

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)

(13)

197838 B

(22) A bejelentés napja: 86.06.10. (21) 2455/86

(33) GB:
(32) 85.06.11.
(31) 8514666

(51) Int.Cl.
A 61 K 9/20
A 61 K 47/00



(41)(42) A közzététel napja: 1987.04.28.

(45) Megjelent: 1990.01.29.

(72) Feltalálók:
SHEPHERD Michael Trevor, BAKER Rodney
Cyril, MARSDEN Peter Hugh, Berkhamsted,
Hertfordshire, GB

(73) Szabadalmaz:
Coopers Animal Health Limited, Berkhamsted,
Hertfordshire, GB

(54) BIOLÓGIAILAG AKTÍV HATÓANYAG KIBOCSÁTÁSÁRA ALKALMAS BOLUSZ

(57) KIVONAT

A találmány bolusz biológiailag aktív hatóanyag nedves környezetben történő kibocsátására, amelynek a biológiailag hatékony anyagot tartalmazó, lényegében hosszukás alakú magja és egy ezt körülvevő, folyadékot át nem eresztő csőve és adott esetben a kérődző állat recésgyomrából történő visszakérődzés gátlására alkalmas szerve van, mimellett a bolusz olyan szerkezetű, hogy a csőnek a mag egyik

vagy mindkét végénél nyílása van és anyaga a mag használat közbeni fogyásával egyidejűleg folyamatosan elmállik. A magot körülvevő önhordó cső legalább részben a mag mállási idejével egyező vagy annál hosszabb mállási idejű anyagból áll, és a csőnek alább a külső felületén egy folyadékot át nem eresztő bevonata van, és adott esetben a bolusz végnehezékekkel van ellátva.

A találmány tárgya bolusz biológiailag aktív hatóanyag nedves környezetben történő kibocsátására, amelynek általánosságban hosszukás alakú magja és ezt körülvevő, folyadékot át nem eresztő, használat közben a mag egyik vagy mindkét végénél nyílással rendelkező, és a mag fogyásával egyidejűleg fokozatosan szétmálló, ezáltal az aktív hatóanyag legalább egy időintervallumban változó sebességű kibocsátását lehetővé tévő burkolata van.

Ilyen típusú boluszt általában kérődző állatok kezelésénél állatgyógyászati gyógyszerek, pl. antihelmintikumok vagy más hatóanyagok, pl. növekedésserkentők beadására használnak, mégpedig az illető hatóanyagoknak a bendő recésgyomorként ismert részében történő kibocsátása útján. A bolusznak azonban az állatgyógyászaton kívül más alkalmazási területe is van, például a humán gyógyászatban gyógyászati hatóanyagok és más anyagok beadása, továbbá például rovarirtószerek, vízinövényekre ható gyomirtószerek vagy haltápok folyókban, tavakban, víztározókban, tartályokban vagy medencékben történő kibocsátása.

Ilyen, intraruminális használatra alkalmas boluszt ismertet a 0 097 507 A sz. európai szabadalmi leírás. Ebben az esetben a magot olyan összesajtolott részecskékből álló pellet alkotja, amely részecskékből legalább egy része hatóanyagot tartalmaz. A pellet keresztmetszete a hossza mentén változó, és rideg anyagból, pl. műgyantaalapú ragasztóból álló kemény héjba van befoglalva, amelynek ép-ségben tartásához a mag által nyújtott támasztó hatásra van szükség. A leírás szerint a készítménynek valamelyik végét le kell vágni hogy a kérődző állatnak történő beadás előtt a magrészt szabaddá tegyék. Ezután a bendőben lévő nedvesség oly módon hat a magrészt szabad felületére, hogy onnan oldódás közben az aktív hatóanyag felszabadul. Az elképzelés szerint ahogy a magrészt feloldódik, a héjnak ily módon megtámasztás nélkül maradó része, és csak ez a része, tovább már nem maradhat épségben, vagyis szétmállik. Ily módon a készítmény az aktív hatóanyagot növekvő vagy csökkenő sebességgel adja le attól függően, hogy beadás előtt a kisebb vagy a nagyobb keresztmetszetű végét vágják le.

A gyakorlatban nehézséget okoz az ismert bolusz ilyen, a fenti elképzelés szerint működő alakjának megvalósítása. Ennek oka feltehetőleg, hogy nehezen található olyan optimális héjanyag, amely ne aprózódna fel vagy részben ne mállna szét a bendőben mindaddig, amíg a héjat még támasztja a mag, részben pedig az ily módon bevont, összesajtolott porból álló magok fizikai jellemzőinek is tulajdonítható.

Úgy találtuk, hogy a fenti problémák kiküszöbölhetők, ha a boluszt olyan burkolattal látjuk el, amely (vagy legalább amelynek

valamely alkotórésze) eléggé erős ahhoz, hogy éppen maradjon a mag által nyújtott megtámasztás hiányában is.

Ez, egyéb előnyökön kívül, megbízhatóbb és biztonságosan reprodukálható hatóanyagleadási görbét biztosít, azaz, az aktív hatóanyag leadási sebességének változása jobban megközelíti a szándékolt értékeket. A hatóanyagleadási görbe alakulását a találmány különféle kiviteli alakjainak megfelelően az alábbiakban részletesebben ismertetjük.

A találmány szerinti bolusz egy különösen célszerű kiviteli alakjánál a burkolat a mag teljes hosszában húzódó, nedves környezetben elbomló anyagú csőből áll, amelynek külső felületén folyadékot át nem eresztő, rideg bevonat van. Még kedvezőbb működés érhető el, ha folyadékot át nem eresztő, rideg bevonatot alkalmazunk a cső belső felületén is, vagy ha a mag olyan anyagot tartalmaz, amely a mag és a cső belső felületének találkozásánál folyadékszűrő réteget hoz létre. Ezek az intézkedések biztosítják, hogy az elbomlásra képes anyag csak a bolusz nyitott végénél vagy végeinél van kitéve a nedves környezet hatásának, ott, ahol a burkolaton nyílás van.

A fent ismertetett, különösen előnyös kialakítású bolusznál alkalmazott, folyadékot át nem eresztő burkolatok bármelyike előállítható célszerűen a cső felületkezelésével, vagy tartalmazhat epoxigyantát. Ez utóbbi esetben szükség lehet a cső felületének (felületeinek) előkezelésére a gyanta jó kötődésének biztosításához. Az előkezelést igénylő cső-anyagok és az ilyenkor alkalmazandó eljárások szakértő számára kézenfekvők. Belátható, hogy mivel az ilyen csőbevonatok ridegek, önmagukban nem elég erősek ahhoz, hogy a bolusz magrésze által biztosított megtámasztás nélkül megtartsák épségüket. Találmányunk azonban biztosítja, hogy a bevonatoknak elegendő szilárdságot kölcsönözzön az elbomlásra képes cső, amely a bolusz burkolatának túlnyomó részét vagy egészét alkotja. Ez ellentétben áll a fentebb ismertetett, a technika állásához tartozó bolusz jellemzőivel, ahol a rideg bevonat épsége magának a magnak a támasztó hatásától jügg.

A cső elbomlására képes anyag lehet például magnéziumötvözet, amely elektromos kapcsolatban lehet egy, a magnéziumnál nemesebb fémből vagy fémötvözetből álló felületű taggal, amely felület úgy van elrendezve, hogy használatkor a nedves környezettel érintkezik. Ebben az esetben a környezeti nedvesség érintkezésbe kerül a magnéziumötvözetből álló cső szabad végfelületével és a nemesebb fémanyagú felülettel is, így elektrolitként fog működni, ezáltal az érzékenyebb magnéziumötvözet korrózióját idézi elő. Célszerű, ha a cső felületkezelése felületi eloxálás formájában történik. Az ilyen magnéziumötvözetből álló csövek bevonására különösen alkalmas a lángszórásos oxidkerámia, bár ezt a megoldást más anyagú csövek esetében is

alkalmazni lehet, amint ez szakember számára kézenfekvő.

Alternatív megoldásként a cső bomlásra képes anyaga lehet oldható üveg, előnyösen vízüveg. Lángszórásos kerámia vízüveg csövek bevonására is alkalmazható. Az oldható üveg másik megfelelő formája az oldható szinterüveg, amely porózus és hevítéssel egyesített szinterelt üvegdarabkákból áll. Továbbá megfelelő bomlásra képes anyag a biológiai úton lebontható polimer, pl. polibéta-hidroxibutirát. Ez utóbbi esetben a vízálló bevonat előnyösen biológiai úton nem lebontható polimerből álló vékony, rideg réteg lehet.

Általánosságban a csövet alkotó anyag bomlási képessége úgy értelmezendő, hogy elbomlik, ha abba a nedves környezetbe helyezzük, amelyben a bolusz használat közben tartózkodik. Ez a bomlás bekövetkezhet, ha a nedvességet biztosító folyadék, vagy annak egy komponense az anyagra egy vagy több alkalommal hatást gyakorol. Ez a hatás lehet kémiai reakció az anyag és a folyadék között (azaz korrózió), mikroorganizmusok, pl. baktériumok hatása (azaz biológiai lebontás), az anyag oldódása a folyadékban, vagy akár szétmállás. Az anyag elbomlását nyilvánvalóan okozhatja a folyadék vagy annak egy komponense, mégpedig a cső anyagának egy vagy több komponensére gyakorolt hatás révén, ami elegendő ahhoz, hogy a cső szerkezetét lerombolja.

Az aktív hatóanyag kibocsátási sebességének változása bármilyen kívánt formában történhet, például a bolusz használati idejének lényegében teljes időtartama során bekövetkező növekedéssel vagy csökkenéssel. A kibocsátási sebesség lehet lényegében konstans is a felhasználási időtartam egy részében, a kibocsátási sebesség növekedési vagy csökkenési időtartama előtt, alatt vagy után. Általánosságban egyugyanazon bolusz esetében növekvő, csökkenő és konstans felszabadítási sebességű periódusok is biztosíthatók a kívánt végcélnak megfelelően. Ezen periódusok bármelyike változhat egy vagy több olyan periódussal, amikor aktív hatóanyag (vagy egy vagy több különböző aktív hatóanyag) kibocsátása nem történik, ily módon „lűktető kibocsátás”-t biztosíthatunk. A kibocsátási sebesség növekedése vagy csökkenése lehet lineáris vagy nem lineáris. Az a mód, ahogyan a boluszt e hatóanyagkibocsátási görbék bármelyikének biztosításához meg kell konstruálni, az alábbi általános és részletes leírásból szakember számára nyilvánvalóan kitűnik.

Kérdő állatok, pl. borjak növekedésének serkentéséhez a gyógyászati hatóanyag, vagy növekedésserkentő szer megfelelő adagolását biztosítja egy olyan, különösen előnyös konstrukció, amelynél a bolusz alkalmazásának teljes időtartama alatt, vagy ezen időtartam nagyobb részében növekvő kibocsátási sebességet alkalmazunk. Ez lehetővé teszi az állat növekedéséből eredő testsúlygyarapodással párhuzamosan a dózis növelését. Egyes esetek-

ben az is kívánatos lehet, hogy ugyanazon boluszból egy ideig konstans sebességgel szabaduljon ki a hatóanyag, ha az alkalmazás bizonyos szakaszában az állat nem növekszik lényegesen.

A találmány egy előnyös, növekvő kibocsátási sebességet biztosító kiviteli alakjánál a mag hosszának legalább egy részén kúpos kialakítású, mégpedig a burkolat nyitott vége vagy végei irányában vékonyodó kúposágú. Ennek az a további előnye van, hogy alkalmazás közben a mag nem hullhat ki a burkolatból, mivel a burkolat belső falának megfelelően szűkülő kúpos része, geometriája folytán, visszatartja.

Félreértések elkerülése végett, az itt használt „elvékonyodó kúposág” általában olyan felületi profilt jelent, amelynél a keresztmetszet lineárisan egyre csökken, de jelenthet olyan felületi profilt is, amelynél a keresztmetszet valamilyen görbét követve vékonyodik. Tehát a kibocsátási sebesség egyenletes növeléséhez a kúppalást lehet egyenesvonalú; alternatív megoldásként, a kibocsátási sebesség változó mértékű növeléséhez a kúppalást görbevonalú lehet.

A találmány egy további kiviteli alakjának megfelelően a kívánt időegységenkénti növekvő hatóanyagmennyiség kibocsátásához olyan boluszt hozhatunk létre, amelynél a magban a burkolat nyitott vége vagy végei irányában a biológiailag aktív anyag koncentrációja csökken.

A hatóanyag növekvő sebességű kibocsátását olyan bolusz létrehozásával is biztosíthatjuk, amelynél a mag lényegében hengeres alakú és általánosságban kúpos vagy csonkakúp-alakú, szélesebb végével a burkolat nyitott vége vagy egyik nyitott vége felé fordított betéttel van ellátva.

Továbbá, ha a fentiek szerint a burkolat magnéziumnál nemesebb fémből vagy fémötvözetből álló felületű taggal elektromos érintkezésben lévő magnéziumötvözet anyagú csőként van kialakítva, akkor a használat közben bekövetkező galvanikus korrózió a magnéziumötvözet szétmállását okozhatja, és a cső kialakítása olyan lehet, hogy a korróziós áramsűrűség növekszik abban a periódusban, amikor a bolusz időegységenként növekvő hatóanyagmennyiséget bocsát ki. Ezt például úgy érhetjük el, hogy a környezet hatásának kitett csőszelvény felülete a használat során egyre csökken.

A találmány szerinti bolusz bármely kiviteli alakjánál biztosíthatjuk, hogy a kívánt alkalmazási környezetbe bejutva a biológiailag aktív hatóanyag olyan azonnali dózisa kerüljön kibocsátásra, amely előnyösen nagyobb, mint az azonnal vagy röviddel ezután kibocsátott aktív hatóanyag dózisa.

A találmány szerinti bolusz bármely kiviteli alakjánál a mag lehet lényegében tömör, azaz egyetlen, a biológiailag aktív hatóanyagot tartalmazó tömör tömbből állhat, de az

alábbiak szerint két részre osztott is lehet. Ha viszont a hatóanyag fertőző szervezetek, pl. paraziták leküzdésére szolgál, akár in vivo, akár ex vivo, kívánatos lehet, hogy a bolusz hatóanyagot lüktetésszerűen (vide supra) bocsássa ki, azaz több, egymástól időben elkülönített, egymást követő dózisban. Ennek oka, hogy folyamatos kibocsátásnál, ha bármely okból a kibocsátott hatóanyag mennyisége nem elegendő a szervezetek inaktíválásához vagy elpusztításához, a következő generációkban a hatóanyaggal szemben rezisztencia alakulhat ki. A lüktetésszerű kibocsátás különösen előnyös, ha a boluszt kérődző állatoknál anthelmintikumok beadására alkalmazzák.

E lüktető kibocsátáshoz a bolusznak olyan magja lehet, amely váltakozva elrendezett első típusú és második típusú egységekből áll, amelyek közül az első típusú egység biológiailag aktív hatóanyagot tartalmaz, a második típusú egység pedig vagy egyáltalán nem tartalmaz hatóanyagot, vagy eltérő biológiailag aktív hatóanyagot tartalmaz. Ily módon számos dózis kibocsátása válik lehetővé, amelyek közötti periódusokban a nedves környezetben lényegében nincs jelen hatóanyag. Alternatív megoldásként abban az időszakban, amikor lényegében nincs jelen az első hatóanyag, a boluszból egy második, eltérő hatóanyag bocsátható ki.

A találmány szerinti, lüktető hatóanyagkibocsátásra alkalmas boluszban tehát két biológiailag aktív hatóanyag lehet jelen, mégpedig elkülönített egységeken. A találmányunk azonban vonatkozik olyan készítményre is, amelynél a mag három vagy több biológiailag aktív hatóanyagot tartalmaz. Folyamatos kibocsátású készítmény esetében ezek tömör típusú magban vannak jelen, lüktető kibocsátású készítménynél pedig az első típusú egységeken, vagy megosztva a kétféle típusú egységek között. Például két különböző hatóanyag lehet az első típusú egységben és egy harmadik hatóanyag a második típusú egységben, és a találmány másodlagos célját figyelembe véve a kibocsátási sebesség növelését irányíthatjuk úgy, hogy az csak az egyik biológiailag aktív hatóanyag mennyiségét érintse, vagy a két vagy több (tehát az összes) hatóanyag mindegyikét külön-külön, vagy a két vagy több (tehát összes) hatóanyag mennyiségét együttesen.

A találmány szerinti, lüktető kibocsátású készítményeknél, ahol a burkolat használat közben a bolusz mindkét végénél nyitott, az egységeket úgy rendezhetjük el, hogy alkalmazáskor egy vagy több biológiailag aktív komponens kibocsátása váltakozva történjék a két végen. Például először pl. 21 nap elteltével az első komponens kibocsátása történik meg az egyik végen, majd e kibocsátási periódust követően további 21 nap múlva egy második biológiailag aktív hatóanyag kibocsátása következik be a másik végen, és így tovább, felváltva. Természetesen egyetlen, vagy egy

vagy több másik biológiailag aktív komponens lüktető vagy folyamatos kibocsátása történhet ilyen módon egyidejűleg mindkét végen is.

Különösen alkalmas a lüktető kibocsátásra az a találmány szerinti bolusz, amelynek burkolata a kerületén több, a felhasználáskor fennálló nedves környezettel szemben semleges szegmenst tartalmaz. Ilyen burkolattal ellátott ismert készítményeket ismertet a 0 164 927 A sz. európai szabadalmi leírás. Ezeket a szegmenseket a mag nélkül semmi nem tartja össze burkolattá, csupán egy középben elhelyezkedő, elbomlásra képes, pl. magnéziumötvözetből álló, a mag részét alkotó pálcán vannak pl. szoros illesztés révén megtartva. Azonban a burkolat alkotórészeként mindegyik szegmens elegendő szilárdsággal rendelkezik az épsége megtartásához, és nem esnek szét akkor sem, ha a mag már nem tartja meg őket. A találmányunk esetében a szegmensek kialakítása és megtámasztásuk módja bármilyen, az említett európai szabadalmi leírásban ismertetett lehet, például a szegmensek készülhetnek egy megfelelő műanyagból.

Intraruminális alkalmazásnál fontos, hogy valamilyen eszközzel meggátoljuk, hogy az állat a boluszt a bendő recésgyomor részéből visszakerődzhesse. Ez az eszköz lehet megfelelő geometria, például „szárnyak” kialakítása (mint pl. az I 603 970 sz. angol szabadalmi leírás szerint), vagy nehezék alkalmazása.

A nehezékek ellátott bolusz egyik kiviteli alakjánál a burkolat alkalmazásakor csak a bolusz egyik végénél nyitott, az ellentétes végénél pedig nehezék van elrendezve. Ahhoz, hogy a biológiailag aktív hatóanyag kibocsátási sebességét megkésztesszük, alternatív megoldásként a boluszt olyan burkolattal látjuk el, amely alkalmazáskor a bolusz mindkét végénél nyitott, és a nehezék a bolusz hosszának közepénél van elrendezve, így a magot két részre osztja. Az is lehetséges továbbá, hogy több nehezéket alkalmazzunk a bolusz hosszában elosztva.

Amennyiben a visszakerődzés meggátolása nehezékekkel van megoldva, mindenképpen szükséges, hogy a bolusz össz-sűrűsége 2,25–3,5 g/ml közötti, előnyösen kb. 2,5 g/ml legyen és előnyös, ha ez a sűrűség a bolusz fokozatos elbomlásával párhuzamosan növekszik. Nyilvánvaló, hogy a fent leírt külön nehezékek helyett a szükséges tömeget biztosíthatjuk egyszerűen a boluszt alkotó anyagok révén is. Ilyenkor azonban visszakerődzés következhet be, ha a készítmény bizonyos része a bendőben már elbomlott, azaz, amikor a sűrűség a visszatartáshoz szükséges minimum alá csökkent. Ezért célszerűbb, ha a boluszt járulékos nehezékekkel látjuk el.

Külön nehezéket készíthetünk bármilyen arra alkalmas anyagból, vagy anyagkombinációból, ami a bolusz általában megkívánt sűrűségének biztosításához elegendő. A nehezék készülhet például olyan lényegében semleges anyagból, mint vas, acél, vörösréz, ón,

ólom, wolfram, cink, króm, kobalt, nikkelt vagy mangán, vagy e fémek közül kettő vagy több ötvözetéből, vagy ezek közül egy vagy több fém egy vagy több más fémmel alkotott ötvözetéből. Különösen célszerű az acél, a vas, vagy valamilyen fröccsönthető cinkötvözet. Az ilyen semleges fémből készült nehezék minden valószínűség szerint a recésgyomorban marad, miután a bolusz többi része elbomlott. Alternatív megoldásként valamilyen, lényegében elbomlásra képes anyag is használható, például elbomlásra képes cinkötvözet. A nehezék matrix-szerűen elosztatott anyagokat is tartalmazhat, például valamilyen semleges (pl. polimer) vagy elbomlásra képes (pl. magnéziumötvözet) beágyazó anyagban elosztatott vassűrűségű, vagy más anyagból álló sűrűszerű darabkákat. Ha a beágyazó anyag semleges, akkor a nehezék általában visszamarad a bendőben, míg ha a beágyazó anyag elbomlásra képes, akkor annak elbomlása után a sűrűség apró ahhoz, hogy az ürülékkel távozzék.

Olyan megoldás is lehetséges, hogy a nehezék egyszerűen egy megfelelő sűrűségű szemcsés anyagból, pl. sűrűből áll, amely a megtartására alkalmas, pl. műanyagból álló tokban, vagy egy elbomlásra képes, pl. magnéziumötvözetből álló burkolatban lehet elhelyezve, amelyet viszont egy műanyagból vagy más semleges anyagból álló tok vesz körül. Elképzelhető az is, hogy a szemcsés anyag a készítmény magrésztében elosztva van jelen.

A nehezékek célszerű kialakítási formáit a leírás megfelelő része részletesen ismerteti.

Intraruminális alkalmazáshoz a találmány szerinti bolusz tömegét és méreteit az alkalmazás célja szerinti kérődző állat figyelembevételével határozzuk meg. Egy adott alkalmazási célhoz szükséges speciális tömeg és méretmeghatározás szakember számára nyilvánvaló (például a fent említett sűrűségi követelmények figyelembevételével). Példaként borjaknak beadandó bolusz hossza terjedhet 30 mm-től 200 mm-ig, lehet pl. 50–150 mm, célszerűen kb. 90 mm, az átmérője terjedhet 15 mm-től 40 mm-ig, lehet pl. 20–30 mm, célszerűen kb. 25 mm. Ha lüktető anyagleadáshoz szánjuk, a bolusz 1–12 hónapos, pl. 3–6 hónapos, célszerűen 3 1/2 hónapos periódus alatt a biológiailag aktív hatóanyagból 2–10 dózist, célszerűen 5 dózist bocsáthat ki, és a dózis mennyisége terjedhet 10 mg-tól 10 g-ig, lehet pl. 100 mg — 1 g, célszerűen kb. 750 mg. A szarvasmarhákknál alkalmazott intraruminális boluszok elbomlásának függését a sűrűségtől és a recésgyomorban való elhelyezkedéstől a következő publikáció írja le: J. L. Riner és tsai: Am. J. Vet-Res, 43, 2028–30.

A találmánnyal kapcsolatban eddig leírtak főként intraruminális alkalmazásra vonatkoztak. Nyilvánvaló azonban, hogy a magban lévő biológiailag aktív hatóanyag(ok) úgy lehet(nek) megválasztva, hogy a bolusz alkalmazásakor az őt körülvevő környezetben mindenkor a kívánt hatást fejtsse ki. Ilyen ható-

anyag a már említett 0 164 927 A sz. európai szabadalmi leírásban foglaltak bármelyike lehet. Így például lehet valamilyen, a legelésző állatok számára szükséges nyomelem, pl. magnézium, cink, réz, kobalt vagy szelén. A találmány szerinti bolusz esetében azonban a magban történő elhelyezés helyett, vagy amellet ezek a fémek vagy ötvözeik — ha az alkalmazásnak megfelelő nedves környezetben elbomlásra képes alakban vannak jelen — a bolusz elbomlásra képes burkolatának anyagát is alkotják. A nyomelemek ezenkívül megfelelő koncentrációban el is lehetnek oszlatva más, e burkolatot alkotó anyagban, pl. vízüvegben vagy biológiailag elbontható polimerekben.

A magban jelenlévő aktív hatóanyag(ok) célszerűen ugyancsak a 0 164 927 A sz. európai szabadalmi leírásban foglaltak szerinti összetételűek lehetnek. Ha a mag két vagy több, egyidejű beadásra szánt hatóanyagot tartalmaz, amelyek azonban egyszerű formulázás során összekeverve nem kompatibilisek, akkor ezeket külön formulázásban, a magon belül vízszintes rétegekben lehet elhelyezni (azaz úgy, hogy két ilyen réteg között a határfelület a szimmetriatengellyel és a burkolat falával lényegében párhuzamos). E rétegek bármelyike tartalmazhat egymástól elkülönített dózisokat ahhoz, hogy egy vagy több aktív hatóanyagot a korábban leírtak szerint lüktető kibocsátás formájában adagoljunk, továbbá jelen lehetnek ilyen elkülönített dózisokat tartalmazó rétegek is, amelyek egyidejű folyamatos hatóanyagkibocsátásra szolgálnak.

A találmányt az alábbiakban példakénti kiviteli alakok kapcsán, a csatolt rajzok alapján ismertetjük részletesen. A rajzokon az 1. ábra a találmány szerinti boluszt perspektivikusan ábrázolja; a 2. ábra az 1. ábra szerinti bolusz hosszmetsete; a 3. és 4. ábrák az 1. és 2. ábrák szerinti bolusz eltérő kiviteli változatait ugyancsak hosszmetsetben mutatják; az 5. ábra olyan boluszt szemléltet hosszmetsetben, amelynek alkalmazásakor mindkét végén nyitott csőve van; a 6. és 7. ábrák az 1. és 2. ábrák szerinti bolusz további eltérő kiviteli változatait mutatják hosszmetsetben; a kezdeti periódusban konstans hatóanyagkibocsátási sebességet biztosító bolusz hosszmetsete; a 8. ábra nem lineárisan növekvő hatóanyagkibocsátási sebességet biztosító bolusz hosszmetsete; a 9. ábra hengeres maggal kialakított készítményt mutat hosszmetsetben; a 10. ábra különálló kerületi szegmensekkel kialakított, lüktető ható-

- anyagleadású boluszt ábrázol hosszmetsetben;
- a 12. ábrán olyan készítményt tüntettünk fel ugyancsak hosszmetsetben amelynél a cső a mag hosszában huzódó bevonatos, szegmensekből álló csőként van kialakítva;
- a 13. ábra a 3. ábra szerinti, azonban lüktető hatóanyagkibocsátást biztosító boluszt mutat hosszmetsetben;
- a 14. ábra a 10. ábra szerinti, azonban beadáskor azonnal egy kezdeti dózist kibocsátó boluszt mutat hosszmetsetben;
- a 15. ábra a 2. ábra szerinti, azonban kúpos magbetéttel kialakított boluszt mutat hosszmetsetben;
- a 16. ábrán vízüvegéből álló csővű boluszt tüntettünk fel hosszmetsetben;
- a 17. ábra kerületi műanyagszegmensekkel kialakított, intraruminális alkalmazásra szánt bolusz hosszmetsete;
- a 18. ábra a 3. ábra szerinti bolusz végnehezéssel kialakított változatát mutatja hosszmetsetben, és
- a 19—21. ábrák végnehezéssel kialakított csövek különféle kiviteli alakjait tüntetik fel.

Az 1. és 2. ábrán feltüntetett 1 bolusznak 3 csőve van, amelynek 5 külső felülete hengeres, 7 belső felülete pedig csonkakúp-alakú, kivéve 9 hátsó végén, ahol a belső felület lényegében párhuzamos a külső felülettel. A 3 cső 11 teste magnéziumötvözetből áll és a külső és belső felületein vízálló 13 és 15 bevonattal van ellátva. A 3 cső 9 hátsó vége azonban sem belső, sem külső felületén nincs bevonattal ellátva. Megjegyezzük, hogy a 3 cső 17 végfelülete sincs bevonattal ellátva. A bevonat állhat epoxigyantából, vagy pedig létrejöhet a magnéziumötvözetten végrehajtott megfelelő felületi eloxáló kezelés eredményeként. Epoxigyanta bevonat esetében a magnéziumot elő kell kezelni vagy 200°C hőmérsékletre hevítéssel és ezt követő, szobahőmérsékletre való lehűtéssel, vagy pedig foszfátos bevonással, és az epoxigyantát mindkét esetben 200°C hőmérsékleten kell kikeményíteni.

A 3 cső hátsó vége szoros illesztéssel van rögzítve egy hengeres, cinkötvözetből álló 21 végnehezékben kialakított 19 gyűrűalakú résben. A felületi bevonat kissé benyúlik a 19 gyűrűalakú rés 23 kezdeti szakaszába, így folyadékzáró tömítést biztosít a 3 cső és a 21 végnehezék találkozásánál.

Az 1 bolusznak 25 magja van, amely aktív hatóanyagként növekedésserkentőt, pl. M 139603-at vagy lasalocid-ot, vagy valamilyen anthelmintikumot pl. oxfendazolt vagy levamisolt tartalmaz, és az aktív hatóanyag önmagában ismert módon megfelelő kötőanyag alkalmazásával beágyazó anyagban

van elosztatva. A 25 mag kúpos alakú, ilymódon pontosan illik a 21 végnehezék és a 3 cső 7 belső felülete által meghatározott üregbe. Ez a kiképzés egyben megátolja a 25 mag kihullását is. Az előállítás egy célszerű módszere, mely szerint a mag anyagát folyékony állapotban a csőbe töltjük, majd hagyjuk megkeményedni.

A 21 végnehezék, a 3 cső és ez utóbbi felületein a 13 és 15 felületi bevonatok tehát olyan folyadékzáró tokot alkotnak, amely a 25 magot körülveszi és a bolusz homlokoldalán nyitott.

Az 1 bolusz előállítása úgy történik, hogy kialakítjuk a 3 csövet, felvisszük rá a 13, 15 felületi bevonatokat, majd behelyezzük a 25 magot. Ezután ráillesztjük a 21 végnehezéket és a bolusz 27 homlokoldalán síkba vágjuk, úgy hogy a 3 cső 17 végfelülete és a 25 mag 29 aktív felülete egy síkba essék. Ez egyúttal azt is biztosítja, hogy a 3 cső 17 végfelülete felületi bevonattól mentes lesz.

Használatkor az 1 boluszt a borjú nyelőcsővébe juttatjuk speciális tablettabeadó pisztollyal, ami után az az állat bendőjének recésgyomor részébe jut. A 25 mag 29 aktív felületéről az emésztőnedvek hatására megindul az aktív hatóanyag kibocsátása. Eközben a 25 mag kezd lekopni vagy szétoldódni, úgy hogy a 29 aktív felület hátrább kerül a 21 végnehezék felé. Ugyanekkor a 3 cső 17 végfelülete és a 21 végnehezék ugyancsak ki van téve az elektrolitként működő emésztőnedvek hatásának. A 3 cső és a 21 végnehezék közötti közvetlen elektromos érintkezés galváncapcsolatot hoz létre. Miután a magnézium kevésbé nemes, mint a cink, a magnéziumötvözet korrodeálódni kezd az emésztőnedvben. Amint a 3 cső 17 végfelületétől kiindulva egyre jobban korrodeál, a 13, 15 felületi bevonat egy szakasza támasz nélkül marad, ez azonban eléggé vékony és törékeny ahhoz, hogy elég gyorsan letöredezzék és ezáltal a lepusztuló bevonat nem nyúlik túl a 3 cső mindenkori végfelületén. Sőt, a 25 mag és a magnéziumötvözet összetételét úgy lehet megválasztani, hogy a 25 mag 29 aktív felülete és a 3 cső 17 végfelülete a 21 végnehezék irányában lényegében azonos sebességgel tolódják hátra, és így a két felület többé-kevésbé egy síkban maradjon.

A 25 mag teljes hosszában végighúzódo burkolat, azaz a bevonatos 3 csőnek a 21 végnehezéken kívül elhelyezkedő része a nyitott 27 homlokoldal felől fokozatosan tönkremegy. Ahogy az 1 bolusz szétmállása tovább halad, megnő a 25 mag 29 aktív felületének átmérője, úgy hogy az aktív hatóanyag időegység alatt kibocsátott mennyisége is nő. A 3 cső mindenkori 17 végfelületének fokozatosan csökkenő mérete megfelelően növeli a galváncapcsolatban az áramsűrűséget, ami a 3 cső korróziójának sebességét gyorsítja. Ezzel viszont ugyancsak együtt jár az aktív hatóanyag kibocsátási sebességének növekedése. Természetesen alternatív megoldásként a 25 mag át-

mérője és a 3 cső falvastagsága teljes hosszában konstans is lehet, és a megfelelő hatást azzal érhetjük el, hogy a 25 magban lévő aktív hatóanyag koncentrációját a 27 homlokoldaltól a 21 végnehezék felé haladva növeljük.

Az 1 bolusz alkalmazása közben az aktív hatóanyagnak az állat szervezetébe juttatása mellett magnéziumot is bejuttat, mely bár kis mennyiségű, hozzájárul a hipomagnesemia leküzdéséhez.

Amikor a 25 mag és a 3 cső is lemállott egészen a 21 végnehezékig, a 3 csőnek a 21 végnehezékbe beágyazott 9 hátsó vége is szétoldódik, majd egy hosszabb időtartam alatt a cinkötvözetből álló 21 végnehezék is. A 21 végnehezék vagy teljes egészében feloldódik, vagy ha már eléggé kicsi, az állat visszakerődzi, vagy az ürülékkel távozik. A végeredmény tehát, hogy ha az 1 bolusz már felhasználódott, az állatban többnyire semmiféle alkotórésze sem marad meg. Nyilvánvaló, hogy a felületi bevonatok letördezett részei eléggé kicsinyek ahhoz, hogy egyszerűen az ürülékkel távozzanak. Alternatív megoldásként a 21 végnehezék vassőréttel megtöltött tokként lehet kialakítva, ami a terv szerinti alkalmazási periódus végén a nehezék könnyű szétesését teszi lehetővé.

A 3. ábrán olyan boluszt mutatunk be, amely az 1. és 2. ábrák szerintihez hasonló felépítésű, itt azonban a felületi bevonattal ellátott cső és a végnehezék 31 hátsó része azonos átmérőjű. Ebben az esetben a cső hátsó vége a végnehezék kerületén kialakított 33 beszúrásban van rögzítve. A végnehezék külső felületén meglévő bevonat radiálisan 35 gyűrű alakjában benyúlik a végnehezékbe olyan szélességben, amely megfelelő a cső hátsó vége falvastagságának, és a belső felület bevonata egy 37 kezdeti szakaszon szintén benyúlik a kerületi beszúrásba, ily módon vízáró tömítést alkotva a cső és a végnehezék találkozásánál. Ezt a tömítő hatást fokozhatjuk, ha járulékosan epoxigyantából, vagy más erre alkalmas anyagból álló gyűrűalakú 39, 41 tömítéseket alkalmazunk, amint azt a 4. ábra mutatja. Alternatív megoldásként a tömítések lehetnek szilikongumi anyagú tömítőgyűrűk vagy távtartók is. Alkalmazás közben a 3. és 4. ábrák szerinti boluszok pontosan ugyanúgy működnek, mint az 1. és 2. ábrákon bemutatott bolusz.

Az 5. ábra olyan boluszt tüntet fel, amelynek cinkötvözetből készült 45 nehezéke a készítmény hosszában középen van elhelyezve és két 47, 49 részt kapcsol össze, amelyek mindegyike ugyanolyan kialakítású, mint a 3. ábrán feltüntetett bolusz bevonattal ellátott csőve. Ebben az esetben azonban az egyes csövek hátsó vége nem a nehezék kerületén kialakított beszúrásban van elhelyezve, hanem szoros illesztéssel a nehezék két végén kialakított egy-egy 51, 53 gyűrűalakú résben van rögzítve, ugyanúgy, mint az 1. és 2. ábrákon bemutatott bolusz esetében. Ennek célja, hogy

a bolusz nagyobb hossza miatt megkívánt erősebb megtámasztást biztosítson. A csövek hátsó végeinél a belső felületek 55, 57 felületdarabjai bevonat nélkül vannak hagyva, hogy a nehezék anyagával érintkezve a szükséges galvánkapcsolatot létrehozzák. Ez olyan boluszra példa, amelynél a burkolat (amelyet a nehezék és a két bevonatos cső alkot) a bolusz mindkét 59, 61 végénél nyitott. Alkalmazás közben ez a készítmény a fentiekben már leírtakhoz hasonlóan működik, kivéve, hogy egy adott időtartam alatt nagyobb mennyiségű (kb. kétszeres) hatóanyag és magnézium leadására képes.

A 6. ábra egy, a 3. ábrán bemutatotthoz hasonló boluszt tüntet fel, azonban itt egyetlen cső van oly módon egy gyűrűalakú résbe illesztve, mint azt az 5. ábrán feltüntetett bolusz megfelelő két csővénel ábrázoltuk. Itt a cső 63 belső felületén nincs bevonat, hanem a felület és a mag közötti tömített zárás biztosítja a folyadék bejutásának a megakadályozását, és így a készítmény működésének a megszakadását. Ebben az esetben a folyadék kizárásának biztosításához szükség lehet arra, hogy a mag beágyazó anyagába víztaszító, viaszos anyagot is tegyünk.

Ha kíváncsi, hogy a magnéziumötvözetből álló cső korróziós sebességét változtassuk, a cinknél nemesebb fémből, pl. rozsdamentes acélból álló 65 betét lehet elhelyezve a bolusz végnehezékében, amint ezt a 7. ábra mutatja. Ilyenkor a cső külső oldalán lévő bevonatot meg kell hosszabítani a végnehezék 67 külső felületére is, kivéve a betét tartományát, amint ez az ábrán jól látható. Alkalmazás közben, amikor a mag és a magnéziumötvözet már felhasználódott, a cinkötvözet nehezék is korródeál, a külsején lévő bevonat darabjai apróra szétmállanak, míg csak a betét marad esetleg a nehezék és a bevonat némi maradványával. Ha ez eléggé kis darab, az állat visszakerődzi, vagy az ürülékkel távozik.

A 8. ábrán bemutatott bolusz felépítése és működése azonos az 1. és 2. ábrákon bemutatottal, kivéve, hogy a cső belső felületének a készítmény homlokoldali végénél olyan 69 felületszakasza van, amelynek átmérője konstans. A csőnek továbbá 71 felületszakasza van, ahol a cső belső átmérője a végnehezék felé haladva egyenletesen növekszik, és ebben a szakaszban az átmérőnövekedés mértéke nagyobb, mint az 1. és 2. ábrák szerinti bolusz esetében. E készítmény előnyösen alkalmazható borjak kezelésére: az alkalmazás kezdeti szakaszában, amikor az állatnak még viszonylag lassú a tömeggyarapodása, konstans hatóanyagleadást biztosít, majd amikor a bolusz már a 69 felületszakasz és a 71 felületszakasz találkozásánál lévő 73 töréspontig elhasználódott, az aktív hatóanyag kibocsátási sebessége fokozatosan megnő, figyelembe véve az állat gyorsabb tömeggyarapodását.

Természetesen az állat időegységre eső teljes tömeggyarapodása nem szükségképpen egyenletes, és például a teljes normál növeke-

dési periódusban fokozódhat. Ebben az esetben a 9. ábra szerinti bolusz alkalmazása célszerű. Az itt bemutatott, és az 1. és 2. ábrák szerinti bolusz közötti különbség abban áll, hogy a homlokoldaltól a hátsó végnehezék felé haladva 83 belső és 85 külső bevonatokkal ellátott 81 cső 79 belső felületének profilja görbe vonal mentén bővül. A készítmény 86 külső felülete nem hengeres, mint az 1. és 2. ábrák szerintinél, hanem a végnehezék felé bővülő kúposágú, ami által a cső anyagában megtakarítás érhető el. A készítmény 89 homlokoldalán 87 viaszdugó van elhelyezve, amely védi a homlokfelületet és meggátolja a 91 mag aktív hatóanyagának a beadás után azonnali kibocsátását. Nyilvánvaló, hogy a burkolat (amelyet a bevonatos cső és a nehezék alkot), használat előtt egyik végén sem nyitott, azonban — amint ez a továbbiakból kiderül — úgy van kialakítva, hogy alkalmazáskor kinyílik. A végnehezék sugárirányban lényegében hengeres, azonban 93 és 95 végein lépcsőzetes 97, 99, 101, 103 sarkok vannak kialakítva, hogy a beadás megkönnyítésére az alakja áramvonalas legyen. Ami az anyagát és felépítését illeti, ez a készítmény egyebekben azonos az 1. és 2. ábrán bemutatottal. Beadás után a viaszdugó gyorsan szétmállik vagy megolvad, ami után a készítmény időegységenként növekvő mennyiségű aktív hatóanyagot bocsát ki. A cső korróziós sebességének változása bonyolult, mivel az aktív felület nagysága fokozatosan növekszik, majd kb. a közepétől csökken.

A 10. ábrán bemutatott készítmény felépítését és működését tekintve megegyezik az 1. és 2. ábrák szerintivel, kivéve, hogy a 107 cső 105 belső felülete konstans belső átmérőjű. A 109 mag végig egyenletesen hengeres alakú. Használat közben a készítmény növekvő sebességű aktív hatóanyagleadást biztosít, mivel a magban a homlokoldaltól a végnehezék felé haladva a távolság növekedésével párhuzamosan nő az aktív hatóanyag koncentrációja. Célszerűen a mag megtartását a mag külső kerületén és a cső belső kerületén kialakított számos egymásba kapcsolódó (nem ábrázolt) borda és horony biztosítja, mint pl. az 0 025 699 A. sz. európai szabadalmi leírásban ismertetett megoldásnál.

A 11. ábra lüktető hatóanyagleadású készítményt tüntet fel. Itt a 111 bolusz több kemény PVC anyagú 113 szegmensből áll, amelyek egy közepén elhelyezkedő magnézium rúdon szoros illesztéssel vannak elhelyezve, amely rúd a szegmensnek közepén kialakított nyílásokon van átvezetve. Az egymással szomszédos szegmens közötti tömítést szilikon-gumiból álló 119 távtartók biztosítják. Mind-egyik szegmensben megfelelő gyűrűalakú 121 üreg van kialakítva, amelyben a hatóanyagot tartalmazó, gyűrűalakú 123 tabletta van elhelyezve. Az egyes tablettákban az aktív hatóanyag mennyisége fokozatosan növekszik a 127 homlokoldalon elhelyezkedő 125 első tablettától a készítmény hátsó 131 végénél

elhelyezkedő 129 utolsó tablettáig. Az üregekben továbbá gyűrűalakú 133 nehezékek is el vannak helyezve, amelyek példaként összesajtolott vassörétből állhatnak. Hátral, a készítmény 131 végénél rozsdamentes acélból álló 135 tárcsa van elhelyezve a 139 utolsó szegmensben kialakított 137 kimunkálásban. A tárcsa érintkezésben van a közepén húzódo magnéziumötvözet rúddal, mégpedig egy hengeres 141 csap révén, amely a rúd megfelelő 143 nyílásában van illesztve. A készítmény elején egy ugyancsak kemény PVC anyagú 145 vakszegmens van a rúdon szoros illesztéssel elhelyezve, amely utóbbi a 147 nyíláson keresztül benyúlik a vakszegmensbe.

A 113 szegmensnek 149 külső részei, valamint a 119 távtartók és a 135 tárcsa alkotják a készítmény vízzáró burkolatát. A 123 tabletták alkotják a biológiailag aktív hatóanyagot tartalmazó magot. Ebben az esetben a magot a 113 szegmens radiális irányban húzódo 151 karimát alkotó részei adagokra osztják fel a lüktető hatóanyagleadás biztosításához.

Alkalmazáskor, amikor a készítményt beadjuk egy állatnak, a rozsdamentes acéltárcsa és a középső magnéziumötvözet rúd közötti galvánkapcsolat megindítja a rúd korrózióját, míg a vakszegmens leválik és adott esetben az állat visszakerődzi. Ezután a 125 első tabletta szabaddá válik és belőle a hatóanyagleadás megindul, elhasználódása után a hozzá tartozó gyűrűalakú nehezék kiszabadul, amely elég kisméretű ahhoz, hogy az állat visszakerődje vagy az ürülékkel távozzék. A rúd korróziója folytatódik, a szegmensnek egymás után elmállanak és a tabletták és nehezékek egymás után szabaddá válnak. Az aktív hatóanyag növekvő dózisa kerülnek kibocsátásra lényegében szabályos intervallumokban. Az aktív hatóanyag koncentrációja a bendőben megközelítőleg lineárisan csökken mindaddig, amíg az új tabletta szabaddá nem válik, majd ezt követően újra gyorsan megnő. Ily módon a koncentráció az idő függvényében „fűrészfog” alakban változik. Ideális esetben az egyes tablettákban az aktív hatóanyag mennyisége úgy van beállítva, hogy a maximumok és minimumok a bendőben a hatásos és a toxikus dózisszintet kiváltó mennyiségek közé esnek, mégpedig az állat várható testtömegében kifejezve. Ez különösen kívánatos valamilyen anthelmintikum, pl. oxiendazol vagy levamisol alkalmazásakor, vagy növekedésserkentő, pl. M-139603 alkalmazásakor, borjak esetében. Kíváncos továbbá a tabletták olyan összetételben történő előállítás, hogy szabaddá válásuk után állandó szintű hatóanyagkibocsátást biztosítsanak. Így a hatóanyagkoncentráció a bendőben csökkenhet ugyan, de nem esik a hatásos dózis alá a következő tabletta szabaddá válása előtt. A szétmállott szegmenseket és távtartókat és a szabaddá vált nehezékeket az állat visszakerődzi, vagy az ürülékkel távozik, és végül ugyanez történik a rozsdamentes acéltárcsával is.

Egy eltérő kiviteli változat szerint a bolusz a 11. ábrán bemutatotthoz hasonló, kivéve, hogy a tablettákban a hatóanyagkoncentráció azonos. Azonban a tabletták és ezzel együtt az üregek teljes térfogata a 127 homlokoldalánál lévő 125 első tablettától a bolusz hátsó 131 végénél lévő 129 utolsó tablettáig haladva növekszik, úgyhogy alkalmazáskor a hatás végeredményben ugyanaz lesz. Egy még további kiviteli változat szerint a 145 vakszegmenst helyettesíthetjük egy olyan összetételű szilárd vegyülettel, amely az aktív hatóanyag egy kezdeti dózisát szolgáltatja.

Annak érdekében, hogy a szétmállást elősegítsük, az 1. és 2. ábrák szerinti bolusznál a 12. ábrán feltüntetett módon a cső szegmensekből állhat. A magnéziumötvözetből álló cső több gyűrűalakú 153 szegmensből áll, amelyeket a cső 155 belső felületén és 157 külső felületén alkalmazott epoxigyanta bevonatok támasztanak meg. Alkalmazáskor az ilyen szegmensekből álló cső gyorsabban mállik el, mivel ha egy adott szegmens már csaknem teljesen korrodált, a maradvány a hozzá tartozó bevonatrésszel együtt könnyen leválk.

A 13. ábrán látható bolusz felépítését és működését tekintve megegyezik a 3. ábra szerintivel, azonban a 159 mag váltakozva olyan szegmensekre vagy egységekre van osztva, amelyek biológiaiilag nem aktív 161 anyagból, pl. gipszből, ill. aktív 163 hatóanyagból, pl. anthelmintikumból, pl. oxfendazolból vagy levamisolból állnak. Nyilvánvaló, hogy ez a bolusz az aktív hatóanyagot lüktetésszerűen adja le a bendőben.

A 14. ábrán a 10. ábrán feltüntetethez hasonló felépítésű boluszt mutatunk be, amelynek azonban 165 nyitott vége a beadás után azonnal felszabaduló aktív 167 hatóanyaggal van ellátva. Ezt tekercseléssel készített 169 cső tartja meg, amely papír alapanyagú, csavarvonal alakban a csőre tekercseléssel készül, és a bendőben lévő emésztőnedvek hatására átnedvesedve lehámlk.

Ily módon beadás után a 167 hatóanyagból egy azonnal hatásos dózis szabadul fel. Ezután az ugyanilyen hatóanyagot tartalmazó 171 vegyületből tartós, állandó szintű dózis szabadul fel, ugyanúgy, mint a 10. ábra szerinti bolusz esetében. A 171 vegyületből időegység alatt felszabaduló hatóanyag dózis kisebb, mint a 167 hatóanyag azonos időegység alatt felszabaduló azonnali dózisa.

A 15. ábrán látható bolusz felépítését és funkcióját tekintve megegyezik a 2. ábrán bemutatottal, kivéve, hogy a 173 cső konstans belső átmérővel készül, úgyhogy, mint a 10. ábra szerinti bolusz. Ebben az esetben a növekvő hatóanyagkibocsátási sebesség azáltal van biztosítva, hogy a 177 magban kúpos 175 betét van elrendezve. A betét 178 szélesebb vége a burkolat nyitott végénél helyezkedik el. A 175 betét elbomlásra képes anyagból (pl. viaszból) áll, de nem tartalmaz bioló-

giailag aktív hatóanyagot. A 175 betétnek a bendőben lényegében azonos gyorsasággal kell elbomlania, mint az aktív hatóanyagot tartalmazó 179 magnak.

- 5 Alkalmazáskor, amikor a bolusz fokozatosan elbomlik, a 179 mag 181 aktív felülete egyre nő, és így időegységenként egyre több aktív hatóanyagot ad le. Ebből nyilvánvaló, hogy ez a készítmény kielégíti a találmányunk 10 ele kifizűött mindkét cél.

- Az 1—15. ábrák bármelyike szerinti kiviteli alak alternatívájaként magnéziumötvözet helyett vízüveget és epoxigyanta vagy eloxált 15 felületi bevonat helyett akár epoxigyanta, akár más vízben nem oldódó bevonatot alkalmazhatunk, amely utóbbit pl. üveg felületi szinterelése útján állíthatunk elő. Ebben az esetben a 7. ábra szerinti készítmény rozsdamentes acél betétje feleslegessé válik, és a végnehezék lehet egy egyszerű cinkötvözet henger, körülveve műanyagbevonattal, amely rövid szakaszon átfedésben van a cső hátsó végével. A 11. ábra szerinti készítmény rozsdamentes acél tárcsája is elhagyható, ekkor a hátsó szegmens bemunkálás nélkül készülhet és a magnéziumötvözet rűdban a hátsó végén elhagyható a középső nyílás.

- 30 A 16. ábrán olyan intraruminális 183 bolusz látható, amelynek vízben oldható, pl. sajtolással készíthető 185 héja van. Ez folyadékálló 187 tokból áll, amelynek 195 belső felületén és 197 külső felületén epoxigyantából 35 álló 191, 193 bevonatokkal ellátott 189 csőszerű része, valamint ugyancsak epoxigyanta bevonattal ellátott 199 hátsó része van. A 189 csőszerű rész 197 külső felülete hengeres, a 195 belső felület pedig csonkakúp alakú és egybefűgg a hátsó részen kialakított, lekerekített 201 belső felülettel. A 189 csőszerű rész 195 belső felülete és a 199 hátsó rész 201 belső felülete 203 üreget határoz meg, amelynek 205 hátsó vége össztömörített 207 vassőrűttel van kitűltve. A fennmaradó 209 üregrészt a fentiekben az 1. ábra szerinti bolusszal kapcsolatban már ismertetett aktív hatóanyagot tartalmazó 211 mag tölti ki. Megjegyzendő, hogy a 189 csőszerű rész 50 213 homlokfelülete nincs epoxigyantával bevonva és hogy a 211 magnak a 215 szűkebb vége a nedvességnek kitűtt aktív felület.

- Kérűdzű állatnak törtűnt beadás után az 55 elűzűkben ismertetett készítműnyekhez hasonló módon a vízüveg csű és a mag lényegben azonos sebessűggel lemállk, az epoxigyanta bevonatok pedig megtűmasztás nélkül maradván elaprűzűdva szűtesnek. Az alkalmazás ideje alatt a készítműny a vassűrűt által biztosítűtt megfelelű össz-sűrűsűg kűvetkeztűben megmarad a bendűben. Amikor azonban a mag már teljesen feloszűlott, a sűrűt kihullk és az állat visszakerűdzű, vagy az ürűlűkkel távozűk. Ezt kűvetűen a 185 hűj hátsű 60 rűsze szűtmállk és az állatban lényegűben semmifűle maradványt nem hagy. 65

A 17. ábrán feltüntetett 217 bolusznak magnéziumötvözetből álló 219 csöve van, amely az 1—7. ábrákon bemutatottakhoz hasonló alakú és hasonlóképpen meg van töltve 221 hatóanyaggal. Nehezebb 223 vassöréttel alkalmazunk, amely a bolusz elhasználódása után az ürülékkel távozhat. A cső galvanikus korrózióját lágyacélból álló 225 záróelem szabályozza. Ebben az esetben a magnéziumötvözet külső felülete a bendőben lévő emésztőnedvekkel szemben műanyagból álló 227 hüvellyel van megvédve, amely a 225 záróelemnél szilikongumból álló 229 távtartóval van tömítetten lezárva. A 229 távtartó alkalmazása helyett a tömítettség úgy is biztosítható, hogy a 227 hüvely tovább nyúlik és részben fedi a 225 záróelemet. A 227 hüvely bármelyik esetben 231 folytonos szakaszból és különálló 233, 235 gyűrűszakaszokból áll, amely utóbbiak a 231 folytonos szakasznak a 225 záróelemtől távolabb eső 237 végénél vannak elrendezve. A 233, 235 gyűrűszakaszokat és a 231 folytonos szakaszt alkotó műanyag úgy van megválasztva, hogy ha a 219 csővön egymáshoz szorosan vannak illesztve, közöttük folyadékzáró tömítés jön létre. Alternatívaként a tömítést elősegíthetjük az egyes gyűrűszakaszok között, valamint a gyűrűszakaszok és a folytonos szakasz között elhelyezett (nem ábrázolt) szilikongumi távtartókkal. Használat közben, amikor a cső elmállik a bendőben, a különálló gyűrűszakaszok fokozatosan szétesnek.

A 18. ábra a 3. ábra szerinti bolusznál alkalmazott végnehezék egy kiviteli változatát mutatja. Ennek felépítése hasonló, kivéve, hogy a mag nem érintkezik a végnehezékkel. Ehelyett a mag egy 239 támasztóelemnek ütközik, amelynek hengeres 241 csonkja van azzal a céllal, hogy a végnehezéket egy benne kialakított megfelelő 243 üregben való szoros illeszkedés révén megtartsa. A tömítést szilikongumból álló 245 távtartó segíti elő.

A 19—21. ábrákon olyan, a végnehezék burkolataként szolgáló héjak különféle kiviteli alakjait tüntettük fel, amelyek például a 11. ábra szerinti bolusznál alkalmazhatók. A középső magnéziumötvözet rudat mindegyik esetben 247 hivatkozási számmal látjuk el. Mindegyik kiviteli változatnál a héj 249 üreget határoz meg, amely laza nehezékanyag, pl. vassörét megtartására szolgál, amely a bolusz felhasználása után az ürülékkel távozhat az állatból.

A 19. ábra szerint a 247 rúd szoros illesztéssel van megtartva egy, a magnéziumnál nemesebb fémből álló 253 végdarabban kialakított 251 lyukban. A héjnak ráfröccsöntött gyűrűalakú 255 pereme van, amely a 253 végdarab kerületén kialakított megfelelő gyűrűalakú 257 horonyban van megtartva.

A 20. ábra olyan megoldást mutat be, ahol a műanyagból álló héj 263 fala a magnéziumötvözetből álló 247 rúdon szoros illesztéssel van megtartva. Ez a szoros illesztés egyúttal kapcsolatot biztosít a 247 rúd és egy

265 véglap között is, amely nemesebb anyagból készült és feladata, hogy elősegítse a 247 rúd galvanikus korrózióját. A 265 véglap a 263 fal megtartásában is segít.

A 21. ábrán 267 hivatkozási számmal jeöltük a villamos vezető tulajdonságú polimer anyagból álló héj falát. A 247 rúd a 19. ábrán feltüntetett megoldáshoz hasonló módon szoros illesztéssel van megtartva. Ennél a kiviteli alaknál a 247 rúd galvanikus korrózióját a héj 267 falának külső részén alkalmazott 269 nikkelbevonat fokozza. A 247 rúd és a 269 nikkelbevonat közötti elektromos kapcsolatot a héj 267 falát alkotó polimer vezető tulajdonsága révén van biztosítva. Egy módosított kiviteli változatnál a héj fala magnéziumötvözetből készült és vagy egy darabból áll a magnéziumötvözet anyagú 247 rúddal, vagy azon szoros illesztéssel van megtartva. A nikkelbevonat ebben az esetben is azonos.

Összetétel

A következő gyógyszerészeti receptekben az „aktív hatóanyag” lehet például valamilyen anthelmintikum, pl. oxfendazol, vagy valamilyen növekedésserkentő, pl. lasalocid vagy M-139603 (ld. fentebb).

Az 1—9, 12. és 15—18. ábrákon bemutatott készítményeknél a mag összetétele a következő lehet:

	Tömeg%
aktív hatóanyag	75,0
keményítő	10,0
polivinilpirrolidon	2,5
magnéziumsztearát	1,0
laktóz	11,5

Az aktív hatóanyagot, keményítőt és laktózt összekeverünk, majd polivinilpirrolidon vizes-etanolos oldatával granuláljuk. Az anyagot szárítjuk, sikosítószerként magnéziumsztearáttal keverjük, végül a kapott keverékből kb. 100 mm hosszú, 17 mm átmérőjű és 80 g tömegű hengert készítünk.

A 13. ábra szerinti készítményhez a kapott keveréket tablettává sajtoljuk, mely hagyományos alakú, tömege 1 g és átmérője kb. 15 mm, míg vastagsága kb. 5 mm. A 11. ábra szerinti készítményhez, amelynek közepén rúd van elhelyezve, a tabletta 0,3 g tömege, gyűrűalakú, vastagsága kb. 3 mm, átmérője kb. 19 mm, közepén a lyuk átmérője pedig kb. 12,25 mm.

A fentiekben részletesen ismertetett különféle más bolusz-típusokhoz aktív hatóanyagot tartalmazó keveréket analóg módon, szakember számára nyilvánvaló technológia alkalmazásával állíthatunk elő.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Bolusz biológiailag aktív hatóanyag nedves környezetben történő kibocsátására, amelynek a biológiailag hatékony anyagot tartalmazó, lényegében hosszukás alakú magja és egy ezt körülvevő, folyadékot át nem

eresztő csőve és adott esetben a kérődző állat recésgyomrából történő visszakerődés gátlására alkalmas szerve van, mimellett a bolusz olyan szerkezetű, hogy a csőnek a mag egyik vagy mindkét végénél nyílása van és a mag használat közbeni fogyásával egyidejűleg folyamatosan elmálló anyagból van, *azzal jellemezve*, hogy az önhordó cső (3) legalább részben a mag (25) mállási idejével egyező vagy annál hosszabb mállási idejű anyagból áll, és a csőnek (3) legalább a külső felületén egy folyadékot át nem eresztő bevonata van.

2. Az 1. igénypont szerinti bolusz, *azzal jellemezve*, hogy a magot (25) körülvevő cső (3) belső felületén is folyadékot át nem eresztő bevonat van.

3. Az 1. igénypont szerinti bolusz, *azzal jellemezve*, hogy a mag (25) külső és a cső (3) belső felületének az érintkezési helye folyadékot át nem eresztő réteggé van kiképezve.

4. Az 1—3. igénypontok bármelyike szerinti bolusz, *azzal jellemezve*, hogy a folyadékot át nem eresztő bevonatok legalább egyike a cső felületi kezelése útján van kiképezve.

5. Az 1—3. igénypontok bármelyike szerinti bolusz, *azzal jellemezve*, hogy a folyadékot át nem eresztő bevonatok legalább egyike epoxigyantából áll.

6. A 2—4. igénypontok bármelyike szerinti bolusz, *azzal jellemezve*, hogy a folyadékot át nem eresztő bevonatok legalább egyike lángszórásos oxidkerámiai anyagból áll.

7. Az 1—6. igénypontok bármelyike szerinti bolusz, *azzal jellemezve*, hogy a kérődző állat recésgyomrából történő visszakerődés gátlá-

sa szolgáló szerve végnehezékként (21) van kiképezve.

8. Az 1—7. igénypontok bármelyike szerinti bolusz, *azzal jellemezve*, hogy a cső (3) anyaga magnéziumötvözet, és a bolusz végnehezékében (21) a magnéziumnál nemesebb fémből vagy ennek ötvözetéből álló betét (65) van.

9. Az 1—7. igénypontok bármelyike szerinti bolusz, *azzal jellemezve*, hogy a cső (3) anyaga oldható üveg.

10. Az 1—9. igénypontok bármelyike szerinti bolusz, *azzal jellemezve*, hogy a hosszúság magnak (25) legalább egy része kúpos, mégpedig a cső (3) nyitott vége vagy végei irányában vékonyodó kialakítású.

11. A 10. igénypont szerinti bolusz, *azzal jellemezve*, hogy a kúppalást alkotója egyenes vonalú.

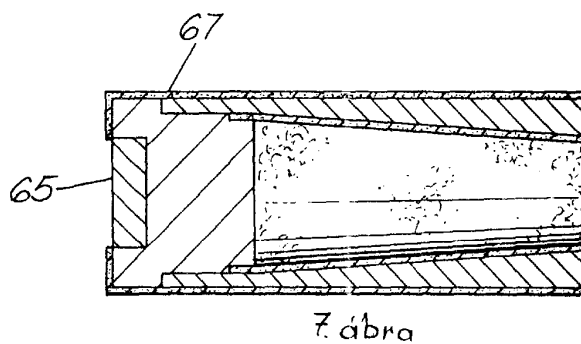
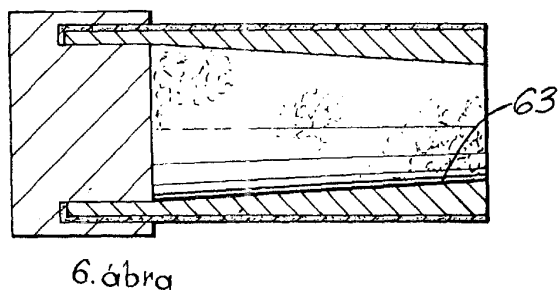
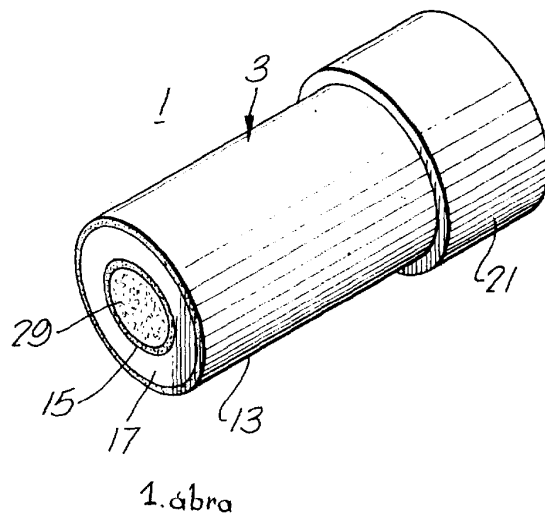
12. A 10. igénypont szerinti bolusz, *azzal jellemezve*, hogy a kúppalást alkotója görbülő vonalú.

13. A 10—12. igénypontok bármelyike szerinti bolusz, *azzal jellemezve*, hogy a részben kúpos kialakítású mag (25) egy része hengeres alakú.

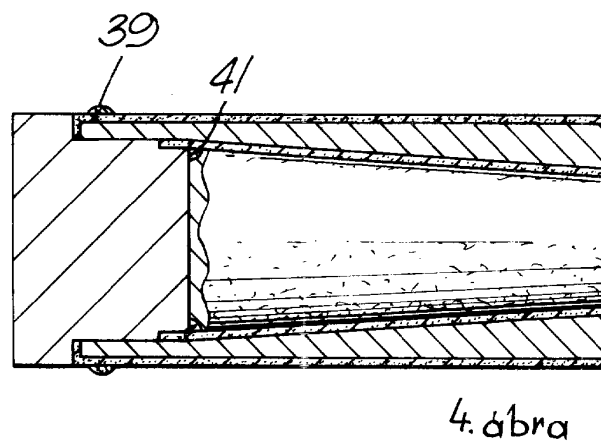
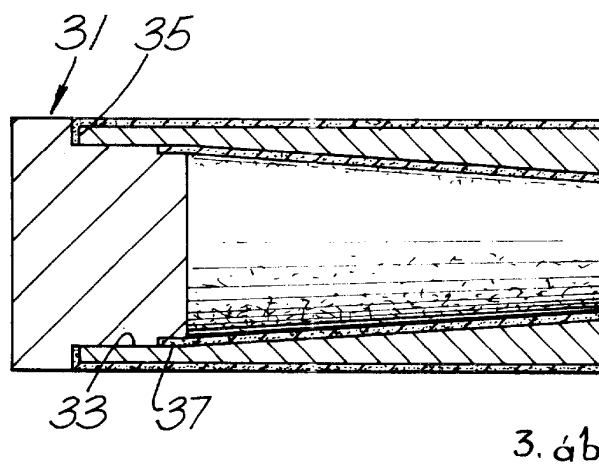
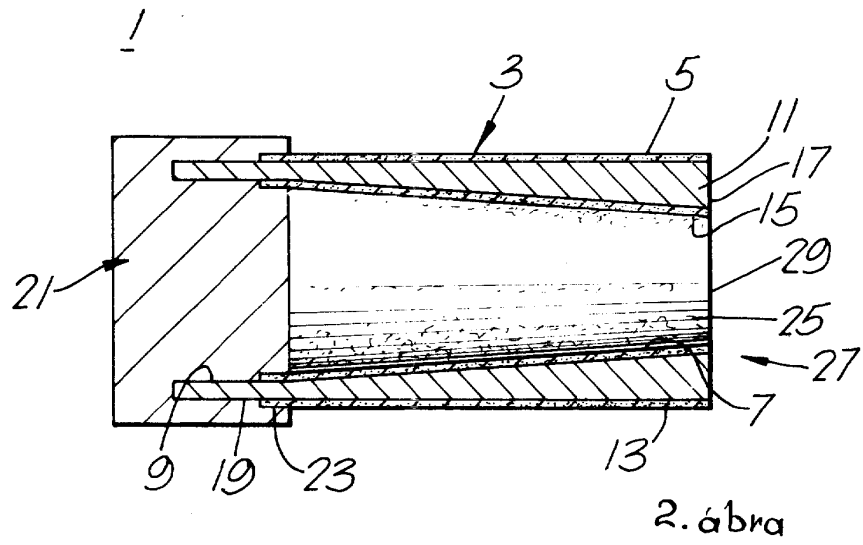
14. Az 1—9. igénypontok bármelyike szerinti bolusz, *azzal jellemezve*, hogy a magban (25) a biológiailag aktív anyag koncentrációja a cső (3) nyitott vége vagy végei irányában haladva csökken.

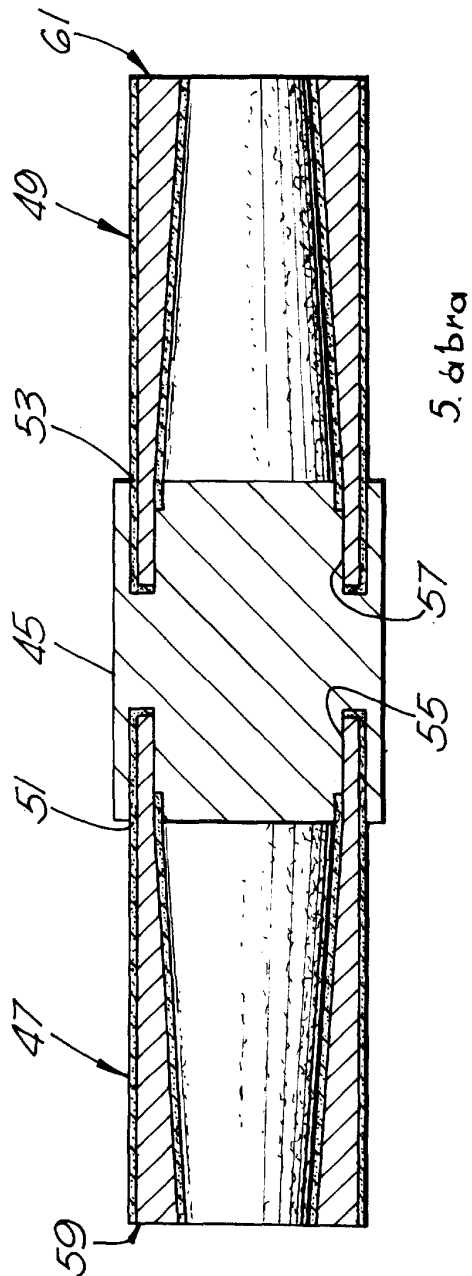
15. Az 1—9. igénypontok bármelyike szerinti bolusz, *azzal jellemezve*, hogy a mag lényegében hengeres alakú, és kúp- vagy csonkakúp alakú, szélesebb végével a cső (3) nyitott vége vagy egyik nyitott vége felé fordított betétrésszel (175) van ellátva.

Int.Cl. A 61 K 9/20; A 61 K 47/00.

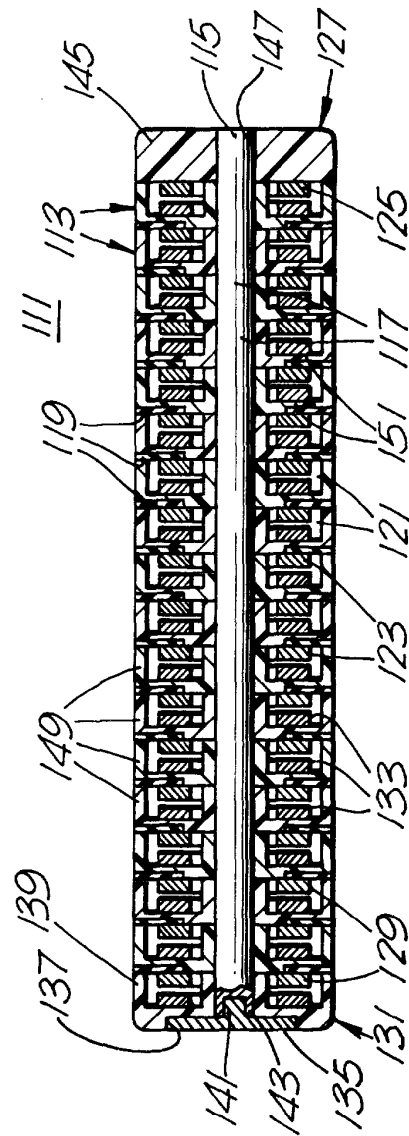


IntCl₄ A 61 K 9/20; A 61 K 47/00.



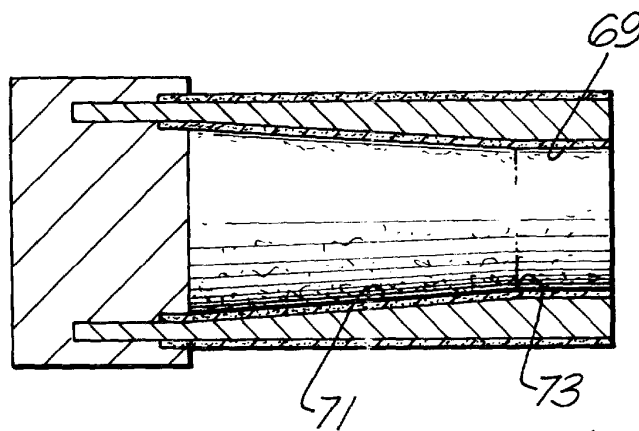


5. ábra

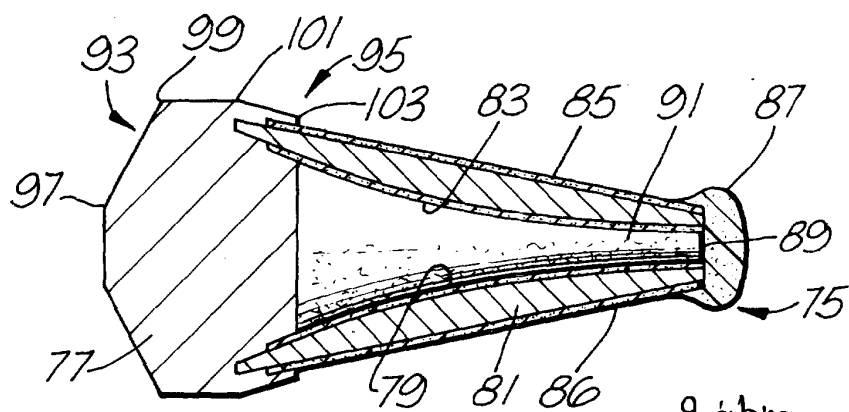


11. ábra

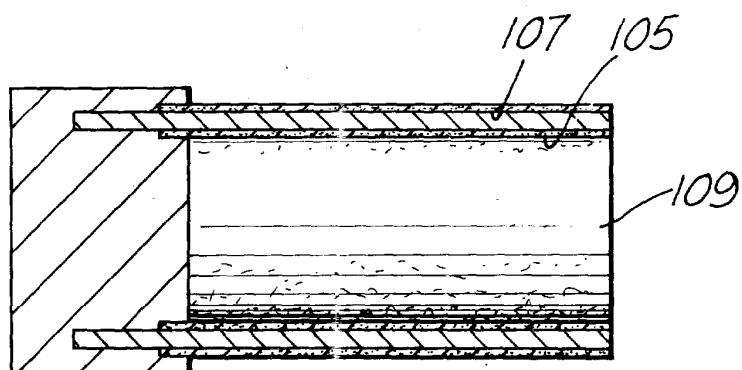
Int.Cl. A 61 K 9/20; A 61 K 47/00.



8. ábra

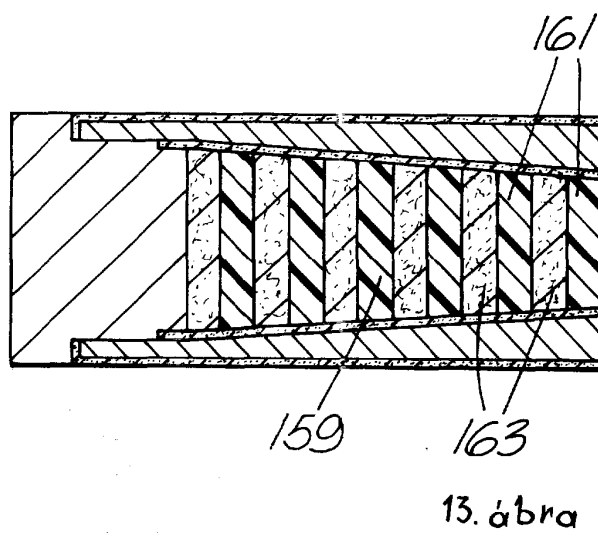
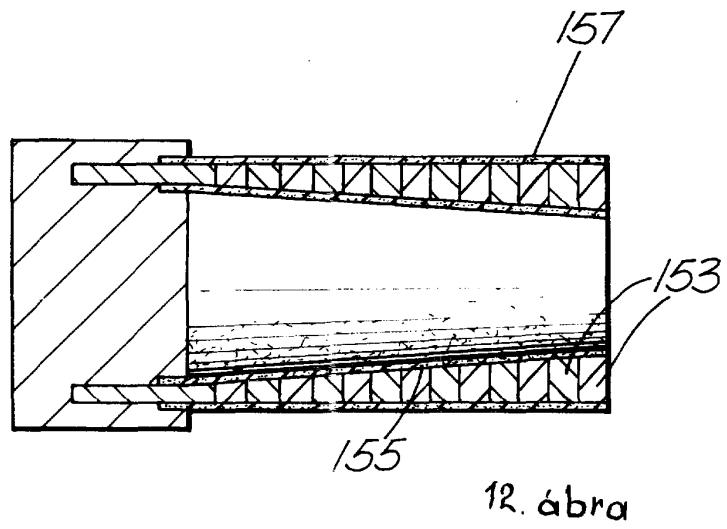


9. ábra

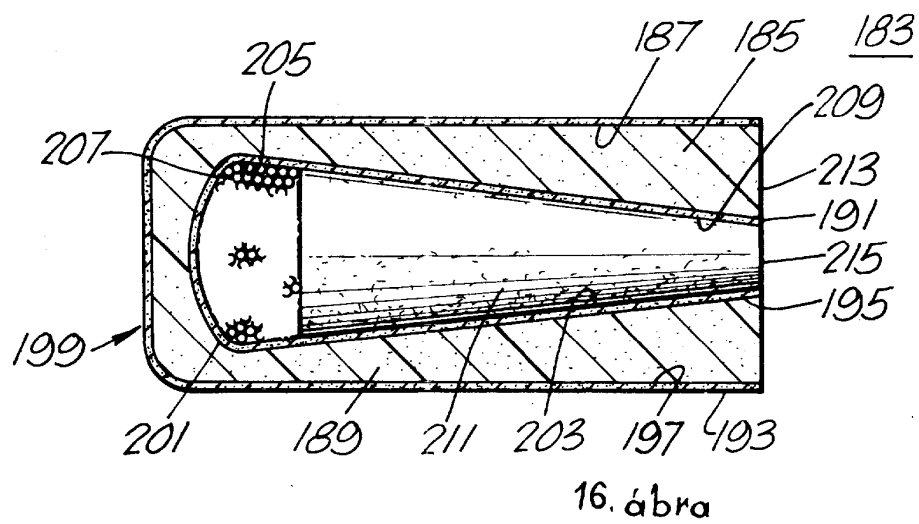
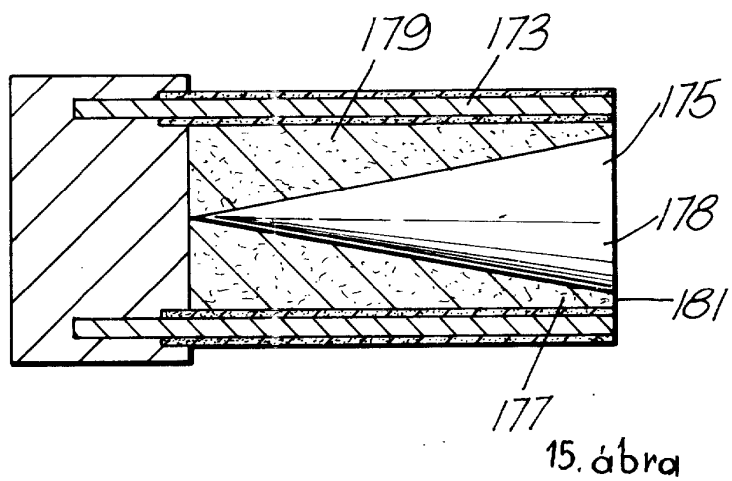
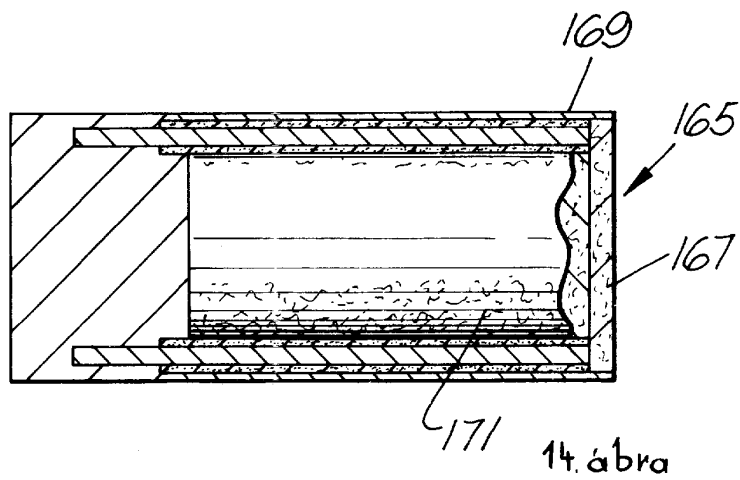


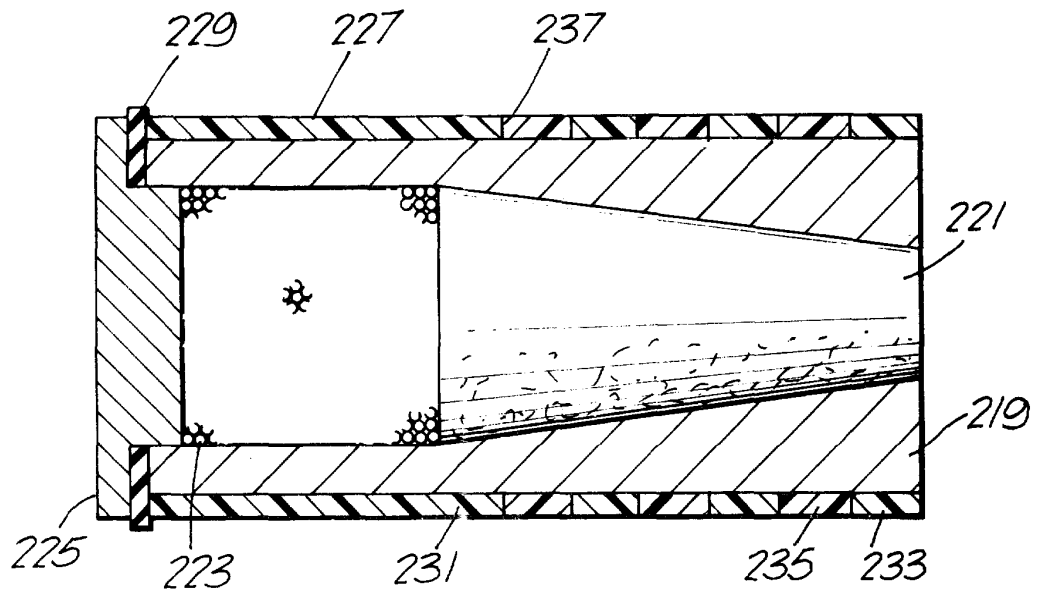
10. ábra

IntCl₄ A 61 K 9/20; A 61 K 47/00.

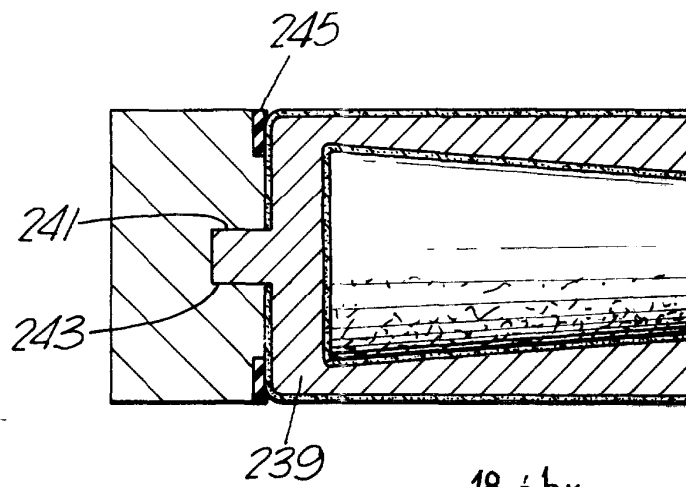


IntCl, A 61 K 9/20; A 61 K 47/00.



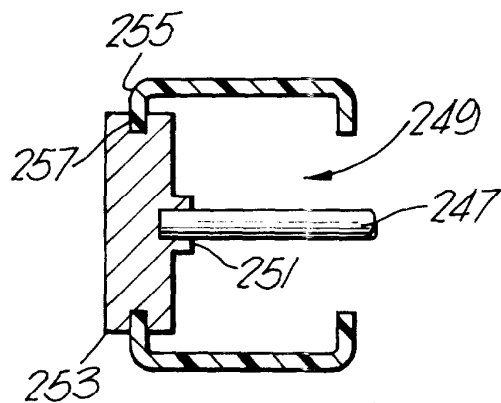


17. ábra

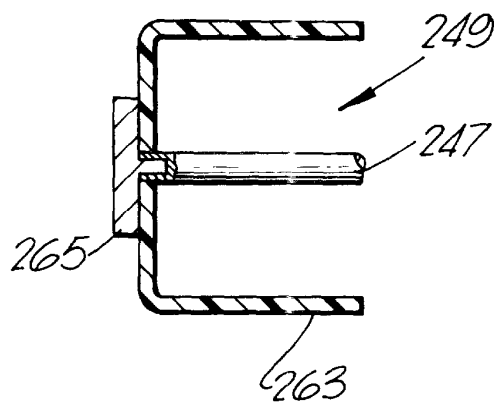


18. ábra

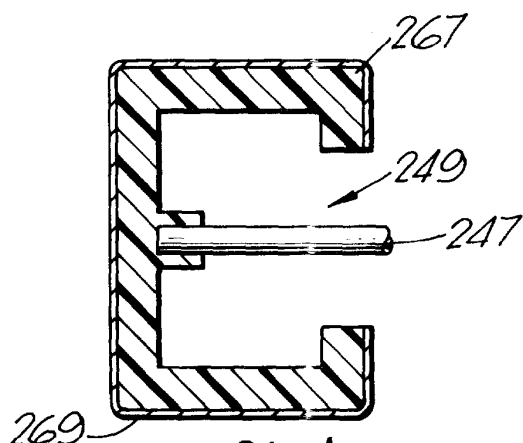
Int.Cl., A 61 K 9/20; A 61 K 47/00.



19. ábra



20. ábra



21. ábra

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 8203 Nyomdaipari vállalat, Ungvár