

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 752 923**

51 Int. Cl.:

A61D 7/00	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)
A61J 3/00	(2006.01)
A61M 31/00	(2006.01)
A61J 3/07	(2006.01)
A61K 9/48	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.07.2010 PCT/NZ2010/000146**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.02.2011 WO11014078**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2010 E 10804771 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2019 EP 2459116**

54 Título: **Cápsulas de liberación prolongada**

30 Prioridad:

31.07.2009 NZ 57877109

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

06.04.2020

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM ANIMAL HEALTH USA
INC. (100.0%)
3239 Satellite Boulevard, Bldg. 500
Duluth, GA 30096, US**

72 Inventor/es:

HOLMES, ROBERT, WILLIAM, LACHLAN

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 752 923 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Cápsulas de liberación prolongada

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] Esta invención se refiere a un dispositivo intrarruminal, y más particularmente a una cápsula de liberación prolongada intrarruminal diseñada para liberar dos o más principios activos en el rumen de un animal rumiante, tal como una oveja, vaca, cabra, ciervo, etc. Tal cápsula de liberación prolongada se conoce a partir de EP0132102A2.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Hay varios dispositivos y cápsulas de liberación prolongada y formulaciones intrarruminales disponibles actualmente. En general, los dispositivos disponibles actualmente están en forma de una cápsula, que comprende: un cuerpo tubular sustancialmente hueco, que está sellado en un extremo mediante una tapa, y parcialmente sellado en el segundo extremo mediante una brida anular, que define una abertura. Hay provisión dentro del cuerpo para la inclusión de una composición terapéutica sólida.

[0003] Muchos de los dispositivos intrarruminales disponibles actualmente contienen un mecanismo de muelle y émbolo para impulsar la composición terapéutica sólida hacia la abertura. El extremo de la tapa también puede tener fijado a él una pluralidad de brazos elásticos diseñados para evitar la regurgitación del dispositivo por el animal.

[0004] Los dispositivos intrarruminales se introducen a través del esófago en el rumen del animal. Una vez en el rumen, comienzan la liberación de la composición terapéutica a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. Varias de tales formulaciones, que son todas capaces de liberar un único fármaco terapéutico, tal como un antihelmíntico, y en algunos casos un abanico de oligoelementos suplementarios, están disponibles.

[0005] Las cápsulas de liberación prolongada han estado disponibles durante más de quince años. Estos dispositivos liberan principios activos u oligoelementos en el rumen de un animal durante un periodo de tiempo de 90-180 días.

[0006] Hay dos tipos principales de cápsulas de liberación prolongada:

35 Sistemas erosionables simples:

[0007] Estos fueron el primer tipo de dispositivos de liberación prolongada introducidos en el mercado. Generalmente son de una estructura artificial cérea o metálica y están en forma de un cilindro simple. La erosión se produce indistintamente desde toda la superficie del dispositivo o, en algunos casos, el dispositivo puede haber sido bañado en un material de revestimiento para que solo estén expuestos los extremos del dispositivo. En este caso, la distribución se podrá controlar más eficazmente. La interacción con los contenidos del rumen (cantidad de hierba y contenido de líquido) determina la velocidad de erosión del dispositivo.

[0008] Los ejemplos de tales dispositivos incluyen:
45 Bolo mineral All-trace (Agrimin, Reino Unido) - Este es un bolo erosionable que contiene: cobre (16 379 mg), cobalto (236 mg), selenio (251 mg), manganeso (8326 mg), zinc (13 382 mg), yodo (497 mg), vitamina A (549 408 UI), vitamina D (3 109 881 UI) y vitamina E (1099 UI). Se administran dos bolos a cada animal que pesa 150 kg o más, siendo el periodo de distribución 240 días. Para retener el bolo en el rumen, el dispositivo tiene un elemento densificador de metal sólido que se erosiona después de que se hayan disuelto los elementos minerales más ligeros.
50 La ventaja del dispositivo es la alta carga de principios activos y el hecho de que el dispositivo se erosionará totalmente sin dejar ninguna parte retenida en el animal. La desventaja de este estilo de bolo erosionable es que no es posible conseguir una velocidad de liberación lineal.

[0009] Bolo de magnesio Optimag (Norbrook, Reino Unido) - Un bolo metálico sólido que contiene 100 g de magnesio liberados a lo largo de aproximadamente 4 semanas. Estos se usan en ganado bovino adulto como una ayuda para el mantenimiento de la ingesta de magnesio.

[0010] En ambos casos anteriores, el objetivo de la administración del bolo es mantener los niveles de minerales en el animal tratado durante un periodo de tiempo prolongado. Ningún dispositivo permite perfiles de distribución complejos como se podrían necesitar si el granjero deseara suministrar una dosis de acción rápida inmediata de un principio activo particular que fuera seguida de la distribución prolongada de los minerales en cuestión.

Dispositivos de liberación prolongada

65 [0011] Una tecnología relativamente nueva es la categoría de los dispositivos de liberación prolongada. En

general, estos están en forma de una cápsula de plástico, que comprende: un cuerpo tubular sustancialmente hueco, que está completamente sellado en un extremo mediante una tapa, y parcialmente sellado en el segundo extremo mediante una brida anular, que define una abertura. Hay provisión dentro del cuerpo para la inclusión de una composición terapéutica sólida.

5

[0012] Muchos de los dispositivos de liberación prolongada disponibles actualmente contienen un mecanismo de muelle y émbolo para impulsar la composición terapéutica sólida (indistintamente en forma de cera sólida o conjunto de comprimidos) hacia la abertura. Otros dispositivos dependen de la presión osmótica para expandir una impulsora en la base de la cápsula. Esta porción impulsora provoca que los contenidos activos se expulsen desde el extremo

10

abierto de la cápsula. El diámetro de la abertura se puede usar para aumentar o restringir la velocidad de distribución del dispositivo.

[0013] La cápsula se puede retener en el rumen del animal indistintamente mediante una pluralidad de brazos elásticos que sobresalen del extremo de la tapa del dispositivo, o mediante un elemento densificador de metal

15

[0014] Típicamente, este estilo de dispositivo se usa para suministrar principios activos que necesitan una mayor precisión de distribución tales como antihelmínticos. En estos casos, la dosis diaria de antihelmíntico es baja en comparación con la cantidad recomendada en una dosis oral estándar.

20

[0015] Los ejemplos de dispositivos de liberación prolongada incluyen:

Bolo IVOMEK SR Bolus (MSD Agvet) - Que contiene 1,72 g de ivermectina que se liberan a lo largo de 140 días. Este dispositivo usa la presión osmótica para expandir una porción impulsora en la base de la cápsula. La expansión de esta porción impulsora impulsa la formulación de cera sólida que contiene ivermectina hacia la abertura.

25

[0016] EXTENDER SeCo (Merial) - Que contiene 4,62 g de albendazol que se liberan a lo largo de 100 días, e IVOMEK Maximizer Capsule (Merial) - Que contiene 160 mg de ivermectina que se liberan a lo largo de 100 días. Ambos dispositivos utilizan una porción de muelle para impulsar un conjunto de comprimidos que contienen los principios activos hacia la abertura. En la abertura, la cara del comprimido expuesto forma un gel que se libera en el rumen.

30

[0017] Sin embargo, hay veces en las que la liberación sostenida uniforme de una o más sustancias a lo largo de un periodo prolongado es insuficiente para satisfacer las necesidades sanitarias del animal. En ciertos casos, el granjero puede desear suministrar una sustancia adicional de una forma inmediata o de liberación para absorción

35

rápida antes de, o después de, el periodo de liberación prolongada.

[0018] Los ejemplos de tales casos pueden incluir:

Cuando se necesita administrar un tratamiento secundario de oligoelementos o minerales a un animal al mismo tiempo que un tratamiento de liberación prolongada de un antihelmíntico. Tradicionalmente, esto significaría que el granjero administraría un tratamiento independiente en forma de dosis líquida o cápsula oral. Un ejemplo de esto es que los granjeros frecuentemente administrarán un tratamiento de agujas de óxido de cobre en forma de cápsula de gelatina para evitar la carencia de cobre. Se puede entender que este tratamiento independiente requiere mucho tiempo y no es conveniente.

40

[0019] Un ejemplo adicional es que los fabricantes de EXTENDER SeCo recomiendan que se administre una dosis de "cebador" o inicial grande de un antihelmíntico oral eficaz al mismo tiempo que se introduce la cápsula en el animal. El objeto de esta dosis de cebador es controlar los parásitos en etapa adulta que residen en el animal. Una vez hecho esto, la cápsula será capaz de controlar eficazmente cualquier larva entrante nueva durante el periodo de distribución eficaz del dispositivo.

50

[0020] Otro ejemplo es que hay preocupación por que algunos dispositivos antihelmínticos de liberación prolongada activa única no puedan controlar eficazmente todos los parásitos durante toda la duración del periodo de distribución. En algunos casos puede ser deseable administrar al animal lo que se conoce como una dosis de "salida". Esta es una dosis grande de antihelmíntico administrada en un único momento suficiente para controlar los parásitos

55

adultos que puedan haber sobrevivido a la dosis prolongada menor de antihelmíntico.

[0021] Recientemente, ha habido intentos para incorporar dosis de cebado y/o salida en cápsulas de liberación prolongada para que el granjero no tenga necesidad de administrar un tratamiento independiente.

[0022] Estas se fabrican típicamente incorporando uno o más comprimidos de liberación rápida en el conjunto de comprimidos de liberación sostenida contenido dentro del dispositivo. Estos comprimidos de liberación rápida contienen materiales desintegrantes y efervescentes. Desafortunadamente, la liberación rápida del comprimido puede permitir que la humedad se filtre a través de la brida anular que define la abertura y en sentido descendente al interior del cuerpo de la cápsula. Esto puede impedir entonces la liberación de comprimidos de liberación sostenida

65

posteriores.

OBJETO DE LA INVENCION

5 [0023] Un objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo intrarruminal mejorado y/o una cápsula de liberación prolongada mejorada o una que al menos aportará al público una opción útil.

DECLARACION DE INVENCION

10 [0024] Preferiblemente, la tapa protectora está fijada al segundo extremo del dispositivo para formar un espacio entre la cubierta con abertura y la tapa protectora capaz de contener la segunda dosis de material dentro del espacio para que, en uso, la segunda dosis de material se suministre al rumen cuando la tapa protectora se rompe o separa del segundo extremo.

15 [0025] Preferiblemente, la tapa protectora está fijada de forma liberable a la cápsula mediante una fijación disoluble.

[0026] Preferiblemente, la tapa protectora está fabricada de un material que se disolverá o romperá en el rumen.

20 [0027] Preferiblemente, la tapa protectora está fabricada de un material seleccionado del grupo que consiste en fibra celulósica, cartón, papel, un material plástico soluble en agua y almidón.

[0028] Preferiblemente, el cuerpo tiene al menos una protrusión externa adaptada en uso para ayudar a retener la cápsula en el rumen de un animal.

25 [0029] Preferiblemente, la al menos una protrusión consiste en un par de alas plegables.

[0030] Preferiblemente, la cápsula está cargada con una primera dosis de material.

30 [0031] Preferiblemente, la cápsula está cargada con una segunda dosis de material en la tapa protectora.

[0032] Preferiblemente, la segunda dosis de material en la tapa protectora comprende agujas de cobre.

35 [0033] Alternativamente, este material en la tapa protectora puede comprender uno o más antihelmínticos.

[0034] La invención proporciona una cápsula de liberación prolongada que comprende un cuerpo tubular hueco sellado en un primer extremo, un pistón móvil dentro del cuerpo, un muelle que empuja el pistón hacia un segundo extremo del cuerpo, una cubierta con abertura en el segundo extremo para definir una primera cámara entre el pistón móvil y la cubierta con abertura capaz de contener una primera dosis de material dentro del cuerpo tubular hueco para liberación prolongada posterior a través de la cubierta con abertura en el rumen de un animal, en la que el pistón móvil tiene una cara terminal orientada hacia la primera dosis, caracterizada porque la cápsula comprende una camisa central hueca que se extiende hacia la parte posterior desde la cara terminal para ayudar a situar un muelle, una abertura en la cara terminal hacia el interior hueco de la camisa central, teniendo la camisa central una porción cerrada distal de la cara terminal para crear un espacio capaz de contener una dosis de salida de material.

45 [0035] Preferiblemente, el pistón incluye además una camisa exterior opcional separada de la camisa central para crear un espacio anular capaz de contener el muelle.

50 [0036] Preferiblemente, la cápsula de liberación prolongada incluye además una tapa protectora que está fijada de forma liberable al segundo extremo para formar un espacio entre la cubierta con abertura y la tapa protectora capaz de contener una segunda dosis de material dentro del espacio para que, en uso, la segunda dosis de material se suministre al rumen cuando la tapa protectora se rompe o separa del segundo extremo.

55 [0037] Preferiblemente, la tapa protectora está fijada de forma liberable al segundo extremo de la cápsula mediante una fijación disoluble.

[0038] Preferiblemente, la tapa protectora está fabricada de un material que se disolverá o romperá en el rumen.

60 [0039] Preferiblemente, la tapa protectora está fabricada de un material seleccionado del grupo que consiste en fibra celulósica, cartón, papel, un material plástico soluble en agua y almidón.

[0040] Preferiblemente, el cuerpo tiene al menos una protrusión externa adaptada en uso para ayudar a retener la cápsula en el rumen de un animal.

65

- [0041]** Preferiblemente, al menos una protrusión consiste en un par de alas plegables.
- [0042]** Preferiblemente, la cápsula está cargada con una primera dosis de material.
- 5 **[0043]** Preferiblemente, la cápsula está cargada con una segunda dosis de material en la tapa protectora.
- [0044]** Preferiblemente, la cápsula está cargada con una dosis de salida de material.
- [0045]** Preferiblemente, la segunda dosis de material en la tapa protectora comprende agujas de cobre.
- 10 **[0046]** Alternativamente, este material en la tapa protectora puede comprender uno o más antihelmínticos.
- [0047]** Preferiblemente, la cápsula de liberación sostenida contiene una dosis de absorción rápida de material dentro de la tapa protectora, una dosis de liberación prolongada de material dentro del cuerpo de la cápsula y una
15 dosis de salida de material dentro del pistón.
- [0048]** La invención también proporciona una cápsula de liberación prolongada que comprende un cuerpo tubular hueco sellado en un primer extremo, un pistón móvil dentro del cuerpo, un muelle que empuja el pistón hacia un segundo extremo del cuerpo, una cubierta con abertura en el segundo extremo para definir una primera cámara
20 entre el pistón móvil y la cubierta con abertura capaz de contener una primera dosis de material dentro del cuerpo tubular hueco para liberación prolongada posterior a través de la cubierta con abertura en el rumen de un animal, en la que el pistón móvil tiene una cara terminal orientada hacia la primera dosis, caracterizada porque la cápsula comprende una camisa central hueca que se extiende hacia la parte posterior desde la cara terminal para ayudar a situar un muelle, una abertura en la cara terminal hacia el interior hueco de la camisa central, teniendo la camisa
25 central una porción cerrada distal de la cara terminal para crear un espacio capaz de contener una dosis de salida de material, y en la que una tapa protectora está fijada de forma liberable al dispositivo en un extremo del mismo para formar un espacio entre un extremo del dispositivo y la tapa protectora capaz de contener una segunda dosis de material dentro del espacio para que, en uso, la segunda dosis de material se suministre al rumen cuando la tapa protectora se rompa o separe del dispositivo.
- 30 **[0049]** Preferiblemente, el pistón incluye además una camisa exterior opcional separada de la camisa central para crear un espacio anular capaz de contener el muelle.
- [0050]** Preferiblemente, la tapa protectora está fijada al segundo extremo del dispositivo para formar un espacio
35 entre la cubierta con abertura y la tapa protectora capaz de contener la segunda dosis de material dentro del espacio para que, en uso, la segunda dosis de material se suministre al rumen cuando la tapa protectora se rompe o separa del segundo extremo.
- [0051]** Preferiblemente, la tapa protectora está fijada de forma liberable a la cápsula mediante una fijación
40 disoluble.
- [0052]** Preferiblemente, la tapa protectora está fabricada de un material que se disolverá o romperá en el rumen.
- 45 **[0053]** Preferiblemente, la tapa protectora está fabricada de un material seleccionado del grupo que consiste en fibra celulósica, cartón, papel, un material plástico soluble en agua y almidón.
- [0054]** Preferiblemente, el cuerpo tiene al menos una protrusión externa adaptada en uso para ayudar a retener la cápsula en el rumen de un animal.
- 50 **[0055]** Preferiblemente, la al menos una protrusión consiste en un par de alas plegables.
- [0056]** Preferiblemente, la cápsula está cargada con una primera dosis de material.
- 55 **[0057]** Preferiblemente, la cápsula está cargada con una segunda dosis de material en la tapa protectora.
- [0058]** Preferiblemente, la cápsula está cargada con una dosis de salida de material.
- [0059]** Preferiblemente, la segunda dosis de material en la tapa protectora comprende agujas de cobre.
- 60 **[0060]** Alternativamente, este material en la tapa protectora puede comprender uno o más antihelmínticos.
- [0061]** Preferiblemente, la cápsula de liberación sostenida contiene una dosis de absorción rápida de material dentro de la tapa protectora, una dosis de liberación prolongada de material dentro del cuerpo de la cápsula y una
65 dosis de salida de material dentro del pistón.

DIBUJOS

[0062] Estos y otros aspectos de esta invención, que se deben considerar en todos sus aspectos novedosos, resultarán evidentes a partir de la descripción siguiente, que se da únicamente a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos adjunto, en los que:

- La **figura 1** es un alzado lateral de una realización de la invención capaz de proporcionar una dosis de absorción rápida de material.
- 10 La **figura 2** es una vista en sección transversal sobre las líneas A-A a través del cuerpo de la cápsula de la figura 1. La **figura 3** es una vista en sección ampliada de la tapa protectora de la figura 1. La **figura 4** muestra un alzado lateral de la invención capaz de proporcionar una dosis de absorción rápida de material. La **figura 5** es una vista en sección transversal sobre las líneas A-A a través del cuerpo de la cápsula de la figura 4. La **figura 6A** es una vista en sección ampliada de la tapa protectora de la figura 4.
- 15 La **figura 6B** es una vista en sección ampliada adicional de parte de la tapa protectora de la figura 6A. La **figura 7** muestra un alzado lateral de la segunda realización de la invención que muestra un comprimido de dosis de absorción rápida contenido dentro de la tapa protectora. La **figura 8** es un alzado posterior de una realización de la invención capaz de proporcionar una dosis de salida de material.
- 20 La **figura 9** muestra una vista en sección transversal de la dosis de salida de la realización de la figura 8. La **figura 10** muestra un alzado lateral ampliado de un pistón para inserción en la cápsula. La **figura 11** es un alzado posterior del pistón de la figura 10. La **figura 12** muestra una vista en sección transversal del pistón de la figura 10. La **figura 13** muestra una vista en sección transversal similar a la de la figura 9, pero esta vez totalmente cargada con
- 25 comprimidos entre el pistón y la cubierta con abertura (antes de comenzar la dispensación) y una dosis de salida cargada dentro de la cavidad de la camisa central del pistón. La **figura 14** muestra una vista en sección transversal de la cápsula de la figura 13 después de que los comprimidos de liberación prolongada se hayan dispensado y el pistón esté totalmente extendido para que la dosis de salida se pueda dispensar a través de la abertura en la cubierta.
- 30 La **figura 15** muestra una vista en sección transversal de una cápsula descrita en el ejemplo 4 con las alas plegadas. Esta cápsula combina ambas disposiciones de la dosis de absorción rápida y la dosis de salida. La **figura 16** es una vista en sección transversal de la cápsula de la figura 15, pero con las alas extendidas.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

35 **[0063]** La descripción siguiente describirá la invención en relación con realizaciones preferidas de la invención, a saber, una cápsula de liberación prolongada.

[0064] La invención aborda la necesidad de proporcionar la capacidad de dosis de salida.

40 Dosis de cebado

[0065] La invención está diseñada para conseguir un resultado según el cual una formulación de tratamiento secundario se podría instalar con el dispositivo de liberación prolongada sin necesitar modificaciones en la geometría del dispositivo que impedirían la distribución posterior desde la porción de liberación prolongada. Esto se consigue manteniendo el tratamiento secundario, que podría estar en forma de un líquido, polvo, partículas finas o comprimidos bajo una tapa protectora liberable o extraíble instalada sobre un extremo del dispositivo. Esta tapa protectora se puede construir de fibra moldeada, cartón o preferiblemente un material de almidón biodegradable y serviría para proteger el tratamiento secundario durante el almacenamiento y transporte.

50 **[0066]** Como la tapa protectora se separaría rápidamente de la cápsula una vez que estuviera en el rumen, mantendría la geometría básica de la cápsula de liberación prolongada inalterada. Preferiblemente, la liberación de la tapa protectora es consecuencia del fluido del rumen que provoca que el material de la tapa se disuelva y/o biodegrade. Sin embargo, en otras realizaciones de la invención, la tapa protectora puede estar fabricada de un material que es más duradero y está fijada a la cápsula mediante una cinta soluble o similares, de tal forma que la liberación de la tapa protectora es consecuencia del fluido del rumen que provoca que la cinta soluble se disuelva y/o biodegrade. En este caso, es probable que el material más duradero esté fabricado de un material que se biodegradará finalmente en el interior del animal incluso si se biodegrada a una velocidad más lenta que la cinta soluble.

60 Ejemplo 1

[0067] Las figuras 1-3 de los dibujos adjuntos proporcionan un ejemplo de la invención, que es capaz de proporcionar una dosis de absorción rápida de material al rumen de un animal rumiante. En esta realización de la invención, se instala una tapa protectora, preferiblemente fabricada de un material de almidón, sobre el extremo del

65 dispositivo de cápsula principal.

[0068] La cápsula (100) se muestra en alzado lateral en la figura 1. La cápsula (100) tiene alas plegables (101) que, cuando se extienden, sobresalen en ángulos correctos a la página. Las alas extendidas se muestran en vista en sección transversal en la figura 2, siendo tomada la sección transversal sobre la líneas AA de la figura 1. La cápsula (100) tiene una tapa protectora (110) instalada sobre un extremo.

[0069] La cápsula (100) y las alas plegables (101) pueden ser de una estructura artificial generalmente convencional que tiene un pistón móvil en el interior del cuerpo de la cápsula (100) y, como se muestra en la figura 2, este está en, o es adyacente a, el extremo cerrado (103), teniendo el pistón móvil (105) una cara del extremo cerrado que empuja contra un conjunto de comprimidos u otro medicamento (no mostrado) contenidos en el espacio (102) dentro de la cápsula (100). El otro extremo de la cápsula (100) tiene un extremo cerrado (104) que tiene una abertura central (107). Esto se muestra con más detalle en la vista ampliada de la tapa protectora mostrada en la figura 3. En esta vista, el extremo cerrado (104) se muestra fijado al cuerpo de la cápsula por medio de una rosca de tornillo o pinza sobre la fijación (108), que también tiene un nervio de sellado (109) después del extremo de la rosca de tornillo (108). También hay un labio de sellado (106) que se acopla con una ranura en el extremo del cuerpo de la cápsula para evitar la fuga de fluido del rumen al cuerpo de la cápsula por cualquier vía distinta de la abertura (107) y, recíprocamente, evitar la fuga de medicamento alrededor del borde de la cara terminal (104).

[0070] A excepción de la tapa protectora (110) y su fijación a la cápsula (100), los otros componentes del dispositivo de cápsula (100, 101, 102, 103, 104 y 105) pueden ser de una estructura artificial de cápsula de liberación prolongada convencional.

[0071] En esta realización de la invención, la característica novedosa es la provisión de una tapa protectora (110), que está fabricada preferiblemente de un material de almidón moldeable y que tiene una forma y un tamaño suficientes para que se adapte perfectamente sobre la cara terminal (104) de la cápsula y se sujete sobre el nervio de sellado (109). Por tanto, el diámetro de la tapa protectora (110) solo es ligeramente mayor que el diámetro del cuerpo de la cápsula (100). La tapa protectora (110) tiene preferiblemente una parte frontal redondeada y un extremo redondeado para no crear ninguna obstrucción o molestia cuando el dispositivo es tragado por el animal que se está tratando.

[0072] La tapa protectora moldeada (110) es de un tamaño y una forma tales que proporcionan un espacio (120) entre el extremo cerrado (104) de la cápsula y los bordes interiores de la tapa protectora, siendo el espacio para la inclusión de una dosis de absorción rápida de un medicamento. El medicamento podría estar en forma de un comprimido formulado especialmente que está diseñado para la liberación rápida en el rumen una vez que la tapa protectora ha sido disuelta, separada o rota de otro modo por el fluido del rumen, o podría ser un conjunto de agujas o partículas de óxido de cobre, o cualquier otra dosis que se vaya a administrar al animal antes de la liberación de la carga útil de liberación prolongada contenida dentro del espacio (102) en el cuerpo de la cápsula. En algunos casos, el medicamento de la dosis de absorción rápida podría ser un antihelmíntico de acción rápida, para eliminar todos los parásitos adultos, mientras que el medicamento en la porción de liberación prolongada del dispositivo consiste en un antihelmíntico de acción prolongada diseñado para tratar parásitos inmaduros y jóvenes. Por supuesto, son posibles muchas otras combinaciones.

[0073] Antes de la administración de la cápsula, las alas (101) se plegarán hacia abajo y se fijarán a los lados de la cápsula (100). Como se muestra en la figura 2, las alas (101) pueden ser de una longitud tal que se extienden sobre la tapa protectora y, por tanto, los extremos de las alas (101) pueden estar estrechados o ahusados con el fin de que se adapten perfectamente contra el extremo de la tapa protectora cuando están plagadas hacia abajo. Las alas (101) se pueden sujetar a continuación al cuerpo de la cápsula o la tapa protectora mediante medios de liberación rápida adecuados, típicamente una cinta soluble o disoluble en agua, que se degradará rápidamente una vez que la cápsula se haya introducido en el rumen, liberando de ese modo las alas para que se extiendan a la posición sobresaliente como se muestra en la figura 2 con el fin de evitar la regurgitación de la cápsula por el animal que se está tratando.

[0074] Modificando las propiedades del almidón, la tapa protectora (110) puede ser disuelta por el fluido del rumen y, en función del tamaño y espesor de la tapa protectora, la tapa protectora empezará a continuación gelificar y separarse del cuerpo de la cápsula (100). En la forma más preferida de la invención, la tapa protectora (110) está diseñada para separarse del cuerpo de la cápsula, y el espesor de pared de la tapa protectora es más fino en las proximidades de la porción de rosca de tornillo (108) de la porción terminal de la cápsula. Sin embargo, es posible que la tapa protectora se pueda diseñar para que se rompa en otras porciones u áreas antes de separarse realmente para que la dosis de absorción rápida de medicamento se pueda liberar rápidamente en el rumen incluso si la propia tapa protectora no se ha separado del cuerpo de la cápsula.

[0075] Una vez que la dosis de absorción rápida de medicamento se ha liberado, indistintamente mediante la separación de la tapa o porque la tapa se ha roto, el fluido del rumen puede entrar a continuación por la abertura (107) del cuerpo de la cápsula y la carga útil de liberación prolongada contenida en el espacio (102) empezará a dispensarse a medida que es disuelta por el fluido del rumen. Durante este tiempo, el pistón móvil (105) es empujado hacia el

conjunto de comprimidos o cápsulas u otro medicamento contenido dentro del espacio (102) y, a medida que el medicamento se disuelve, el pistón se mueve hacia el extremo cerrado (104) de la cápsula.

Ejemplo 2

5

[0076] Las figuras 4-7 de los dibujos adjuntos proporcionan una realización de la invención, que es capaz de proporcionar una dosis de absorción rápida de material al rumen de un animal rumiante. En esta realización de la invención, se retiene una tapa protectora, preferiblemente fabricada de un material de almidón, sobre el interior de un labio sobre el extremo del dispositivo de cápsula principal.

10

[0077] La cápsula (200) se muestra en alzado lateral en la figura 4. De nuevo, la cápsula (200) tiene alas plegables (201) que se extienden como se muestra en la vista en sección transversal en la figura 5, siendo tomada la sección transversal sobre la líneas A-A de la figura 4. La cápsula (200) tiene una tapa protectora (230) instalada sobre un extremo. La cápsula tiene alas (201) y un pistón móvil (205) en una disposición similar a la de la primera realización descrita en el ejemplo 1. La diferencia entre estas dos realizaciones de la invención se muestra con más detalle en las figuras 6A y 6B. El extremo cerrado (204) de la cápsula que tiene la abertura central (207) ahora se extiende hacia la parte posterior para formar una camisa que se extiende hacia la parte posterior (210) que tiene un labio circunferencial orientado hacia el interior (211). La tapa protectora (220) tiene una protusión circunferencial orientada hacia el exterior (221) diseñada para que se adapte bajo el labio (211) con el fin de fijar la tapa protectora a la cápsula. La tapa protectora (220) está fabricada preferiblemente de un material de almidón hueco moldeado, definiendo de ese modo un espacio (230). El espacio (230) está diseñado para contener un dosis de absorción rápida de un medicamento. La figura 7 muestra una vista lateral de la cápsula que contiene un dosis de absorción rápida de un medicamento dentro de la tapa protectora en forma de un único comprimido (240). Sin embargo, el medicamento podría estar en cualquier forma deseada.

25

[0078] Se observa que, en los ejemplos 1 y 2, la tapa protectora evita que cualquier fluido del rumen entre por la abertura (107 o 207) hasta que la tapa protectora se haya separado del extremo del dispositivo de cápsula, o hasta que la tapa protectora se haya roto y la dosis de absorción rápida de medicamento se haya liberado.

30 **Materiales preferidos**

[0079] En la realizaciones preferidas de la invención, la tapa protectora está fabricada totalmente de un material soluble aceptable tal como almidón de patata o maíz (p. ej., Plastarch) o, alternativamente, ácido de polilactida (p. ej., material de Cereplast Compostables). El almidón puro posee la característica de ser capaz de absorber humedad y, por tanto, es perfectamente adecuado para esta aplicación. Se pueden añadir flexibilizantes y/o plastificantes tales como sorbitol y glicerina al almidón para que el almidón de pueda moldear por inyección en la forma deseada.

35

[0080] Tras el contacto con los fluidos del rumen, la tapa protectora comenzará a gelificar y se separará de la cápsula. Una vez que la tapa protectora está separada, la dosis de absorción rápida de medicamento situada dentro de, o debajo de, la tapa protectora se libera en el rumen.

40

[0081] La cápsula (100 o 200) y las alas (101 o 201) y el cierre terminal (104 o 204) se pueden moldear de un material plástico adecuado.

45 **Ventajas de las configuraciones de dosis de absorción rápida**

[0082] El uso del material de almidón plastificado para la tapa protectora tiene un beneficio secundario e inesperado, ya que desarrolla superficie resbaladiza en contacto con la saliva/humedad de la boca que puede ayudar al descenso de la cápsula por el esófago del animal cuando se trata.

50

[0083] El espesor de las paredes de la tapa protectora se puede ajustar con el fin de alterar el tiempo que lleva separar la tapa protectora del dispositivo de cápsula.

[0084] El hecho de que la tapa protectora se pueda separar totalmente de la cápsula significa que no hay interacción o interferencia con la dinámica de liberación del medicamento de liberación prolongada desde el cuerpo de la cápsula.

55

Las variaciones de las configuraciones de dosis de absorción rápida incluyen:

[0085] Dispositivos de liberación de antihelmínticos: una dosis principal de uno o más principios activos está formulada en uno o más comprimidos. Esta dosis está almacenada debajo de la tapa protectora. La tapa protectora está instalada en el extremo de la abertura de la cápsula. Dentro del cuerpo de la cápsula hay una pluralidad de comprimidos o un conjunto de comprimidos que contienen una formulación de liberación prolongada de uno o más antihelmínticos.

60

65

[0086] Cápsulas mineralizadas: en las que una dosis principal de partículas de alambre de óxido de cobre está almacenada debajo de la tapa protectora. Una vez más, la tapa protectora está instalada en el extremo de la abertura de la cápsula. Dentro del cuerpo de la cápsula hay una pluralidad de comprimidos o un conjunto de comprimidos que contienen una formulación de liberación prolongada de uno o más minerales tales como selenio y cobalto.

5

[0087] Se debe entender que hay muchas combinaciones y permutaciones de medicamentos que se pueden usar con esta invención. Por ejemplo, la tapa protectora puede contener cualquier número de materiales individuales que tienen cada uno un efecto biológico diferente.

10 **[0088]** También es posible que la tapa protectora se pueda construir de otros tipos de material tales como cartón o plástico. La tapa protectora podría estar fijada a la cápsula por medio de una pinza o, alternativamente, mediante cinta adhesiva soluble en agua o algún otro medio de fijación no permanente.

15 **[0089]** Tal variación podría ser el uso de una tapa protectora fabricada de cartón o plástico que está sujeta al extremo del cuerpo de la cápsula por medio de la misma cinta disoluble usada para mantener las alas en su lugar. En otra versión, las alas bien pueden tener una disposición que se sujeta a la tapa protectora de cartón o plástico, y las alas se mantienen a continuación en su lugar mediante una cinta disoluble para que, una vez que la cinta se ha liberado, el movimiento de las alas provocará que la tapa protectora de plástico o cartón se separe del cuerpo de la dosis de absorción rápida.

20

[0090] Aunque las realizaciones preferidas se han descrito con referencia a la tapa protectora que se adapta sobre el extremo cerrado de la cápsula, es decir, en el extremo distante de la fijación de las alas, se entenderá que la tapa protectora se podría colocar en el mismo extremo de la cápsula donde están fijadas las alas.

25 **[0091]** En tal disposición, las alas se plegarán hacia abajo antes de la administración de la cápsula al animal, en la posición mostrada en la figura 15, y se pegarán en su lugar. La tapa protectora se puede adaptar a continuación sobre el extremo de la cápsula adyacente al punto de bisagra de las alas para que la tapa protectora se asiente sobre las alas plegadas. El pegado de la tapa protectora a las alas plegadas envueltas por la cápsula también podría servir para sujetar las alas en su lugar o, alternativamente, la tapa protectora moldeada podría estar diseñada para que se adapte perfectamente sobre el punto de bisagra de las alas y las alas se mantengan en su lugar mediante una cinta soluble, de tal manera que, cuando la cinta soluble se libera, la tapa protectora se descargaría de la cápsula por el movimiento de las alas a medida que se mueven hacia fuera a la posición de extendidas mostrada en la figura 16.

30

[0092] Aunque tal tapa protectora modificada y su carga útil de dosis de absorción rápida se podrían liberar en el rumen poco después de la introducción de la cápsula en el animal, esta disposición es menos ventajosa, ya que la tapa protectora ya no cubre la abertura que conduce a la carga útil de liberación prolongada. Esto significa que la carga útil de liberación prolongada puede empezar a liberarse posiblemente antes de que la tapa protectora sea liberada de la cápsula. Por tanto, se entenderá que, teniendo la tapa protectora (410) sobre el extremo de la cápsula como se muestra en las figuras 15 y 16, distante del punto de anclaje de las alas (401), hay una distinción clara entre la liberación de la dosis de absorción rápida de medicamento antes del comienzo de la liberación de la dosis de liberación prolongada de medicamento y antes de la liberación de la dosis de salida de medicamento. Sin embargo, puede haber algunos casos donde la provisión de una dosis de absorción rápida en el extremo del ala de la cápsula puede ser ventajosa y puede haber algunos casos donde es deseable tener una dosis de absorción rápida en ambos extremos de la cápsula, una en el punto de anclaje de las alas y una en el otro extremo de la cápsula distante del punto de anclaje de las alas.

35

40

45

[0093] Son posibles muchas otras variaciones.

Dosis de salida

50

[0094] También es deseable que una cápsula de liberación prolongada incluya una dosis de salida que se pueda liberar al término del periodo de distribución de liberación prolongada en lugar de, o además de, la dosis de absorción rápida. Si la cápsula se usa para liberar un medicamento tal como un antihelmíntico a lo largo de un periodo largo, la dosis de salida estaría preferentemente en forma de una liberación inmediata mayor de antihelmíntico suficiente para matar cualquier parásito que pueda haber sobrevivido al nivel bajo de liberación prolongada de antihelmíntico. Sin embargo, hay problemas prácticos para conseguir esta realización deseada.

55

[0095] Al igual que hay dificultades para proporcionar una dosis de cebado dentro del cuerpo de la cápsula, los mismos problemas básicos están presentes cuando se incluye una dosis de salida. Como el comprimido de salida de liberación rápida debe estar fabricado de una formulación más soluble que los comprimidos de liberación prolongada, esto puede dar como resultado la liberación del fármaco antihelmíntico a través de la matriz del medicamento o conjunto de comprimidos de liberación prolongada antes de que se pretenda liberarlos. También hay un problema adicional de cómo adaptar tal dosis de salida en el dispositivo cuando se desea incluir tanto medicamento o tantos comprimidos de liberación prolongada en la cápsula como sea posible.

60

65

[0096] Para abordar estos problemas, la invención contempla la inclusión de una dosis de salida de medicamento en un pistón modificado que cubre el extremo del muelle dentro del dispositivo de cápsula. Las cápsulas de liberación prolongada actuales equipadas con un muelle tienen un pistón de cara plana (que sirve como cubierta del muelle). Esta cubierta está en contacto con la cara del último comprimido de liberación prolongada dentro del conjunto de comprimidos en el interior de la cápsula. Sin embargo, no hay un espacio vacío dentro del diámetro interior del muelle detrás de la cubierta del muelle. Este espacio no se utiliza actualmente para ningún fin práctico.

Ejemplo 3

10 **[0097]** Las figuras 8-14 de los dibujos adjuntos proporcionan un ejemplo de la invención, que es capaz de proporcionar una dosis de salida de material al rumen de un animal rumiante.

[0098] La cápsula (300) se muestra en alzado lateral en la figura 9. La cápsula (300) tiene un par de alas plegables (301) y una cara terminal (304) con abertura (307), generalmente del tipo como se describe en los ejemplos 1 y 2. La figura 8 muestra un nervio (306) en el reverso de las alas (301).

[0099] En el interior del dispositivo de cápsula (300) hay un pistón móvil, indicado generalmente en (305) de la figura 9. Este pistón está modificado en el sentido de que ya no tiene una cara terminal sellada, sino que tiene una abertura (315) en el centro de la cara terminal (320) que conduce a una cámara hueca (316) en la que se puede almacenar una dosis de salida de medicamento. Esta cámara hueca (316) forma la camisa central (317) en la que un muelle helicoidal (no mostrado en las figuras 15 y 16) se puede colocar y mantener en la camisa exterior (318) y comprimir entre la cara terminal (320) y el tope (322) para que el muelle helicoidal empuje el medicamento o conjunto de comprimidos contenidos dentro del cuerpo de dispositivo (como se muestra en (330) en la figura 13) hacia el extremo de salida (304) del dispositivo. La cara terminal de salida (304) se mantiene firmemente en su lugar mediante una rosca de tornillo (308) o similares como se describió anteriormente, y tiene una abertura central (307) que se alinea con la abertura central (315) en la cara terminal (320) del pistón móvil.

[0100] El pistón móvil (305) se muestra con más detalle en las figuras 10 (en alzado lateral), 11 (en alzado posterior) y 12 (en sección transversal).

[0101] La figura 13 muestra una realización de la cápsula que contiene un conjunto de comprimidos (330) en el cuerpo principal de la cápsula. El pistón móvil (305) está situado en el extremo del dispositivo de cápsula donde están fijadas las alas y, a medida que los comprimidos son disueltos secuencialmente por el fluido del rumen que entra a través de la abertura (307) en la cara terminal (304), el material disuelto se ve forzado a salir gradualmente de la abertura en la cara terminal por el pistón móvil (305) que se mueve bajo la influencia del muelle hacia la cara terminal (304).

[0102] Cuando el pistón móvil (305) alcanza la cara terminal (304) como se muestra en la figura 14, resultará evidente que la abertura (307) en la cara terminal se alinea con la abertura (315) en la cámara central (316) del pistón móvil y todo el material almacenado en la cámara (316) como una dosis de salida se liberará a continuación en el rumen. La figura 13 muestra una dosis de salida de medicamento (331) contenida dentro de la cámara (316).

[0103] Típicamente, la dosis de salida (331) será un comprimido de liberación rápida, que se disuelve más rápidamente que las formulaciones de liberación prolongada de la carga útil (330) en el cuerpo de la cápsula y, por tanto, el material de la dosis de salida se liberará rápidamente en el rumen.

[0104] Como la dosis de salida (331) está almacenada dentro de una cámara (316) en el pistón modificado, no se añade a la longitud de la cápsula, y esta dosis configuración de dosis de salida también puede funcionar con la configuración de dosis de absorción rápida de los ejemplos 1 y 2.

Ejemplo 4

[0105] Las figuras 15 y 16 muestran una cápsula indicada generalmente en (400) que combina las características de los ejemplos 1 y 3, a saber, una tapa protectora biodegradable externa (410) que contiene una dosis de absorción rápida inicial de medicamento (440) y un pistón modificado (405) en el interior de la cápsula que contiene una dosis de salida de medicamento (431).

[0106] Ambas figuras 15 y 16 son vistas en sección (similares a la vista en sección de la figura 2 basada en A-A de una sección similar), a excepción de que la figura 15 muestra las alas (401) plegadas antes de la introducción de la cápsula en un animal. Cuando está totalmente ensamblada con las alas (401) plegadas hacia abajo como en la figura 15, las alas se pueden mantener en su lugar mediante una fijación biodegradable tal como una cinta fabricada de almidón u otro material disoluble. La figura 15 muestra que las alas, cuando están plegadas, no tocan la tapa protectora moldeada, sino que las propias alas son de un espesor comparable al espesor de pared de la tapa protectora para que las alas y la tapa protectora proporcionen un exterior relativamente liso a la cápsula que permita que sea tragada por el animal.

[0107] La figura 15 muestra la tapa protectora moldeada (410), preferiblemente moldeada a partir de un material de almidón biodegradable, que se asienta sobre el cierre terminal (404) de la cápsula, teniendo el cierre terminal (404) una abertura central (407) para permitir la liberación posterior del medicamento en el interior de la cápsula después de que la tapa protectora se haya separado del cuerpo de la cápsula. En el interior del cuerpo de la cápsula hay una secuencia de comprimidos (430) que contienen preferiblemente una composición o composiciones de liberación prolongada para que la carga útil en el interior de la cápsula se pueda liberar lentamente a lo largo del tiempo a medida que el fluido del rumen entra a través de la abertura (407) y disuelve sucesivamente el material de cada comprimido. Aunque se prefiere usar comprimidos, se pueden usar otras formas de dosificación en el interior del cuerpo de la cápsula. El conjunto de comprimidos (430) mostrado en la figura 15 es empujado hacia la abertura de salida (407) por medio de un muelle helicoidal (450) mostrado equipado con el nicho del pistón (405) Como se describe en el ejemplo 3, este pistón tiene una cámara central (416) que tiene una abertura (415) hacia el conjunto de comprimidos, que permite que se coloque una dosis de salida de medicamento en esta cámara. Esta cámara (416) y su abertura (415) finalmente podrán acceder a la abertura (407) en el cierre terminal (404) cuando todos los comprimidos se hayan disuelto y el muelle helicoidal (450) haya empujado el pistón (405) hacia el cierre terminal (404) de la cápsula.

[0108] La figura 16 muestra la cápsula que contiene una dosis de absorción rápida de medicamento (440), un conjunto de comprimidos de liberación prolongada (430) y una dosis de salida de medicamento (431), pero con las alas (401) extendidas, como estarían poco después de la introducción de la cápsula en el rumen y antes de que la tapa protectora moldeada (410) se haya disuelto lo suficiente para ser liberada del extremo del cuerpo de la cápsula.

Dimensiones:

[0109] El dispositivo de las figuras 15 y 16 muestra el dispositivo impreso en una escala de 1:1. Sin embargo, el dispositivo se puede fabricar en muchos tamaños diferentes en función del tamaño del animal para el que está previsto.

[0110] La figura 15 muestra un dispositivo dimensionado adecuado para ganado bovino que pesa de 100 a 200 kg. El tamaño y las dimensiones exactos de la misma cápsula de liberación sostenida dependen del tamaño del animal en el que se está introduciendo. Por ejemplo, el dispositivo se puede producir en cinco tamaños diferentes, una unidad pequeña para un cordero destetado, una versión ligeramente mayor para una oveja adulta, una versión intermedia como se muestra en la figura 15 para ganado bovino destetado de 100 a 200 kg de peso, un tamaño mayor para ganado bovino destetado más grande que pesa de 200 a 300 kg y un tamaño más grande para ganado bovino adulto que pesa de 400 a 600 kg.

[0111] Evidentemente, son posibles muchas otras variaciones, y el tamaño y, en particular, la longitud del dispositivo pueden depender de la distribución y el tiempo de diseño de la distribución.

40 Ventajas de la configuración de dosis de salida (ejemplo 3 y la configuración combinada del ejemplo 4)

[0112] Diseñando el pistón para incluir una porción bien moldeada que se proyecta hacia la parte posterior desde la cara que está en contacto con el último comprimido de liberación prolongada, se puede crear un depósito adecuado para contener una dosis de salida de medicamento.

[0113] La porción bien moldeada tiene una ventaja adicional a simplemente crear un depósito adecuado para el material de la dosis de salida. Es decir, también concentra el material de la dosis de salida en el centro del conjunto de comprimidos donde se alinea con la abertura (407) una vez que la cápsula ha distribuido la porción del conjunto de comprimidos de liberación prolongada (430). Como cada comprimido en el conjunto de comprimidos de liberación prolongada (430) tiende a colapsar y gelificar primero desde la porción central inmediatamente adyacente a la abertura (407), esto hace muy deseable que el medicamento de la dosis de salida también esté alineado con este punto. Esto significa que, incluso si el último comprimido de liberación prolongada no se ha distribuido completamente, la dosis de salida (431) se seguirá liberando limpia y eficazmente.

[0114] Como el pistón modificado (405) no obstaculiza significativamente el volumen interior de la cápsula, seguirá siendo posible proporcionar una carga útil significativa de liberación prolongada (430) dentro del cuerpo de la cápsula y además permitir la disposición de una dosis de salida (431) dentro del pistón (405). Por tanto, la cápsula combinada de las figuras 15 y 16, u otras variaciones de este concepto de combinación, no serán de una longitud excesivamente larga y seguirán permitiendo tres tipos diferentes de carga útil, es decir, la dosis de absorción rápida de medicamento, la dosis de liberación prolongada de medicamento y la dosis de salida de medicamento, todas dentro de los límites de tal cápsula y tapa protectora.

[0115] Aunque es preferible que la dosis de absorción rápida, la carga útil de liberación prolongada y la dosis de salida estén formuladas de manera diferente, también es posible que esta configuración se pueda usar para suministrar una carga útil de liberación prolongada de duración más larga incluyendo una porción de liberación

prolongada en la dosis de absorción rápida, la propia carga útil principal dentro de la cápsula y también en la cavidad dentro del pistón, o alguna subcombinación de estas tres posibilidades.

5 [0116] Aunque las cuatro realizaciones se describen con referencia a alas plegables, se pueden usar otras formas de protuberancias o medios para retener la cápsula dentro del rumen.

Estudio de campo

10 [0117] Con el fin de ensayar la eficacia de la invención, se realizó un estudio de campo en lo que se refiere a una realización que comprende una tapa protectora de almidón plastificado adaptada a una cápsula de liberación prolongada para ovejas, comprendiendo la tapa protectora una dosis de absorción rápida de medicamento. Este fue un estudio de eficacia de dosis única y recuento total controlado de gusanos en el que el medicamento de la dosis de absorción rápida contenido dentro de la tapa protectora sobre la cápsula comprendió una combinación de abamectina y levamisol, mientras que el medicamento de liberación prolongada contenido dentro del cuerpo de la cápsula
15 comprendió una combinación de abamectina y albendazol diseñada para ser liberada a lo largo de un periodo de 100 días.

[0118] Un grupo de control no tratado, un grupo tratado con una cápsula vacía equipada con la tapa protectora que comprendía solo la dosis de absorción rápida y un grupo tratado con una cápsula de liberación prolongada de
20 abamectina/albendazol también se incluyeron en el estudio.

[0119] Cuatro días antes del tratamiento, se seleccionó un grupo de 30 ovejas sospechosas de acoger una carga de parásitos gastrointestinales y que pesaban entre 60 kg-80 kg de un conjunto mayor, se marcaron en las orejas y se tomaron muestras fecales para recuento de huevos fecales (RHF). De este conjunto de ovejas, se
25 seleccionaron 24 animales con RHF positivo para su inclusión en el estudio. Los animales iniciaron una dieta de alfalfa pelletizada durante el pasto.

[0120] En el día 0, los animales del estudio se retiraron del pasto, se pesaron y se asignaron aleatoriamente a 4 grupos de $n = 6$ en función del peso corporal individual. Se tomaron muestras fecales de todos los animales para
30 RHF y cultivo de larvas y se administraron los tratamientos a los animales en los Grupos 1-3, mientras que el Grupo 4 permaneció sin tratar. Los animales se mantuvieron sin pastar durante la duración del estudio. Los grupos de tratamiento fueron:

- Grupo 1: Cápsula de liberación prolongada de abamectina/albendazol que incluía una tapa protectora que
35 comprendía una dosis de absorción rápida de medicamento que contenía abamectina y levamisol.
- Grupo 2: Cápsula de liberación prolongada vacía con una tapa protectora que comprendía una dosis de absorción rápida de medicamento que contenía abamectina y levamisol.
- Grupo 3: Cápsula de liberación prolongada de abamectina/albendazol sin tapa protectora de la dosis de absorción rápida.
- 40 • Grupo 4: Control no tratado.

[0121] Diez días después del tratamiento, se tomaron muestras fecales de todos los animales del estudio para RHF para demostrar la reducción del recuento de huevos fecales y confirmar las cargas de gusanos del grupo de control. Se realizó un cultivo de larvas en heces mezcladas del Grupo 4. Al día siguiente, todos los animales se
45 sometieron a necropsia y se recogió el abomaso y los intestinos delgados y gruesos para el recuento total de gusanos. Se recuperaron cápsulas individuales de animales tratados en los Grupos 1 y 3 y se midieron para determinar la cinética de liberación. Las cápsulas equipadas con la tapa protectora que contenía la dosis de absorción rápida de medicamento (Grupos 1 y 2) se examinaron para garantizar que la carcasa y el comprimido se habían separado correctamente.

50

Resultados

Comportamiento de la tapa protectora que contenía la dosis de absorción rápida de medicamento

55 [0122] El comportamiento de la tapa protectora que contenía la dosis de absorción rápida de medicamento se midió mediante la capacidad de los activos en la tapa protectora (abamectina/levamisol) para reducir las cargas de gusanos en los animales. Esto se demostró principalmente comparando el resultado del Grupo 2 con los otros Grupos de tratamiento.

60 [0123] Recuentos totales de gusanos: Los resultados del recuento total medio de gusanos se presentan en las tablas 1a, 1b y 1c. El grupo de control albergó una carga mixta de nematodos gastrointestinales, evidente a partir de los resultados del recuento total de gusanos.

Tabla 1a: Media aritmética y geométrica de los recuentos totales de gusanos - Abomaso

Especie	<i>Haemonchus contortus</i>		<i>Ostertagia Teladorsagia spp.</i>		<i>Trichostrongylus axei</i>	
	Adulta	Inmadura	Adulta	Inmadura	Adulta	Inmadura
Medias aritméticas						
Grupo 1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Grupo 2	0,0	0,0	16,7	0,0	0,0	0,0
Grupo 3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Grupo 4	50,0	8,3	1108,3	16,7	3850,0	0,0
Medias geométricas						
Grupo 1	0,0 ^a	0,0 ^a	0,0 ^a	0,0 ^a	0,0 ^a	0,0 ^a
Grupo 2	0,0 ^a	0,0 ^a	2,7 ^a	0,0 ^a	0,0 ^a	0,0 ^a
Grupo 3	0,0 ^a	0,0 ^a	0,0 ^a	0,0 ^a	0,0 ^a	0,0 ^a
Grupo 4	8,6 ^b	0,9 ^a	614,2 ^b	1,2 ^a	2943,6 ^b	0,0 ^a

^{a,b} Los subíndices dentro de la misma columna no son significativamente diferentes a $p < 0,05$

Tabla 1b: Media aritmética y geométrica de los recuentos totales de gusanos - Intestino delgado

Especie	<i>Nematodirus spp.</i>		<i>Trichostrongylus spp.</i>		<i>Cooperia spp.</i>	
	Adulta	Inmadura	Adulta	Inmadura	Adulta	Inmadura
Medias aritméticas						
Grupo 1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Grupo 2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Grupo 3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Grupo 4	366,7	100,0	1750,0	8,3	508,6	0,0
Medias geométricas						
Grupo 1	0,0 ^a	0,0 ^a	0,0 ^a	0,0 ^a	0,0 ^a	0,0 ^a
Grupo 2	0,0 ^a	0,0 ^a	0,0 ^a	0,0 ^a	0,0 ^a	0,0 ^a
Grupo 3	0,0 ^a	0,0 ^a	0,0 ^a	0,0 ^a	0,0 ^a	0,0 ^a
Grupo 4	93,1 ^b	49,1 ^b	1582,2 ^b	0,9 ^a	22,3 ^b	0,0 ^a

^{a,b} Los subíndices dentro de la misma columna no son significativamente diferentes a $p < 0,05$

Tabla 1c: Media aritmética y geométrica de los recuentos totales de gusanos - Intestino grueso

Especie	<i>Oesophagostomum spp.</i>	<i>Chabertia spp.</i>	<i>Trichuris spp.</i>
	Adulta	Adulta	Adulta
Medias aritméticas			
Grupo 1	0,0	0,0	0,0
Grupo 2	0,0	0,0	0,0
Grupo 3	0,0	0,0	0,0
Grupo 4	43,3	6,7	23,3
Grupo 1	0,0 ^a	0,0 ^a	0,0 ^a

(continuación)

Grupo 2	0,0 ^a	0,0 ^a	0,0 ^a
Grupo 3	0,0 ^a	0,0 ^a	0,0 ^a
Grupo 4	31,1 ^b	2,7 ^b	20,5 ^b
^{ab} Los subíndices dentro de la misma columna no son significativamente diferentes a p < 0,05			

[0124] La eficacia porcentual (%E) para cada grupo se calculó para cada una de las especies de gusanos (EG) presentes usando la fórmula siguiente:

5

$$\%E = \frac{\text{Media de ((EG)) en los controles} - \text{media de ((EG)) en el grupo tratado}}{\text{Media de ((EG)) en los controles}} \times 100$$

[0125] Las eficacias porcentuales calculadas sobre los recuentos totales de gusanos usando medias tanto aritméticas como geométricas se presentan en las tablas 2a, 2b y 2c.

10

Tabla 2a: Eficacias porcentuales (por género, basadas en los recuentos totales de gusanos en el abomaso)

	<i>Haemonchus contortus</i>	<i>Ostertagia/Teladorsagia spp</i>	<i>Trichostrongylus axei</i>
Eficacia aritmética en %			
Grupo 1	100	100	100
Grupo 2	100	98,5	100
Grupo 3	100	100	100
Eficacia geométrica en %			
Grupo 1	100	100	100
Grupo 2	100	99,6	100
Grupo 3	100	100	100

Tabla 2b: Eficacias porcentuales (por género, basadas en los recuentos totales de gusanos en el intestino delgado)

15

	<i>Nematodirus spp. adulto</i>	<i>Nematodirus spp. inmaduro</i>	<i>Trichostrongylus spp.</i>	<i>Cooperia spp.</i>
Eficacia aritmética en %				
Grupo 1	100	100	100	100
Grupo 2	100	100	100	100
Grupo 3	100	100	100	100
Eficacia geométrica en %				
Grupo 1	100	100	100	100
Grupo 2	100	100	100	100
Grupo 3	100	100	100	100

Tabla 2c: Eficacias porcentuales (por género, basadas en los recuentos totales de gusanos en el intestino grueso)

	<i>Oesophagostomum spp.</i>	<i>Chabertia spp.</i>	<i>Trichuris spp.</i>
Eficacia aritmética en %			
Grupo 1	100	100	100
Grupo 2	100	100	100

(continuación)

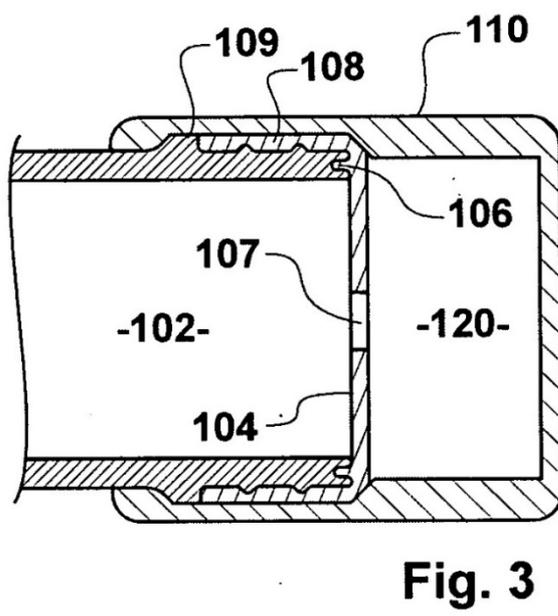
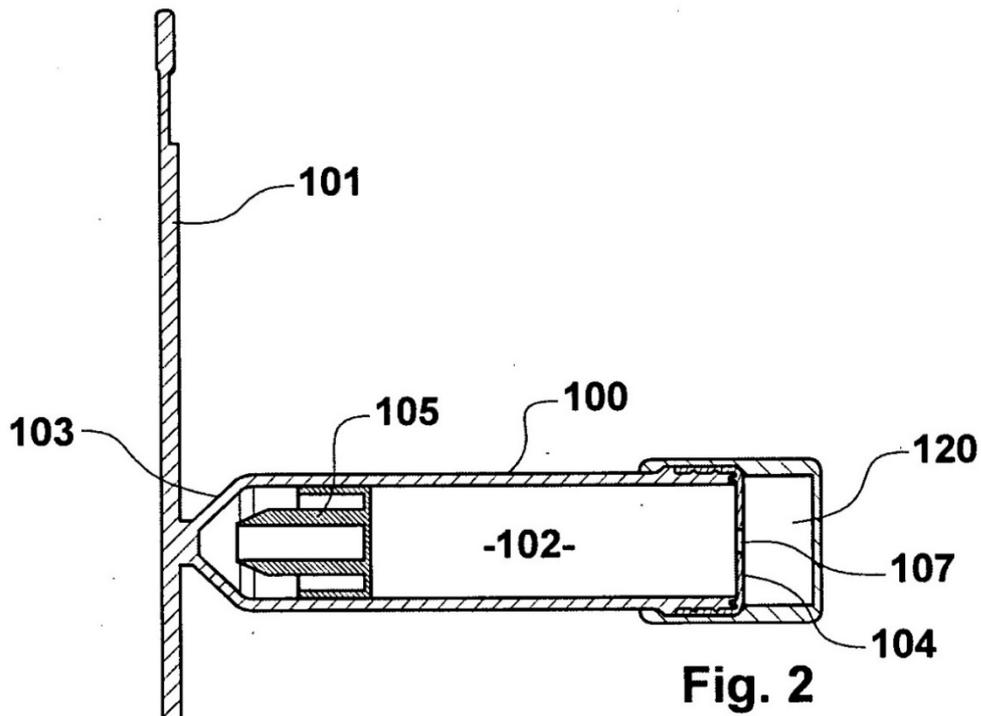
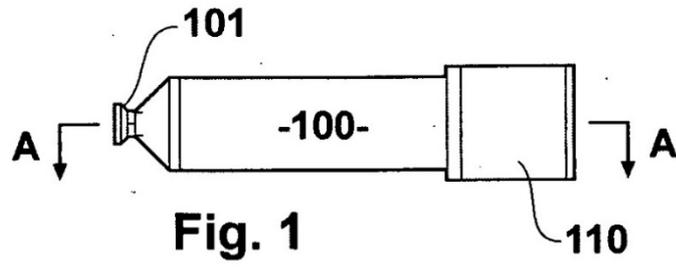
Grupo 3		100	100
Eficacia geométrica en %			
Grupo 1	100	100	100
Grupo 2	100	100	100
Grupo 3	100	100	100

Comportamiento del medicamento de liberación prolongada dentro del cuerpo de la cápsula

- 5 **[0126]** Para garantizar que la tapa protectora que comprende la dosis de absorción rápida de medicamento no tiene efecto sobre la distribución de la porción de liberación prolongada del dispositivo, la distribución lineal del conjunto de comprimidos dentro del dispositivo equipado con la tapa protectora de la dosis de absorción rápida (Grupo 1) se comparó con la distribución lineal del mismo desde un dispositivo estándar no equipado con porción de dosis de absorción rápida (Grupo 3). El resultado fue que la distribución lineal media para los Grupos 1 y 3 fue 7,85 y 7,91 mm
- 10 respectivamente, once días después de la administración. Por lo tanto, se puede concluir que la tapa protectora se separa rápidamente de la cápsula de liberación prolongada y que la adición del elemento de tapa de la dosis de absorción rápida al dispositivo de liberación prolongada no tenía ningún efecto sobre la distribución lineal posterior en comparación con el dispositivo estándar, $p = 0,87$.

REIVINDICACIONES

1. Una cápsula de liberación prolongada (300) que comprende un cuerpo tubular hueco sellado en un primer extremo, un pistón móvil (305) dentro del cuerpo, un muelle que empuja el pistón hacia un segundo extremo (304) del cuerpo, una cubierta con abertura (307) en el segundo extremo para definir una primera cámara entre el pistón móvil y la cubierta con abertura capaz de contener una primera dosis de material dentro del cuerpo tubular hueco para liberación prolongada posterior a través de la cubierta con abertura en el rumen de un animal, en la que el pistón móvil (305) tiene una cara terminal orientada hacia la primera dosis, **caracterizada porque** la cápsula comprende una camisa central hueca que se extiende hacia la parte posterior desde la cara terminal para ayudar a situar un muelle, una abertura (315) en la cara terminal (320) hacia el interior hueco (316) de la camisa central, teniendo la camisa central una porción cerrada distal de la cara terminal para crear un espacio capaz de contener una dosis de salida (331) de material.
2. Una cápsula de liberación prolongada como se reivindica en la reivindicación 1, en la que la cápsula incluye además una tapa protectora que está fijada de forma liberable al segundo extremo para formar un espacio entre la cubierta con abertura y la tapa protectora capaz de contener una segunda dosis de material dentro del espacio para que, en uso, la segunda dosis de material se suministre al rumen cuando la tapa protectora se rompe o separa del segundo extremo.
3. Una cápsula de liberación prolongada como se reivindica en la reivindicación 2, en la que la tapa protectora está fijada de forma liberable al dispositivo mediante una fijación disoluble.
4. Una cápsula de liberación prolongada como se reivindica en la reivindicación 2 o 3, en la que la tapa protectora está fabricada de un material que se disolverá o fragmentará en el rumen.
5. Una cápsula de liberación prolongada como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en la que la tapa protectora está fabricada de un material seleccionado del grupo que consiste en fibra celulósica, cartón, papel, un material plástico soluble en agua y almidón.
6. Una cápsula de liberación prolongada como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el cuerpo tiene al menos una protrusión externa adaptada en uso para ayudar a retener la cápsula en el rumen de un animal.
7. Una cápsula de liberación prolongada como se reivindica en la reivindicación 6, en la que la al menos una protrusión consiste en un par de alas plegables.
8. Una cápsula de liberación prolongada como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cápsula está cargada con una primera dosis de material.
9. Una cápsula de liberación prolongada como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 2-8, en la que la cápsula está cargada con una segunda dosis de material en la tapa protectora.
10. Una cápsula de liberación prolongada como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que la cápsula está cargada con una dosis de salida de material.
11. Una cápsula de liberación prolongada como se reivindica en la reivindicación 9, en la que la segunda dosis de material en la tapa protectora comprende agujas de cobre.



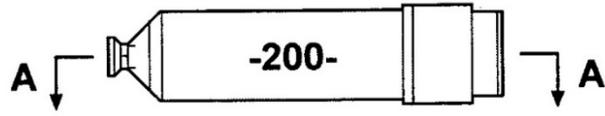


Fig. 4

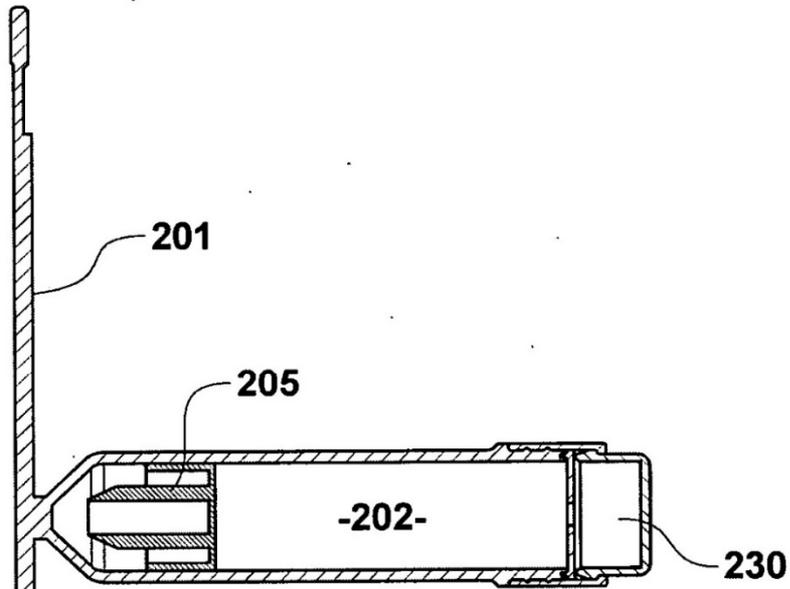


Fig. 5

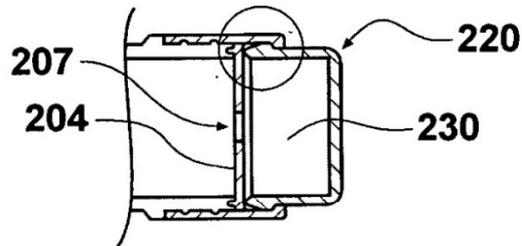


Fig. 6a

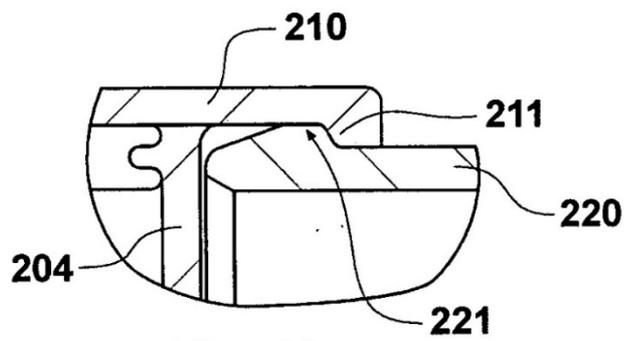


Fig. 6b

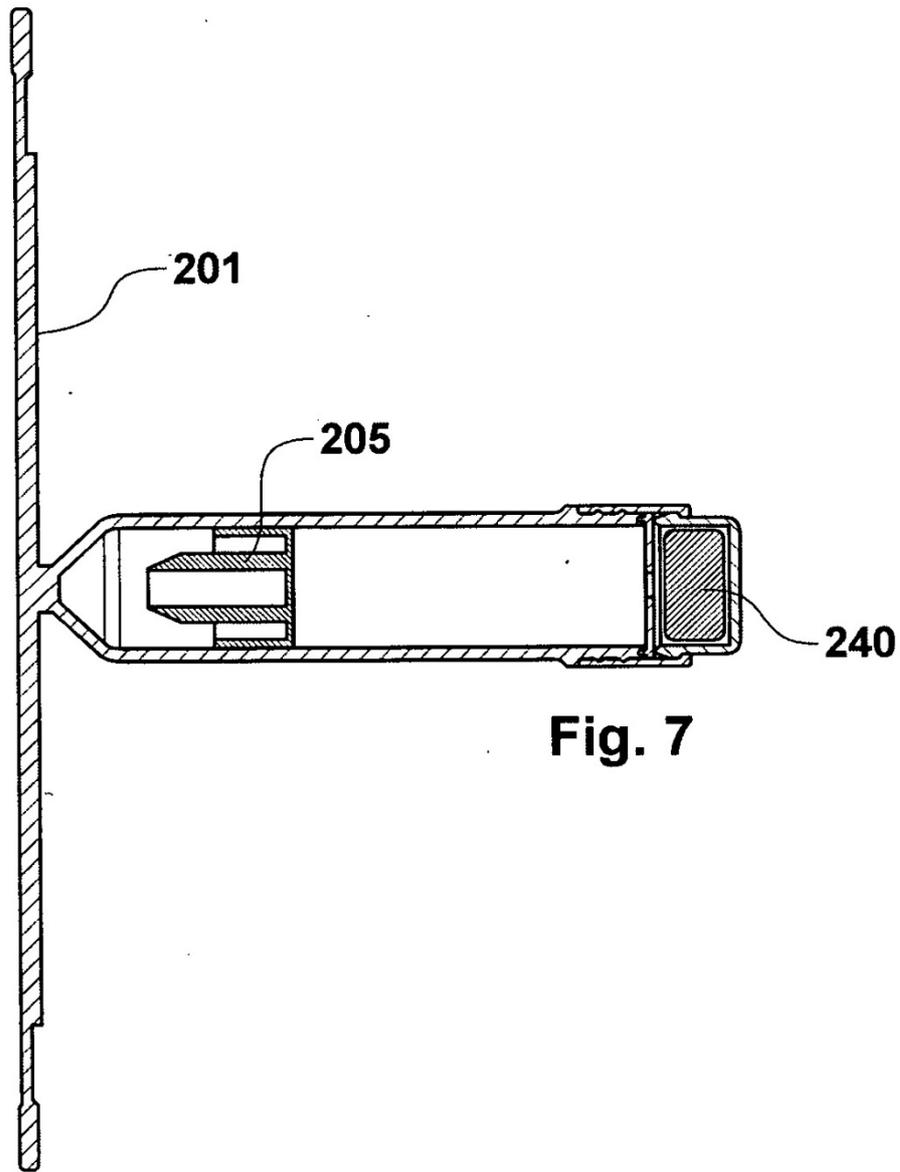


Fig. 7

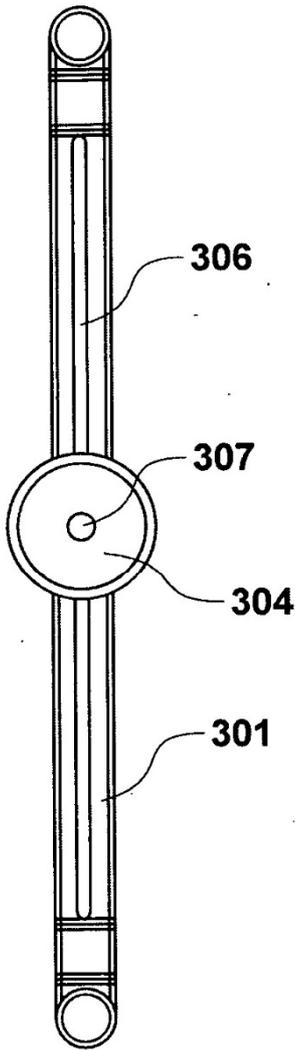


Fig. 8

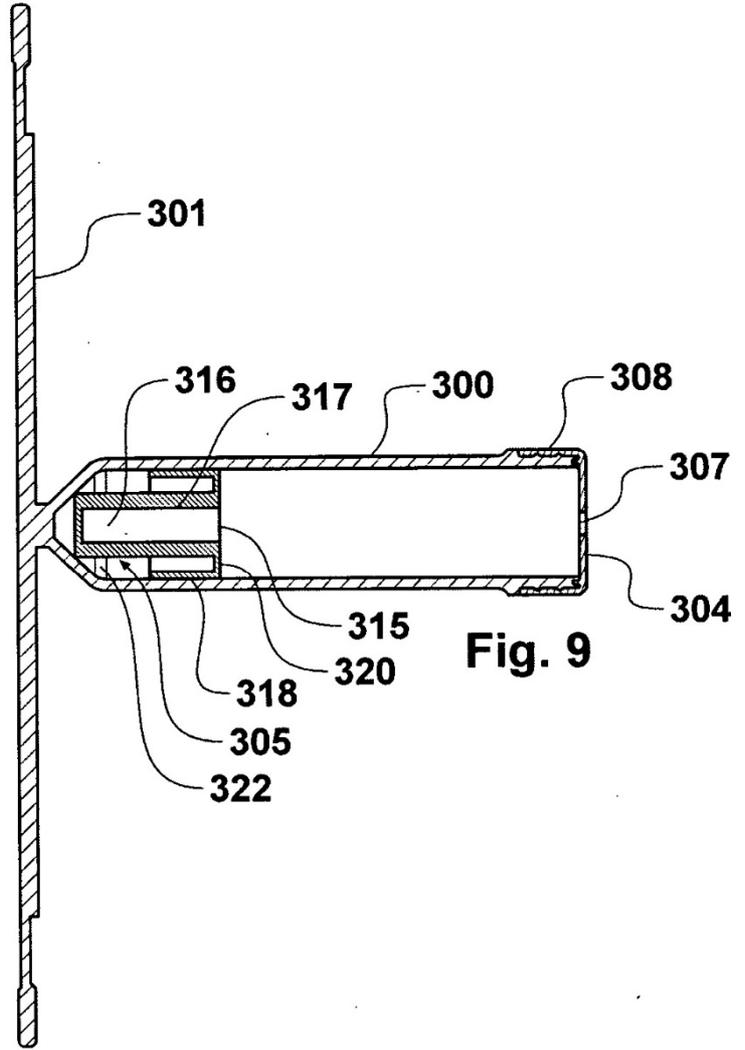


Fig. 9

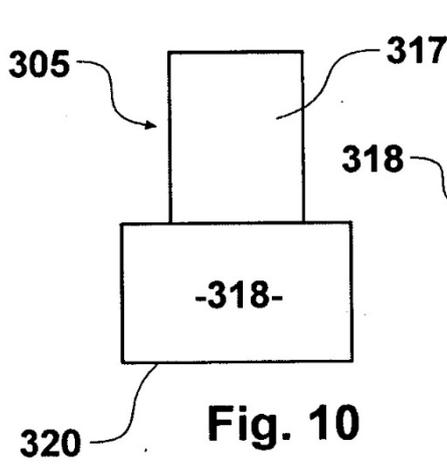


Fig. 10

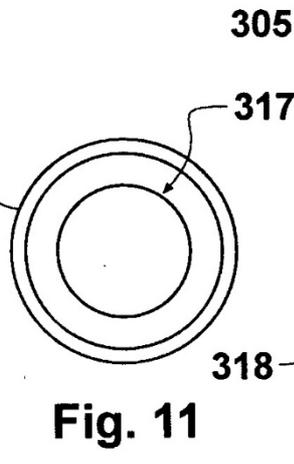


Fig. 11

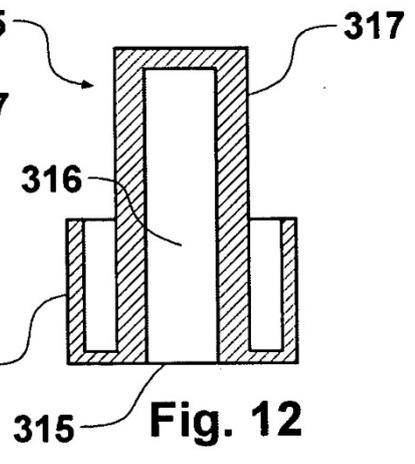
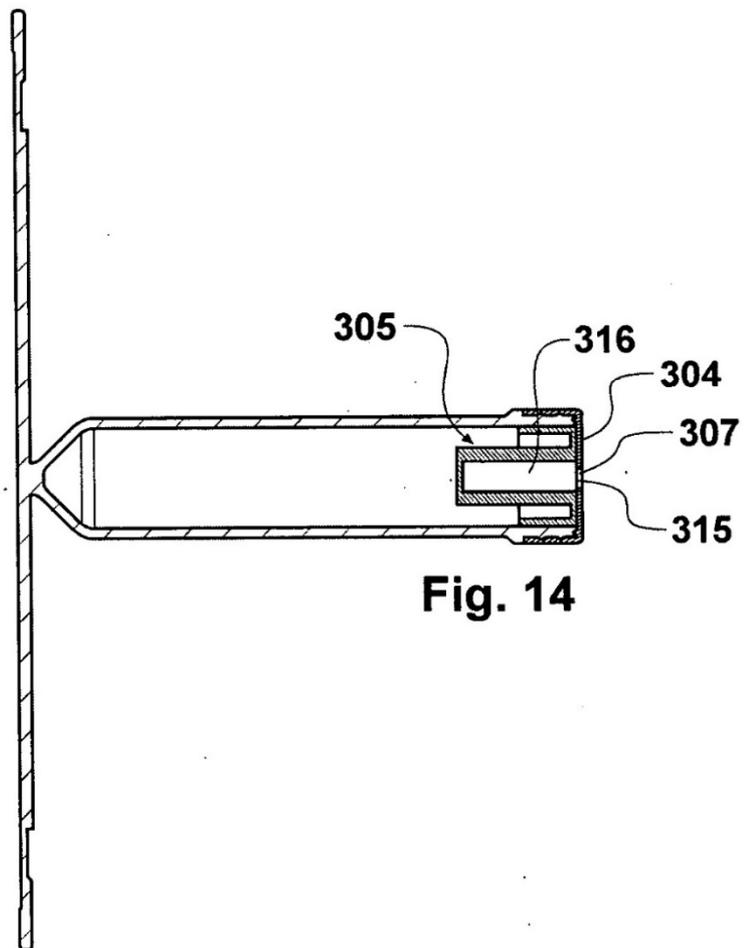
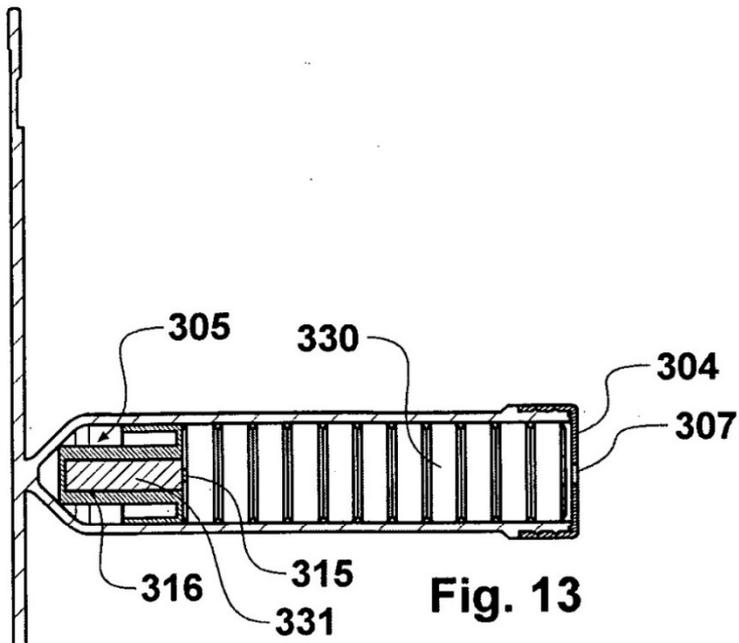


Fig. 12



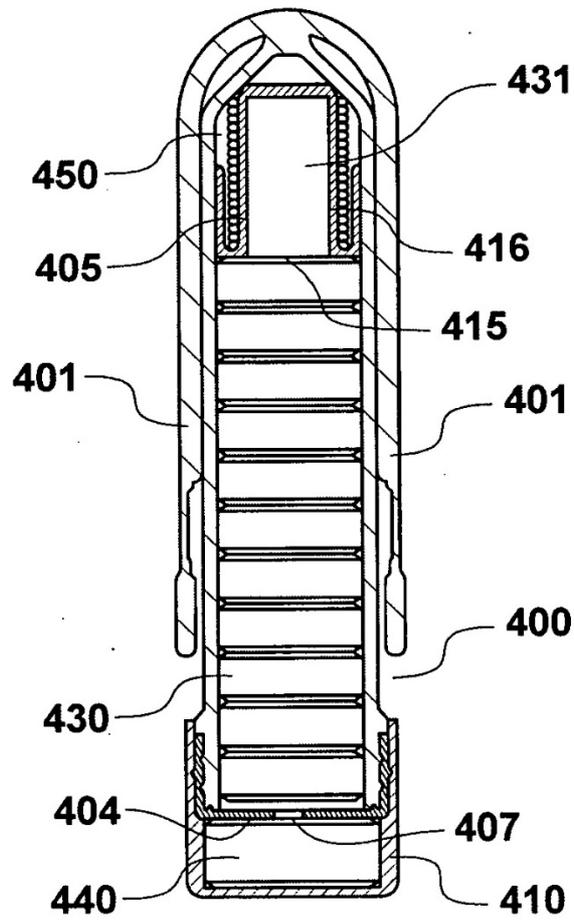


Fig. 15

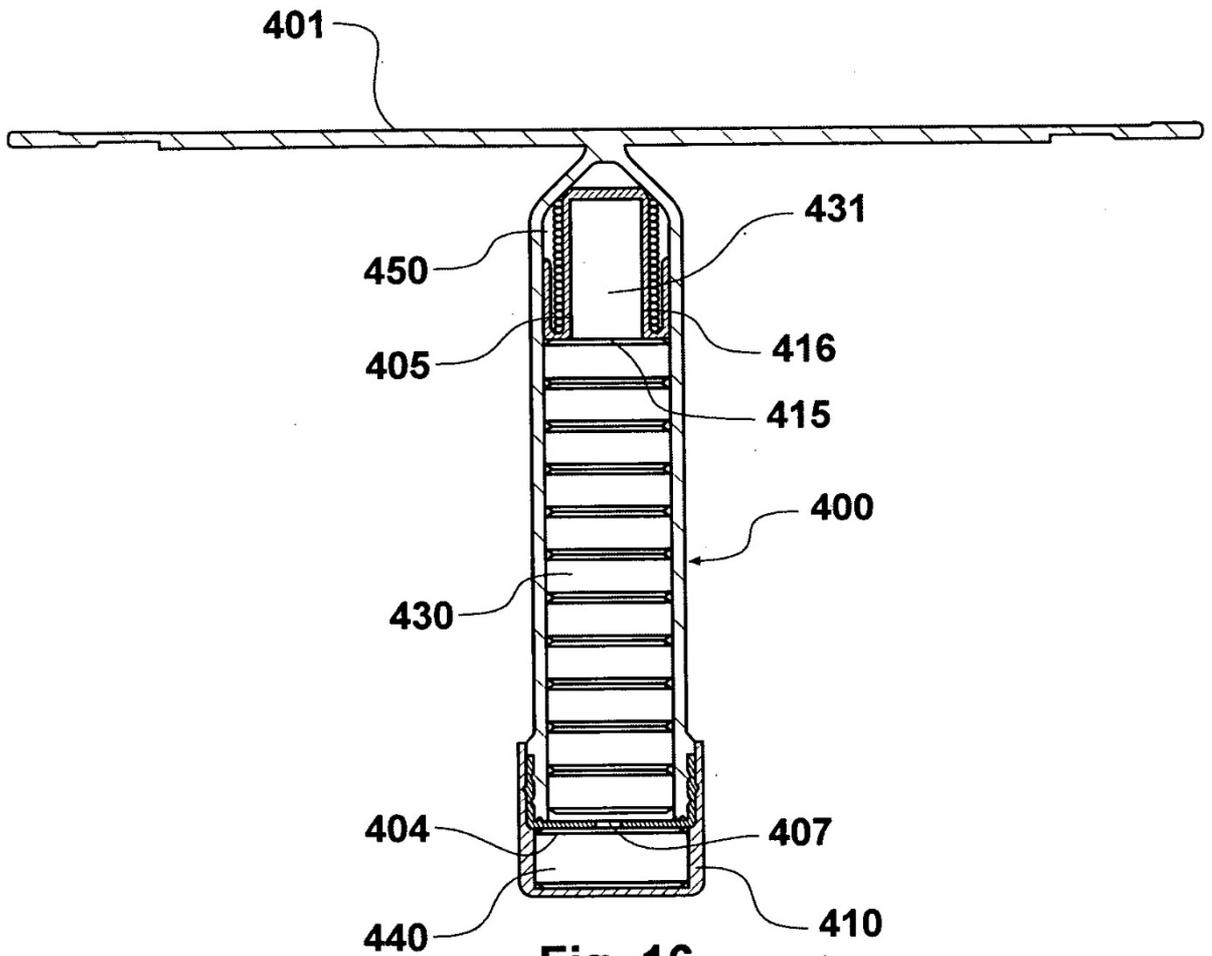


Fig. 16