



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2761/80

(51) Int.Cl.⁵ A 61 K 9/70

(22) Indleveringsdag: 26 jun 1980

(41) Alm. tilgængelig: 28 dec 1980

(44) Fremlagt: 10 jun 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 27 jun 1979 GB 7922422

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

(72) Opfinder: Malcolm David *Brewer; GB, John William Guthrie *Leiper; GB

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft Patentbureau

(54) Bærer til veterinærpræparat

(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 4683/79 = 156375

(57) Sammendrag:

2761-80

En bærer (2) af et hylster af plast, der er permeabelt for vomsaft, er beregnet til at indeholde et veterinærpræparat (1) og sammen-snævres omkring dette til dannelsen af en administrationsform (4). f.eks. sammenholdt ved hjælp af en klæbestrimmel (5) med vandop-løseligt klæbemiddel. Der kan administreres oralt til drøvtyggere og i drøvtyggernes vom folde sig ud til en form, der tilbageholdes i vommen, hvorved præparatet holdes i vommen under afgivelses-perioden. Plasthylsteret kan være forsynet med huller (3) til let-telse af afgivelsen fra præparatet.

Bæreren muliggør en enkel og billig effektiv administration til dyret og tilbageholdes i dyrets vom.

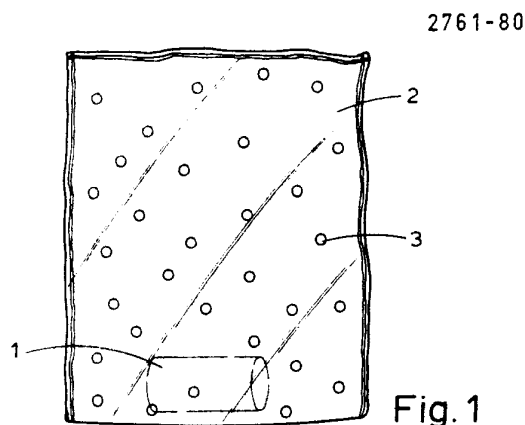


Fig. 1

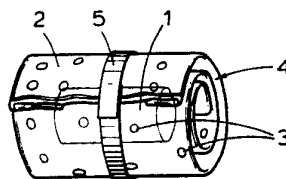


Fig. 2

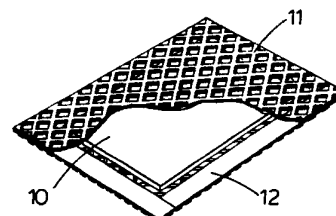


Fig. 3

Den foreliggende opfindelse angår en bærer til et veterinærpræparat til drøvtyggere, der omfatter et veterinærmedikament indeholdt i en matrix af fast eller halvfast stof, der tjener som langsomt frigørende præparat for medikamentet, hvilken bærer kan snævres sammen til en form, der gør den anvendelig til oral administration og kan bevæge sig ud af denne sammensnævrede position i vommen og holde præparatet i sig, hvilken bærer er ejendommelig ved, at den består af et plasthylster 2, som er forsynet med små uregelmæssigt anbragte huller for at gøre det permeabelt for væskerne i vommen og er fremstillet af et materiale, der er stabilt over for vommiljøet.

Drøvtyggere, især kvæg og får, udgør en vigtig gruppe af dyr, der kræver periodisk administration af veterinærmedicin til behandling og lindring af forskellige sygdomstilstande. Det er f.eks. ofte ønskeligt at behandle sådanne dyr - enten terapeutisk eller profylaktisk - med mineral- eller vitamintilskud, antibiotika, systemiske insecticider, detergenter til lindring af trommesyge hos kvæg og/eller anthelmintika eller andre anti-parasitiske midler. Gentagen hyppig administration af sådan veterinærmedicin til dyr er kostbar og ubekvem. Der er derfor et stort behov for et doseringssystem, der effektivt tilfører veterinærmedicin over længere tidsrum efter administration af et enkelt præparat.

I britisk patent no. 1318259 beskrives nogle anordninger til opnåelse af langsom frigørelse af veterinærmedikamentpræparater i vommen over et længere tidsrum, hvorved der opnås det ønskede resultat.

Den forlængede retention i vommen opnås ved, at anordningernes første konfiguration er relativt smal, hvilket gør det muligt at administrere dem oralt til drøvtyggeren, og en relativt bred anden konfiguration, som de antager eller bringes til at antage i vommen, hvorved deres passage ud af vommen hindres. Et typisk eksempel på en sådan anordning,

der beskrives specifikt i patentet, er en cylinderformet plastkapsel indeholdende en detergent til kontrol af trommesyge hos kvæg. Kapslen er 150 mm lang og 30 mm bred (hvilket tillader oral administration), og består af to
5 halvcylindre, der er hængslet sammen langs den ene kant. Hængslerne er fremstillet af gummi og er skråtstillede, således at de to halvcylindre springer fra hinanden i vommen og således bliver for brede til at passere ud gennem vommen eller tilbage gennem spiserøret. Hver halvcylinder
10 indeholder en gel af ethylcellulose indeholdende det ønskede middel mod trommesyge, som udvaskes fra gelen af væskerne i vommen (vomsaften) over et længere tidsrum. Hængslerne er konstrueret på en sådan måde, at de i vommen frigøres fra halvcylindrene efter en effektiv frigørelse af midlet,
15 hvilket letter opgylpning af den delte anordning.

Den foreliggende opfindelse angår en bærer til et veterinærpræparat, der også giver det ønskede resultat og har den fordel, at den er enkel, billig og let af fremstille. Præparatet er indeholdt i et plasthylster, der kan snævres
20 sammen om præparatet, så dette kan administreres peroralt, og i vommen kan hylsteret folde sig ud fra den sammensnævrede administrationsposition og derved effektivt blokere præparatets passage ud af vommen. Det skal bemærkes, at en sådan bærer til et veterinærpræparat ikke på nogen måde er
25 beskrevet i ovennævnte patent, der omhandler mere complexe anordninger.

Den foreliggende opfindelse angår derfor en bærer til et veterinærpræparat til drøvtyggere, hvilket præparat består af et veterinærmedikament indeholdt i en matrix af et fast
30 eller halvfast stof, der tjener til langsom frigørelse af medikamentet, og et plasthylster, der omslutter præparatet, hvilket plasthylster er permeabelt for vomsaften, kan snævres sammen til en form, der tillader oral administration af præparatet, og i vommen er i stand til at frigøre
35 sig fra denne form, så præparatet bliver i vommen.

Hylsteret er fortrinsvis i form af en med åbninger forsynet pose af plast. Præparatet holdes hensigtsmæssigt løst inden i hylsteret. Plasthylsteret skal være tilstrækkeligt fleksibelt til at kunne snævres sammen ved administrationen, og
5 tilstrækkeligt elastisk til at frigøre sig fra denne sammen-snævrede form, i det mindste i en sådan udstrækning, at der effektivt sikres blokering af præparatets passage fra vommen. Hylsteret skal selvfølgelig også være ikke-toxisk og stabilt over for vom-miljøet, i det mindste i det tids-
10 rum, hvor frigørelse af det indeholdte medikament er ønskelig eller mulig. Egnede materialer til fremstilling af hylsteret kan således være semisyntetiske og syntetiske plastmaterialer såsom celluloseacetat, polyvinylchlorid, nylon, polyethylen, ethylenvinylacetatcopolymer og polyure-
15 than, og syntetiske gummier såsom siliconegummipolymerer. Foretrukne materialer omfatter polyethylen.

Foretrukne fremgangsmåder til fremstilling af den foreliggende opfindelse beskrives ved henvisning til tegningerne, hvor
20 fig. 1 viser et perspektiv af et veterinærpræparat med en bærer ifølge opfindelsen, og fig. 2 viser et perspektiv af præparatet i fig. 1 i sin administrationsform.

Fig. 1 viser det langsomt frigørende veterinærmedikamentpræparat i form af en cylindrisk tablet 1, der er indeholdt
25 i et rektangulært polyethylenhylster 2. Tabletten 1 har en sådan form, at den passer fint ind i én af hylsteret 2's smalle ender. Hylsteret er forseglet i kanterne og forsynet med et antal små huller 3, der gør det permeabelt for væskerne i vommen således at tabletten 1, når præparatet
30 befinder sig i vommen, udsættes for vomsaften og medikamentet frigøres med den ønskede langsomme hastighed.

Når medikamentet skal administreres, foldes hylsteret 2 rundt om tabletten, således at præparatet nærmest antager en cylindrisk administrationsform 4, som vist i fig. 2.
35 Hylsteret er fæstnet midlertidigt i denne position rundt om

tabletten 1 ved hjælp af en tynd papirstrimmel 5, der er
gjort klæbrig ved hjælp af et vandopløseligt klæbemiddel
fæstnet langs kanterne. Denne papirstrimmel 5 fjernes
hurtigt af vomsaften efter administration af præparatet i
5 dets administrationsform 4, og hylsteret 2 folder sig ud på
grund af sin elasticitet, hvorved det antager et effektivt
tværsnit, der er tilstrækkelig stort til at holde præpara-
tet i vommen. De naturlige bevægelser i vom-miljøet hjælper
selvfølgelig med til at hylsteret 2 folder sig ud fra sin
10 sammenrullede form. I denne udfoldede form i vommen ud-
sættes tabletten 1 i hylsteret 2 for væskerne i vommen
gennem hullerne 3, hvorved medikamentet frigøres.

Til administration til kvæg er hylsteret 2 ca. 20 cm langt
og ca. 15 cm bredt, og til administration til får ca. 10 cm
15 langt og ca. 7 cm bredt. Til administration til kvæg er
præparatets cylindriske administrationsform ca. 5,5 cm i
længden og 2,5 cm i bredden, og til administration til får
ca. 5,0 cm i længden og 2,0 cm i bredden. Dette sikrer let
og pålidelig administration. Polyethylentykkelsen er 0,1
20 mm, men en polyethylentykkelse i området fra 0,1 til 1 mm
kan accepteres, da dette giver den ønskede styrke samtidig
med at der bibeholdes den fleksibilitet, der er nødvendig,
for at hylsteret kan sammenrulles til administration som
beskrevet ovenfor.

25 Det i den ovennævnte udførelsesform beskrevne hylster er i
det væsentlige en enkelt beholder til præparatet, der kan
bevæge sig frit i hylsteret, når dette folder sig ud i
vommen. Denne hylsterform har den fordel, at den er enkel,
idet præparatets endelige form tilvejebringes ved simpelt
30 hen at anbringe det i et præfremstillet åbent hylster og
forsegle kanterne. Et yderligere præparat kan også med
lethed indeholdes i et sådant hylster. Andre hylstre ifølge
den foreliggende opfindelse er bl.a. hylstre, hvor præpara-
tet fastholdes i én del af hylstret ved hjælp af yderligere
35 forsegling eller forseglinger, hylstre, hvor to eller flere
præparater holdes adskilt fra hinanden ved hjælp af for-

segling eller forseglinger, og hylstre, hvor en del af hylsteret indeholder præparatet, medens resten af hylsteret har form af en klap eller vinge.

Hylsteret må kunne snævres sammen, så det muliggør oral administration af præparatet. Det skal også kunne ændre form én gang i vommen for at holde præparatet i vommen. Hylsterets største længde vil derfor normalt være i området fra 4 til 30 cm, fortrinsvis fra 15 til 20 cm, for kvæg, og i området fra 2 til 20 cm, fortrinsvis fra 7 til 12 cm, for får. Det samles hensigtsmæssigt til dets administrationsform ved simpelt hen at folde det rundt om det indeholdte præparat.

For at præparatet kan administreres sikkert og let til drøvtyggere, må dets administrationsform være af en størrelse og form, der let kan synkes. Denne størrelse og form vil helt åbenbart variere efter hvilken drøvtygger, der skal doseres, men det har f.eks. vist sig, at et præparat af næsten cylindrisk form med en længde på 4-6 cm og en diameter på 2-3 cm, fortrinsvis henholdsvis 5 og 2,5 cm, er særlig hensigtsmæssig for kvæg. En længde på 4-5 cm og en diameter på 1-2 cm, fortrinsvis henholdsvis 4,5 cm og 1,5 cm er hensigtsmæssig for får. Vægten af præparatet vil igen afhænge af den drøvtygger, der skal behandles, og også af det medikament, der anvendes, samt det tidsrum, hvori dette skal frigøres i vommen. For kvæg er vægten normalt fra ca. 10 til 200 g, og for får fra ca. 2 til 40 g.

For at det langsomt frigørende præparat i hylsteret skal kunne udsættes for væskerne i vommen, når hylsteret folder sig ud i vommen, må hylsteret være permeabelt for disse væsker. Dette kan let opnås ved, at der udstanses et flertal af små huller i hylsteret som vist i fig. 1. Det har vist sig, at hvis disse huller udstanses regelmæssigt, er der en risiko for, at linjer, dannet af tilstødende huller, optræder som svaghedspunkter, der forårsager for tidligt brud på hylsteret i vommen med dertil hørende tab af præ-

paratet. Da det naturligvis er vigtigt, at hylsteret holder på præparatet i det mindste indtil størstedelen af medikamentet i præparatet langsomt er blevet frigjort, må disse huller udstanses tilfældigt i hylsteret som vist på tegningen.

Til administration til drøvtyggere er hylsteret sammenrullet, så det kan passere ned gennem dyrets hals til vommen. Hylsteret er på en eller anden måde sammenrullet ved administration. Der vælges et sådant middel til fastholdelse af sammenrulningen, som hurtigt fjernes i vommiljøet, så hylsteret folder sig ud, når det først er i vommen. Sammenrulningsmidlet kan være et hvilket som helst middel, der kan holde hylsteret i sammenrullet form til administration, men som let opløses, ødelægges, brækker eller på anden måde fjernes af vommiljøet. Eksempler på egnende midler er f.eks. gelatinetråde, gelatinetape, papirstrimler påført vandopløselige klæbemidler på bagsiden, og vandopløseligt papir.

Det aktive medikament, der anvendes i det langsomt frigørende præparat, kan være ét eller flere mineraltilskud, f.eks. et cobolt- eller magnesiumsalt, vitamintilskud, især af vitamin B-klassen, systemiske insecticider, f.eks. Diazinon® eller dichlorvos, detergenter til lindring af trommesyge hos kvæg, antibiotika såsom ampicillin, amoxycillin, cloxacillin, flucloxacillin og lignende, og/eller anthelmintika eller andre anti-parasitiske forbindelser såsom parbendazol, rafoxanid eller diamphenthid (Corriban®) eller thiabendazol, tetramisol, levamisol, morantel, pyrantel eller oxybendazol mod rundorme. Yderligere anthelmintika er bl.a. fenbendazol, oxfendazol, albendazol og avermectiner, dihydroavermectiner eller kombinationer af disse såsom Ivermectin. Den foreliggende opfindelse er især anvendelig til anthelmintika mod mave- og tarmrundorme og/eller til anvendelse sammen med antitrypanosomiasis- eller antischistosomiasisforbindelser. Den er også egnet ved administration af vækstfremmende midler til dyr.

Medikamentet er indeholdt i et langsomt frigørende præparat. Mange sådanne præparater, der forsinket frigørelse af et aktivstof, er tidligere beskrevet. F.eks. kan den aktive bestanddel blot blandes med et inert tilsætningsstof, og blandingen kan sammensættes på en sådan måde, at frigørelse af den aktive bestanddel fra matricen reguleres ved hjælp af den mekaniske nedbrydning eller langsomme opløsning af præparatet. Til dette formål kan den aktive bestanddel være sammensat med kaolin, calciumsulfat, kalk, carboxymethylcellulose, ethylcellulose, methylcellulose, dextranstivelse, gelatine, dimethylsiloxanharpikser og lignende. Der kan også anvendes mere forfinede langsomt frigørende præparater. F.eks. kan den aktive bestanddel ved ophobnings- eller udfældningsteknik være inkorporeret i en polymermatrix eller skal, hvorfra den i løbet af et længere tidsrum kan frigøres af væskerne i vommen.

Det langsomt frigørende præparat vælges således, at det indeholdte medikament frigøres i vommen med den ønskede hastighed i det ønskede tidsrum.

Det sammenrullede præparat kan hensigtsmæssigt administreres ved at anvende en almindelig doseringspistol.

PATENTKRAV

1. Bærer til veterinærpræparat til drøvtyggere, der omfatter et veterinærmedikament indeholdt i en matrix af fast eller halvfast stof, der tjener som langsomt frigørende præparat for medikamentet, hvilken bærer kan snævres sammen til en form, der gør den anvendelig til oral administration og kan bevæge sig ud af denne sammensnævrede position i vommen og holde præparatet i sig,

k e n d e t e g n e t ved, at bæreren består af et plasthylster 2, som er forsynet med små uregelmæssigt anbragte huller for at gøre det permeabelt for væskerne i vommen og

er fremstillet af et materiale, der er stabilt over for vommiljøet.

2. Bærer ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at hylsteret 2 er i form af en
5 med åbninger forsynet pose.

3. Bærer ifølge krav 1 eller 2,
k e n d e t e g n e t ved, at hylsteret 2 er fremstillet
af et syntetisk polymermateriale.

4. Bærer ifølge et hvilket som helst af de foregående krav,
10 k e n d e t e g n e t ved, at hylsteret er sammensnævret
ved hjælp af et sammensnævringsmiddel, der holder hylsteret
i sammensnævret form og kan fjernes af væskerne i vommen
efter administration.

5. Bærer ifølge krav 4,
15 k e n d e t e g n e t ved, at sammensnævringsmidlet om-
fatter gelatine eller papirtape, strimmel eller tråd.

6. Veterinærpræparat med en bærer ifølge et hvilket som
helst af de foregående krav,
k e n d e t e g n e t ved, at præparatet er i arkform.

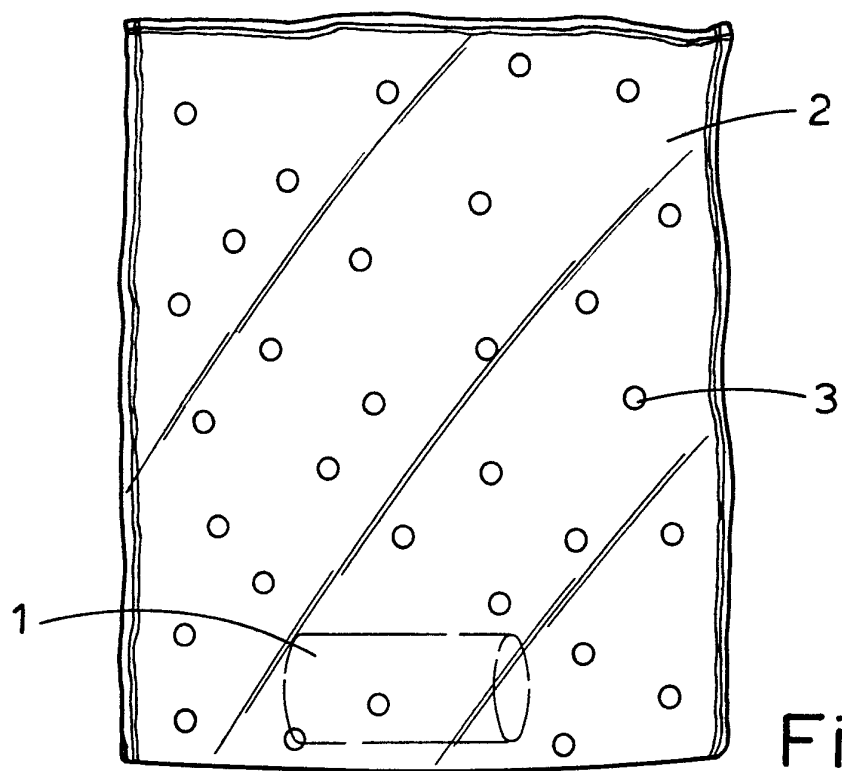


Fig. 1

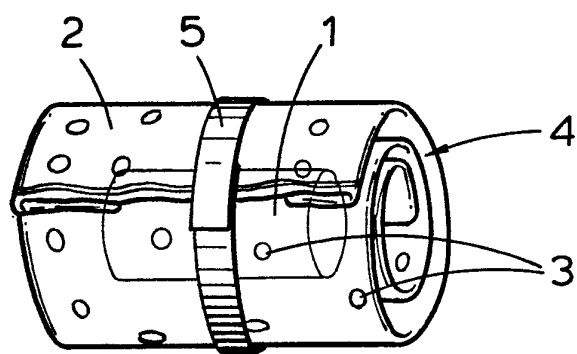


Fig. 2