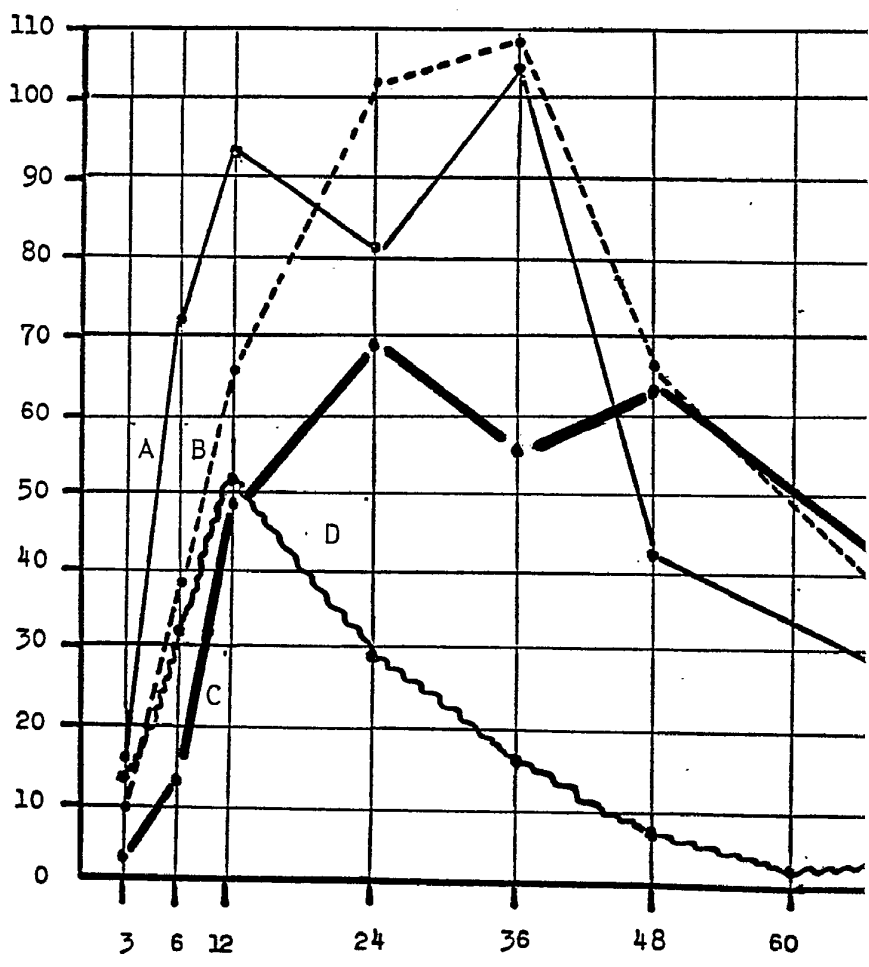
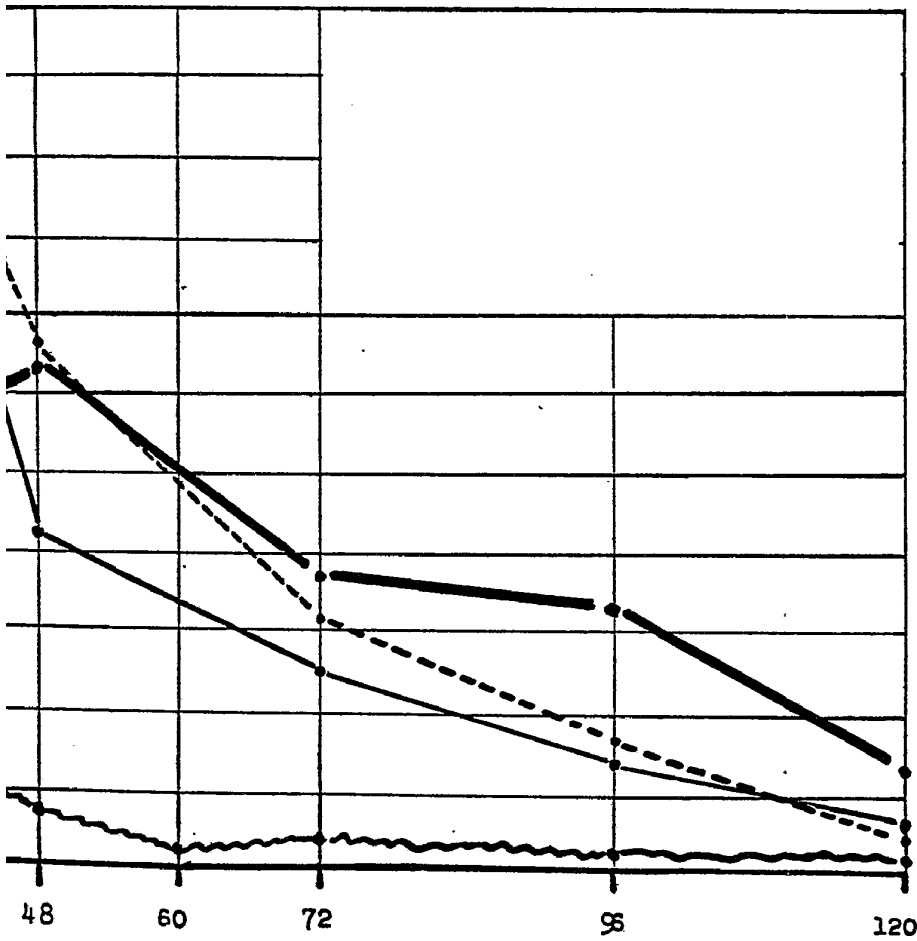


FIG . 3



401083



ESCALA
VARIABLE

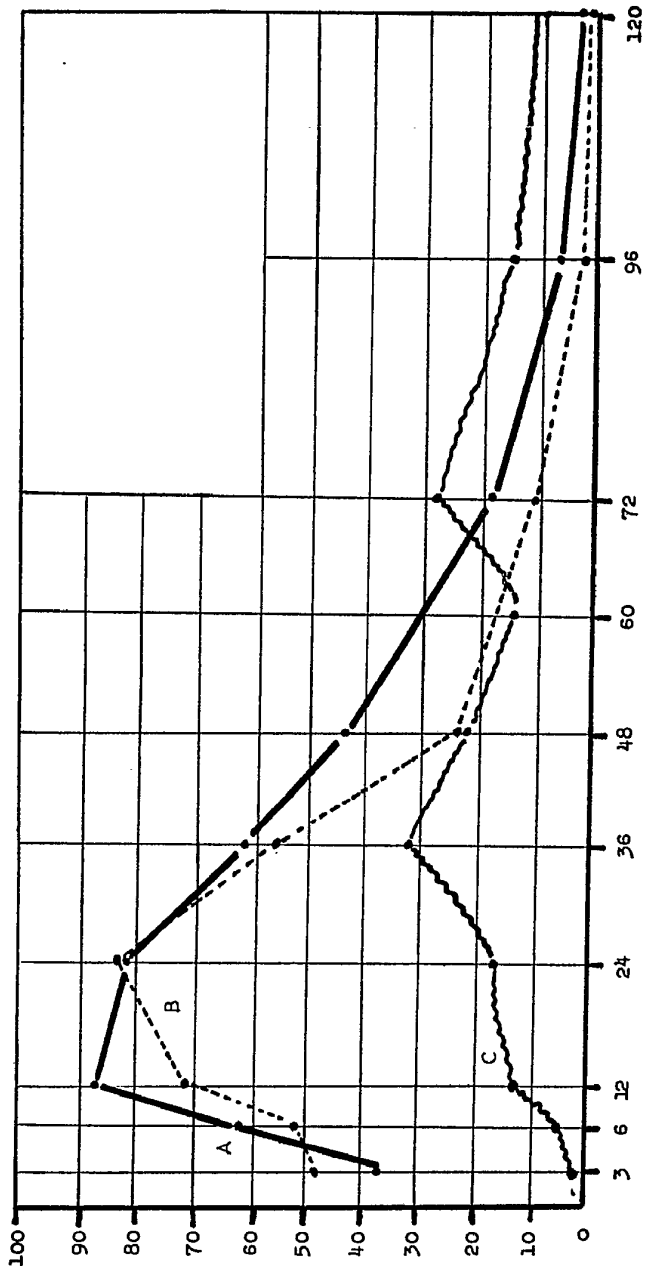
24 JUL 1974

Madrid

L. GOMEZ ACEBO Y MURRAY
p. p. Firmador La Caixa Ferrol

401083

401083



ESCALA VARIABLE

24 JUL. 1974

Madrid
 J. GOMEZ ACEVEDO Y INDIKET
 Por P. Firmado: L. Gasta Fernández

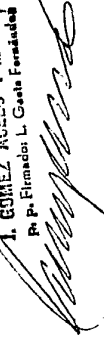


FIG. 4

401083

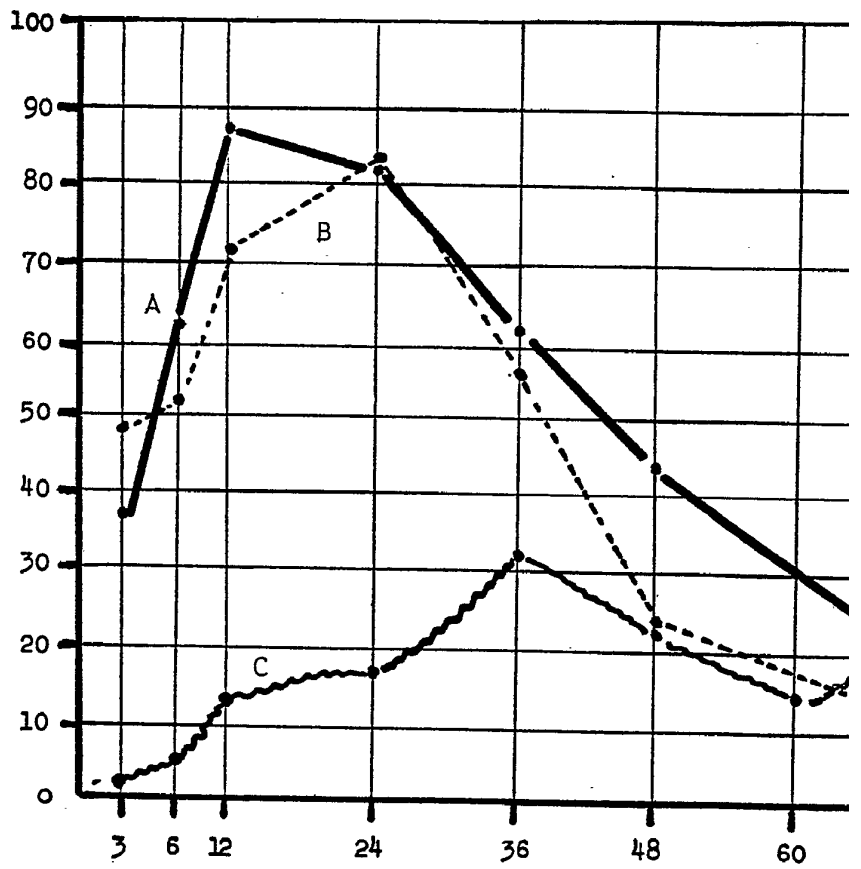
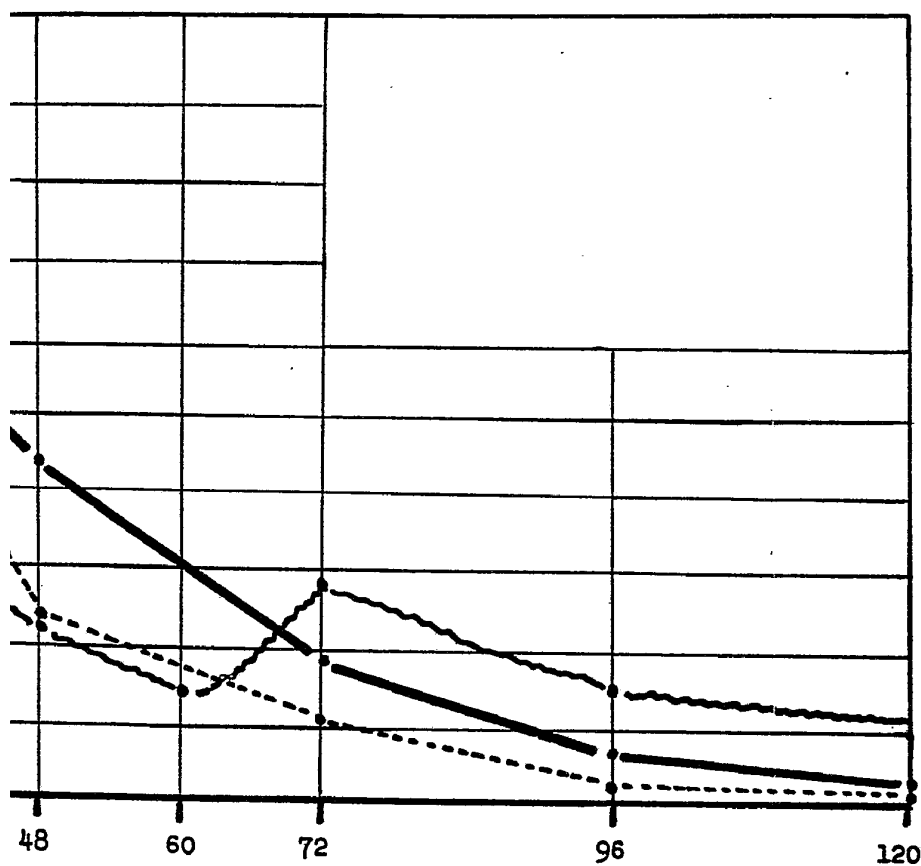


FIG. 4



401083

ESCALA
VARIABLE



24 JUL. 1974

Madrid

J. GOMEZ ACEES Y MURRY
P. p. Firmado: L. Goite Fernández

401085

401005



ESCALA VARIABLE

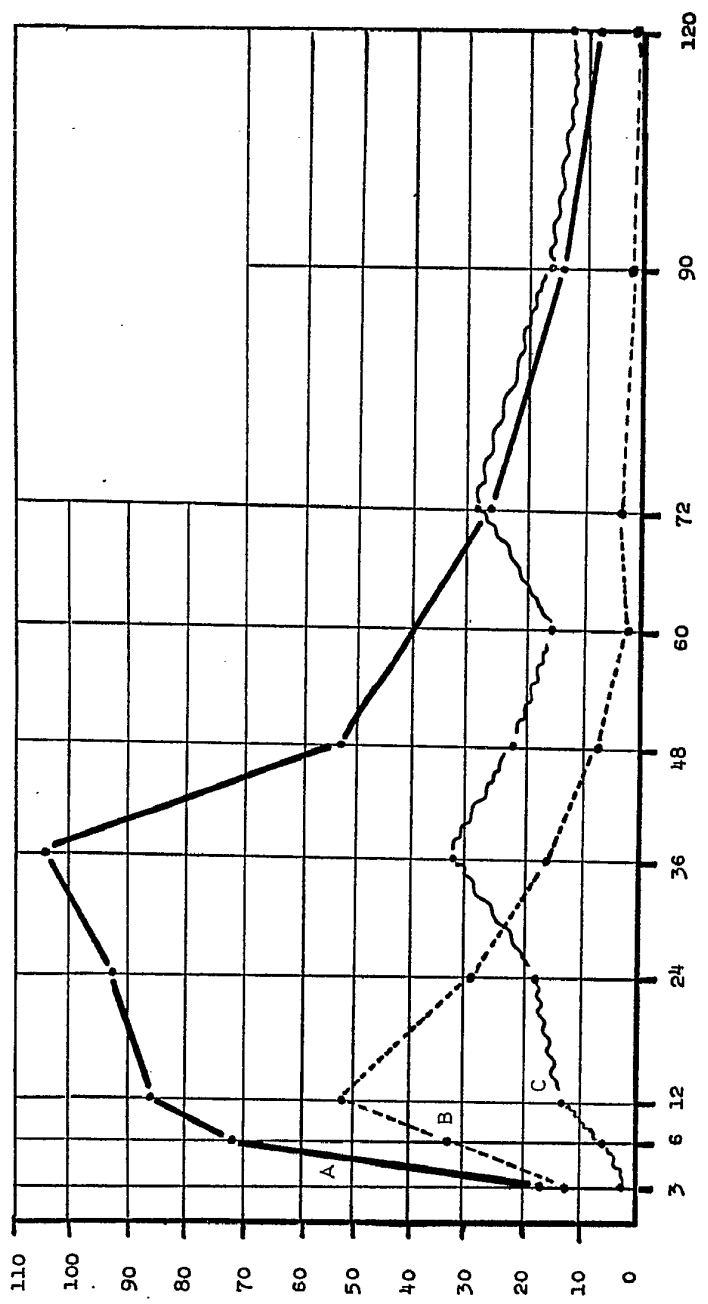


FIG. 5

24 JUL. 1974

Madrid

F. GONZALEZ ACEVEDO Y MUÑOZ
P. Firmador L. Cuatrecasas

401083

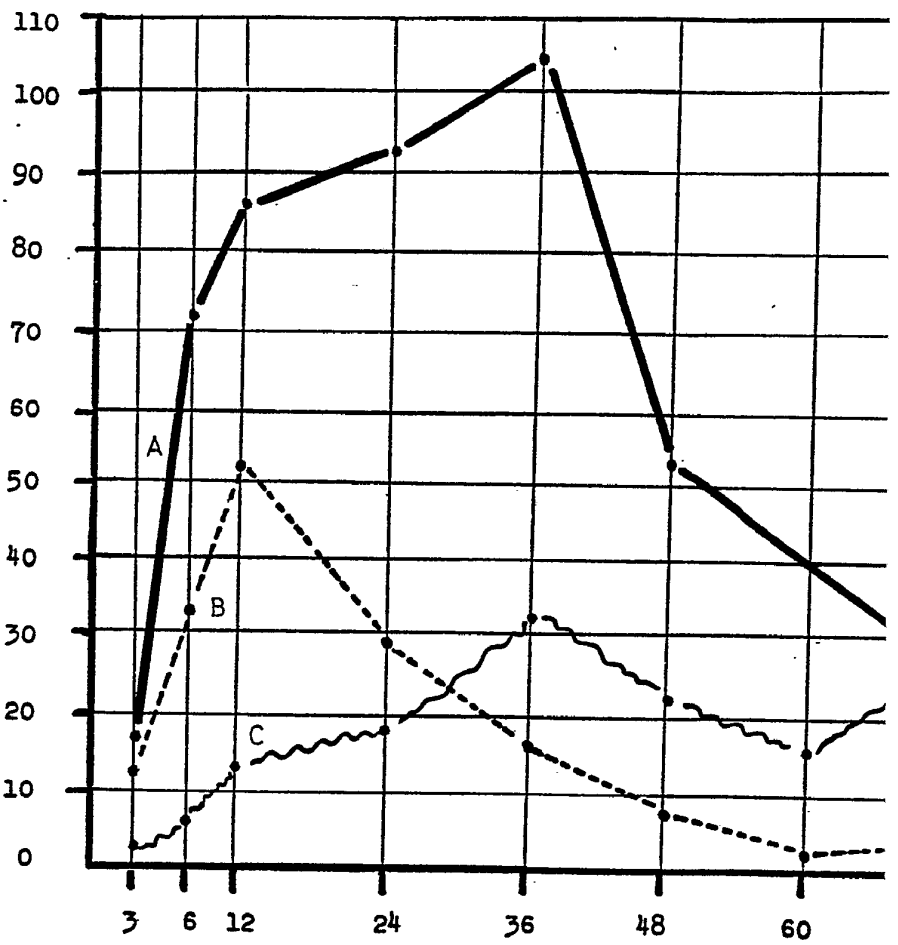
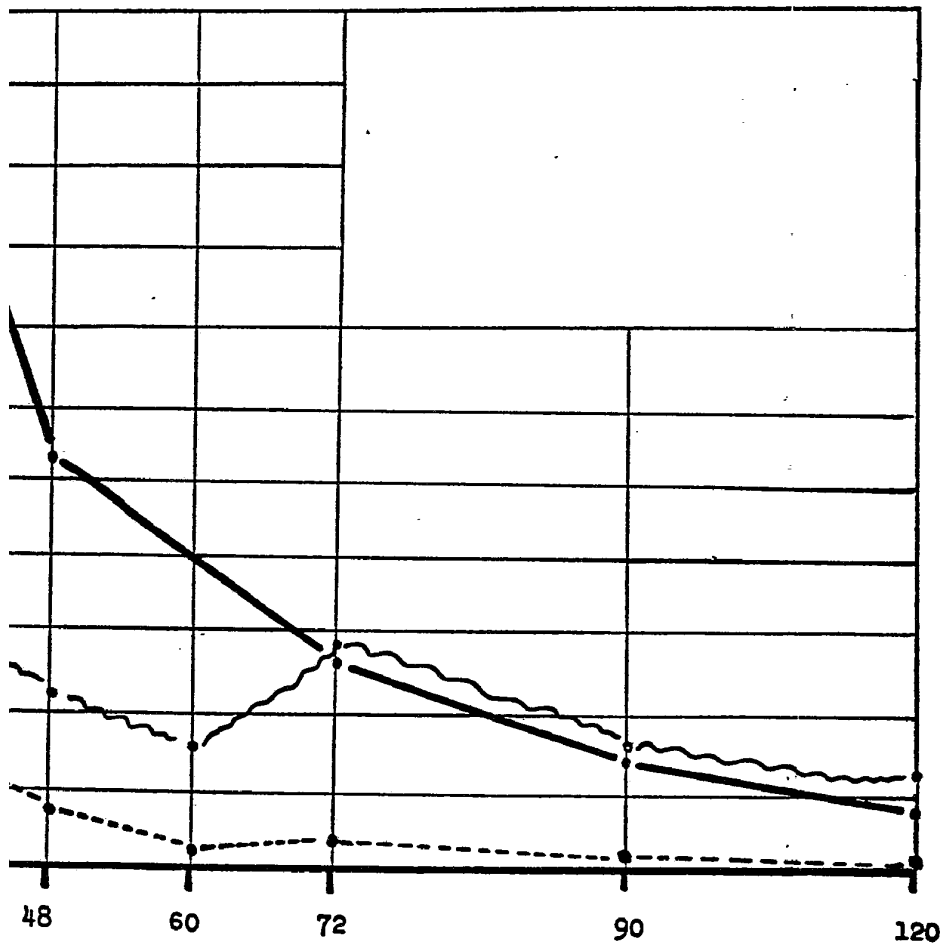


FIG. 5

401083

24



ESCALA VARIABLE

24 JUL. 1974

Madrid

J. GOMEZ ACEGO Y MOJER
p. p. Firmador L. Goitia Fernández