

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

20 JUL. 1976

ES

11

21

22

460159
FECHA DE PRESENTACION 28.6.77

A1

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 76/07389-9	29.6.76	Suecia

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL A01N, A61K, A61L	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
-------------------------------	---	---

64 TITULO DE LA INVENCION "UN METODO PARA REDUCIR LA CANTIDAD DE SUSTANCIA BIOLÓGICAMENTE ACTIVA REQUERIDA PARA OBTENER UN CIERTO EFECTO BIOLÓGICO"
--

71 SOLICITANTE (ES) KOMMANDITBOLAGET KOCKUMS CHEMICAL AB & CO (IW/GA/mw.2770283)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Nya Agnesfridsvägen 181, S-213 75 Malmö, Suecia
--

72 INVENTOR (ES) Kjell Gunnar Blixt, Rolf Juhlin y Mandayam Tiru
--

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.- 66.041)

P.- 66.041

JW/GA/mw-
2770283
Case 8101

1 El presente invento se refiere a composiciones
biológicamente activas y, más particularmente, tiene por ob-
jeto, emplear una nueva combinación de una sustancia bioló-
gicamente activa y un vehículo específico, proporcionar un
5 método para reducir la dosis requerida de sustancia biológi-
camente activa aunque manteniendo su efecto biológico, es
decir obtener un efecto biológico mejorado. El invento se
refiere además a una composición biológicamente activa pa-
ra llevar a cabo el método y también al empleo de dicha com-
10 posición con el fin de reducir la cantidad requerida de sus-
tancia biológicamente activa cuando se trata un sistema bio-
lógico.

 La expresión "sustancia biológicamente activa"
generalmente y, en el presente contexto, se emplea bastante
15 generalmente para designar composiciones que contienen medi-
cinas, agentes mortíferos, pesticidas, desinfectantes (por
ejemplo fenoles, fenoles clorados, tales como p-cloro-m-xi-
lenol, tetrabromo-o-cresol), biocidas y desodorantes.

 El empleo de por ejemplo, pesticidas (insectici-
20 das, herbicidas, fungicidas, germicidas, rodenticidas, etc)
tal como por ejemplo DDT (diclorodifeniltricloroetano) ha
sido y todavía es muy extendido, pero se ha comprobado en
un grado siempre creciente que su empleo está unido a va-
rios riesgos. Por lo tanto, muchos países han regulado el
25 empleo de pesticidas imponiendo sobre ellos un límite permi-

1 sible máximo o simplemente prohibiendo el empleo de ciertos pesticidas considerados particularmente peligrosos. Sin embargo, una prohibición del empleo de un pesticida debe ser sopesada frente a la necesidad amplia del pesticida.

5 En muchos casos, por ejemplo respecto al DDT, los efectos negativos de no emplear el pesticida pueden parecer al menos tan desfavorables como los riesgos unidos a su empleo.

Para resolver los problemas implicados, puede mencionarse que a pesar de pesticidas que se pulverizan a los vegetales, tales como tomates, los ataques de insectos dan como resultado el daño de una gran parte de los tomates durante la distribución. No obstante, la prohibición de la pulverización de tomates está siendo considerada con respecto a los riesgos que implica para los consumidores. Estos riesgos son debidos a que el pesticida está presente en una concentración elevada en los tomates y debido a la dificultad de eliminar el pesticida lavando con agua y también debido a que el pesticida penetra en un cierto grado en el tomate. Generalmente, una pulverización prohibida de tomates debería implicar como resultado una producción considerablemente reducida con un suministro reducido y un precio de tomates mucho mayor. Lo mismo se aplica también a otras frutas y vegetales que son pulverizados, tales como naranjas, manzanas, peras, lechuga, coliflor, etc.

25 Considerando que hay ya una escasez de alimentos,

1 es bastante inaceptable que la producción de alimentos, como se ha mencionado antes, sea además reducida por la prohibición de pulverización con pesticidas. Por consiguiente, es muy deseable encontrar una solución al problema de los
5 dos requerimientos aparentemente contradictorios, es decir, por un lado, los ataques de los insectos y las enfermedades deben ser reprimidos por pulverización, y por otro lado, deben reducirse los riesgos de salud y ambientales debido al esparcimiento de venenos pesticidas.

10 De acuerdo con lo establecido antes para los pesticidas, se sabe, respecto a medicinas, que una pluralidad de éstas dan lugar a efectos secundarios indeseables, por ejemplo hemorragias gástricas, cuando se emplea ácido acetilsalicílico, debido a que la membrana mucosa del estómago
15 está expuesta localmente a elevadas concentraciones del agente. A causa de los procedimientos bioquímicos en los órganos del cuerpo se requiere a menudo una dosificación mayor de la medicina interesada de la que se necesita realmente para producir el efecto específico pretendido. Parte
20 de la medicina se desintegra o transforma en otros compuestos, llamados "metabolitos", que en muchos casos producen los efectos secundarios indeseados. En casos especiales, la dosificación necesaria puede estar muy próxima a la que da lugar al efecto tóxico, particularmente en las personas
25 sensibles.

1 Por lo tanto, es evidente, también en el caso de
medicinas, que en muchos casos hay una necesidad de propor-
cioner un método para reducir, si es posible, la dosis re-
querida de la preparación aunque manteniendo el efecto cu-
5 rativo con el fin de reducir o eliminar los efectos secun-
darios indeseados. Un requerimiento reducido de la canti-
dad de sustancia medicinal activa y cara, debería implicar
también naturalmente ventajas económicas.

10 Lo que se ha establecido antes respecto a los
pesticidas y medicinas también se aplica a otras sustan-
cias biológicamente activas mencionadas a modo de introduc-
ción, es decir debería ser valioso tanto desde el punto de
vista económico como desde el medio ambiente y la salud si,
debe reducirse de una manera u otra, el empleo y esparci-
15 miento de la sustancia biológicamente activa.

 El presente invento tiene por objeto proporcionar
una solución al problema antes citado, partiendo de la
idea fundamental de que al aumentar la actividad de la sus-
tancia biológicamente activa de una forma apropiada, debe-
20 rá ser posible reducir la cantidad requerida para obtener
un resultado deseado y por tanto alcanzar una reducción o
eliminación de los efectos negativos indeseados.

 De acuerdo con el método del invento, la reduc-
ción de la cantidad de sustancia biológicamente activa ne-
cesaria para obtener un efecto específico, se consigue por-
25

1 que una cierta cantidad de la sustancia biológicamente ac-
tiva se combina con un vehículo particular en ciertas pro-
porciones definidas. También, incluso cuando la sustancia
biológicamente activa se utiliza en la concentración nor-
5 malmente empleada pero combinada con un vehículo de acuerdo
con el presente invento, puede obtenerse una reducción de
los efectos negativos junto con un aumento del efecto posi-
tivo (como será evidente de la Tabla 5 siguiente, manteni-
do también la concentración normalmente empleada de DDT, la
10 penetración de DDT en la fruta se reducirá considerablemen-
te cuando, de acuerdo con el invento, se emplee DDT en com-
binación con vehículos).

Las preparaciones biológicamente activas conven-
cionales están disponibles en forma de líquidos o polvos,
15 mezclándose el constituyente biológicamente activo, cuando
la preparación activa está en forma de polvo, con un vehícu-
lo. Las preparaciones de la técnica anterior difieren del
presente invento en que emplean una cantidad mucho mayor de
sustancia activa, en relación con la cantidad de vehículo
20 comparada del presente invento. Una distinción crítica adi-
cional es que los "vehículos" empleados en la técnica ante-
rior se emplean como cargas solamente, es decir la sustancia
activa se mezcla físicamente con el vehículo y no se distri-
buye como una capa uniforme en el vehículo como en el presen-
25 te invento. Además, los vehículos de acuerdo con la técnica

1 anterior tienen principalmente una superficie específica
muy baja sustancialmente por debajo de $50 \text{ m}^2/\text{g}$, aunque ha
sido empleada gel de sílice que tiene una superficie es-
pecífica mayor de $50 \text{ m}^2/\text{g}$. De nuevo, en este caso la gel
5 de sílice ha sido empleada como una carga y no como un ver-
dadero vehículo.

En contraste con la técnica anterior, en el pre-
sente invento la sustancia biológicamente activa, posible-
mente junto con aditivos adicionales, se distribuye unifor-
10 mamente sobre un vehículo inorgánico, finamente dividido,
sólido e inactivo que tiene preferiblemente una superficie
de al menos $50 \text{ m}^2/\text{g}$, caracterizándose el invento porque
la sustancia biológicamente activa se combina con el vehícu-
lo en una relación en peso de $1:10^6$ a $1:1$, preferiblemente
15 de $1:10^4$ a $1:10^2$, variando la cantidad de sustancia bioló-
gicamente activa de $1/2$ a 10^{-5} de la cantidad requerida pa-
ra obtener el mismo efecto por medio de la sustancia bioló-
gicamente activa sola.

(Los valores de la superficie dada en esta memo-
20 ria están de acuerdo con la especificación del fabricante.
Generalmente, la superficie específica se determina por ad-
sorción de N_2 de acuerdo con el método BET).

Debe mencionarse que mientras la presente memoria
se refiere particularmente en lo que sigue a pesticidas y
25 medicinas aplicadas a vehículos con una superficie especí-

1 fica mayor de 50 m²/g es sin embargo posible emplear sus-
tancias vehículos con superficies específicas menores de
50 m²/g. Sin embargo, con dichos vehículos la relación de
5 pesticida a vehículo no puede ser tan baja como con vehícu-
los que tienen una superficie específica mayor de 50 m²/g.
Además, cuando han sido empleados previamente vehículos en
la técnica anterior, se han mezclado físicamente con la
sustancia activa y empleado solo como cargas, mientras que
la importancia del presente invento consiste en proporcio-
10 nar un vehículo extendido uniformemente en capas con la can-
tidad mínima absoluta de sustancia biológicamente activa re-
querida para obtener el efecto deseado.

Los vehículos inorgánicos útiles pueden elegirse
de elementos inorgánicos y sus óxidos, ácidos, sales y sus
15 polímeros. En particular deben mencionarse los tipos si-
guientes de vehículos inorgánicos: óxidos de metal o meta-
loides coloidales, tales como alúmina y sílice; diversos
silicatos y otros compuestos de silicio, tales como amianto,
talco, vermiculita, tierra de diatomeas, mica, mica expan-
20 dida; y carbonatos y fosfatos de metales alcalino-térreos,
tales como carbonato de calcio, carbonato de magnesio y fos-
fato de calcio. Son particularmente preferidos las sílices
pirógenas y los silicatos de metales alcalinos o metales al-
calino-térreos como se explicará con más detalle en la pre-
25 sente memoria.

1 En una realización preferida de este invento, el
vehículo tiene un tamaño de partícula de aproximadamente 1
a aproximadamente 250 μm .

5 Junto con una sustancia biológicamente activa des-
tinada a vía oral, tales como medicinas, son inapropiadas
grandes cantidades de vehículo inorgánico y así, en estos
casos, la relación en peso de la sustancia biológicamente
activa al vehículo se elige en el intervalo de 1:1 a 1:20,
variando la cantidad de sustancia biológicamente activa de
10 1/2 a 1/10 de la cantidad normalmente requerida cuando se
emplea la sustancia biológicamente activa sólo.

 Además, en casos normales, por ejemplo cuando se
emplean pesticidas, es posible utilizar una cantidad crecien-
te de vehículo y una cantidad decreciente de sustancia bio-
15 lógicamente activa y así, en estos casos, los límites se
eligen adecuadamente de modo que varíen de 1:10⁶ a 1:10 y
preferiblemente de 1:10⁴ a 1:10² para la relación en peso de
sustancia biológicamente activa a vehículo, y de 10⁻¹ a 10⁻⁵
para la cantidad de sustancia biológicamente activa cuando
20 se compara con la cantidad normalmente requerida de dicha
sustancia.

 En la presente memoria, el término "inactivo" sig-
nifica que el vehículo por sí mismo no influye adversamente
sobre el efecto de la sustancia biológicamente activa. Por
25 lo tanto el vehículo no debe unirse al constituyente-biológi-

1 camente activo tan firmemente como para inhibir su efecto.
Sin embargo, una cierta interacción de carácter de unión,
puede tener lugar entre el vehículo y la combinación de la
sustancia biológicamente activa con aditivos opcionales,
5 como se describirá con mayor detalle en lo que sigue en la
presente memoria.

En una realización preferida del invento el vehículo
lo inorgánico tiene una superficie específica de al menos
200 m²/g.

10 En una realización más preferida del invento el
vehículo inorgánico comprende sílice o silicato.

En una realización particularmente preferida de
este invento, la sílice es una sílice precipitada o una sí-
lice pirógena preparada por los procedimientos de precipita-
15 ción o pirógenos bien conocidos. Las sílices precipitadas y
pirógenas que tienen superficies específicas de al menos
aproximadamente 200 metros cuadrados por gramo están comer-
cialmente disponibles.

En la realización actualmente más preferida del
20 invento, el vehículo es una sílice pirógena que puede obte-
nerse en calidades diferentes que tengan una superficie es-
pecífica de aproximadamente 200 - 1000 m²/g.

De acuerdo con el invento también es importante
que el vehículo empleado esté modificado de modo que por
25 si mismo no cause ningún desequilibrio en el sistema ambien

1 tal, del cuerpo o biológico al que se suministra el produc-
to. Es posible adquirir dióxido de silicio o silicatos de
tamaños y superficies específicas diferentes, que son sin
embargo a menudo necesarios para modificar estas sustancias
5 con respecto a la acidez, alcalinidad, carácter hidrófilo
o hidrófobo. Los experimentos han mostrado que el dióxido
de silicio ácido puede neutralizarse por la adición de amo-
niaco o hidróxido de amonio, otros álcalis, hidróxido de
calcio, hidróxidos de magnesio o bario, así como de otros
10 óxidos metálicos. De modo similar, el dióxido de silicio
básico puede neutralizarse por adición de ácido nítrico,
otros ácidos minerales como ácidos fosfóricos, ácidos orgá-
nicos, etc. De este modo, el material vehículo puede modi-
ficarse cuidadosamente a fin de adecuar así como enriquecer
15 el tipo particular de sistema biológico considerado, por
ejemplo un cierto tipo de terreno. Por consiguiente, se
apreciará que aunque intentando reducir la dosis de sustan-
cia biológicamente activa, el presente invento también ac-
tua en favor del equilibrio natural del medio ambiente. Por
20 lo tanto, cuando se emplean pesticidas, es posible añadir
por ejemplo organismos que fijan nitrógeno.

En su forma más pura, el invento implica una com-
binación solamente de una sustancia biológicamente activa
y un vehículo, pero como se apreciará fácilmente y como tam-
25 bién se ha indicado antes, naturalmente es posible incorpo-

1 rar varios aditivos, si se desea, sin separarse del espíri-
tu y alcance del invento. Sin embargo, dichos aditivos cons-
tituyen solamente constituyentes secundarios, siendo los
5 constituyentes principales la sustancia biológicamente ac-
tiva y el vehículo específico. Los diversos aditivos pue-
den comprender agentes colorantes y aromatizantes (incluyen-
do atractivos hormonales) con el fin de dar a la prepara-
ción color, olor o sabor atractivos, que puede ser de im-
portancia especialmente para los pesticidas. Los aditivos
10 comprenden además tales agentes que tienen un efecto inhi-
bidor o acelerador sobre la liberación de la sustancia bio-
lógicamente activa. Las sustancias iónicamente activas,
así como las sustancias hidrófobas o hidrófilas son ejem-
plos de dichos agentes. Los aditivos incorporan además co-
15 munmente, aditivos más o menos "inertes" como diluyentes
y disolventes para la sustancia biológicamente activa. Las
cargas convencionales, tales como caolín, talco, attapulgi-
ta, etc., pueden también incorporarse como aditivos. Pue-
den también emplearse como aditivos agentes de tipo hormo-
20 nal. Puesto que una persona experta en la técnica realiza-
rá fácilmente todavía más ejemplos de aditivos adecuados,
será superflua una enumeración amplia de ellos.

Por motivos de simplicidad, el invento se descri-
birá con más detalle a continuación con referencia a pesti-
25 cidas y medicinas solas como la sustancia biológicamente

1 activa y sílice como el vehículo inorgánico. La aplicabili-
dad del invento a otras categorías de sustancias biológica-
mente activas y otros tipos de vehículos inorgánicos se rea-
lizará fácilmente, sin que sea necesario recargar la presen-
5 te solicitud con una descripción particular y detallada pa-
ra cada campo separado de empleo y cada tipo de vehículo.

De acuerdo con el presente invento, se ha descu-
bierto bastante sorprendentemente que combinando un consti-
tuyente activo como pesticida con un vehículo de la clase
10 antes citada y de la forma antes descrita se proporciona una
composición pesticida de efecto considerablemente mejorado
cuando se compara con las composiciones pesticidas convencio-
nales correspondientes. En pocas palabras, el efecto mejora-
do de la composición de acuerdo con el invento puede subdivi-
15 dirse como sigue:

a) Puede obtenerse el mismo efecto pesticida que en
las preparaciones convencionales empleando una cantidad con-
siderablemente más pequeña de constituyente activo como pes-
ticida, pudiendo ser dicha cantidad tan pequeña como 10^{-1} a
20 10^{-5} , o menor, de la cantidad de agente convencional.

b) El efecto de acuerdo con a) se mejora además a una
concentración de pesticida más baja de la composición, es de-
cir, a una relación reducida de constituyente pesticida a
vehículo.

25 c) En algunos casos, la composición de acuerdo con el

1 invento puede dar como resultado efectos estimulantes, por ejemplo que en composiciones herbicidas se inhibe el crecimiento indeseado al mismo tiempo que se estimula el crecimiento deseado en un grado inesperado.

5 d) La composición pesticida obtenida por el método de acuerdo con el invento implica riesgos de salud y medio ambiente mínimos. La razón de esto, por otro lado, es que la cantidad total de pesticida necesaria para lograr el efecto deseado es extremadamente baja, de acuerdo con a) anterior y por otro lado, que la composición puede separarse fácilmente por lavado, de por ejemplo vegetales pulverizados. Además, debido al contenido bajo de pesticida de la composición pesticida, el riesgo de la penetración de pesticida en las frutas o vegetales pulverizados será casi enteramente eliminado.

15 En cuanto a la posibilidad antes mencionada de separar fácilmente la composición pesticida del invento del objeto tratado, debe observarse aquí que esta propiedad, que es una medida de la resistencia de la adhesión de la composición a, o su unión con el material tratado, es importante para la utilidad total y efecto del pesticida. Por lo tanto, una adhesión muy fuerte al objeto pulverizado, que puede considerarse ventajosa cuando el pesticida permanecerá en el sitio deseado sin ser afectado por las condiciones del tiempo, es inadecuada puesto que será difícil

20

25

1 o incluso imposible separar el pesticida del objeto antes
del consumo (por ejemplo cuando el objeto es una fruta o
un vegetal). Además, el pesticida puede estar tan firmemen-
te unido al objeto que se reduce su efecto deseado, por
5 ejemplo porque el pesticida no se transfiere a los insectos
que atacan una fruta pulverizada.

Por otro lado, la adhesión de la composición pes-
ticida al objeto no debe ser demasiado débil puesto que
en ese caso, hay un riesgo de que la composición no se adhe-
rirá en absoluto o, si se adhiere, se separará completamente
10 de la superficie como resultado de la influencia más ligera,
tal como lluvia.

De acuerdo con el presente invento, se ha encon-
trado que los vehículos inorgánicos anteriores y particular-
mente los vehículos de sílice y silicato implican un compro-
15 miso muy afortunado respecto a la adhesión de la composi-
ción pesticida global al objeto pulverizado. También es po-
sible modificar tales composiciones de acuerdo con el inven-
to (cambiando la relación de la composición que contiene el
20 ingrediente activo al vehículo) de modo que pueden eliminar-
se por lavado con agua al mismo tiempo que se adhiere sufi-
cientemente de modo firme al objeto para mantener el efecto
biológico deseado durante cualquier período de tiempo. Esto
evitaría la acumulación indeseada de ingrediente activo en
25 el objeto pulverizado (por ejemplo DDT en tomates, tablas

1 5 y 6).

Además de variar la proporción entre el vehículo y el ingrediente activo como se ha descrito antes, pueden también efectuarse otros cambios eligiendo vehículos que
5 tienen carácter ácido o básico.

Preferiblemente, el vehículo es dióxido de silicio o un silicato de metal alcalino o de metal alcalino-térreo -incluyendo silicatos dobles que contienen metales alcalinos o metales alcalino-térreos, u otros metales ta-
10 les como aluminio, boro, zirconio y bismuto (por ejemplo silicato de aluminio, silicato de magnesio, silicato de magnesio y de aluminio, silicato de calcio) - que tienen una superficie específica en exceso de 50 m²/g o mayor. Varios de estos productos están disponibles en el mercado bajo mar-
15 cas registradas diferentes, por ejemplo.

Fluosil ®

Cab-O-Sil ®

Aerosil ®

HiSil ®

20 Zeosil ®

Brite Sorb ®

Quso ®

Manosil ®

25 Felite ® etc.

1 Las composiciones farmacéuticas de este invento pueden también incluir una sustancia no tóxica farmacéu-
ticamente aceptable sólida o líquida. Dichas sustancias far-
macéuticas pueden ser líquidos estériles, tales como agua
5 y aceites, que incluyen los de origen de petróleo, animal,
vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, acei-
te de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares.
El agua es un medio de suspensión preferido cuando la com-
posición farmacéutica se administra oral o parenteralmente.
10 Las soluciones salinas y las soluciones de dextrosa y gli-
cerina acuosas pueden también emplearse como aditivos lí-
quidos, particularmente para soluciones inyectables. Los
excipientes farmacéuticos adecuados incluyen almidón, glu-
cosa, lactosa, sacarosa, gelatina, agar, malta, arroz, ha-
15 rina, caliza, gel de sílice, carbonato de magnesio, estea-
rato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de gli-
cerina, talco, cloruro de sodio, leche desnatada seca, gli-
cerina, propilenglicol, agua, etanol y similares. Estas con-
posiciones pueden tomar forma de suspensiones, tabletas,
20 píldoras, cápsulas, polvos, fórmulaciones de liberación pro-
longada y similares. Las técnicas de formulación adecuadas
para los productos farmacéuticos de este invento están des-
critas en Remington's Pharmaceutical Sciences de E.M. Mar-
tin, cuya descripción completa se recoge e incorpora en la
25 presente memoria como anterioridad. Las composiciones con-

1 tendrán una cantidad terapéutica eficaz de las composicio-
nes biológicamente activas de este invento junto con una
cantidad adecuada de diluyente de modo que proporcione la
forma para administración propia al hospedador. Se enten-
5 derá que las composiciones farmacéuticas de este invento
pueden administrarse oralmente, parenteralmente o tópicamente a los mamíferos.

El invento y sus ventajas se aclararán más a con-
tinuación con ayuda de algunos Ejemplos. Cuando se ponen
10 de Ejemplo los pesticidas, los ejemplos siguientes se limi-
tan necesariamente a sólo unos cuantos pesticidas ilustra-
tivos. Sin embargo, para una lista exhaustiva de pesticidas
puede hacerse referencia al artículo de D. Armstrong Lowe
y Ar. Stiles "Pesticides, Nomenclature, Specifications,
15 analysis, use, and Residues in Foods", Progress in Standar-
dization:1 WHO, Ginebra, 1974, la totalidad del cual está
relacionado y por tanto incluido en la presente memoria co-
mo referencia. Los pesticidas particularmente útiles y la
relación más eficaz de pesticida a vehículo puede determi-
20 narse por un experto en la técnica por simple experimenta-
ción.

Fabricación de vehículo revestido con sustancia
biológicamente activa.

25 La sustancia biológicamente activa puede deposi-
tarse en una capa uniforme y lisa sobre el vehículo disol-

1 viendo la sustancia biológicamente activa en un disolvente
de la misma, mezclando el vehículo con la solución resul-
tante, y evaporando el disolvente de la mezcla resultante.
El disolvente se selecciona de modo que sea inerte con res-
5 pecto a la sustancia biológicamente activa; es decir, el
disolvente no debe destruir la actividad biológica de la
sustancia. También el disolvente debe ser capaz de evapo-
rarse de la mezcla a una temperatura sustancialmente por
debajo de la temperatura a la que la sustancia biológica-
10 mente activa será desnaturalizada o volatilizada o sublima-
da. La evaporación del disolvente debe llevarse a cabo con
agitación muy suave de la mezcla, que ayuda a alcanzar la
capa lisa y uniforme sobre el vehículo. La velocidad de eva-
poración puede controlarse convenientemente regulando la
15 temperatura de la mezcla, el vacío aplicado al aparato que
contiene la mezcla y el tiempo de evaporación. Estos facto-
res dependerán naturalmente del volumen del disolvente que
ha de eliminarse y se seleccionarán de modo que eviten la
desnaturalización o volatilización de la sustancia bioló-
20 gicamente activa. En los Ejemplos siguientes, se empleó
cloruro de metileno como disolvente, y se dan el tiempo de
evaporación, la temperatura y el vacío. Pueden emplearse
otros disolventes, y condiciones óptimas determinadas con
un mínimo de experimentación.

25 En los ejemplos siguientes, se emplea un vehículo

1 revestido con sustancia biológicamente activa. En todos los
casos, el vehículo consistía en aerogel de sílice que te-
nía una superficie específica grande, mientras que la sus-
tancia biológicamente activa se varió y se seleccionó de
5 insecticidas, herbicidas y medicinas. El vehículo y la sus-
tancia biológicamente activa serán descritos con más deta-
lle en los diferentes ejemplos. El mismo método general pa-
ra revestir el vehículo con la sustancia biológicamente ac-
tiva se empleó en todos los Ejemplos, siendo el método como
10 sigue.

Una cantidad seleccionada de vehículo de acuerdo
con el invento (300 g) se mezcló, con agitación, con cloru-
ro de metileno (6 litros), u otro disolvente adecuado, pa-
ra la sustancia biológicamente activa. Después se añadió
15 la cantidad en gramos de la sustancia biológicamente acti-
va que se requería con el fin de conseguir la relación en
peso prescrita de $1:10^6$ a 1:1 de sustancia biológicamente
activa a vehículo. Los aditivos apropiados, tales como los
antes indicados, pueden añadirse opcionalmente. La mezcla
20 resultante se sometió luego a separación del disolvente por
evaporación a una presión y temperatura bajas (aproximada-
mente 20 mm de Hg y aproximadamente 25°C para cloruro de me-
tileno) durante el período de tiempo requerido (aproximada-
mente 20 horas) con el fin de eliminar completamente el di-
25 solvente. El producto seco se trituró suavemente a continua-

1 ción hasta obtener polvo de un tamaño de partícula preferi-
do de aproximadamente 1-250 μm . Si dicha molienda debe
alterar las características del producto, pueden emplear-
se técnicas tales como las usadas en cromatografía gaseosa
5 para revestir las fases estacionarias sobre los soportes
sólidos. En principio, la evaporación puede llevarse a ca-
bo en cualquier evaporador apropiado que permita contro-
lar la presión y la temperatura de la forma deseada. Un
aparato particularmente apropiado es un evaporador de ma-
10 traz giratorio del tipo llamado Rotavapor. La evaporación
debe efectuarse tan suavemente como sea posible de modo
que el vehículo se revestirá completamente con la sustancia
biológicamente activa, es decir, sobre su superficie exte-
rior así como en las partes interiores del vehículo. En
15 caso de que la evaporación sea demasiado vigorosa, por ejem-
plo si la temperatura se aumenta hasta aproximadamente 35 $^{\circ}$
C cuando se emplea cloruro de metileno como disolvente, da-
rá como resultado una concentración desigual de la sustan-
cia biológicamente activa sobre la superficie del vehículo.
20 Aunque en los Ejemplos siguientes se ha empleado
el método antes descrito que implica el revestimiento de
la solución y la evaporación del disolvente, todavía pue-
den emplearse otros métodos de acuerdo con el invento con
el fin de revestir el vehículo con la sustancia biológica-
25 mente activa. Así, en lugar de una solución de la sustan-

1 cia biológicamente activa, es posible emplear una de sus
emulsiones, emulsificándose la sustancia biológicamente ac-
tiva en un medio que no sirve como disolvente para la sus-
tancia. El método que implica emulsificar la sustancia bio-
5 lógicamente activa es particularmente aplicable cuando la
sustancia activa es escasamente soluble en los disolventes
ordinarios.

Otro, sin embargo no como método preferido, im-
plica revestir directamente el vehículo con la sustancia
10 biológicamente activa. En este caso, la sustancia activa
se pulveriza directamente sobre el vehículo con agitación
vigorosa, por ejemplo por medio de sonido ultrasónico o del
lecho fluidizado con el fin de mantener el vehículo en sus-
pensión durante la aplicación de la sustancia activa.

15 Todavía otro método de revestimiento implica vapo-
rizar la sustancia biológicamente activa y condensar el va-
por generado sobre el vehículo, con lo cual se obtiene un
revestimiento liso y uniforme de la sustancia activa sobre
el vehículo.

20 Prescindiendo del método que se emplee para reves-
tir la sustancia biológicamente activa sobre el vehículo,
la condición esencial y decisiva para obtener un producto
final satisfactorio es que la sustancia biológicamente acti-
va esté revestida de una capa lisa y uniforme sobre el vehícu-
25 lo.

1

Ejemplo 1

Empleando el procedimiento antes descrito para fabricar un vehículo revestido de acuerdo con el invento, se fabricaron tres tandas diferentes del vehículo (Fluosil[®], 200 m²/g), revestido con el insecticida Malathion (ditioato de S-[1,2-bis(etoxicarboxil)-etil]-o,o-dimetil-fósforo) en contenidos de revestimiento variables. La primera tanda tenía la composición 1% de Malathion/99% de vehículo, la segunda tanda tenía la composición 0,1% de Malathion/99,9% de vehículo, y la tercera tanda tenía la composición 0,01% de Malathion/99,99% de vehículo.

5

10

15

20

Se emplearon 12 cajas abiertas de plástico PCV para el ensayo de las preparaciones producidas y los lados internos de las paredes laterales de las cajas se cubrieron con papel abrasivo áspero. La superficie de cada caja así cubierta con papel abrasivo ascendía a 0,05 m². Las superficies revestidas con papel abrasivo áspero de las cajas se pulverizaron luego con 15 ml de suspensión en agua destilada de las preparaciones anteriores en varias cantidades de revestimiento, como aparece en la Tabla 1. Se empleó una decimotercera caja no pulverizada como caja testigo.

25

Se colocaron entonces veinte hormigas leonadas vivas en cada una de las cajas pulverizadas con insecticida y en la caja testigo, y los lados superiores de las ca-

1 jas se cubrieron con una red de malla fina para evitar que
se escaparan las hormigas. Las cajas se controlaron enton-
ces una vez al día durante una semana respecto al número de
hormigas muertas en cada caja. Los resultados se dan en la
5 Tabla 1.

De la Tabla 1 será evidente que el pesticida de
acuerdo con el invento es extremadamente eficaz cuando se
emplea en contenidos muy bajos.

Ejemplo 2

10 Para mostrar el efecto superior del pesticida
de acuerdo con el invento se llevaron a cabo ensayos compa-
rativos con el insecticida Propoxur (2-isopropoxifenil-N-
-metilcarbamato) tal como está en el mercado con la mar-
ca registrada Baygon[®] (disponible de Bayer Agro-Kemi AB,
15 Malmö, Suecia) y aplicado sobre un vehículo con una super-
ficie específica elevada (Fluosil[®], 200 m²/g). Las prepa-
raciones diferentes para los ensayos fueron las siguientes:

1) La composición convencional que comprende 1%
de Propoxur sobre un vehículo (Baygon^R), 2) 0,1% de Propo-
20 xur en el vehículo Fluosil[®], y 3) 0,01% de Propoxur en el
vehículo Fluosil[®]. De cada preparación, se prepararon sus-
pensiones en agua destilada de 3 concentraciones diferentes
como se establece a continuación.

1. Composición convencional (Baygon[®])

25 500 mg se tritularon finamente en un mortero y

1 se pusieron en suspensión en 50 ml de agua destilada. La suspensión se dividió en las partes cuantitativas siguientes:

- a) 14 ml sin dilución adicional,
- 5 b) 7 ml de suspensión + 7 ml de agua destilada, y
- c) 1,4 ml de suspensión + 12,6 ml de agua destilada.

2. 0,1% de Propoxur en el vehículo Fluosil®

10 5 g de vehículo revestido con Propoxur se trituraron finamente en un mortero y se pusieron en suspensión en 100 ml de agua destilada. La suspensión se dividió en las partes cuantitativas siguientes:

- a) 28 ml de suspensión sin dilución adicional,
- b) 14 ml de suspensión + 14 ml de agua destilada,
- c) 2,8 ml de suspensión + 25,2 ml de agua destilada.

15 3. 0,01% de Propoxur en el vehículo Fluosil®

5 g de vehículo revestido con Propoxur se trituró finamente en un mortero y se pusieron en suspensión en 100 ml de agua destilada. La suspensión se dividió en las partes cuantitativas siguientes:

- 20 a) 28 ml de suspensión sin dilución adicional,
- b) 14 ml de suspensión + 14 ml de agua destilada,
- c) 2,8 ml de suspensión + 25,2 ml de agua destilada.

25 Las nueve suspensiones anteriores en partes cuantitativas diferentes preparadas se emplearon para la pulverización interna de nueve cajas de plástico de las cuales

1 las paredes y fondos tenían una superficie total de 0,07
m². Tanto a las paredes como al fondo se había asegurado
papel abrasivo áspero con el fin de que la suspensión insec-
ticida pulverizadas sobre ellas no se escurriera. No se pul-
5 verizó una décima caja sino se empleó como caja testigo.

Se colocaron treinta hormigas leonadas en cada
una de las 10 cajas y se observó la proporción en porcenta-
je de hormigas muertas en las cajas después de 20 horas,
44 horas y 72 horas.

10 Los resultados de ensayo se indican en la Tabla
2 de la que parece que la preparación de acuerdo con el in-
vento era más eficaz que la preparación convencional y que,
en comparación con la preparación convencional, se obtuvo
un efecto igualmente bueno o mejor empleando una cantidad
15 más pequeña de la preparación de acuerdo con el invento. De-
be observarse específicamente que con la misma cantidad to-
tal de sustancia activa pulverizada de la preparación de
acuerdo con el invento puede alcanzarse un efecto mejorado
que con la preparación que tiene un contenido más bajo de
20 sustancia activa. Por lo tanto, la cantidad total de sustan-
cia activa pulverizada era la misma para las cajas 1, 4 y 9
pero para la caja 9 que se pulverizó con una suspensión de
0,01% de Propoxur sobre un vehículo, se observó una propor-
ción dos veces mayor de hormigas muertas después de 20 horas
25 cuando se compara con la caja 4 y la caja 1. Después de 72

1 horas, el 90% de las hormigas de la caja 9 estaban muertas, mientras que en la caja 4 el 80% de las hormigas estaban muertas y en la caja 1 solamente el 50%.

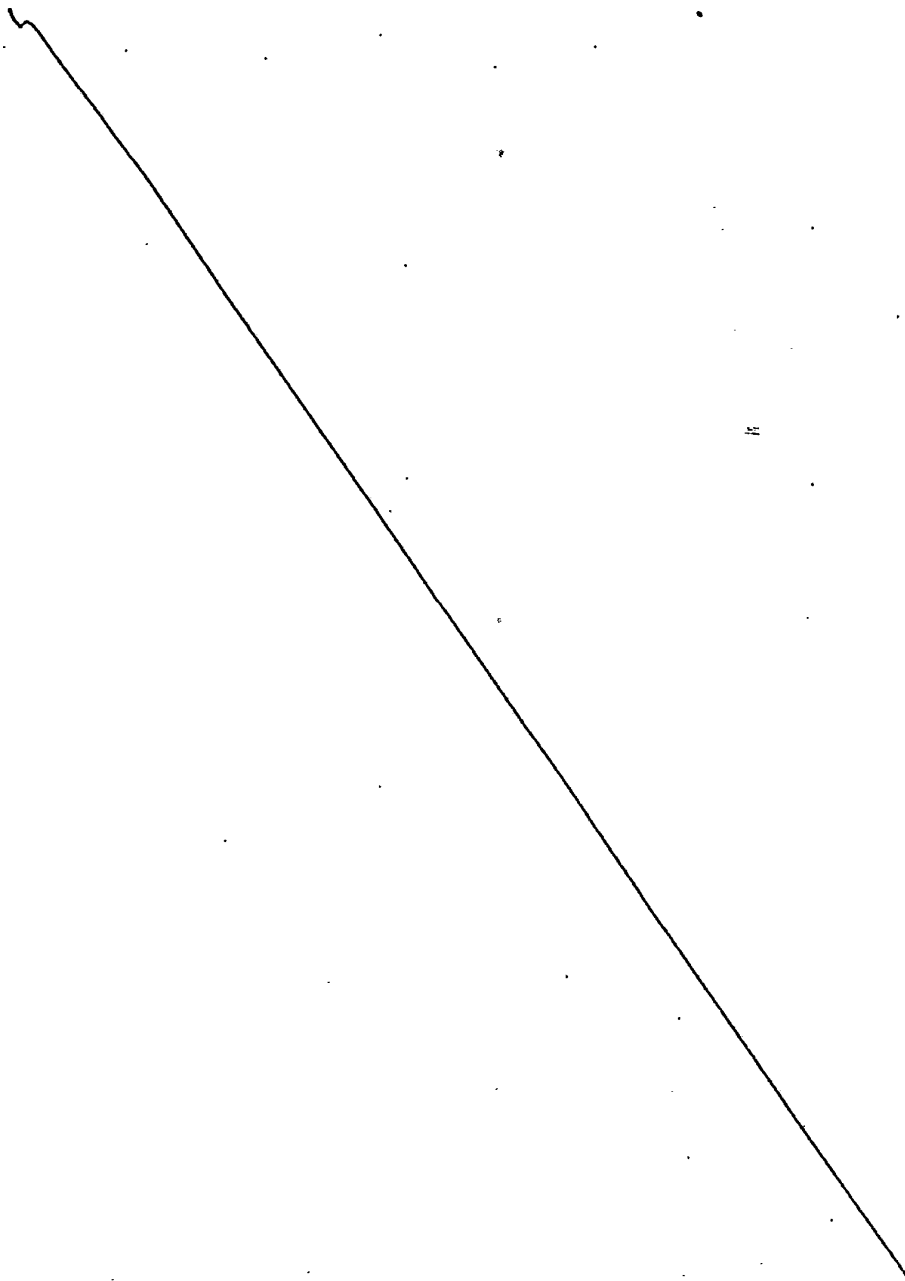


Tabla 1

Caja No	Preparación	Cantidad pulve- rizada Insecticida + Vehículo	(g/m ²) Insectici- da	Cantidad pulve- rizada en total Insecticida + Vehículo (mg)	Número de hormigas muertas							
					Día 1	2	3	4	5	6	7	
1		100	1,0	5000	0	20	20	20	20	20	20	20
2		10	0,1	500	0	20	20	20	20	20	20	20
3	1% de Mala- thion/99% de vehículo	1	0,01	50	0	11	18	19	20	20	20	20
4		0,1	0,001	5	0	12	16	16	18	19	20	20
5		100	0,1	5000	0	20	20	20	20	20	20	20
6		10	0,01	500	0	12	20	20	20	20	20	20
7	0,1% de Mala- thion/99,9% de vehículo	1	0,001	50	0	11	14	18	20	20	20	20
8		0,1	0,0001	5	0	6	14	17	19	20	20	20
9		100	0,01	5000	0	9	16	20	20	20	20	20
10		10	0,001	500	0	8	12	18	19	20	20	20
11	0,01% de Mala- thion/99,99% de vehículo	1	0,0001	50	0	12	17	20	20	20	20	20
12		0,1	0,00001	5	0	11	14	17	18	18	19	19
13	-----	--	--	--	0	3	5	9	12	14	16	16

Tabla 2

Caja Nº	Prepara- ción	Volumen de solución pulveriza- da (ml)	Concentración de preparación pulveriza- da (g/m ²)	Cantidad total pul- verizada (mg) Preparación activa	Sustancia			20 h	44 h	72 h
					de hormigas muertas después					
1	1c	14	0,2	14	0,14	10	30	50		
2	1b	14	1	70	0,7	20	70	90		
3	1a	14	2	140	1,4	10	80	80		
4	2c	28	2	140	0,14	10	60	80		
5	2b	28	10	700	0,7	10	50	90		
6	2a	28	20	1400	1,4	20	90	100		
7	3c	28	2	140	0,014	5	20	50		
8	3b	28	10	700	0,07	20	50	70		
9	3a	28	20	1400	0,14	20	90	90		
10	-	-	-	-	-	20	20	20		

29

1

Ejemplo 3

5 En este Ejemplo, se realizaron experimentos para averiguar la adhesión y la penetración del insecticida DDT (diclorodifenildicloroetano) en tomates cuando se pulverizan, respectivamente, con DDT puro (100%) es decir, no aplicado como un revestimiento sobre un vehículo, y DDT aplicado en contenidos variables como un revestimiento en un vehículo de acuerdo con el invento. El vehículo de acuerdo con el invento consistía, como en los Ejemplos anteriores, en aerogel de sílice que tenía una superficie específica de aproximadamente $200 \text{ m}^2/\text{g}$, y este vehículo se revistió con DDT (del mismo modo que se ha descrito antes y se empleó para el revestimiento de los vehículos en los Ejemplos anteriores) formando preparaciones de la composición 10% de DDT/90% de vehículo y 1% de DDT/99% de vehículo, respectivamente. Las tres preparaciones de DDT se pusieron en suspensión en agua destilada y las suspensiones se pulverizaron luego sobre tomates verdes no tratados en cajas de las dimensiones 2 dm x 2 dm. Las cantidades pulverizadas aparecen en la Tabla 3.

10

15

20

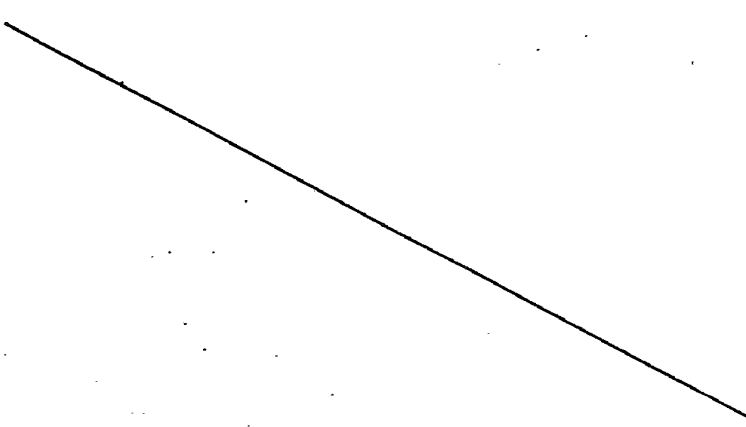


Tabla 3

1	Caja Nº	Preparación	Cantidad total pul- verizada DDT + vehículo (mg)	Cantidad total pul- verizada de sustan- cia activa (mg)
	1	100% de DDT	-	80
	2	"	-	8
5	3	"	-	0,8
	4	10% de DDT/ 90% de vehículo	800	80
	5	"	80	8
	6	"	8	0,8
10	7	1% de DDT/99% de vehículo	800	8
	8	"	80	0,8
	9	"	8	0,08

15 Los tomates así tratados se analizaron luego res-
pecto al DDT antes y después de lavar los tomates en agua
del grifo para la eliminación de la preparación de insecti-
cida pulverizada sobre ellos. Los resultados de los análi-
sis se indican en las Tablas 4 y 5.

20 Parece de la Tabla 4 que la penetración de insec-
ticida disminuyó más significativamente con el empleo de la
preparación de acuerdo con el invento cuando se compara con
el empleo de solamente DDT. Parece de la Tabla 5 que la pre-
paración pulverizada de acuerdo con el invento se separa com-
pletamente lavando con agua, mientras que una cantidad con-

25

1 siderable permanece en la pulverización convencional con
solamente DDT.

Tabla 4

Residuos de DDT en tomates pulverizados con DDT y DDT apli-
5 cado como revestimiento sobre un vehículo (200 m²/g)

Ensayo Nº	Preparación	Cantidad pulve- rizada mg/kg		Contenido de DDT en tomates* mg/kg (=ppm)
		en total	sustancia activa	
10 1	DDT (100%)	8	8	0,284
2	DDT (10%) + vehícu- lo (90%)	80	8	0,143
3	DDT (1%) + vehículo (99,0%)	800	8	0,085
4	DDT (100%)	0,8	0,8	0,342
15 5	DDT (10%) + vehículo (90%)	8,0	0,8	0,107
6	DDT (1%) + vehículo (99,0%)	80	0,8	0,062

* Después de la extracción y purificación el contenido de
20 p-p' DDT en los extractos se examinó por cromatografía de ga-
ses y por cromatografía de capa delgada. La cromatografía de
gases se efectuó con el uso de un detector de captura de
electrones y columna de mezcla (SF96 y QFL sobre Chromosorb
W.H.P.).

25

Tabla 5

El efecto de lavar con agua sobre el contenido de DDT en tomates pulverizados con DDT y DDT aplicado como un revestimiento sobre un vehículo (200 m²/g)

Ensayo Nº	Preparación	Cantidad pulve- rizada mg/kg		DDT residuo en to- mates mg/kg (=ppm)	
		en total	sustan- cia ac- tiva	Experimen- to I	Experimen- to II
1	DDT (100%)	80	80	0,118	0,069
2	DDT (10%) + vehí- culo (90%)	800	80	<0,024	<0,005
3	no pulverizado (testigo)	0	0	<0,005	<0,005

Ejemplo 4

Este ejemplo intenta mostrar el efecto del invento cuando el pesticida es un herbicida. Como herbicida, se emplea Simazin (N,N'-dietil-6-cloro-S-triazina-2,4-diamina) por un lado, en forma de un polvo que contiene 50% de sustancia activa (esta composición se vende con la marca registrada Gesatop[®] por AB Plantex, Södertälje, Suecia) y, por otro lado, aplicado como revestimientos en contenidos diferentes a vehículos de aerogel de sílice que tienen superficies específicas grandes de aproximadamente 300 m²/g. Las preparaciones de Simazin (vehículo con superficies grandes se realizaron del mismo modo que se describió antes y como

- 1 se empleó para la producción de las preparaciones de insecticida/vehículo en los Ejemplos anteriores. Se hicieron ensayos en tres preparaciones de Simazin diferentes, o sea:
- A. Gesatop[®] (50% de sustancia activa).
- 5 B. 20% de Gesatop[®] en vehículo al 80% con superficie grande, es decir, el contenido de sustancia activa = 10%.
- C. 2% de Gesatop[®] en 98% de vehículo con superficie grande es decir, el contenido de sustancia activa = 1%.

Además de las preparaciones herbicidas antes descritas, 13 cajas que tienen una superficie de fondo de aproximadamente 0,25 m² se colocaron en orden rellenando con tierra y sembrando semillas de rábanos, espinacas, lechuga y césped en cada caja.

Después de prepararse, las cajas se pulverizaron con diferentes cantidades de suspensiones en agua de las preparaciones antes mencionadas como se indican en la Tabla 6. Una caja (caja N° 13) se dejó sin pulverizar para servir como testigo. Las diferentes cajas se observaron durante aproximadamente 2 meses respecto al crecimiento, tanto de maleza como de vegetales. Se estableció que, excepto para la caja 13 (testigo), todas las cajas estaban libres de maleza y que los vegetales en las cajas pulverizadas mostraban un crecimiento muy variable. El crecimiento de los vegetales se indica en la Tabla 6. Como suplemento de los valores de crecimiento en la Tabla 6, puede mencionarse que

1 la impresión visual general del crecimiento en las cajas era
que en las cajas Nos. 2, 3, 4, 5, 6 y 12 no se encontraba
sustancialmente crecimiento y que el crecimiento en las ca-
jas Nos. 7 y 11 era muy insignificante, siendo mucho más
5 abundante el crecimiento en las otras cajas. Además, se es-
tableció, bastante sorprendentemente que el crecimiento en
la caja Nº 9 era comparativamente más vigoroso. Además de
la ausencia de maleza en esta caja, el crecimiento deseado
estaba así estimulado, lo que fue inesperado. Esta estimu-
10 lación también ocurrió, aunque en un grado menor en la caja
número 10 que había sido pulverizada con un contenido mayor
de sustancia activa ($0,031 \text{ g/m}^2$). Sin embargo, debe obser-
varse que una estimulación creciente del crecimiento no se
obtuvo únicamente reduciendo el contenido de sustancia ac-
15 tiva pulverizada, puesto que la caja número 8 cuyo conteni-
do de sustancia activa ($0,016 \text{ g/m}^2$) caía entre el contenido
de la caja número 10 y el de la caja número 9, mostró un
crecimiento más débil que ambas cajas número 10 y número 9.
La estimulación del crecimiento también parecería depender
20 de la cantidad total de sustancia activa y vehículo pulve-
rizado, es decir, de la concentración de sustancia activa
en la preparación, dando una preparación de concentración
más baja de sustancia activa una estimulación del crecimen-
to mejor que una preparación de concentración mayor.

25

Una conclusión más importante que se desprende

1 de la Tabla 6 es que con una preparación herbicida de acuerdo con el invento, es posible emplear una cantidad más pequeña de sustancia activa cuando se compara con las preparaciones herbicidas convencionales, aunque obteniendo todavía resultados igualmente buenos o incluso mejores. Esto asegura, por un lado ventajas económicas puesto que se requiere una cantidad más pequeña de herbicida caro y por otro lado, ventajas desde los aspectos ambiental por la diseminación reducida de un veneno herbicida. Como el invento hace
5 posible emplear cantidades extremadamente pequeñas de sustancia activa, también es concebible emplear de nuevo pesticidas que habían caído en desuso debido a prohibición o debido a una restricción del límite máximo que ha sido impuesto en cuanto a su uso, que había sido considerado demasiado bajo e ineficaz.
10
15

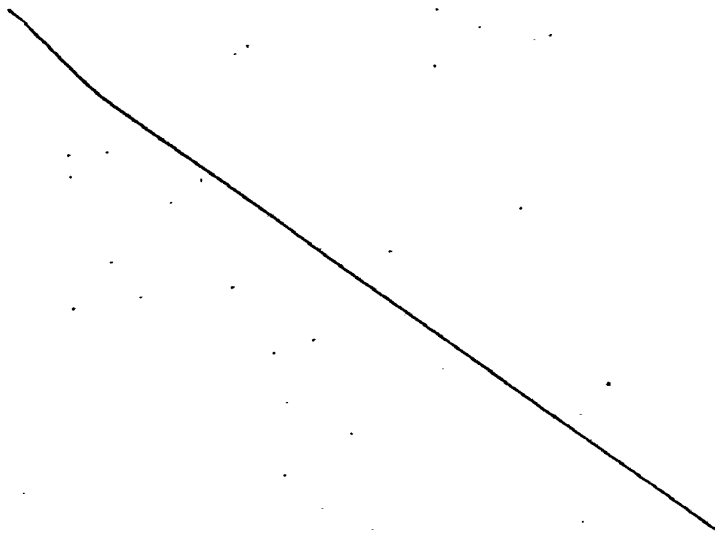


Tabla 6

Caja/cua- drado	Preparación	Sustancia activa + vehículo (g/m ²)	Sustancia activa (g/m ²)	Grado de crecimiento	
				Rábanos, espinaca, lechuga, césped	
1		0,063	0,031	+	++
2		0,313	0,156	-	+
3	A	1,000	0,500	-	+
4		3,000	1,500	-	+
5		7,500	0,750	-	+
6		2,500	0,250	+	+
7	B	0,825	0,082	-	++
8		0,163	0,016	++	+++
9		0,625	0,006	++++	++++
10		3,125	0,031	+++ a	++++
11	C	10,000	0,100	-	+
12		25,000	0,250	-	+
13		0	0	+++	+++

- = ningún crecimiento
 + = crecimiento débil y pobre
 ++ = crecimiento irregular, pero claramente discernible
 +++ = crecimiento relativamente bueno
 ++++ = crecimiento excelente.

1 Como se ha indicado antes, el método de acuerdo
con el invento es también aplicable con el fin de reducir
la dosis requerida de diferentes medicinas, y, en algunos
casos, hacer posible la utilización de medicinas que han
5 sido consideradas anteriormente ineficaces. Así, a modo de
Ejemplo, se han llevado a cabo anteriormente ensayos emplean
do un número de ésteres de penicilina en ratas con vistas
a producir una descomposición enzimática del éster en el sis
tema digestivo y así liberar la penicilina en forma activa.
10 Estos experimentos tuvieron éxito cuando se llevaron a cabo
en ratas, pero no en seres humanos por cuya razón se supone
que al hombre le falta la capacidad de la disgregación enzi
mática de los ésteres en cuestión. Sin embargo, combinando
de acuerdo con el método del presente invento, los ésteres
15 medicinales con un vehículo del tipo en cuestión en las pro
porciones y cantidades indicadas, pueden también obtenerse
resultados con éxito en seres humanos como se pone de mani
fiesto de los Ejemplos siguientes. Esto puede atribuirse en
parte a la medicina que expone una zona superficial mayor y
20 en parte al hecho de que se alcanza un aumento considerable
en la velocidad de reacción enzimática cuando se emplea la
combinación de los sustratos éster con el vehículo respec
tivo de superficie específica mayor. Como ejemplos de éste
res de antibióticos del tipo antes indicado pueden mencionar
25 se los ésteres de cloranfenicol, ésteres de penicilina y és

1 teres de cefalosporina. A continuación se dan dos ejemplos concretos.

Ejemplo 5

5 Palmitato de cloranfenicol (2 mg/ml) y palmitato de cloranfenicol aplicado como revestimiento sobre un vehículo de acuerdo con el invento (Fluosil[®], 200 m²/g) en la relación en peso 50/50 (4 mg/ml) se pusieron en suspensión cada uno en una solución que consiste en

10 1 ml de CaCl₂ 1,0 M
0,1 ml de Tween 80
H₂O destilada hasta 100 ml
5 ml de Tris 1 M + HCl hasta pH 8,0.

15 Cada suspensión se mezcló con un volumen igualmente grande de una solución de la enzima lipasa del páncreas (de la compañía Sigma) (5 mg/ml) en un tampón a pH 8,0.

Las preparaciones se ensayaron frente a Escherichia coli K12 después que se detuvo la reacción enzimática por exposición a 50°C durante 3 minutos. Los resultados se dan en la Tabla 7.

20

25

1

Tabla 7

Tiempo de reacción en horas para la lipasa del páncreas	Palmitato de cloranfenicol (no revestido) Zona de inhibición en mm	Palmitato de cloranfenicol Revestido en un vehículo. Zona de inhibición en mm
0	0	0
2	0	18
4	0	17
24	0	21

5

10

Parece evidente de la Tabla 7, que, mientras no se obtuvo ningún efecto antibiótico absoluto con las cantidades empleadas de palmitato de cloranfenicol cuando no se aplicó el antibiótico como revestimiento a un vehículo, se obtuvo un efecto antibiótico bueno cuando el palmitato de cloranfenicol se aplicó como un revestimiento a un vehículo de gran superficie específica de acuerdo con el invento. Como se ha establecido antes, esto puede explicarse por el hecho de que la velocidad de reacción enzimática ha aumentado considerablemente en el método de acuerdo con el invento. Por consiguiente, sería necesario, con el fin de obtener el mismo efecto antibiótico que por el método del invento, emplear una cantidad considerablemente mayor de palmitato de cloranfenicol cuando el antibiótico no se aplica como un revestimiento a vehículos de acuerdo con el invento.

15

20

25

1

Ejemplo 6

5

10

15

20

25

Se repitió el experimento de acuerdo con el Ejemplo 5, empleándose sin embargo ahora respectivamente, éster bencilpenicilinfenacílico y éster cefalosporinfenacílico como antibióticos en lugar de palmitato de cloranfenicol y empleando *Sarcina lutea* ATCC 9341 como organismo de ensayo. En el presente invento, se obtuvo una zona de inhibición de 12-16 mm para el antibiótico que no se aplicó como revestimiento a un vehículo, aunque la zona de inhibición para el antibiótico aplicado como un revestimiento a un vehículo de acuerdo con el invento era 16-24 mm, es decir, un efecto antibiótico claramente mejorado. La explicación de por que se obtuvo también una cierta zona de inhibición para el antibiótico no revestido ha de encontrarse probablemente en la presencia de bencilpenicilina libre con motivo de la hidrólisis espontánea del éster fenacílico. A pesar de este efecto secundario, es sin embargo evidente el efecto mejorado producido por el método de acuerdo con el invento.

Los Ejemplos antes dados para antibióticos especiales no han de considerarse como limitativos del invento, sino que muchas medicinas, vitaminas, analgésicos, antibióticos, parasiticidas, preparaciones diabéticas, hormonas, sedantes, anestésicos, antihistaminas, suplementos minerales (por ejemplo, hierro y compuesto de hierro), antipiré-

1 ticos, profilácticos tales como antimaláricos, alcaloides,
agentes antidotos, expectorantes, etc, y sustancias simila-
res pueden utilizarse mejor cuando se combinan con un vehícu-
lo de gran superficie específica de acuerdo con el método
5 del invento, en el que la sustancia activa está expuesta
de un modo más eficaz y por tanto da como resultado un efec-
to mejor que el obtenido por dosificación normal.

Particularmente, cuando se aplica sobre un vehícu-
lo de acuerdo con el invento, la sustancia biológicamente
10 activa, por ejemplo una medicina, se distribuye más unifor-
mente y más ampliamente y no produce concentraciones lo-
cales elevadas indeseadas de la sustancia que pueden origi-
nar efectos secundarios perjudiciales tales como hemorragias
gástricas, en el caso de ácido acetilsalílico. En otros ca-
15 sos, pueden obtenerse una distribución más uniforme y más
amplia de la sustancia activa unida a un vehículo con efec-
to terapéutico mayor que cuando no está absorbida en un
vehículo. Esto puede ser particularmente importante en el
tratamiento de infecciones entéricas.

20 Además, cuando el invento se emplea junto con una
sustancia que experimenta una reacción enzimática para pro-
ducir una sustancia biológicamente activa, es decir un pre-
cursor de la sustancia biológicamente activa (tal como los
ésteres en los Ejemplos 5 y 6 anteriores) se obtiene una
25 liberación mejorada de la sustancia biológicamente activa,

1 comparada con el empleo de la sustancia sin vehículo.

Finalmente, debe subrayarse una vez más que aunque el invento ha sido descrito particularmente en relación con insecticidas, herbicidas y medicinas, no está restringido a estos grupos de sustancias, sino que es aplicable a sustancias biológicamente activas en general para proporcionar un efecto biológico predeterminado empleando una cantidad más pequeña de sustancia biológicamente activa de la que se emplea convencionalmente, o a la inversa, proporcionar un efecto biológico mejorado comparado con el efecto obtenido convencionalmente con la misma cantidad de sustancia biológicamente activa. Por lo tanto, el quid del invento no reside en el tipo particular de sustancia biológicamente activa empleada, sino en el descubrimiento fundamental de que es posible conseguir el mismo efecto anterior con el empleo de una cantidad más pequeña de sustancia biológicamente activa, si la sustancia activa se aplica de la forma antes descrita sobre un vehículo con una superficie específica grande de acuerdo con el invento.

1

REIVINDICACIONES

5

1ª.- Un método para reducir la cantidad de sustancia biológicamente activa requerida para obtener un cierto efecto biológico, que comprende distribuir uniformemente la sustancia biológicamente activa o un precursor de ella, junto con aditivos opcionales, en un vehículo inorgánico finamente dividido, sólido e inactivo que tiene preferiblemente una superficie específica de al menos $50 \text{ m}^2/\text{g}$ en una relación en peso de $1:10^6$ a $1:1$ y seleccionar la cantidad de la sustancia biológicamente activa por unidad de peso de la composición que comprende la sustancia biológicamente activa y el vehículo para que sea $1/2$ a 10^{-5} de la cantidad por unidad de peso que cuando se emplea se requiere para obtener el mismo efecto con una composición convencional de la sustancia biológicamente activa.

10

15

20

2ª.- Método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que el vehículo inorgánico tiene una superficie específica de al menos $200 \text{ m}^2/\text{g}$.

3ª.- Método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que el vehículo se selecciona de metales y metaloides, óxidos inorgánicos, ácidos, sales y polímeros.

25

4ª.- Método de acuerdo con la reivindicación 1ª,

1 en el que el vehículo inorgánico se selecciona de dióxido de silicio y silicatos.

5ª.- Método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que se emplea sílice pirógena como vehículo.

5 6ª.- Método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que el vehículo se neutraliza por tratamiento con ácido o álcali.

10 7ª.- Método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que la sustancia biológicamente activa se distribuye sobre el vehículo en una relación en peso de 1:10⁴ a 1:10².

8ª.- Método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que el vehículo tiene un tamaño de partícula de aproximadamente 1:250 μ m.

15 9ª.- Método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que la sustancia biológicamente activa se selecciona de agentes mortíferos, medicinas, desinfectantes, biocidas y desodorantes.

20 10ª.- Método de acuerdo con la reivindicación 9ª, en el que el agente mortífero se selecciona de insecticidas, herbicidas, fungicidas, germicidas y rodenticidas.

25 11ª.- Método de acuerdo con la reivindicación 9ª, en el que la medicina se selecciona de vitaminas, analgésicos, antibióticos, parasiticidas, preparaciones para diabéticos, hormonas, sedantes, anestésicos, antihistamínicos, suplementos minerales, antipiréticos, alcaloides, agentes

1 -antídotos y expectorantes.

5 12ª.- Método de acuerdo con la reivindicación 9ª, en el que la medicina se selecciona de ésteres de penicilina, ésteres de cefalosporina y ésteres de cloranfenicol.

10 13ª.- Método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que la sustancia biológicamente activa junto con un aditivo se distribuye sobre el vehículo, seleccionándose el aditivo de al menos uno de agentes colorantes, aromatizantes, agentes que tienen un efecto inhibitor o acelerador de la liberación de la sustancia biológicamente activa, diluyentes, disolventes, vehículos convencionales que tienen una superficie menor de $200 \text{ m}^2/\text{g}$ y organismos que fijan nitrógeno.

15 14ª.- Un método para reducir la cantidad de sustancia biológicamente activa requerida para obtener un cierto efecto biológico.

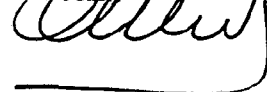
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

20 Esta Memoria consta de cuarenta y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 12 JUN. 1978

P.A.

Oscar de Elzaburu
Por Poder



25

30

07068

jga