

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 911 226**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/52** (2006.01)

**A61K 31/429** (2006.01)

**A61K 31/7048** (2006.01)

**A61K 33/44** (2006.01)

**A61P 33/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.06.2009 PCT/NZ2009/000129**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.06.2010 WO10062190**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2009 E 09829371 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.01.2022 EP 2361053**

54 Título: **Mejoras en los dispositivos de bolo para el suministro de principios activos en animales**

30 Prioridad:

**25.11.2008 NZ 57314308**

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

**18.05.2022**

73 Titular/es:

**ELANCO NEW ZEALAND (100.0%)  
106 Wiri Station Road, Manukau  
Auckland 1024, NZ**

72 Inventor/es:

**LEECH, WAYNE, FREDERICK y  
POMROY, WILLIAM, ERNEST**

74 Agente/Representante:

**MARTÍN SANTOS, Victoria Sofia**

ES 2 911 226 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

Mejoras en los dispositivos de bolo para el suministro de principios activos en animales

5

Campo técnico

La presente invención tiene su aplicación en dispositivos para la implantación de bolos para administrar medicamentos en los animales.

10

En particular, la presente invención tiene aplicación en bolos que se utilizan para tratar condiciones de salud en animales.

Antecedentes de la técnica

15

En el campo veterinario se conoce muy bien el uso de bolos para administrar medicamentos a los rumiantes. Los bolos se pueden usar para tratar dolencias específicas o como preventivo para condiciones específicas.

20

Un bolo es un dispositivo de administración para la administración a largo plazo de medicamentos en un animal. Por lo general, el bolo consta de una carcasa con un extremo abierto, a menudo de plástico o aleación de metal que contiene una serie de comprimidos. Un ejemplo de tal bolo se describe en la patente de Nueva Zelanda número 220024 a nombre de Castex Products Limited. Otro ejemplo de un bolo se describe en el documento US5074857 A.

25

El bolo se administra en el estómago del animal a tratar, donde los fluidos del rumen del estómago actúan para degradar el comprimido expuesto, liberando así el medicamento en el sistema circulatorio del animal.

30

Una vez que todos los comprimidos se han degradado, la carcasa (si está hecha de metal) se descompone en sus componentes metálicos y generalmente pasa a través del animal por excreción. Algunas carcacas de bolos hechas de plástico pueden regurgitarse mientras el animal está rumiando, o el animal las retiene en el rumen. La carcaca está hecha de materiales biocompatibles y, por lo tanto, no es dañina para el animal.

35

Los comprimidos están diseñados para degradarse a velocidades relativamente específicas. Esto es para asegurar que el animal no reciba determinados medicamentos por encima de un umbral específico, lo que puede ser dañino para el animal que está siendo tratado. Superar un umbral específico de medicamentos también puede provocar efectos secundarios negativos para el animal que se está tratando.

40

Los bolos son ideales para la liberación lenta de medicamentos en el tiempo, evitando así la necesidad de dosificar repetidamente al animal. De hecho, el bolo divulgado en la patente de Nueva Zelanda número 220024 está destinado a permanecer en el rumen durante varios meses.

45

Tal y como se discutió anteriormente, la tasa de liberación está diseñada para garantizar que el medicamento que se va a administrar no supere un cierto umbral. Este umbral se suele medir por la cantidad de medicamento en el sistema circulatorio del animal en relación con su masa corporal.

50

Se apreciará, por tanto, que un bolo previsto para uso con una vaca adulta puede no ser adecuado para uso con un ternero, debido a la diferencia en la masa corporal de estos respectivos animales. La cantidad de medicamento liberada por el bolo puede exceder lo que se considera un umbral seguro para un ternero.

55

Tampoco un bolo tampoco que está destinado a usarse con un ternero es adecuado para su uso con una vaca adulta, ya que el medicamento administrado sería insuficiente para la afección que se está tratando en la vaca adulta.

En estos casos, a menudo el nivel de medicamento con el que se pretende eliminar los parásitos o bacterias no está en un nivel suficiente para asegurar la erradicación completa de todos los parásitos o bacterias objetivo. Los parásitos o bacterias restantes pueden desarrollar resistencia al medicamento y, por lo tanto, con el tiempo, el medicamento puede volverse inadecuado para tratar la afección específica.

60

En la cría de ganado, es económicamente beneficioso utilizar métodos que fomenten tasas de crecimiento rápido de ganado joven. Por lo tanto, no es raro que un ternero aumente su masa corporal en más del 10 % en un mes. Debido a las tasas de crecimiento significativas, puede ser difícil tratar satisfactoriamente una condición específica como las infestaciones parasitarias.

65

Es un objeto de la presente invención abordar los problemas anteriores o al menos proporcionar al público una opción útil.

Aspectos y ventajas adicionales de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción, que se proporciona únicamente a modo de ejemplo.

Se reconoce que el término "comprende" puede, bajo diferentes jurisdicciones, atribuirse con un significado exclusivo o inclusivo. A los efectos de esta especificación, y a menos que se indique lo contrario, el término "comprende" tendrá un significado inclusivo, es decir, que se interpretará como una inclusión no solo de los componentes enumerados a los que hace referencia directamente, sino también de otros componentes o elementos no especificados.

Esta justificación también se usará cuando el término "comprende" o "que comprende" se use en relación con uno o más etapas en un método o proceso.

#### Divulgación de la invención

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un bolo para la administración de una sustancia activa a un animal, el bolo incluye una carcasa y un núcleo dentro de la carcasa en el que el núcleo está formado por una disposición secuencial de una pluralidad de comprimidos; la pluralidad de comprimidos comprende comprimidos o tabletas activas que contienen una sustancia activa y comprimidos en blanco que no contienen una sustancia activa, en donde los comprimidos activos están separados entre sí dentro de la carcasa por comprimidos en blanco, el bolo se caracteriza por que el espesor del comprimido en la dirección de la disposición secuencial de los comprimidos, de cada tableta activa sucesiva, aumenta en relación con el comprimido activa anterior, de modo que la cantidad de sustancia activa contenida en cada comprimido activo es progresivamente mayor que la cantidad de sustancia activa contenida en el comprimido activo anterior.

La invención se refiere a un bolo principalmente para uso en animales no humanos que administra una sustancia al animal. Preferiblemente, el animal no humano es un rumiante.

El alojamiento del bolo puede ser una carcasa de plástico o aleación, o una combinación de ambos, que es biológicamente inerte. Esto asegura que no haya daño para el animal si la carcasa del bolo se retiene en el rumen en lugar de que sea excretada.

Preferentemente, la carcasa del bolo está cerrada por un extremo mediante una tapa de extremo. Alternativamente, la carcasa puede haber sido fabricada con un extremo cerrado que sea integral con la carcasa. Esto es para asegurar que la degradación del medio de dosificación se produzca únicamente en el extremo abierto del bolo.

Las sustancias dentro de los comprimidos activos pueden variar según la condición que se esté tratando. Sin embargo, en una realización preferida de la invención, las sustancias pueden incluir compuestos antihelmínticos, como abamectina e ivermectina, que se usan para controlar la infestación parasitaria.

Sin embargo, debe entenderse que la presente invención también puede usarse para el suministro de nutrientes y elementos esenciales.

A partir de ahora se hará referencia a las sustancias que son un principio activo en el resto de esta especificación.

Los comprimidos activos de la presente invención son sucesivamente más grandes que los comprimidos activos precedentes. Esto significa que el tamaño físico y/o la cantidad de principio activo contenido en cada tableta o comprimido activo son mayores que el comprimido anterior.

El tamaño del comprimido activo aumenta con cada comprimido activo sucesivo. Esto es preferible ya que se puede utilizar una única mezcla para fabricar los comprimidos en bolo. Alternativamente, puede ser que se utilicen varias mezclas para preparar los comprimidos en bolo, conteniendo cada mezcla concentraciones variables de principios activos. Sin embargo, los expertos en la materia apreciarán que esto complica enormemente la fabricación de los comprimidos en bolo.

También se prevé que los tamaños de los comprimidos también puedan compensar el dimorfismo sexual en los animales tratados. En muchas especies animales, es común que el macho sea más grande que la hembra, aunque los animales puedan tener la misma edad. En esta realización, las mezclas y tamaños para los bolos pueden ser más concentrados o más grandes si el animal a tratar es un macho.

Por supuesto, se apreciará que en algunas especies, el dimorfismo sexual favorece a la hembra, o puede no haber dimorfismo sexual en absoluto, lo que puede compensarse mediante mezclas y tamaños de comprimidos.

Como podrán apreciar los expertos en la materia, puede ser importante que la tasa de degradación de los comprimidos se mantenga en una tasa aproximadamente constante.

Una tasa de degradación o rotura del comprimido más rápida que la media puede ser perjudicial para el animal que se está tratando.

Si la tasa de degradación es demasiado lenta, el animal puede recibir un principio activo insuficiente para la

aplicación requerida. Para algunos agentes, como los antihelmínticos, las dosis bajas pueden provocar el desarrollo de resistencia a los medicamentos en los parásitos o bacterias objetivo.

5 En realizaciones preferidas de la presente invención, la tasa de degradación del bolo que aloja los comprimidos es de aproximadamente 0,5 mm/día. Sin embargo, la tasa de degradación del bolo puede ser mayor o menor dependiendo de la construcción del bolo y la tasa de dosificación deseada para el animal a tratar.

10 En esta forma de realización de la presente invención, los comprimidos en blanco se moldean preferentemente a partir de grafito. Se pueden incluir componentes adicionales, como hierro u otros elementos. Sin embargo, los expertos en la materia apreciarán que se pueden usar otros materiales para fabricar los comprimidos en blanco. Por ejemplo, se puede usar para este propósito un comprimido que consiste en una base de almidón.

15 Se apreciará que en esta realización de la invención, el principio activo se libera en forma de pulsos en lugar de forma continua.

La presente invención compensa las tasas de crecimiento en ganado joven mediante una dosificación incremental. A medida que aumenta el tamaño del animal, también aumenta la cantidad total de principios activos en el sistema circulatorio del animal, pero es proporcional al peso del animal.

20 La presente invención también reduce el número de veces que un determinado animal necesita de dosificaciones. El tratamiento de un animal joven con una dosis incremental que compensa el crecimiento del animal significa que con un bolo se puede tratar al animal durante varios meses.

25 No es necesario llevar al animal de regreso a un área de dosificación, tal como un corral para ganado, a fin de repetir la dosificación. Esto permite que los animales pasten lo suficientemente alejados del área de dosificación durante largos períodos de tiempo.

Debe apreciarse a partir de la descripción anterior que se proporciona un bolo que intenta resolver el problema de compensar las tasas de crecimiento en animales que están siendo tratados por condiciones específicas.

### 30 Breve descripción de los dibujos

Aspectos adicionales de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción, que se proporciona únicamente a modo de ejemplo y con referencia a los dibujos adjuntos en los que:

35 La figura 1 muestra un gráfico del peso del ganado y la dosis liberada por un bolo convencional con respecto al tiempo.

40 La figura 2 muestra un gráfico del peso del ganado y la dosis liberada por la presente invención con respecto al tiempo.

La figura 3 muestra una vista lateral de la presente invención.

### 45 Mejores modos para realizar la invención

Tal y como se muestra en la figura 1, un bolo convencional, que tiene comprimidos del mismo tamaño e ingredientes, no compensa con el tiempo el crecimiento del animal que está siendo tratado.

50 Se puede apreciar que los niveles de dosificación permanecen en un nivel estático, lo que puede ser inapropiado cuando el animal está en una etapa muy juvenil (y que potencialmente pueda estar recibiendo dosis más apropiadas para un adulto) o en una etapa adulta (y que potencialmente pueda estar recibiendo dosis más apropiadas para un animal de menor masa corporal).

55 Lo anterior contrasta con la presente invención, tal y como se demuestra en la figura 2.

Aquí, puede verse que a medida que aumenta el peso (y por lo tanto el tamaño) del animal tratado, también aumentan las tasas de dosificación. Esto mantiene la dosis constante con respecto a la masa corporal del animal.

60 Esto se logra mediante el uso de una serie de comprimidos que aumentan gradualmente de tamaño, tal y como se ilustra en la figura 3.

La figura 3 representa el núcleo del comprimido (indicado generalmente con la flecha 1) que está retenido en una carcasa del bolo (no mostrado).

65 Al primer comprimido (2) le sigue un espaciador de grafito (3). Los siguientes comprimidos (4, 5 y 6) son sucesivamente más grandes que el comprimido anterior. Intercalado entre cada comprimido hay un espaciador de grafito (3), aunque estos son opcionales.

La degradación comienza desde el extremo abierto de la carcasa del bolo, actuando sobre el primer comprimidos (2) en el núcleo del comprimido. Cuando la carcasa del bolo (no se muestra) y el comprimido (2) están completamente degradados, el primer espaciador de grafito (3) queda expuesto al medio de degradación.

5 El uso de espaciadores de grafito (3) significa que la dosificación es más pulsada, en lugar de una liberación continua, como sería el caso de un bolo que no tiene espaciadores.

10 Después de la degradación del primer espaciador de grafito (3), se degrada el siguiente comprimido que más grande (4).

15 Las tasas de degradación de los comprimidos (2, 4, 5, 6) y los espaciadores (3) son de aproximadamente 0,5 mm por día, por lo que se puede apreciar que el período de tiempo entre la administración del bolo y, por lo tanto, el medicamento contenido en el comprimido degradado (2) y el inicio del comprimido posterior (4) puede ser del orden de los meses.

Mientras tanto, el animal tratado ha crecido constantemente y, por lo tanto, muestra una masa corporal que ha aumentado en relación al momento cuando el animal fue tratado por primera vez.

20 El comprimido posterior (4) es más grande que el comprimido anterior (2) para compensar este aumento de masa corporal.

La invención se describe ahora con referencia a un ejemplo de preparaciones y formulaciones de comprimidos.

## 25 EJEMPLO 1

### Preparación

30 La abamectina se disuelve en alcohol bencílico y luego se mezcla con monopropilenglicol. La mezcla resultante se mezcla además con clorhidrato de levamisol, povidona y almidón de maíz.

A continuación, la preparación se seca a 40° centígrados. Una vez finalizado el secado, se añade glicolato de almidón sódico, Aerosil 200 y estearato de magnesio.

35 El comprimido resultante se desintegra en agua mantenida a 37° centígrados durante 15 minutos.

### Formulación

40 Revisando las proporciones de los ingredientes utilizados en este ejemplo, se puede apreciar que las proporciones aumentan a medida que aumenta la masa corporal del animal.

El comprimido inicial tiene un grosor de 15 mm y cada comprimido sucesivo aumenta progresivamente de tamaño.

Ingredientes	Cantidad por comprimido (mg)			
	Ganado 150kg	Ganado 175kg	Ganado 200kg	Ganado 250kg
<b>Abamectina</b>	63	73,5	84	105
<b>Monopropilenglicol</b>	126	147	168	210
<b>Alcohol de bencilo</b>	60	70	80	100
<b>Clorhidrato de levamisol</b>	1200	1400	1600	2000
<b>Povidona</b>	12	14	16	20
<b>Maicena</b>	600	700	800	1000
<b>Glicolato de almidón de sodio</b>	175	204	233	291
<b>Aerosil 200</b>	40	47	53	67
<b>Estearato de magnesio</b>	49	57	65	82
<b>Peso total de la tableta</b>	<b>2325</b>	<b>2712,5</b>	<b>3099</b>	<b>3875</b>

## 45 Resultados

## ES 2 911 226 T3

Las proporciones aumentadas de activo, en este caso abamectina y levamisol, en cada comprimido sucesivo son importantes en el tratamiento de parásitos internos, a la vez que al mismo tiempo compensan el crecimiento del animal.

5

Lo anterior asegura que las tasas de dosificación cuando el animal es joven sea más apropiada y menos probable que tenga efectos perjudiciales para la salud del animal.

10

Aumentar gradualmente la tasa de dosificación a medida que el animal crece también significa que es poco probable que los parásitos que residen en el intestino del animal desarrollen resistencia al antihelmíntico de elección.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Bolo para la administración de una sustancia activa a un animal, el bolo que incluye una carcasa y un núcleo dentro de la carcasa en el que el núcleo está formado por una disposición secuencial de una pluralidad de comprimidos; la pluralidad de comprimidos comprenden comprimidos activos que contienen una sustancia activa y comprimidos en blanco que no contienen una sustancia activa, donde las comprimidos activos están separadas entre sí dentro de la carcasa por comprimidos en blanco; el bolo se caracteriza por que el grosor del comprimido en la dirección de la disposición secuencial de las comprimidos, de cada tableta activa sucesiva aumenta en relación con el comprimido activo anterior de tal manera que la cantidad de sustancia activa contenida en cada tableta activa es progresivamente mayor que la cantidad de sustancia activa contenida en el comprimido activo anterior.
- 10
2. Bolo según la reivindicación 1, en el que la sustancia activa incluye al menos un antihelmíntico.
3. Bolo según la reivindicación 1, en el que la sustancia activa incluye al menos un elemento esencial.
- 15
4. Bolo según la reivindicación 1, en el que el principio activo incluye al menos un suplemento nutricional.
5. Bolo según la reivindicación 1, en el que el animal es un rumiante.

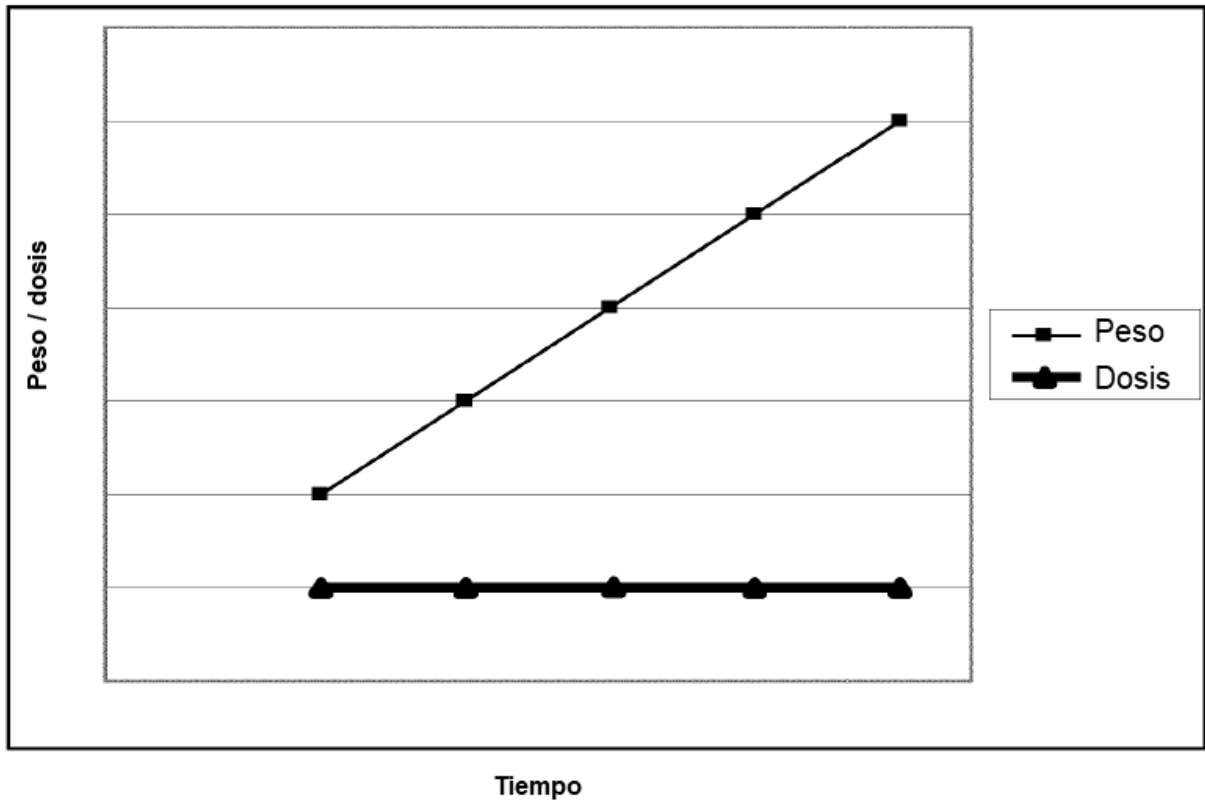


FIGURA 1

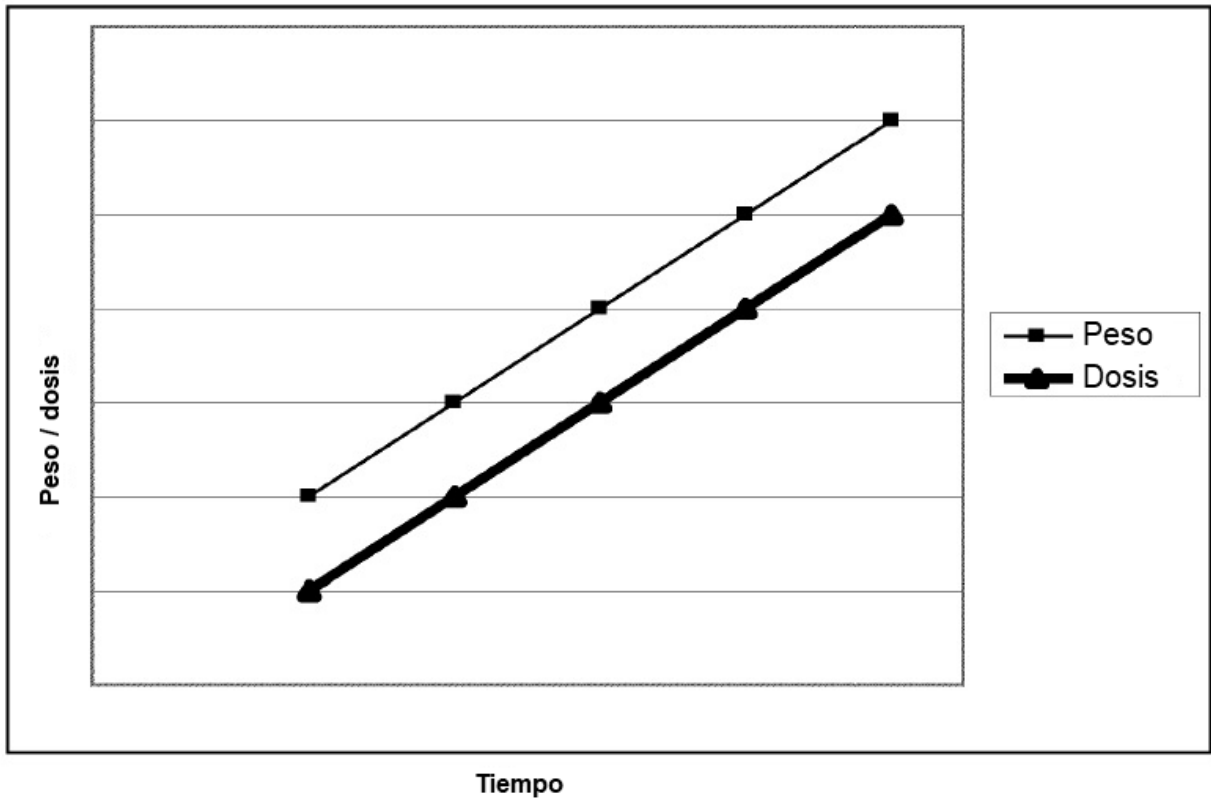
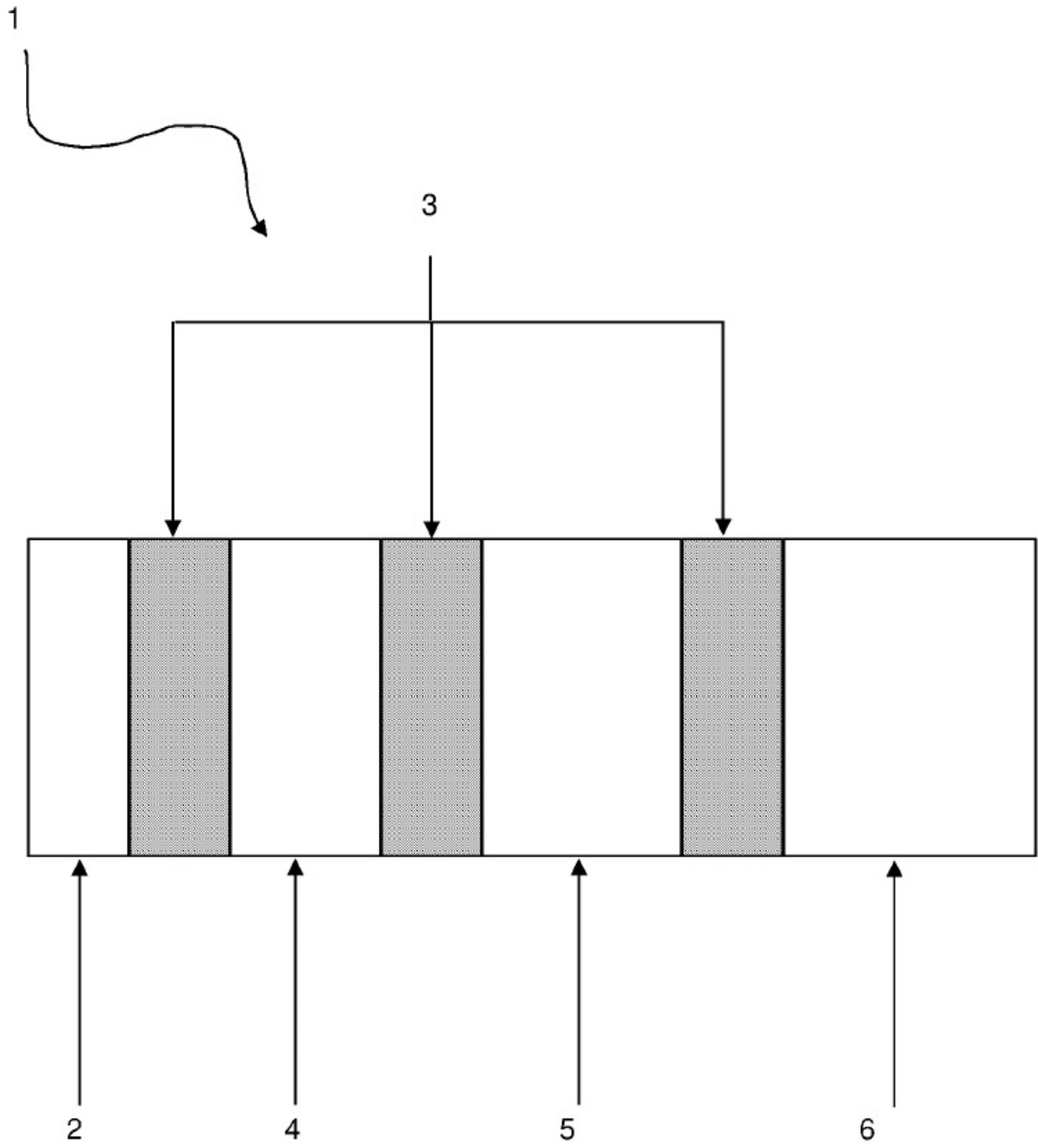


FIGURA 2



**FIGURA 3**