

(19) **DANMARK**



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT**

(11) **153364 B**



(21) Patentansøgning nr.: **2565/78**

(51) Int.Cl.⁴ **A 61 K 9/70**

(22) Indleveringsdag: **08 jun 1978**

(41) Alm. tilgængelig: **10 dec 1978**

(44) Fremlagt: **11 jul 1988**

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: **09 jun 1977 GB 24178/77**

(71) Ansøger: ***PFIZER INC.; 235 East 42nd Street; New York; N.Y. 10017, US**

(72) Opfinder: **Gerald Joseph Louis *Griffin; GB, Malcolm David *Brewer; GB**

(74) Fuldmægtig: **Plougmann & Vingtoft Patentbureau**

(54) **Anordning til oral administration til drøvtyggere og med langvarig frigørelse af aktivstof i vommen**

(56) Fremdragne publikationer

GB pat. nr. 1318259, 1333576, 1425550

DK 153364 B

Den foreliggende opfindelse angår en anordning til oral administration til drøvtyggere og med langvarig frigørelse af aktivstof i vommen, omfattende et vandopløseligt veterinærmedikament dispergeret i en vanduopløselig polymer, hvilken anordning er ejendommelig ved, at den har form af et ark af den vanduopløselige polymer, idet arket eventuelt er overtrukket med en film af en vanduopløselig polymer, og idet arket har en sådan elasticitet og en sådan størrelse, at det kan sammenrulles og sammenspændes i en første konfiguration, som muliggør oral administration af anordningen, og, efter udløsning af sammenspændingen i vommen, kan bevæge sig i forhold til den første konfiguration og antage en anden konfiguration,

nemlig som et ark, der er egnet til at tilbageholde anordningen i vommen.

Drøvtyggere, især kvæg og får, udgør en vigtig gruppe dyr, som periodisk har behov for administration af veterinære medikamenter til behandling og lindring af forskellige tilstande. F.eks. er det ofte ønskværdigt at behandle sådanne dyr, enten terapeutisk eller profylaktisk, med anthelmintika. Den gentagne administration af sådanne medikamenter til dyr med korte intervaller er kostbar og ubekvem.

I britisk patentskrift nr. 1318259 er beskrevet et antal anordninger til at tilbageholde veterinære medikamentpræparater med langsom frigørelse i vommen i længere tid, hvorved der opnås et ønsket resultat. Denne forlængede tilbageholdelse i vommen fås ved hjælp af anordninger, som har en relativt smal første form, som gør det muligt at administrere anordningen peroralt til pattedyret, og en relativt bred anden form, som anordningen antager eller lades antage i vommen, hvorved anordningens passage ud af vommen hæmmes eller forhindres.

Et typisk eksempel på en sådan anordning, der specifikt er beskrevet i patentskriftet, er en plastisk cylindrisk kapsel indeholdende et detergent til bekæmpelse af trommesyge i kvæg. Kapslen er 150 mm lang og 30 mm bred (hvorved det bliver muligt at administrere den peroralt) og består af to halvcylindre, der er hængslet langs den ene kant. Hængslerne er fremstillet af gummi og er forspændt således, at de to halvcylindre springer fra hinanden i vommen og således bliver for brede til at passere ud gennem vommen eller blive gylpet op gennem oesophagus. Hver halvcylinder indeholder en gel af ethylcellulose indeholdende det til bekæmpelse af trommesyge ønskede middel, som udløses fra gelen af væskerne i vommen over lang tid. Hængslerne er konstrueret således, at de under opholdet i vommen trækker sig væk fra halvcylindrene, når midlet deri er frigjort, hvorved opgylpningen af den fragmenterede anordning lettes.

Et andet eksempel på en sådan anordning, som er beskrevet i patentskriftet, er en O-ring fremstillet af ethylcellulosegel indeholdende det ønskede middel mod trommesyge. Til administration deformeres

ringen ved hjælp af gelatinetape til en forlænget form. I vommen opløses denne tape, og på grund af ringens elasticitet vender den tilbage til sin oprindelige form, hvorved en opgylpning af den hæmmes eller forhindres.

I britisk patentskrift nr. 1.333.576 er der beskrevet en anordning til forlænget frigørelse af medikament, hvilken anordning omfatter en fast matrix indeholdende medikamentpartikler, og anordningen er indkapslet i en polymermembran. I dette patentskrift er der imidlertid ikke angivet nogen løsning på det problem, det er at administrere en anordning til en drøvtygger og holde anordningen i vommen. Der er især ingen angivelse af, hvorledes anordningen kan holdes sammen, indtil den kommer ned i vommen, og derefter ændre form i vommen for at hindre opgylpning eller tab under den gastriske motilitet.

I britisk patentskrift nr. 1.425.550 er der beskrevet en anordning til kontinuerlig frigørelse af kemiske stoffer, som virker ved en osmotisk bristemekanisme. Stofferne er vandopløselige og er indeholdt i en vandpermeabel polymermatrix. Det forhold, at stofferne ikke er vandopløselige, står i modsætning til de aktivstoffer, der indgår i anordningen ifølge den foreliggende opfindelse. Ifølge den foreliggende opfindelse er det ikke nødvendigt, at stofferne frigøres ved sønderdeling af polymermatrixen. Polymermatrixen svækkes ikke under anvendelse af anordningen ifølge den foreliggende opfindelse. I britisk patentskrift nr. 1.425.550 tages der heller ikke specifikt fat på det problem, det er at administrere en anordning til en drøvtygger og holde anordningen i vommen.

Britisk patentskrift nr. 1.318.259 er det eneste fremdragne patentskrift, som specifikt beskæftiger sig med behandling af drøvtyggere med en anordning, som kan forblive i vommen i længere tid. Af dette patentskrift fremgår det imidlertid, at det er nødvendigt ... med mekanisk komplekse anordninger, i modsætning til anordningen ifølge den foreliggende opfindelse, som mekanisk set er simpel og meget lettere at fremstille.

Det har nu vist sig, at den ønskede forlængede frigørelse af vandopløselige medikamenter kan fås ved at dispergere medikamentet

i et vandopløseligt polymerark som beskrevet ovenfor, hvilket ark har en størrelse og sammensætning, så det kan sammenrulles tilstrækkeligt snævert til administration og alligevel folde sig ud i vommen til en stilling, i hvilken det er bredt nok til at forhindre opgylpning.

I nærværende beskrivelse betegner udtrykket "vandopløseligt veterinært medikament" et medikament, som har en opløselighed i vand ved 39°C på ikke under 0,1, fortrinsvis 1 vægt/volumenprocent.

I nærværende beskrivelse betegner udtrykket "vandopløselig polymer" en polymer, som har en opløselighed i vand ved 39°C på ikke over 0,001 vægt/volumenprocent.

Arket kan være lavet af en hvilken som helst inert polymer, som er uopløselig i vand, og som er tilstrækkelig smidig til at kunne holdes sammen i en stilling, som gør det muligt at administrere det oralt, og som, i vommen, kan bevæge sig fra denne sammenholdte stilling til en åben stilling. Arkets størrelse skal være sådan, at det i sin åbne stilling har et tilstrækkeligt stort tværsnitsareal til at forhindre, at det gylpes op. Fagmanden vil være i stand til ved enkle forsøg at fremstille ark med disse nødvendige egenskaber nu, hvor dets fordelagtige egenskaber er fundet.

Det kan som eksempel angives, at særlig velegnede ark kan laves af en ethylen-vinylacetat-copolymer. Disse copolymere indeholder hensigtsmæssigt 10 - 60% vinylacetat.

Arkets størrelse og form afhænger naturligvis af, til hvilke drøvtyggerdyr det skal anvendes. Som eksempel kan angives, at arkets tykkelse til får hensigtsmæssigt er 1 - 3 mm, længden 5 - 8 cm og bredden 3 - 5 cm. Egnede dimensioner til kvæg er henholdsvis 2 - 4 mm, 7 - 10 cm og 4 - 7 cm.

Under forudsætning af, at veterinærmedikamentet har den ønskede vandopløselighed og er forligeligt med polymeren, i hvilken det er dispergeret, kan der anvendes et hvilket som helst medikament.

Eksempler på egnede medikamenter omfatter anthelmintika såsom morantel, pyrantel, tetramisol, levamisol, butamisol, nitramisol

og diethylcarbamazin og salte deraf og salte af nitroxynil såsom N-ethylglucaminsaltet. Piperazin og salte deraf kan også anvendes.

Anthelmintikummet vælges navnlig blandt morantel, pyrantel, tetramisol og levamisol og salte deraf.

Foretrukne eksempler på anthelmintika omfatter morantel eller et salt deraf, f.eks. salte med organiske syrer, f.eks. citratet og tartratet, og levamisol eller et salt deraf, f.eks. hydrochloridet.

Andre egnede medikamenter omfatter insecticider, methaninhibitorer, coccidiostater, vitaminer, mineralstilskud (f.eks. kobber, selen, cobalt eller magnesium) og vækstfremmende midler.

Medikamentet må ikke udgøre en så stor procentdel af arket, at arket taber sin nødvendige smidighed. Medikamentet udgør derfor hensigtsmæssigt 30 - 75 vægtprocent af arket, navnlig 40 - 65 vægtprocent, f.eks. 60 vægtprocent.

Under forudsætning af, at arket beholder sine vigtige fysiske egenskaber, afhænger mængden af det deri dispergerede medikament af det tidsrum, i hvilket den forlængede terapi skal udøves, af medikamentets art og af arten af det dyr, som behandles. Ved enkle forsøg kan egnede relative mængder til et hvilket som helst medikament/polymersystem bestemmes. Som eksempel kan angives, at det har vist sig, at med morantel-citrat er 2 - 4 g egnet til får og 5 - 10 g til kvæg.

Af det ovenfor anførte fremgår det, at en særlig nyttig udførelsesform af opfindelsen angår en anordning, der omfatter et vandopløseligt anthelmintikum dispergeret i et ark af ethylen-vinylacetat-copolymer, hvilket ark er af en sådan størrelse og sammensætning, at det kan sammenholdes i en stilling, som muliggør oral administration deraf, og i vommen kan bevæge sig i forhold til denne stilling, hvorved anordningen kan tilbageholdes i vommen.

I anordningen er anthelmintiket fortrinsvis morantel eller et salt deraf eller levamisol eller et salt deraf.

En foretrukken anordning omfatter et vandopløseligt veterinærmedikament dispergeret i et ark af vandopløselig polymer, hvilket ark er overtrukket med en film af en vandopløselig polymer.

Forekomsten af et filmovertræk på arket muliggør variation af frigørelshastigheden for medikamentet fra arket.

Der kan inkorporeres et vand-nedbrydeligt fyldstof i filmen for yderligere at variere arkets frigørelsesegenskaber. I vommen nedbrydes det nedbrydelige fyldstof, som f.eks. kan være vandopløseligt og/eller biologisk nedbrydeligt, gradvis til dannelse af gange og kanaler, som forbinder filmens frie overflade med overfladen af det ark, til hvilket den er bundet. Væsken i vommen kan derefter trænge gennem disse porer og virke på arkets overflade og derfra udlude medikamentet. Samtidig udludes medikament kontinuerligt af vomvæskerne fra uovertrukne dele af arket.

Det er klart, at arkets frigørelsessevner kan varieres efter ønske ved at variere den procentvise andel af det overfladeareal af arket, der er overtrukket, filmens tykkelse og den procentvise andel af nedbrydeligt fyldstof i filmen.

Filmen overtrækker hensigtsmæssigt begge arkets overflader og ikke dets kanter. På denne måde fås en relativt hurtig og øjeblikkelig frigørelse fra arkets kanter og en forsinket, relativt langsom frigørelse gennem arkets overtrukne overflader.

Det har vist sig, at når der forekommer nedbrydeligt fyldstof, udgør dette hensigtsmæssigt 20 - 60%, navnlig 30 - 50%, af filmens vægt. Egnede fyldstoffer til anvendelse ifølge opfindelsen omfatter forbindelser såsom stivelse og lactose. Stivelse er et foretrukket fyldstof.

Filmens tykkelse ligger hensigtsmæssigt mellem 0,1 og 0,5 mm, navnlig mellem 0,2 og 0,4 mm.

I foretrukne anordninger af denne art er ark og overtræksfilm lavet af ethylen-vinylacetat-copolymer.

Medikamentet i sådanne foretrukne præparater er hensigtsmæssigt et anthelmintikum såsom morantel eller et salt deraf.

Særlig hensigtsmæssigt er anordningen et ark af ethylen-vinylacetat-copolymer UE 631 indeholdende 60% morantel-citrat og med en tykkelse på 1,0 - 1,5 mm, og overtræksfilm på begge overflader af arket af ethylen-vinylacetat-copolymer EY 902 indeholdende 35 - 40% stivelse og med en tykkelse på 0,2 - 0,4 mm. (Sammensætningen af polymererne er angivet i eksempel 2).

Frigørelsesegenskaberne ved anordningen ifølge opfindelsen kan yderligere varieres ved at danne et hul eller flere huller i arket. Det har imidlertid vist sig, at der opnås de bedste resultater uden sådanne huller.

Den nødvendige sammenholdning af anordningen for at muliggøre oral administration kan udøves af selve dyrets hals.

Det foretrækkes imidlertid normalt, at der er et sammenholdende middel forbundet med anordningen for at holde den i stilling til administration. Det sammenholdende middel vælges således, at det hurtigt fjernes i omgivelserne i vommen, så at arket ifølge opfindelsen kan folde sig ud, når det er i vommen. Dette sammenholdende middel kan være et hvilket som helst element, som er i stand til at holde anordningen i sammenholdt stilling til administration, men let opløses, destrueres, sønderrives eller på anden måde fjernes af omgivelserne i vommen. Eksempler på egnede sammenholdende midler omfatter gelatine-strenger, gelatinetape, papirstrimler med vandopløseligt klæbemiddel på bagsiden og vandopløseligt papir.

Anordningen formes hensigtsmæssigt i sin sammenholdte stilling ved foldning eller oprulning af arket.

Den sammenholdte anordning kan være overtrukket med et vandopløseligt plastovertræk for at forbedre dens udseende, for at lette administrationen og for at forbedre anordningens lagringsstabilitet. Om ønsket kan dette overtræk selv udgøre den nødvendige sammenholdning.

Anordningerne vejer hensigtsmæssigt 5 - 10 g til får og 6 - 20 g til kvæg.

Det har vist sig, at de omhandlede anordninger medfører forsinket frigørelse af medikament i vommen, hvorved det nødvendige antal doser til effektivt at bekæmpe eller medføre profylakse af sygdomme reduceres.

Fremstillingen af anordningerne kan ofte hensigtsmæssigt udføres ved at blødgøre i forvejen tildannet polymer og blande medikamentet deri. F.eks. kan fremgangsmåden hensigtsmæssigt udføres ved at lade en polymerstrimmel løbe gennem en valsemølle, hvilken mølle er opvarmet til en temperatur, der er tilstrækkelig til at blødgøre polymeren uden at sønderdele medikamentet. Medikamentet sættes derefter jævnt til ved indløbet af møllen, og polymerstrimlen recirkuleres, indtil der er opnået den ønskede sammensætning.

Strimlen tildannes derefter til et ark med de ønskede dimensioner, hensigtsmæssigt ved afskæring. Den kan, om nødvendigt, først varm-presses til den ønskede tykkelse, f.eks. mellem to polerede stålplader.

De foretrukne anordninger ifølge opfindelsen, hvorpå der forekommer en overtræksfilm, kan fremstilles ved simpelt hen at presse arket og filmen sammen i den ønskede stilling i forhold til hinanden i en presse. Polymeren og filmen kan fremstilles på sædvanlig måde.

En udførelsesform af opfindelsen beskrives herefter under henvisning til tegningen, hvor

fig. 1 er et perspektivisk billede af en anordning ifølge opfindelsen, og

fig. 2 er et perspektivisk billede af anordningen vist i fig. 1 i administrationsform.

Den i fig. 1 viste anordning har et ark 1 bestående af 65% morantel-citrat og 35% ethylen-vinylacetat-copolymer (E.V.A.) UE 631. Dette ark 1 er ca. 1 mm tykt, 4 cm bredt og 6 cm langt.

Arket 1 er overtrukket med to film 2, som hver består af 50% lactose og 50% E.V.A., UE 631, og hver har en tilnærmelsesvis tykkelse på 0,3 mm. Kanten 3 af arket 1 er ikke overtrukket med film.

I fig. 2 vises anordningen rullet op til administration til et får og holdt i denne stilling af en papirstrimmel 4, der på bagsiden har et vandopløseligt klæbemiddel. Efter administrationen peroralt til fåret løsner papirstrimlen sig under indvirkning af væsken i vommen, og anordningen ruller sig, på grund af sin smidighed, ud til en i det væsentlige flad form til blokering af opgylpning.

De nedenfor anførte eksempler illustrerer opfindelsen yderligere:

Eksempel 1.

Anordning i almindelig arkform.

Der gås frem på den nedenfor beskrevne måde for at fremstille et ark indeholdende 50% morantel-citrat og 50% ethylen-vinylacetat-copolymer (E.V.A.).

50 g E.V.A. (UE 631 indeholdende 18,21% vinylacetat) lades løbe på en 25 x 7 cm 2-valsemølle, og når det løber som et glat ark, sættes 50 g morantel-citratpulver jævnt til ved indløbet. Arket skæres op og drejes mange gange for at sikre ensartethed. Maskinen er olieopvarmet til en temperatur på 100°C, hvilket er tilstrækkeligt til at få harpiksen til at flyde, men ikke så højt, at stof-fet hænger fast på valserne, eller medikamentet nedbrydes.

Af denne 100 g's blanding varmpresses portioner på 20 g af det rå ark fra møllen til ark på 1 mm's tykkelse indenfor en stålramme (indre dimensioner 15,5 x 10,5 cm) mellem polerede stålplader i 2 minutter ved et tryk på 280 kg/cm² og ved en temperatur på 100°C. Der anvendes en polyesterfolie som overflademateriale for at gøre copolymeren let at frigøre fra pressen.

Der skæres derefter prøver ud af disse lag.

Der fremstilles et antal yderligere anordninger på samme måde med forskellige andele af morantel og polymer. Sammensætningen af disse anordninger er vist i nedenstående tabel I.

Tabel I.

Bestanddele i morantel/polymer-ark.

Sammensætning nr.	Vægt morantel-citrat, g	Vægt E.V.A. (UE 631), g
1	20	80
2	30	70
3	40	60
5	60	40

Eksempel 2.

Anordninger bestående af ark, der er overtrukket med film.

Den nedenfor angivne metode anvendes til at fremstille en sandwich-anordning indeholdende en midterkerne af 65% morantel-citrat, 35% E.V.A. (UE 631) med et ydre lag indeholdende 50% lactose og 50% E.V.A. (UE 631).

Materialet til yderlaget fremstilles ved at blande 50 g lactose og 50 g E.V.A. (UE 631) i en dobbeltvalsemølle, der er olieopvarmet til en temperatur på 100°C , på lignende måde som beskrevet i eksempel 1.

Et tyndt ark (0,2 - 0,4 mm tykt) af denne blanding fås ved at presse 20 g af dette stof mellem polerede stålplader ved en temperatur på 100°C og et tryk på 280 kg/cm^2 i 5 minutter. Polyesterfilm anvendes som sliplag.

Materialet til den indre kerne fremstilles ved at blande 65 g morantel-citrat med 35 g E.V.A. (UE 631) på en dobbeltvalsemølle, der er olieopvarmet til en temperatur på 100°C , som beskrevet ovenfor. Ud fra denne blanding presses portioner på 20 g i ark på 1 mm's tykkelse indenfor en stålramme (indre dimensioner 15,5 x 10,5 cm) mellem polerede stålplader i 2 minutter ved en temperatur på 100°C og et tryk på 280 kg/cm^2 . Der anvendes en polyesterfolie som sliplag for at gøre materialet let at fjerne fra pressen.

Den endelige sandwich fremstilles at opvarme en midterkerneblanding indeholdende 65% morantel-citrat og 35% E.V.A. mellem to ark af blandingen indeholdende 50% lactose og 50% E.V.A. mellem polerede stålplader i en presse ved 100°C i 2 minutter. Der anvendes, polyester folie som sliplag som ovenfor angivet.

Prøver til afprøvning in vitro udskæres fra midten af den pressede sandwich, enten med skalpel eller med et skæreapparat. Yderligere anordninger fremstilles på samme måde som beskrevet ovenfor, men med forskellige andele polymer, morantel, stivelse og lactose. Eksempler herpå er angivet i nedenstående tabel II. Hver prøve skæres ud i 2 x 3 cm.

Tabel II.

Bestanddele i andre sandwich-anordninger.

Ydre lag		Indre kerne	
Polymer	Stivelse/lactose	Polymer	Morantel-citrat
UE 631 100 g	Lactose 0 g	UE 631 40 g	60 g
70 g	30 g		
65 g	35 g		
60 g	40 g		
55 g	45 g		
50 g	50 g		
45 g	55 g		
40 g	60 g		
UE 631 100 g	Lactose 0 g	UE 631 35 g	65 g
70 g	30 g		
65 g	35 g		
60 g	40 g		
55 g	45 g		
45 g	55 g		
40 g	60 g		
UE 631 50 g	Stivelse 50 g	UE 631 35 g	65 g
60 g	40 g		
UE 631 60 g	Stivelse 40 g	UE 631 40 g	60 g
UE 631 100 g	Intet	EY 902 40 g	60 g
UE 631 100 g	Intet	EY 902 30 g	70 g
EY 902 50 g	Lactose 50 g	UE 631 35 g	65 g
EY 902 30 g	Stivelse 70 g	UE 631 35 g	65 g
40 g	60 g		
50 g	50 g		
60 g	40 g		
70 g	30 g		

Anvendte materialer.

Polymere: Ethylen-vinylacetat-copolymer.

Varemærke type	"Ultrathene" [®] UE 631	"Ultrathene" [®] EY 902
Vinylacetatindhold	18 - 21%	41,7%
Smelteflydeindex	1,8	4,05
Massefylde	941 kg/m ³	967 kg/m ³
Fremstillers adresse	U.S.I. Europe N.V. P.O. Box 529 B - 2000 Antwerpen Belgien	

Stivelse: majs- eller kornstivelse.

Lactose: α -lactosehydrat

Fås fra Sigma Chemical Co.,
Kingston-on-Thames,
Surrey.

Eksempel 3.

Forsøg med frigørelse af medikamentet in vitro.

Frigørelsen af morantel fra visse af de ifølge eksempel 2 fremstillede præparater er undersøgt in vitro.

Fire prøver af hvert præparat blev anbragt hver for sig i med skrue-låg lukkede flasker indeholdende 20 ml phosphatpufret saltvand, pH-værdi 6,8. I ml af en 1% opløsning af α -amylaseenzym (f.eks. Baccilus subtilis) blev sat til præparaterne indeholdende stivelse. I dette forsøg blev flaskerne konstant roteret i en tromle ved en temperatur på 39°C. Prøverne blev overført til andre flasker med frisk væske i løbet af de første 4 dage og derefter én eller to gange om ugen. Den mængde morantel, der blev frigjort fra disse prøver, blev bestemt under anvendelse af et Beckmann UV-spectrofotometer ved 325 nm efter kalibrering med standardmedikamentopløsninger, og de frigjorte stivelsesnedbrydningsprodukter og lactose blev undersøgt på et Eel-kolorimeter under anvendelse af dinitrosalicylsyre-farvereagens efter kalibrering med standardmaltose- og -lactoseopløsninger. De opnåede resultater er anført i tabel III.

De vundne resultater viser klart, at forsinket frigørelse opnås i alle tilfælde, og at frigørelses hastigheden kan varieres ved ændring af bestanddelene i anordningen og/eller det omfang, hvori de forekommer.

Tabel III.

Mg morantel frigjort in vitro fra sandwich-anordninger.

Tid i dage.

Ydre hud	Indre kerne	1	2	3	4	7	10	14	17	21	24	28	35	42	49	56	63	70
50% lactose 50% UE 631	65% morantel 35% UE 631	51,0	14,6	15,4	11,4	34,8	31,35	31,7	19,6	21,5	12,5	18,9	27,6	11,2	17,1			
100% UE 631	65% morantel 35% UE 631	46,4	13,8	11,7	7,7	30,6	24,8	26,1	14,9	22,2	14,5	11,7	25,6	26,2	18,7			
50% stivelse 50% EY 902	65% morantel 35% UE 631	66,0	26,8	20,0	17,2	49,1	36,6	45,0	28,8	16,6	24,4	18,2	39,7	29,1	21,2	11,5	0,7	0,3
55% lactose 45% UE 631	65% morantel 35% UE 631	76,4	27,1	13,2	16,5	45,6	32,6	43,5	26,4	27,9	25,9	32,5	33,8	33,9	22,6	22,1	24,2	14,6
60% lactose 40% UE 631	65% morantel 35% UE 631	59,9	20,0	15,0	16,6	45,8	36,8	51,1	21,8	31,7	24,9	30,3	33,6	12,1	14,1	14,1	9,1	0,1
60% lactose 40% UE 631	60% morantel 40% UE 631	43,2	15,45	10,3	11,0	20,3	31,6	49,3	27,1	34,5	21,8	31,2	33,9	45,2	29,1	31,5	29,2	22,7
100% UE 631	60% morantel 40% UE 631	34,9	12,7	4,4	5,3	17,5	16,1	22,5	26,5	18,2	10,8	16,0	14,5	14,2	6,5	12,8	13,8	10,9

DK 153364 B

Eksempel 4.

Forsøg 1 med anordninger i lam.

Sammensætning, vægt og størrelse af anordningerne.

Anordningerne var sandwiches i tre lag, der var fremstillet på samme måde som beskrevet i eksempel 2, indeholdende et midterlag på 60% morantel-citrat + 40% polymer E.V.A., UE 631.

De ydre, tyndere lag, som blev svejset på midterlagets overflader, havde nedenstående sammensætning i de forskellige anordninger:

Anordning A 30% stivelse + 70% E.V.A. (EY 902)

Anordning B 35% stivelse + 65% E.V.A. (EY 902)

Anordning C 40% stivelse + 60% E.V.A. (EY 902)

Anordning D Det ene ydre lag som anordning A, og det andet ydre lag som anordning B.

De totale dimensioner i flad form var ca. 8 x 4 x 0,2 cm.

Til dosering blev sandwicherne rullet sammen til cylindre med mål ca. 8 x 1,3 cm.

Der blev fremstillet 32 anordninger af grupperne A, B og D, og 27 af C. Hver anordnings vægt lå i området mellem 7 og 8 g, hvorhos morantel-citratindholdet var 3,0 - 3,5 g.

Morantelvægten blev valgt således, at der blev opnået en medikamentfrigørelse med en hastighed på ca. 1,6 mg/kg/dag.

Anvendte dyr.

Der blev anvendt 72 lam til anthelmintikum-forsøget. Disse blev inddelt i 6 grupper på hver 12 og behandlet på følgende måde:

Gruppe 1	Ubehandlede kontroldyr.	
Gruppe 2	Enkelt behandling med morantel-citrat i 10 mg/kg i uge 0, 4 og 8 (dag 1, 29 og 57).	
Gruppe 3	Vomanordning A.	} Indgivet på dag nr. 1
Gruppe 4	Vomanordning B.	
Gruppe 5	Vomanordning C.	
Gruppe 6	Vomanordning D.	

Lammene var af racen Welsh hill cross.

Gruppe 2 var en kontrolgruppe, der blev behandlet på konventionel måde.

På den første dag for dosering til lammene havde disse en vægt på ca. 25 kg og var ca. 8 uger gamle. Dyrene græssede permanent på inficeret græs.

Der var ingen vanskelighed med indgivning af anordningerne ved anvendelse af en sædvanlig doseringspistol.

i) Antal æg i fæces - Nematodirus.

I den ubehandlede kontrolgruppe nåede tallene et middelspidsniveau på 291 e.p.g. (æg pr. gram fæces) i uge 1, hvorefter de gradvis faldt til meget lave niveauer. Fra uge 0 og frem havde kun 3 af de tilbageværende 6 dyr et antal æg i fæces. I kontrolgruppe 2 blev tallene reduceret til et negligibelt niveau i 3 uger, men begyndte at stige i fjerde uge. Disse stigninger var meget mindre efter anden og tredje dosering.

I alle de dyr, der blev behandlet med anordningerne, faldt tallene praktisk talt til 0 i uge 1 og forblev på meget lave niveauer i 9 uger, hvorefter der hos de fleste dyr indtrådte svage stigninger.

ii) Antal æg i fæces - Strongyle.

I den ubehandlede kontrolgruppe nåede tallene et middelspidsniveau på 652 e.p.g. i uge 1, hvorefter de faldt til mellem 200 og 300 e.p.g. i uge 5 og blev i nærheden af dette niveau i den resterende del af forsøget.

I kontrolgruppe 2 eliminerede den første dosis praktisk talt alle æg i alle dyr på nær 2 i uge 1, hvorefter der fandt en gradvis forøgelse sted i uge 4. Lignende mønstre optrådte efter behandling i uge 4 og 8, men den påfølgende stigning i tallene var af mindre størrelse end efter første dosering.

Tallene i alle de dyr, som fik anordningerne, faldt til et lavt niveau efter dosering, og med én eller to undtagelser forblev det lavt i de følgende 12 uger. Tallene i dyr fra gruppe B og C var konsekvent lavere end tallene fra gruppe A og D.

iii) Ormetal post mortem.

3 dyr fra hver gruppe blev slagtet 4, 8 og 12 uger efter indgivelse af anordningerne (uge 0). De vigtigste orme, der forekom i forsøget, var Strongyloides, Trichuris, Ostertagia, Nematodirus og nogle få Trichostrongylus i de første 8 uger. Mellem uge 8 og 12 dukkede der et stigende antal Trichostrongylus op, og Cooperia og Bunostomum kom til syne. Der forekom ikke Haemonchus eller Oesophagostomum.

Medikamentet var inaktivt mod Strongyloides og Trichuris.

I uge 4 kunne lave antal af Ostertagia, Nematodirus, Trichostrongylus og Chabertia isoleres fra alle de dyr, der havde fået behandling med anordningen. I den gruppe, som fik en enkelt dosis morantel i uge 0, var ormeantallene næsten så høje som fra de ubehandlede kontroller (dvs. 15.000), selv om mindst 50% var udviklede former.

8 uger efter doseringen var ormetallene i de dyr, som havde fået anordningerne A, C og D, forøget, og af disse var mindst 50% udviklede. Ormetallene forblev lave i de dyr, som havde fået anordning B. Ormetallene i de dyr, som havde fået anordningerne, var stadig betydelig lavere end tallene fra de to kontrolgrupper.

12 uger efter var ormetallene fra dyr, som havde fået anordningerne, steget væsentligt, men de dyr, som havde fået anordning B, havde stadig tal, der var mindre sammenlignet med kontrolgrupperne. Det store antal orme fra anordningerne A, C og D blev tilskrevet ophør af medikamentfrigørelse i anordningerne mellem uge 8 og 12.

Tilbageholdelse af anordningerne i vommen.

Dette var tilfredsstillende.

Konklusion.

Dette forsøg viste, at de afprøvede anordninger gav forlængede effektive niveauer af morantel-citrat i vommen.

Eksempel 5.

Forsøg 2 med anordninger i lam.

Sammensætningen af anordningerne.

Disse var 3-lags sandwiches, fremstillet på den i eksempel 2 beskrevne måde, indeholdende et midterlag af 60% medikament og 40% E.V.A.-copolymer (UE 631).

Yderlagene var svejset på de to sider af midterlaget og havde nedenstående sammensætning:

Anordning A	35% stivelse + 65% E.V.A. (EY 902)
Anordning B	37,5% stivelse + 62,5% E.V.A. (EY 902)
Anordning C	40% stivelse + 60% E.V.A. (EY 902)
Anordning D	Som anordning B, men med reduceret størrelse indeholdende 33% mindre morantel.

Anordningernes størrelse.

De totale dimensioner i ikke-rullet stand for anordning A, B og C var 6,4 x 6,4 x 0,18 cm og for anordning D 5,3 x 5,3 x 0,18 cm. Til dosering blev anordningerne rullet til cylindre med et mål på 6,4 x 1,3 cm for anordning A, B og C og 5,3 x 1,2 cm for anordning D.

Anordningernes vægt.

24 anordninger blev fremstillet til hver gruppe. De individuelle vægte lå i området mellem 7,3 og 8,4 g for anordning A, B og C og på 5 - 6 g for anordning D, og det individuelle morantelindhold lå mellem ca. 3,5 og 4 g for anordning A, B og C og var ca. 2,5 g for anordning D.

Behandlede dyr.

Der blev anvendt 72 lam til anthelmintikumforsøget, og disse blev inddelt i 6 grupper på hver 12 og behandlet på følgende måde:

Gruppe 1	Ubehandlede kontroldyr
Gruppe 2	Enkelt behandling med morantel-citrat i 10 mg/kg i uge 0, 4 og 7 (dag nr. 1, 29 og 50) (kontrol)
Gruppe 3	Vomanordning A indgivet på dag nr. 1
Gruppe 4	Vomanordning B indgivet på dag nr. 1
Gruppe 5	Vomanordning C indgivet på dag nr. 1
Gruppe 6	Vomanordning D indgivet på dag nr. 1

Lammene var af racen Suffolk cross. På dag nr. 1 for dosering af lammene vejede disse 40 - 45 kg og var ca. 6 måneder gamle. Der var ingen vanskelighed forbundet med doseringen under anvendelse af en sædvanlig doseringspistol.

Resultater:

i) Antal æg i fæces - Nematodirus.

I kontrolgruppen holdt antallet af æg i fæces sig på over 100 e.p.g i de første 7 uger, hvorefter de gradvis faldt. 3 enkelte doser af morantel i uge 0, 4 og 7 var effektive til at holde tallene på negligeable niveauer. Lave tal blev opretholdt med:

Anordning A i 7 uger
Anordning B i 6 uger
Anordning C i 5 uger
Anordning D i 8 uger

hvorefter tallene steg.

ii) Antal æg i fæces - Strongyle.

Tallene i kontrolgruppen steg gradvis under forsøget fra middelniveauer på 400 e.p.g. til tal på over 2000 e.p.g. Enkelte behandlinger med morantel-citrat i 10 mg/kg indgivet i uge 0, 4 og 7 var virksomme til at holde tallene på lave niveauer i løbet af forsøget.

Tal på 400 e.p.g. eller derunder efter dosering blev opretholdt med:

Anordning A i 7 uger

Anordning B i 6 uger

Anordning C i 5 uger

Anordning D i 6 uger.

iii) Ormetal post mortem.

Gode infektioner af *Ostertagia*, *T. axei*, små intestinale *Trichostrongylus*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Bunostomum*, *Strongyloides*, *Chabertia* og *Trichuris* forekom i kontroldyrene, der ikke havde fået dosis, under hele forsøget.

Ormetal ved 4 uger. Der var god aktivitet mod alle arter undtagen *Strongyloides* og *Trichuris* hos alle dyr, som var behandlet med anordningerne.

Tilbageholdelse af anordningerne i vommen.

Dette var helt tilfredsstillende.

Konklusion.

Også dette forsøg viste, at de afprøvede anordninger gav forlængede virksomme niveauer af morantel-citrat i vommen.

Eksempel 6.

Anordninger indholdende levamisol.

Der blev fremstillet nedenstående anordninger på den i eksempel 2 beskrevne måde:

Anordning i):

Indre lag: 40% levamisol-HCl i E.V.A., UE 631

Ydre lag: E.V.A., EY 902

Anordning ii):

Indre lag: 40% levamisol-HCl i E.V.A., EY 902

Ydre lag: E.V.A., EY 902

Anordningerne blev skåret til prøver på 30 x 20 x 1,2 mm til afprøvning in vitro.

Eksempel 7.

Afprøvning af de ifølge eksempel 6 fremstillede anordninger in vitro.

Forsøg 1.

Under anvendelse af den i eksempel 3 beskrevne forsøgsmetode, men under anvendelse af et Beckmann spektrofotometer ved 213 nm, fås de i tabel IV angivne resultater.

Frigørelshastigheden var omtrent konstant i de første 8 uger, hvorefter hastigheden faldt.

Den blødere polymer EY 902 frigjorde større mængder levamisol end den mere stive UE 631.

Forsøg 2.

Forsøg 1 blev gentaget, men under mere konstant temperaturkontrol (36°C). De vundne resultater er også vist i tabel IV.

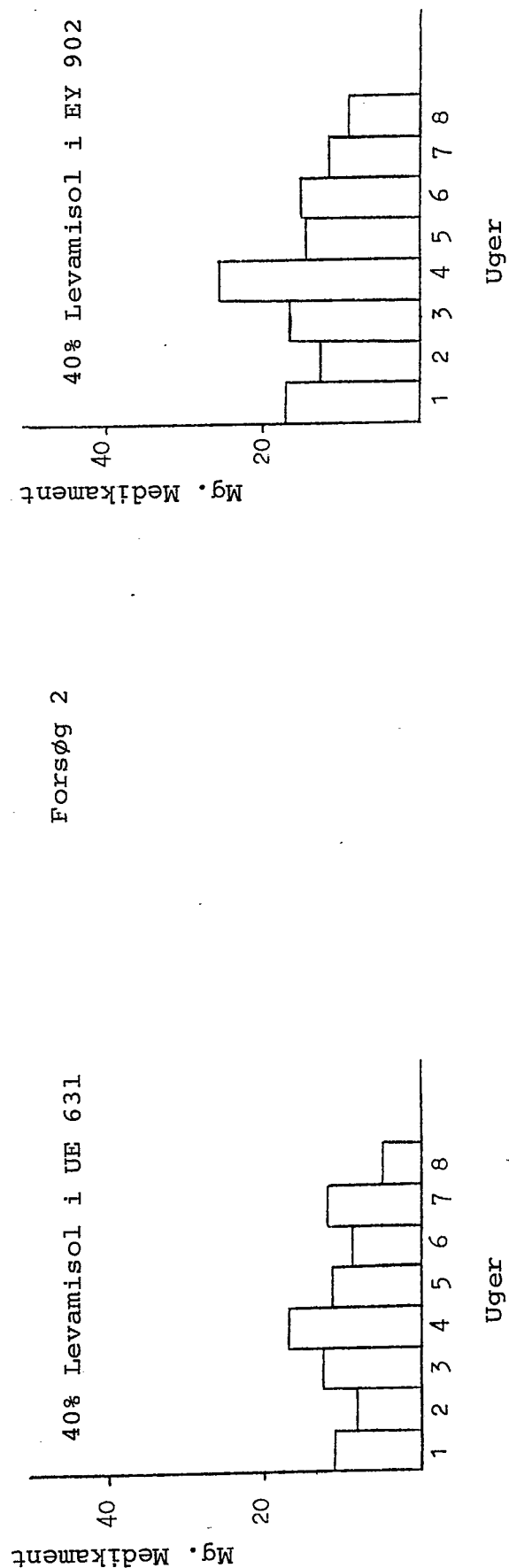
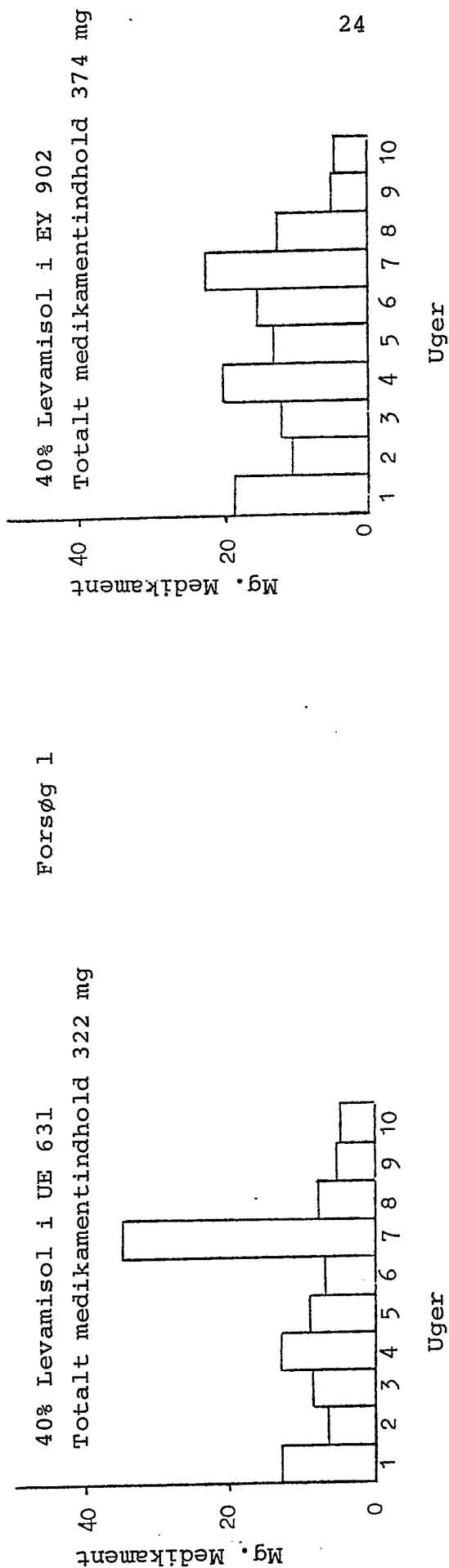
De i forsøg 2 vundne resultater var meget lig de resultater, som var opnået i forsøg 1.

Konklusion.

Anordningernes evne til at medføre forlængede niveauer af levamisol i simulerede vombetingelser er påvist.

Tabel IV.

Ugentlig frigørelse af levamisol fra rektangulære sandwiches in vitro.



PATENTKRAV

1. Anordning til oral administration til drøvtyggere og med langvarig frigørelse af aktivstof i vommen, omfattende et vandopløseligt veterinærmedikament dispergeret i en vandopløselig polymer, k e n d e t e g n e t ved, at anordningen har form af et ark af den vandopløselige polymer, idet arket eventuelt er overtrukket med en film af en vandopløselig polymer, og idet arket har en sådan elasticitet og en sådan størrelse, at det kan sammenrulles og sammenspændes i en første konfiguration, som muliggør oral administration af anordningen, og, efter udløsning af sammenspændingen i vommen, kan bevæge sig i forhold til den første konfiguration og antage en anden konfiguration, nemlig som et ark, der er egnet til at tilbageholde anordningen i vommen.

2. Anordning ifølge krav 1,

k e n d e t e g n e t ved, at arket er fremstillet af ethylen-vinylacetat-copolymer.

3. Anordning ifølge krav 2,

k e n d e t e g n e t ved, at polymeren indeholder 10 - 60% vinylacetat.

4. Anordning ifølge et hvilket som helst af kravene 1 - 3,

k e n d e t e g n e t ved, at medikamentet udgør 30 - 75 vægtprocent af arket.

5. Anordning ifølge krav 4,

k e n d e t e g n e t ved, at medikamentet udgør 40 - 65 vægtprocent af arket.

6. Anordning ifølge krav 1,

k e n d e t e g n e t ved, at arket er overtrukket med en film.

7. Anordning ifølge krav 6,

k e n d e t e g n e t ved, at overtræksfilmen indeholder er vandnedbrydeligt fyldstof.

8. Anordning ifølge krav 7,

k e n d e t e g n e t ved, at fyldstoffet udgør 20 - 60% af filmen.

9. Anordning ifølge krav 8,

k e n d e t e g n e t ved, at fyldstoffet er stivelse eller lactose.

10. Anordning ifølge et hvilket som helst af kravene 6 - 9,

k e n d e t e g n e t ved, at filmen dækker begge arkets overflader.

Fig. 1

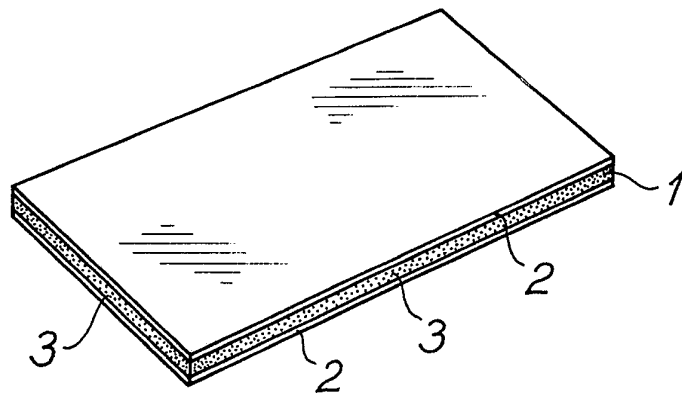


Fig. 2

