



⑫ A Terinzagelegging ⑪ 8602015

Nederland

⑲ NL

- 
- ⑤4 **Afgiftesysteem voor het toedienen van een samenstelling met heilzaam middel aan herkauwers.**
- ⑤1 Int.Cl.: A61J3/07.
- ⑦1 Aanvrager: Alza Corporation te Palo Alto, Californië, Ver. St. v. Am.
- ⑦4 Gem.: Ir. G.F. van der Beek c.s.  
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU  
Joh. de Wittlaan 15  
2517 JR 's-Gravenhage.

- 
- ②1 Aanvraag Nr. 8602015.
- ②2 Ingediend 6 augustus 1986.
- ③2 Voorrang vanaf 16 augustus 1985.
- ③3 Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 766235 .
- ⑥2 - -

- 
- ④3 Ter inzage gelegd 16 maart 1987.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

---

AFGIFTESYSTEEM VOOR HET TOEDIENEN VAN EEN SAMENSTELLING MET HEILZAAM  
MIDDEL AAN HERKAUWERS.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een zowel nieuwe als nuttige afgifteinrichting voor het toedienen van een samenstelling met een heilzaam middel aan een dier. Meer in het bijzonder betreft de uitvinding een afgiftesysteem dat (1) een buitenwand, (2) een inwendig  
5 compartiment, (3) een samenstelling met een heilzaam middel die onoplosbaar tot goed oplosbaar is in water en biologische vloeistoffen in het compartiment, (4) een hydrogel in het compartiment dat vloeistof absorbeert en expandeert en daardoor de samenstelling met het heilzame  
10 middel uit het afgiftesysteem verdrijft en (5) een dichtheidsonderdeel in het compartiment ter verhoging van de dichtheid van het afgiftesysteem waardoor het afgiftesysteem gedurende lange tijd in het dier blijft, omvat.

ACHTERGROND VAN DE UITVINDING

15

Het is bekend dat herkauwers, waaronder runderen, schapen, giraffen, herten, geiten, bisons en meer in het bijzonder runderen en schapen, een belangrijke groep dieren vormen die grote hoeveelheden voeder kunnen verwerken. Dit voeder wordt zonder veel kauwen ingeslikt en in  
20 de grootste van de vier magen van het dier, n.l. de pens, gebracht. De pens is geen echte maag omdat deze geen spijsverteringsklieren heeft. De pens is een soort opslagruimte waarin menging plaats vindt en waarin zich een hoge concentratie bacteriën bevindt. De bacteriën in de pens splitsen de bestanddelen van het voeder in eenvoudiger stoffen,  
25 die het dier gemakkelijk kan verteren. Vervolgens neemt het dier het voer weer terug in de bek, kauwt het tot fijnere deeltjes en slikt het weer in. Wanneer de voederdeeltjes verder zijn verkleind tot een kritische afmeting gaan zij voor verdere vertering uit de pens naar de overige magen van het dier.

30 In de veterinaire industrie wordt al lang gezocht naar een afgiftesysteem in de vorm van een inrichting, die lange tijd in de pens kan blijven voor de afgifte van een preparaat met een heilzaam therapeutisch middel, een voedingsstof of een toevoegsel in de pens met een behoorlijke snelheid gedurende de gewenste lange tijd.

35 De industrie zoekt een afgiftesysteem omdat runderen, kalveren en schapen verspreid over een groot gebied grazen en het zeer onpraktisch

8602015

is om een dier eenheidsdoses of meervoudige doses van een heilzaam pre-  
paraat toe te dienen. Bovendien ontbreekt het veehouders, boeren en  
voeders vaak aan de tijd die nodig is om afzonderlijke of meervoudi-  
ge doses aan het dier toe te dienen. De behoefte aan een afgiftesysteem  
5 is vooral aanwezig wanneer voor de gezondheid en de instandhouding van  
het dier een continue toediening nodig is.

Gezien het bovenstaande is er dus dringend behoefte aan een vete-  
rinair afgiftesysteem dat kan dienen als een inrichting die in de pens  
een beheerste afgifte verzorgt en na te zijn toegediend in de pens  
10 blijft en een heilzaam preparaat gedurende lange tijd doeltreffend in  
de pens afgeeft. Ook is er behoefte aan een in de pens blijvende in-  
richting die door de herkauwer gemakkelijk wordt ingeslikt en lang in  
de pens blijft voor een langdurige afgifte van een heilzaam preparaat  
in de pens zonder dat deze door de herkauwer naar de bek wordt terugge-  
15 haald.

#### DOELEINDEN VAN DE UITVINDING

Een hoofddoel van de uitvinding is het verschaffen van een nieuw  
en nuttig veterinair afgiftesysteem voor gebruik in herkauwers dat aan  
20 de uit de stand van de techniek bekende dringende behoefte tegemoet  
komt.

Een ander doel van de uitvinding is het verschaffen van een vete-  
rinair afgiftesysteem dat is vervaardigd als een voor de pens bestemde  
inrichting die een heilzaam preparaat in een beheerste snelheid gedu-  
25 rende lange tijd aflevert.

Een ander doel van de uitvinding is het verschaffen van een vete-  
rinair afgiftesysteem dat gedurende lange tijd in de pens-netmaagzak  
blijft en een preparaat van een heilzaam middel in een door het afgif-  
tesysteem beheerste snelheid afgeeft.

30 Een ander doel van de uitvinding is het verschaffen van een afgif-  
teinrichting waarvan de snelheid van afgifte van een preparaat van een  
heilzaam middel wordt beheerst door de afgifteinrichting en gedurende  
het heilzame gebruik daarvan vrijwel onafhankelijk van de tijd is.

Een verder doel van de uitvinding is de verschaffing van een vete-  
35 rinaire voor de pens bestemde afgifteinrichting die bruikbaar is voor  
de afgifte van een preparaat van een heilzaam middel dat moeilijk kan  
worden afgegeven en door de afgifteinrichting in zinvolle snelheden kan  
worden afgegeven.

Een volgend doel van de uitvinding is het verschaffen van een ve-  
40 terinaire afgifteinrichting die een compartiment omvat, met daarin een

preparaat van een heilzaam middel dat onoplosbaar tot goed oplosbaar kan zijn in een waterachtige of biologische vloeistof, een expandeerbaar stuwonderdeel bestaande uit een hydrogel dat expandeert en de door het preparaat met heilzaam middel ingenomen ruimte verkleint, en een  
5 dichtheidsonderdeel met een soortelijke dichtheid die hoger is dan de soortelijke dichtheid van de in de pens aanwezige vloeistof, dat de afgifteinrichting in de pens houdt.

Een ander doel van de uitvinding is het verschaffen van een afgifteinrichting die een compartiment omvat met daarin een preparaat van  
10 een heilzaam middel en een samenstelling die een expandeerbaar middel en een dichtheidsonderdeel met een soortelijke dichtheid hoger dan 1 omvat, welke samenstelling expandeert en het preparaat met heilzaam middel uit de afgifteinrichting verdrijft en de afgifteinrichting zelf in de gebruiksomgeving houdt.

15 Een ander doel van de uitvinding is het verschaffen van een afgifteinrichting die gedurende een bepaalde tijd een volledige farmaceutische kuur, of voedings- of anti-infectiekuur kan afwickelen, waarbij voor het gebruik alleen bij de start en eventueel bij het einde van de kuur ingrijpen nodig is.

20 Andere doelen, kenmerken en voordelen van de uitvinding worden de deskundigen in de doseertechniek duidelijker uit de hierna volgende uitvoerige beschrijving in samenhang met de tekeningen en de begeleidende conclusies.

## 25 BEKNOPTE BESCHRIJVING VAN DE TEKENINGEN

In de tekeningen, die niet op schaal zijn, maar dienen ter illustratie van de verschillende uitvoeringsvormen van de uitvinding, hebben de figuren de volgende betekenissen.

30 Fig. 1 is een aanzicht van een afgiftesysteem dat is ontworpen voor de toediening van een samenstelling van een heilzaam middel aan een dier gedurende lange tijd,

fig. 2 is een langs de verticale as 2-2 van het afgiftesysteem opengewerkt beeld van het afgiftesysteem van fig. 1, dat de opbouw van het systeem toont met een buitenwand, een compartiment, een samenstelling van een heilzaam middel, een expandeerbaar onderdeel en een ge-  
35 wichtsonderdeel, voor het toedienen van een heilzaam preparaat aan een dier en in het bijzonder aan een warmbloedige herkauwer,

40 fig. 3 is een langs 2-2 opengewerkt beeld van fig. 1, dat een andere uitvoeringsvorm illustreert van het afgiftesysteem dat een binnenwand vormend onderdeel en een andere opstelling van de in het comparti-

ment aanwezige onderdelen omvat,

fig. 4 is een opengewerkt beeld van fig. 1, dat weer een andere uitvoeringsvorm van de uitvinding toont, waarin alle onderdelen van het afgiftesysteem samenwerken voor de beheerste afgifte van een samenstelling van een heilzaam middel gedurende een lange periode lopend van 1 dag tot 6 maanden,

fig. 5 is een opengewerkt beeld van het afgiftesysteem van fig. 1, dat een uitvoeringsvorm toont waarin het expandeerbare onderdeel en het gewichtsonderdeel zijn verwerkt tot een samenstelling,

fig. 6 is een opengewerkt beeld van het afgiftesysteem van fig. 1 dat een andere uitvoeringsvorm van de uitvinding toont waarin het compartiment een combinatie van een preparaat van een heilzaam middel en een dichtheidsonderdeel met een soortelijke dichtheid groter dan 1 omvat.

In de figuren en in de beschrijving zijn gelijke onderdelen in overeenkomst vertonende figuren aangeduid met gelijke getallen. De eerder in de beschrijving van de uitvinding en in de beschrijving van de tekeningen voorkomende begrippen en de uitvoeringsvormen daarvan worden elders in de beschrijving nader toegelicht.

20

#### UITVOERIGE BESCHRIJVING VAN DE TEKENINGEN

Deze tekeningen zijn voorbeelden van een nieuw en nuttig afgiftesysteem voor de afgifte van een preparaat van een heilzaam middel en deze voorbeelden mogen niet als beperkend worden uitgelegd. Een voorbeeld van een afgiftesysteem is afgebeeld in fig. 1 en is aangeduid met nummer 10. In fig. 1 is afgiftesysteem 10 vervaardigd als een afgifteinrichting met afmetingen en vormen gericht op orale toediening in het maagdarmkanaal van een dier. Afgifteinrichting 10 omvat hier een lichaam 11 dat wordt gevormd door een wand 12 die een in fig. 1 niet zichtbaar inwendig compartiment omgeeft en begrenst. Afgifteinrichting 10 omvat een doorgang 13 aangeduid door een gedeeltelijke opening in wand 12 voor het afgeven van een preparaat van een heilzaam middel uit afgifteinrichting 10.

Fig. 2 is een opengewerkt beeld van een afgifteinrichting 10. Inrichting 10 omvat lichaam 11, wand 12 en doorgang 13. Wand 12 omgeeft het inwendige compartiment 14. Wand 12 wordt in een thans de voorkeur hebbende uitvoeringsvorm ten minste voor een deel gevormd door een wand vormende samenstelling die doorlatend is voor een externe vloeistof. Wand 12 kan volledig worden gevormd door een half doorlatende samenstelling die doorlatend is voor een vloeistof en vrijwel ondoorlatend

8602015

is voor een heilzaam middel of andere bestanddelen in compartiment 14. Compartiment 14 bevat een preparaat 15 met een heilzaam middel, aangegeven met stippen, dat onoplosbaar tot goed oplosbaar is in de in de gebruiksomgeving aanwezige vloeistof. Wanneer preparaat 15 oplosbaar is in vloeistof heeft het een osmotische drukgradient over de gedeeltelijk doorlatende wand tegenover een externe vloeistof die in compartiment 14 wordt opgezogen. Wanneer preparaat 15 beperkt oplosbaar of vrijwel onoplosbaar is in een externe vloeistof heeft het een beperkte of wellicht geen osmotische drukgradient over de gedeeltelijk doorlatende wand 12 tegenover de externe vloeistof. Wanneer middel 15 in externe vloeistof beperkt of vrijwel niet oplosbaar is kan het worden gemengd met een osmotisch middel 16, aangegeven met strepen, dat in de externe vloeistof oplosbaar is en over wand 12 die een half doorlatende verbinding omvat een osmotische drukgradient tegenover de vloeistof heeft.

15 Samenstelling 15 van het heilzame middel kan in een andere uitvoeringsvorm in compartiment 14 aanwezig zijn met drager 17, aangeduid met golflijnen. Preparaat 15 kan homogeen of heterogeen met drager 17 zijn gedispergeerd. Drager 17 is niet warmte absorberend, is een hydrofiele polymere samenstelling en is een oplosbaar of een licht verknoopt polymeer. In een voorkeursuitvoeringsvorm is drager 17 een osmopolymeer met osmotische eigenschappen w.o. het vermogen om vloeistof op te zuigen en te absorberen en over half doorlatende wand een osmotische drukgradient te hebben tegenover een externe vloeistof. Drager 17 vormt een toedienbare samenstelling met in compartiment 14 opgezogen vloeistof en met 25 heilzaam middel 15 dat door doorgang 13 uit afgifteinrichting 10 wordt gedoseerd.

Compartiment 14 bevat verder een uitzetbaar onderdeel 18 dat in een thans de voorkeur hebbende uitvoeringsvorm laagsgewijs is aangebracht via raakvlak 20 met het preparaat van het heilzame middel 15, 30 het laatste in combinatie met osmagent 16 of osmopolymeer 17. Expandeerbaar onderdeel 18 heeft een vorm die overeenkomt met de inwendige vorm van compartiment 14. Compartiment 14 bevat ook een dichtheidsonderdeel 19 dat in contact is met uitgang 13 en heilzaam preparaat 15. In het verlengde van doorgang 13 bevindt zich in dichtheidsonderdeel 19 35 een doorgang welke twee doorgangen samen de verbinding vormen waarlangs heilzaam preparaat 15 uit compartiment 14 naar de buitenkant van afgifteinrichting 10 wordt afgegeven.

Wanneer afgifteinrichting 10 in werking is levert deze het preparaat met heilzaam middel af aan een vloeibare, biologische gebruiksomgeving door een combinatie van thermodynamisch en kinetisch geïnte-

greerde activiteiten. Daarbij zuigt het heilzame middel, of de samenstelling van heilzaam middel en osmagent of de samenstelling van heilzaam middel en osmopolymeer steeds de vloeistof door een half doorlatende wand in het compartiment op en vormt een toedienbare oplossing met daarin het heilzame middel of een toedienbaar zacht, pasta-achtig osmopolymeer met daarin het heilzame middel. Wanneer de toedienbare samenstelling wordt gevormd wordt tegelijk door de uitwendige half doorlatende wand externe vloeistof door expandeerbare hydrofiele laag 18 opgezogen in een neiging naar osmotisch evenwicht waarbij laag 18 geleidelijk expandeert. In een thans de voorkeur hebbende uitvoeringsvorm zwelt laag 18 op met een intact onmengbaar grensvlak 20 tussen heilzaam preparaat 15 en de expandeerbare laag. De expansie en voortdurende zwellling van laag 18 doen het volume van laag 18 in compartiment 14 toenemen waarbij het preparaat met het heilzame middel door de doorgang in onderdeel 19 en door doorgang 13 wordt geperst. De gecombineerde werking van vloeistofopzuiging door het preparaat en verdringing van het heilzame preparaat door de expandeerbare laag gebeurt in een beheerste snelheid gedurende lange tijd, doorgaans tussen 1 dag en 6 maanden of langer. Dichtheidsonderdeel 19 houdt inrichting 10 gedurende deze tijd in de pens.

Fig. 3 is een opengewerkt beeld van een andere afgifteinrichting volgens de uitvinding. Inrichting 10 omvat hier buitenwand 12, inwendig compartiment 14, heilzaam middel 15, osmagent 16 of osmopolymeer 17, expandeerbaar hydrogel 18, in een thans de voorkeur hebbende uitvoeringsvorm van een ander materiaal dan het materiaal dan osmopolymeer 17 vormt en gewicht 19. Afgifteinrichting 10 omvat ook binnenwand 21 die kan worden gevormd door een afzonderlijke capsule of als een tweedelige wand. Binnenwand 21 bestaat uit een ander wandvormende samenstelling dan de samenstelling die wand 12 vormt. Dichtheidsonderdeel 19 is hier op afstand van doorgang 13 geplaatst. In deze uitvoeringsvorm oefent expandeerbaar onderdeel 18 een rechtstreekse kracht uit op het heilzame preparaat 15 waarbij het door doorgang 13 wordt gestuwd.

Fig. 4 geeft een ander door de uitvinding verschaft produkt weer. Fig. 4 is een opengewerkt beeld van het afgiftesysteem van fig. 1 en geeft een andere opstelling weer waarin dichtheidsonderdeel 19 tussen het heilzame preparaat en het expandeerbare stuwonderdeel is gelegen. In deze uitvoering is dichtheidsonderdeel 19 massief en is er geen doorgang door aangebracht. De zijde van het dichtheidselement die gericht is naar de opening in de wand kan in een eventuele uitvoeringsvorm qua vorm overeenkomen met de ronding van de afgifteinrichting bij

de doorgang zodat het heilzame middel volledig kan worden uitgedreven.

Fig. 5 geeft een ander door de uitvinding verschaft produkt weer. Fig. 5 komt overeen met de eerder beschreven inrichtingen behalve dat afgifteinrichting 10 hier expandeerbaar onderdeel 18 bevat waarin gedispergeerd een dichtheidsverhogend onderdeel 22 aanwezig is, aangeduid met stippen. De aanwezigheid van dichtheidsonderdeel 22 in expandeerbaar onderdeel 18 zorgt er voor, dat de inrichting 10 gedurende de afgifte van het heilzame middel in de pens van het dier blijft. Afgifteinrichting 10 werkt op de bovenbeschreven wijze.

10 Fig. 6 geeft een ander produkt volgens de uitvinding weer. Afgifteinrichting 10 van deze figuur komt overeen met die van de fig.1-5 met de uitzondering dat hier een dichtheidsverhogend middel 23, aangeduid met cirkels, homogeen of heterogeen door de samenstelling met het heilzame middel is gedispergeerd. In deze uitvoeringsvorm wordt, wanneer  
15 het heilzame preparaat door doorgang 13 uit afgifteinrichting 10 wordt afgegeven hiermee tevens dichtheidsonderdeel 23 afgevoerd. Naarmate dus het heilzame preparaat inrichting 10 verlaat en dichtheidsonderdeel 23 daarbij meeneemt, wordt afgifteinrichting 10 lichter zodat het aan het  
20 eind van de afgifteperiode uit de gebruiksomgeving kan worden afgevoerd.

Afgifteinrichting 10 kan in een verscheidenheid aan maten en vormen worden vervaardigd voor de toediening van systeem 10 aan warmbloedige dieren w.o. herkauwers. Een thans de voorkeur hebbende vorm is een cilinderachtige of capsuleachtige vorm. Voor schapen bijvoorbeeld kan  
25 afgifteinrichting 10 een capsuleachtige vorm hebben met een doorsnede van ongeveer 1,3 tot 6,6 cm. Voor gebruik met runderen heeft inrichting 10 een doorsnede van 2,5 tot 8,9 cm en een lengte van ongeveer 7,5 tot 12,5 cm. De fig. 1 t/m 6 illustreren de verschillende afgiftesystemen die volgens de uitvinding kunnen worden gemaakt; het spreekt vanzelf  
30 dat de afgebeelde inrichtingen niet beperkend zijn voor de uitvinding, aangezien de afgifteinrichting andere gedaanten, vormen en afmetingen kan hebben voor het afgeven van heilzame middelen aan de biologische gebruiksomgeving. Het afgiftesysteem kan worden gebruikt in veterinaire klinieken, in dierentuinen, laboratoria in en om landbouwbedrijven en  
35 andere gebruiksomgevingen. De afgifteinrichting kan worden gebruikt voor het toedienen van een preparaat van een heilzaam middel aan een vloeibare gebruiksomgeving, waarin de vloeistof een waterachtige vloeistof is w.o. een biologische vloeistof.

40 UITVOERIGE BESCHRIJVING VAN DE UITVINDING

8602015

Overeenkomstig de praktijk van de uitvinding is nu gevonden dat representatieve materialen voor het vormen van een wand 12 o.m. in een thans de voorkeur verdienende uitvoeringsvorm, half doorlatende homopolymeren, half doorlatende copolymeren en dergelijke zijn, bijvoorbeeld

5 typerende materialen cellulose- esters, cellulosemonoesters, cellulosediesters, celluloseetriesters, cellulose-ethers, cellulose-ester-ethers, mengsels daarvan en dergelijke. Deze celluloseachtige polymeren hebben een substitutiegraad (SG) op de anhydroglucose-eenheid groter dan 0 en oplopend tot en met 3. Onder substitutiegraad wordt verstaan het gemid-

10 delde aantal oorspronkelijk op de anhydroglucose-eenheid aanwezige hydroxylgroepen dat is vervangen door een substituerende groep of in een andere groep is omgezet. De anhydroglucose-eenheid kan volledig of gedeeltelijk gesubstitueerd zijn met groepen als acyl, alkanoyl, aroyl, alkyl, alkenyl, alkoxy, halogeen, carboxyalkyl, alkylcarbamaat, alkyl-

15 carbonaat, alkylsulfonaat, alkylsulfamaat en dergelijke half doorlatend-polymeervormende groepen.

Tot de half doorlatende materialen behoren celluloseacylaat, cellulosediacylaat, celluloseetriacylaat, celluloseacetaat, cellulosediacetaat, celluloseetriacetaat, cellulosemono-, di- en tri-alkylaten, mono-,

20 di- en tri-alkenylaten, en mono-, di- en triaroylaten en dergelijke. Polymeren die tot voorbeeld kunnen dienen zijn o.m. celluloseacetaat met een SG van 1,8 tot 2,3 en een acetylgehalte van 32 tot 39,9%; cellulosediacetaat met een SG van 1 tot 2 en een acetylgehalte van 21 tot 35%; celluloseetriacetaat met een SG van 2 tot 3 en een acetylgehalte

25 van 34 tot 44,8% en dergelijke. Meer specifieke cellulosepolymeren zijn o.m. cellulosepropionaat met een SG van 1,8 en een propionylgehalte van 38,5%, celluloseacetaatpropionaat met een acetylgehalte van 1,5 tot 7% en een propionylgehalte van 39 tot 42%; celluloseacetaatpropionaat met een acetylgehalte van 2,5 tot 3%, een gemiddeld propionylgehalte van

30 39,2 tot 45% en een hydroxylgehalte van 2,8 tot 5,4%; celluloseacetaatbutyraat met een SG van 1,8, een acetylgehalte van 13 tot 15% en een butyrylgehalte van 34 tot 39%; celluloseacetaatbutyraat met een acetylgehalte van 2 tot 29,5%, een butyrylgehalte van 17 tot 52% en een hydroxylgehalte van 0,5 tot 4,7%; celluloseetriacylaten met een SG van 2,9

35 tot 3 zoals cellulosetrivaleraat, cellulosetrilauraat, cellulosetripalmitaat, cellulosetrioctanoaat en cellulosetripropionaat; cellulosediesters met een SG van 2,2 tot 2,6 zoals cellulosedisuccinaat, cellulosedipalmitaat, cellulosedioctanoaat, cellulosepropionaatmorfolinobutyraat, celluloseacetaatbutyraat, celluloseacetaatftalaat e.d.; gemengde

40 cellulose-esters zoals celluloseacetaatvaleraat, celluloseacetaatsucci-

naat, cellulosepropionaatsuccinaat, celluloseacetaatoctanoaat, cellulosevaleraatpalmitaat, celluloseacetaatheptanoaat en dergelijke. Half doorlatende polymeren zijn bekend uit het Amerikaanse octrooischrift 4.077.407 en kunnen worden gemaakt volgens werkwijzen die zijn beschreven in Encyclopedia of Polymer Science and Technology, deel 3, blz. 325-354, 1964, uitgegeven door Interscience Publishers, Inc. New York.

Andere half doorlatende polymeren zijn o.m. celluloseacetaldehydimethylcelluloseacetaat, celluloseacetaatethylcarbamaat, celluloseacetaatmethylcarbamaat, cellulosedimethylaminoacetaat, een cellulosesamenstelling welke celluloseacetaat en hydroxypropylmethylcellulose omvat, een samenstelling welke celluloseacetaat en celluloseacetaatbutyraat omvat, een cellulosesamenstelling die celluloseacetaatbutyraat en hydroxypropylmethylcellulose omvat, half doorlatende polyamiden; half doorlatende polyurethanen, half doorlatende polysulfanen, half doorlatende gesulfoneerde polystyrenen, verknoopte, selectief half doorlatende polymeren die worden gevormd door coprecipitatie van een polyanion en een polykation zoals geopenbaard in de Amerikaanse octrooischriften 3.173.876; 3.276.586; 3.541.005; 3.541.006 en 3.546.142; selectief half doorlatende siliconenrubbers, half doorlatende polymeren als geopenbaard door Loeb en Sourirajan in het Amerikaanse octrooischrift 3.133.132; half doorlatende polystyreenderivaten, half doorlatend polynatriumstyreensulfonaat, half doorlatend polyvinylbenzyltrimethylammoniumchloride, een half doorlatend polymeer met een vloeistofdoorlaatbaarheid van  $10^{-1}$  tot  $10^{-7}$   $\text{cm}^3 \cdot \text{mil}$  ( $25,4 \mu\text{m}$ ) per  $\text{cm}^2$ , per uur, per atm, uitgedrukt per atm hydrostatisch of osmotisch drukverschil over de half doorlatende wand. De polymeren zijn in de techniek bekend en uit de Amerikaanse octrooischriften 3.845.770, 3.916.899 en 4.160.020 en in het Handbook of Common Polymers, van Scott, J.R. en Roff. W.J., 1971, uitgegeven door CRC Press, Cleveland, Ohio.

In de uitvoering waarin inrichting 10 een uit een capsuleonderdeel bestaande binnenwand omvat, is de capsule in het algemeen buisvormig en heeft deze aan een einde een mondstuk en aan het andere einde een afsluiting in de vorm van een halve bol. Het capsuleonderdeel dient als een hol lichaam dat een wand heeft die een inwendig compartiment omgeeft en begrenst, welk compartiment is voorzien van een opening voor de verbinding met de buitenkant van de capsule en voor het vullen van de capsule. In een uitvoeringsvorm wordt een capsule gemaakt door een spil, zoals een roestvrij stalen spil, te dompelen in een bad dat een oplossing van een capsulewand vormend materiaal bevat waarmee de spil wordt bedekt. Vervolgens wordt de spil uit de oplossing genomen, afge-

koeld en in een luchtstroom gedroogd. De capsule wordt dan van de spil afgenomen en afgewerkt waarna een capsule met een inwendige holte ontstaat. De voor het vormen van de capsules gebruikte materialen zijn in de handel verkrijgbare materialen waaronder gelatine, gelatine met een  
 5 viscositeit van 15 tot 50 millipoise en een Bloom-sterkte tot 150 g, gelatine met een Bloom-waarde van 160 tot 250 g, een samenstelling omvattende gelatine, glycerol, water en titaandioxide, een samenstelling omvattende gelatine, erytrosine, ijzeroxide en titaandioxide, een samenstelling omvattende gelatine, glycerol, sorbitol, kaliumsorbaat en  
 10 titaandioxide, een samenstelling omvattende gelatine, acacia, glycerol en water, in water oplosbare polymeren waardoor watertransport mogelijk is en die tot capsules kunnen worden gevormd en dergelijke.

De wand kan ook een doorstroming regulerend middel omvatten. Het doorstroming regulerende middel is een verbinding die aan de wandvormende samenstelling wordt toegevoegd en die bijdraagt aan de regulering van de vloeistofdoorlatendheid ofwel de doorstroming door de wand. Het doorstromingsregulerende middel kan een doorstroming verhogend middel of een doorstroming verlagend middel zijn. Het middel kan vooraf worden gekozen om de vloeistofdoorstroming te verhogen of te verlagen. Midde-  
 15 len die een sterke verhoging in de doorlatendheid van vloeistoffen zoals water teweeg brengen zijn meestal voornamelijk hydrofiel terwijl de middelen die tot een sterke verlaging van de doorlatendheid voor vloeistoffen als water leiden, in wezen hydrofoob zijn. De in de wand aanwezige hoeveelheid regulator ligt in het algemeen tussen 0,02 en 20 gew.%  
 25 of meer. De doorstroming regulerende middelen die in een uitvoeringsvorm de doorstroming verhogen zijn o.m. veelwaardige alcoholen, polyalkyleendiolen, polyesters van alkyleenglycolen en dergelijke. Typerende doorstromingversnellers zijn o.a. polyethyleenglycol 300, 400, 600, 1500, 4000, 6000 en dergelijke; glycolen met laag molecuulgewicht als  
 30 polypropyleenglycol, polybutyleenglycol en polyamyleenglycol; de polyalkyleendiolen zoals poly-1,3-propaandiol, poly-1,4-butaandiol, poly-1,6-hexaandiol en dergelijke; alkaandiolen zoals 1,3-butaandiol, 1,4-pentaandiol, 1,4-hexaandiol en dergelijke; alkaantriolen zoals glycerol, 1,2,3-butaantriol, 1,2,4-hexaantriol, 1,3,6-hexaantriol en dergelijke; esters zoals ethyleenglycoldipropionaat, ethyleenglycolbutyraat, butyleenglycoldipropionaat, glycerolacetaatesters en dergelijke.  
 35 Representatieve doorstroming verlagende middelen zijn o.m. met alkyl of alkoxy of met zowel alkyl als alkoxygroepen gesubstitueerde ftalaten zoals diethylftalaat, bismethoxyethylftalaat, dimethylftalaat en  
 40 bis(2-ethylhexyl)ftalaat; arylftalaten zoals difenylftalaat en butyl-

benzylftalaat; onoplosbare zouten zoals calciumsulfaat, bariumsulfaat, calciumfosfaat en dergelijke; onoplosbare oxiden zoals titaanoxide; poedervormige, korrelvormige en dergelijke polymeren zoals polystyreen, polymethylmethacrylaat, polycarbonaat en polysulfon; esters zoals citroenzuuresters van alcoholen met lange ketens; inerte en voor water vrijwel ondoorlatende vulstoffen; met wandvormende materialen op cellulosebasis verenigbare harsen en dergelijke.

Andere materialen die kunnen worden gebruikt om de wand flexibel en merkbaar te maken, minder of niet bros te maken en de scheursterkte te verhogen zijn o.m. weekmakers met thans als voorbeelden ftalaatweekmakers zoals dibenzylftalaat, dihexylftalaat, butyloctylftalaat, ftalaten van alcoholen met onvertakte keten van 6 tot 11 koolstofatomen, diisononylftalaat, diisodecylftalaat en dergelijke. Ook andere stoffen dan ftalaten kunnen worden gebruikt zoals citroenzuuresters, triacetine, dioctylazelaat, geëpoxideerd tallow, triisooctyltrimellitaat, triisononyltrimellitaat, sucroseacetaat-isobutyraat, geëpoxideerde sojaolie en dergelijke. De hoeveelheid in een wand aanwezige weekmaker bedraagt ongeveer 0,01 tot 20 gew.% of meer.

Het expandeerbare onderdeel 18 heeft bij voorkeur een vorm die overeenkomt met de inwendige vorm van compartiment 14 en is gemaakt van een hydrogelsamenstelling. De hydrogelsamenstelling is al dan niet verknoopt en bezit osmotische eigenschappen zoals het vermogen om externe vloeistof door de wand op te nemen en/of op te zuigen. Wanneer het hydrogel een osmotisch werkend hydrogel is heeft dit over de wand een osmotische drukgradient ten opzichte van de vloeistof buiten afgiftesysteem 10. De voor de vorming van de zwellbare, expandeerbare binnenlaag 18 gebruikte materialen zijn polymeren als zodanig en polymere materialen gemengd met osmotische middelen die reageren met water of een biologische vloeistof, vloeistof absorberen en zwellen of expanderen tot een evenwichtstoestand. Het polymeer heeft het vermogen een aanzienlijk gedeelte van de opgezogen vloeistof in de moleculaire structuur van het polymeer vast te houden. In een thans de voorkeur hebbende uitvoeringsvorm zijn de polymeren gelpolymeren die in zeer grote mate kunnen opzwellen en daarbij doorgaans een 2- tot 50-voudige volumevergroting ondergaan. De zwellbare, hydrofiele polymeren met osmotische eigenschappen zijn ook bekend als osmopolymeren, die niet of licht verknoopt kunnen zijn. De verknoppingen kunnen covalente of ionogene bindingen zijn waarbij het polymeer het vermogen heeft in aanwezigheid van vloeistof op te zwellen en, wanneer dit niet verknoopt is, niet in een waterachtige vloeistof oplost. Het voor het expandeerbare onderdeel 18 gebruikte po-

lymeer heeft doorgaans een viscositeit van 5000 tot 10.000 centipoise bij 25°C. De polymeren kunnen van plantaardige, dierlijke of synthetische oorsprong zijn. Voor het onderhavige doel bruikbare polymere materialen zijn o.m. polyhydroxyalkylmethacrylaat met een molecuulgewicht van 5000 tot 5.000.000, polyvinylpyrrolidon met een molecuulgewicht van 10.000 tot 360.000, anionische en kationische expandeerbare hydrogelen, polyelektrolytcomplexen, polyvinylalcohol met een laag acetaatresidu, een zwelbaar mengsel van agar en carboxymethylcellulose, een zwelbare samenstelling omvattende methylcellulose gemengd met een spaarzaam verknoppte agar, een met water zwelbaar copolymeer dat wordt gemaakt door dispersie van een fijn verdeeld copolymeer van maleinezuuranhydride met styreen, etheen, propeen of isobuteen, een met water zwelbaar polymeer van N-vinylactamen en dergelijke.

Andere hydrogelpolymeren of geleerbare, vloeistof opzuigende en vloeistof vasthoudende polymeren die bruikbaar zijn voor de vorming van het hydrofiele, expandeerbare stuwonderdeel 18 zijn o.a. pectine met een molecuulgewicht uiteenlopend van 30.000 tot 300.000, polysacchariden als agar, Arabische gom, karaya, tragacant, alginen en guar, Carbopol<sup>(R)</sup> zuur carboxypolymeer en zoutderivaten daarvan, polyacrylamiden, met water zwelbare indeenmaleinezuuranhydridepolymeren, Good-rite<sup>(R)</sup> polyacrylzuur met een molecuulgewicht van 80.000 tot 200.000, Polyox<sup>(R)</sup> polyethyleenoxide met een molecuulgewicht van 100.000 tot 5.000.000, zetmeelentcopolymeren, Aqua-keep<sup>(R)</sup> acrylaatpolymeren met een waterabsorptievermogen van 400 maal het eigen gewicht, diesters van polyglucan, een mengsel van verknoopte polyvinylalcohol en polyvinylpyrrolidon, als prolamine beschikbaar zijnde, polyethyleenglycol met een molecuulgewicht van 4000 tot 100.000 en dergelijke. In een voorkeursuitvoeringsvorm wordt het expandeerbare onderdeel gevormd door polymeren en polymere samenstellingen die thermisch vormbaar zijn, en een andere moleculaire structuur hebben dan osmopolymeer 17. Representatieve polymeren met hydrofiele eigenschappen zijn bekend uit de Amerikaanse octrooischriften 3.865.108, 4.002.173, 4.207.893 en 4.327.725 en in Handbook of Common Polymers, van Scott en Roff, uitgegeven door Cleveland Rubber Company, Cleveland, Ohio.

Drager 17, die wordt gebruikt om met een heilzaam middel een toedienbare samenstelling te vormen, is een hydrofiel polymeer dat het vermogen heeft vloeistof op te nemen of op te zuigen en vast te houden en een viskeuze oplossing of een pasta-achtige drager te worden. De drager met de opgezogen vloeistof en het heilzame middel wordt door doorgang 13 uit inrichting 10 afgegeven. De in compartiment 14 opgezo-

gen vloeistoffen zijn waterachtig en biologisch-waterachtig. In een thans de voorkeur hebbende uitvoeringsvorm is drager 17 een niet verknoot hydrogel en is het bij voorkeur een ander hydrogel dan expandeerbaar onderdeel 18. In het algemeen heeft het hydrogel van drager 17 een viscositeit van ongeveer 100 centipoise bij een concentratie van 5% tot een viscositeit in oplossing van 1000 centipoise bij een concentratie van 5%, gemeten bij 25°C. Voor het doel van deze uitvinding is de viscositeit van expandeerbaar onderdeel 18 hoger dan de viscositeit van drager 17, doorgaans ongeveer 4000 centipoises groter. De oplossingsviscositeit van een polymeer kan met een Brookfield viscosimeter worden gemeten. Methoden voor het bepalen van de viscositeit zijn beschreven in Pharmaceutical Sciences, van Remington, 14de druk, blz. 361-371, 1970 uitgegeven door Mack Publishing Co., Easton, Pa. Methoden voor molecuulgewichtmetingen worden geopenbaar in Encyclopedia of Chemistry, van Clark. 2de druk, blz. 663 tot 667, 1966, uitgegeven door Van Nostrand Reinhold Co., New York; en in Handbook of Common Polymers, van Scott, hoofdstuk 52, blz. 487-493, 1971, uitgegeven door Chemical Rubber Co, Cleveland, Ohio.

De osmotisch doeltreffende verbinding die met het heilzame middel kan worden gemengd is een osmotisch doeltreffende oplosstof die oplosbaar is in in het compartiment opgezogen vloeistof en over de halfdoorlatende wand tegenover de buitenvloeistof een osmotische drukgradient heeft. Osmotisch doeltreffende verbindingen zijn ook bekend als osmagenten. Voor het onderhavige doel bruikbare osmagenten zijn o.m. magnesiumsulfaat, magnesiumchloride, natriumchloride, lithiumchloride, kaliumsulfaat, natriumsulfaat, mannitol, ureum, sorbitol, inositol, sucrose, glucose en dergelijke. De osmotische druk in atmosfeer (atm) van voor de uitvinding bruikbare osmagenten is groter dan 0 atm, doorgaans van 8 tot 500 of hoger. In het algemeen bevat het compartiment eventueel 0,1 tot 40 gew.% van een osmagent. Het osmagent vormt een waterige oplossing met een heilzaam middel daarin opgelost of wanneer het middel in een waterige of biologische vloeistof onoplosbaar is wordt een suspensie gevormd. Deskundigen kunnen zonder problemen een geschikt osmagent kiezen en de osmotische druk met elke in de handel verkrijgbare osmometer bepalen. Een uitvoerige beschrijving van osmagenten wordt gegeven in het Amerikaanse octrooischrift 4.008.716.

Het dichtheidsonderdeel, aangeduid als afzonderlijke verdichter 19 of homogeen of heterogeen met expandeerbaar polymeer 18 gemengd middel 22, wordt aanvankelijk gebruikt om inrichting 10 in de pens-netmaagzak van een herkauwer te houden. In de uitvoeringsvorm waarin het dicht-

heidsonderdeel 23 gemengd is met het heilzame middel, blijft afgifteinrichting 10 gedurende de afgifteperiode in de pens en wordt daarna naar het spijsverteringskanaal afgevoerd en daaruit verwijderd. In het algemeen heeft dichtheidsonderdeel 19 een dichtheid tussen 1 en 8 of hoger, 5 en wanneer het gemengd is met expandeerbaar polymeer 18 of met heilzaam middel 15 is de hoeveelheid daarmee gemengd gewicht voldoende om het expandeerbare hydrogel of het heilzame preparaat een aanvankelijke dichtheid van 1 tot 8 te geven, waarbij in een thans de voorkeur hebbende uitvoeringsvorm een totale dichtheid wordt verkregen van 2,0 tot 10 7,6. Voor runderen en schapen heeft de afzonderlijke of gemengde verdichter aanvankelijk een zodanige dichtheid dat de totale systeemdichtheid ongeveer 3 is. Materialen met een dichtheid tussen 1 en 8 zijn o.m. ijzer, ijzerkorrels (hagel), ijzerkorrels bekleed met ijzeroxide, legering van ijzer en magnesium, staal, roestvrij staal, koperoxide, 15 een mengsel van kobaltoxide en ijzerpoeder, een mengsel van ijzer en koperoxide en dergelijke. Het dichtheidsonderdeel kan de vorm van een poeder, korrels, pellets en dergelijke hebben voor de vorming van de afzonderlijke verdichter of om te worden gemengd met heilzaam middel of expandeerbaar hydrogel. Het gewicht verhogende middel kan met het hydrogel worden gemengd tijdens polymerisatie, door mengen met oplosmiddel, gieten en verdampen, door persen van een mengsel en dergelijke. Het gewicht verhogende middel kan met het heilzame middel worden samengesteld door mengen in een gangbare v-menger en vervolgens persen in een tabletmachine. De hoeveelheid gewicht die met het expandeerbare hydrogel of met het heilzame middel wordt gemengd is ongeveer 0,5 tot 25 50 gew.% dan wel een hoeveelheid die voldoende is om de gewenste dichtheid te bereiken. Bepalingen van de dichtheid, soortelijke dichtheid en soortelijk volume geschieden eenvoudig volgens bekende werkwijzen zoals geopenbaar in Remington's Pharmaceutical Sciences, deel 14, blz. 30 95-100, van Osol, 1970, Mack Publishing Co., Easton, Ohio.

De term "heilzaam middel" zoals hier gebruikt omvat geneesmiddelen, voedingsstoffen, vitaminen, worm bestrijdende middelen, biociden, middelen tegen parasieten, voedingsaanvullingen en andere middelen die van nut zijn voor een herkauwer. Het heilzame middel kan onoplosbaar 35 tot goed oplosbaar zijn in de waterachtige drager die ter plaatse in het afgiftesysteem wordt gevormd. De in een afgiftesysteem aanwezige hoeveelheid heilzaam middel kan uiteenlopen van 10 ng tot 40 g of meer, bijvoorbeeld 75 ng, 1 mg, 5 mg, 100 mg, 250 mg, 750 mg, 1,5 g, 2 g, 5 g, 10 g, 15 g enz. Een herkauwer kan een enkel afgiftesysteem toegediend krijgen of kunnen tijdens een therapeutisch programma meer afgif- 40

tesystemen worden toegediend.

Representatieve voorbeelden van heilzame middelen die met in het afgiftesysteem volgens de uitvinding kunnen worden toegediend zijn o.a. wormverdrijvende middelen zoals mebendazool, levamisol, albendazool, 5 cambendazool, fenbendazool, parbendazool, oxfendazool, oxybendazool, thiabendazool, tichloorfon, praziquantel, morantel en pyrantel en dergelijke; parasieten bestrijdende middelen als avermectine en ivermectine zoals geopenbaard in de Amerikaanse octrooischriften 4.199.569 en 4.389.397, en in Science, deel 221, blz. 823-828, 1983 waarin genoemde 10 ivermectine-antiparasitaire geneesmiddelen worden geopenbaard als nuttig voor de bestrijding van veel voorkomende plagen in dieren zoals rondwormen, longwormen en dergelijke; en het genoemde ivermectine ook als zijnde nuttig voor de beheersing van insectenplagen zoals larven, luizen, schurftmijten en dergelijke, avermectine- en milbemycinefosfaat, antimicrobiële middelen als chloortetracycline, oxytetracycline, 15 tetracycline, streptomycine, dihydrostreptomycine, bacitracinen, erytromycine, ampicillinen, penicillinen, cefalosporinen en dergelijke; sulfageneesmiddelen als sulfamethazine, sulfathiazool en dergelijke, groeistimulatoren als Monesin<sup>(R)</sup>-natrium en Elfazepam<sup>(R)</sup>;

20 ontvlooiingsmiddelen als dexamethazon en flumethazon, pensfermentatiemanipulators en ionoforen zoals lasalocid, virginiamycine en ronnel; mineralen en minerale zouten, waaronder koperoxide, kobaltsulfaat, natriumseleniet, zinkoxide, mangaansulfaat, zinksulfaat en dergelijke, antizwellingsmiddelen als organopolysiloxanen, hormoongroeisupplementen 25 als stilbestrol, vitaminen, zoals thiamine-hydrochloride, anti-enteritismiddelen als furazolidon, voedingssupplementen zoals lysinemonohydrochloride, methionine, magnesiumcarbonaat, oplosbare zouten van magnesium, koper en seleen en dergelijke.

De wand vormende samenstellingen kunnen ter vorming van de inrichting of als buitenwand van de capsule gelaagd worden aangebracht door 30 middel van een mal, door gieten, luchtsproeien, dompelen of borstelen met een half doorlatende wand vormende samenstelling. Andere en thans de voorkeur verdienende werkwijzen die kunnen worden gevolgd voor het aanbrengen van de wand zijn de luchtsuspensiemethode en de "pan coating" methode. De luchtsuspensiemethode bestaat uit het suspenderen en 35 doen tuimelen van de samenstellende onderdelen van de inrichting in een luchtstroom en een half doorlatende wand vormende samenstelling totdat de onderdelen of de capsule met de wand zijn omgeven en bekleed. De werkwijze kan worden herhaald met een andere half doorlatende wand vormende samenstelling zodat een gelaagde half doorlatende wand ontstaat. 40

ontstaat. De luchtsuspensieprocedure wordt beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 2.799.241, J. Am. Pharm. Assoc., deel 48, blz. 451-459, en ibid., deel 49, blz. 82-84, 1960. Andere standaardvervaardigingsprocedures worden beschreven in Modern Plastics Encyclopedia, 5 deel 46, blz. 62-70, 1969 en in Pharmaceutical Sciences, van Remington, 14de druk, blz. 1626-1678, 1970, uitgegeven door Mack Publishing Co., Easton, PA.

Oplosmiddelen die geschikt zijn voor vervaardiging van de wanden zijn bijvoorbeeld inerte anorganische en organische oplosmiddelen die 10 de materialen, de capsulewand, het heilzame middel, de op vloeistof reagerende samenstelling, het expandeerbare onderdeel, het dichtheids-onderdeel en de uiteindelijke afgifteinrichting niet beschadigen. Hiertoe behoren in het algemeen oplosmiddelen op waterbasis, alcoholen, ketonen, esters, ethers, alifatische koolwaterstoffen, gehalogeneerde op- 15 losmiddelen, alicyclische koolwaterstoffen, aromatische koolwaterstoffen, heterocyclische oplosmiddelen en mengsels daarvan. Gangbare oplosmiddelen zijn o.m. aceton, diacetonalcohol, methanol, ethanol, isopropylalcohol, butanol, methylacetaat, ethylacetaat, isopropylacetaat, butylacetaat, methylisobutylketon, methylpropylketon, hexaan, heptaan, 20 ethyleenglycolmonoethylether, ethyleenglycolmonoethylacetaat, dichloormethaan, 1,2-dichloorethaan, 1,2-dichloorpropaan, koolstoftetrachloride, nitroethaan, nitropropaan, tetrachloorethaan, diethylether, diisopropylether, cyclohexaan, cyclooctaan, benzeen, toluen, nafta, 1,4-dioxaan, tetrahydrofuran, diglyme, water en mengsels daarvan zoals 25 aceton/water, aceton/methanol, aceton/ethanol, dichloormethaan/methanol, dichloorethaan/methanol en dergelijke.

De uitdrukking "doorgang" of "opening" zoals hier gebruikt omvat voorzieningen in de wand of in een gelaagde wand die geschikt zijn voor 30 de afgifte van een preparaat met heilzaam middel uit de afgifteinrichting. De doorgang kan ook worden gevormd door mechanisch boren of laserboren of door uitslijten van een slijtbaar element in de wand zoals een gelatinestop. De doorgang kan door de half doorlatende wand alleen of door de gelaagde capsulewand met half doorlatende wand zijn geboord. In deze uitvoeringsvormen wordt, wanneer de doorgang alleen door de 35 half doorlatende wand is geboord, de doorgang door de capsulewand in de gebruiksomgeving gevormd door het springen, uitslijten of oplossen van een doorgang in de capsulewand. De doorgang kan een poreuze polymere samenstelling zijn met ten minste een porie, of een microporeuze polymere samenstelling met ten minste een microporie of meer dan een micro- 40 porie die dienen als meer dan een geschikte doorgang door een deel van

de wand van het afgiftesysteem. De microporeuze afgiftevoorziening kan worden gevormd door het uitloggen van een porievormer uit de wand. De plaats van de doorgang op de wand kan vooraf worden bepaald door visuele controle, optische dichtheidsmeting waarbij de inrichting langs een lasermachine loopt, oriëntering en volging van de inrichting tijdens de fabricagestappen, fotodetectie en respons op een teruggekaatste golflengte van de inrichting, magnetische orientatie en dergelijke standaardprocedures. Een uitvoerige beschrijving van een aantal openingen en de bij voorkeur geldende maximum- en minimumafmetingen voor een opening worden geopenbaard in de Amerikaanse octrooischriften 3.845.770 en 3.916.899.

#### BESCHRIJVING VAN DE VOORBEELDEN VAN DE UITVINDING

De volgende voorbeelden illustreren de uitvinding en dienen niet te worden gezien als beperking van de toepassingsmogelijkheden van de uitvinding.

##### Voorbeeld I

Een veterinaire afgifteinrichting voor de beheerste afgifte van ivermectine wordt als volgt gemaakt: Een expandeerbaar stuwonderdeel dat 1,2 g natriumchloride en 4,6 g van het natriumzout van polyacrylzuur, dat verkrijgbaar is als Carbopol<sup>(R)</sup> 934-P omvat, worden tot een massief tablet geperst. Het tablet wordt gevormd met een Manesty-pers, een tabletteerinrichting van 18 mm en 3,5 ton compressiekracht. De uiteindelijke vorm van het tablet komt overeen met de inwendige vorm van de opening van de capsule. Vervolgens wordt het tablet in het open einde van een capsule in contact gebracht met de bodem van de capsule. Dan wordt in de capsule een laag met een preparaat van een heilzaam middel gebracht. Het preparaat omvat 4 g ivermectine dat homogeen is gemengd met 1,6 g polyvinylpyrrolidon, 1,2 g magnesiumstearaat en 0,5 g natriumchloride. De ingrediënten worden met een v-menger grondig gemengd en in een Manesty-pers onder een perskop met 1,5 ton geperst tot een tabletvormige laag die tegen de laag met expandeerbaar hydrogel wordt aangebracht. Dan wordt een zwaar element van roestvrij staal met een inwendig boorgat en een vorm die overeenkomt met de binnenzijde van de capsule laagsgewijs tegen het preparaat met heilzaam middel in de capsule aangebracht. Vervolgens wordt de capsule in een pan coater bekleed met een snelheidsregelende wand die 1,8 g 91% celluloseacetaatbutyraat en 9% polyethyleenglycol 400 omvat. Deze bekledingsmaterialen zijn in 5 gew.% opgelost in 90 vol.% dichloormethaan en 10 vol.% methanol. De met een wand beklede afgiftesystemen worden dan 24 uren bij

30°C gedroogd. Daarna wordt de inrichting op het oog gericht en wordt er door de half doorlatende wand en de gelatinecapsule met een mechanische boor van hoge snelheid een doorgang van 0,75 mm geboord, teneinde met het gat in het dichtheidsonderdeel een verbinding te vormen met het inwendige compartiment van de inrichting. waardoor het heilzame preparaat uit de afgifteinrichting mettertijd kan worden afgegeven.

#### Voorbeeld II

Volgens de werkwijze van voorbeeld I wordt een afgifteinrichting gemaakt onder de aldaar aangegeven omstandigheden, behalve dat in dit voorbeeld het dichtheidsonderdeel is vervangen door het bijmengen van een dichtheidsonderdeel in het expandeerbare polymeer. De expandeerbare, dichtheidsverhogende samenstelling omvat 70 gew.% polyethyleenoxide met een molecuulgewicht van 3.000.000, 10 gew.% natriumchloride en 20 gew.% van een 50:50 mengsel van kobalt en ijzerkorrels.

#### 15 Voorbeeld III

Een afgiftesysteem wordt als volgt bereid: Een capsule wordt met het mondstuk omhoog geplaatst en in het halfronde einde van de capsule wordt een laag van een expandeerbare-zwelbare dichtheidssamenstelling aangebracht. De vorm van de laag komt overeen met de inwendige vorm van de capsule. De samenstelling omvat 5 gew.% natriumchloride, 70 gew.% polyethyleenoxide met een molecuulgewicht van 200.000 en 25 gew.% van kleine deeltjes roestvrij staal. De bestanddelen die de zwelbare dichtheidssamenstelling vormen worden in een gangbare menger onder verwarming gedurende 20 min. gemengd en vormen aldus een homogene samenstelling. De warme samenstelling wordt in de capsule gebracht in een laag die ongeveer een derde van het volume van de capsule inneemt. Vervolgens wordt in de capsule bovenop de expandeerbare dichtheidssamenstelling een preparaat van een heilzaam middel gebracht dat een osmotisch actief, water opzuigend preparaat is, omvattende 70 gew.% levamisol, 10 gew.% sorbitol, 15 gew.% polyvinylpyrrolidon en 5 gew.% calciumstearaat.

Daarna wordt een oplossing van 15 gew.% celluloseacetaat met een acetylgehalte van 39,8% bereid in een oplosmiddel van dichloormethaan en methanol en wordt de capsule daarmee met een half doorlatende wand bekleed. De wand wordt aangebracht door 15 maal dompelen in de bekledingsoplossing, met eerst een dompeling van 5 sec. dan twee dompelingen van ieder 10 sec., dan een van 30 sec. en vervolgens telkens 1 min. per dompeling met daartussen 5 min. drogen. Na het dompelen wordt de afgifteinrichting bij kamertemperatuur (ongeveer 22°C) gedurende 5 dagen gedroogd. Volgens deze procedure wordt een half doorlatende wand van on-

geveer 2 mm dik aangebracht. Door de half doorlatende wand wordt met een laser een met fotodetectie gerichte doorgang geboord die de buitenkant van de afgifteinrichting verbindt met de samenstelling van het heilzame middel zodat deze met een beheerste snelheid in de loop van de  
5 tijd aan een vloeibare omgeving kan worden afgegeven.

#### Voorbeeld IV

Een afgiftesysteem voor de afgifte van een heilzaam middel aan warmbloedige herkauwers wordt als volgt bereid: een mal met afmetingen en configuratie die overeenkomen met de inwendige diameter en het ge-  
10 sloten half bolvormige einde van een capsule, wordt gevuld met een expandeerbare, dichtheid verhogende samenstelling die 30 delen ethyleenglycolmonomethacrylaat, die 0,12 delen ethyleenglycoldimethacrylaat bevatten, 10 delen van een 0,13% oplossing van natriumsulfaat in water/  
15 ethanol en 30 delen ijzerpoeder en magnesium omvat. De samenstelling polymeriseert bij 30°C en na 20 min. na evenwichtsinstelling bij kamertemperatuur wordt de vaste laag uit de mal genomen. De vaste expandeerbare laag wordt dan door de opening van een capsule in het half bolvormige einde van de capsule aangebracht. Vervolgens wordt de capsule gevuld met een heilzaam preparaat, hoofdzakelijk bestaande uit 50% moran-  
20 teltartraat, 20% polyethyleenglycol, 6% natriumhexametafosfaat en 24% natriumchloride in gelaagde opstelling met het expandeerbare dichtheidsonderdeel. Dan wordt de gevulde capsule bekleed met een wand die celluloseacetaat met 10% polyethyleenglycol 400 omvat. De half doorlatende wand wordt in een pan type Hi-coater aangebracht. Het voor de  
25 vorming van de wand gebruikte oplosmiddel bestaat hoofdzakelijk uit 95 gew.% dichloormethaan en 5 gew.% methanol. Op de buitenkant van de capsule wordt een laag cellulose-acetaatbutyraat van 0,30 mm dikte aangebracht. Tenslotte wordt door de half doorlatende wand en de capsulewand met een laser een doorgang geboord die de warmte gevoelige voedings-  
30 stoffen bevattende samenstelling verbindt met de gebruiksomgeving.

#### Voorbeeld V

De procedure van voorbeeld I wordt herhaald met die uitzondering dat het heilzame middel wordt vervangen door het wormenbestrijdingsmiddel pyranteltartraat, pyrantelpamoaat of pyrantelmononaat, het wormen-  
35 bestrijdingsmiddel tetramisolhydrochloride, diethylcarbazinehydrochloride of diethylcarbazinecitraat, het wormen bestrijdingsmiddel oxantelhydrochloride, oxantelmononaat of oxantelpamoaat, het antibacteriële middel avoparcine, het antizwellingsmiddel poloxaleen en het antiparasiticum avermectine A1a, avermectine A2a, avermectine B1a of  
40 avermectine B2a.

Voorbeeld VI

Volgens de werkwijze van voorbeeld I wordt een afgifteinrichting vervaardigd onder de omstandigheden en met de materialen als daarin aangegeven, behalve dat in dit voorbeeld een snelheidsregelende wand  
 5 van wisselende dikte die celluloseacetaatbutyraat en polyethyleenglycol 400 omvat op de inrichting wordt aangebracht. De dikte van de snelheidsregelende wand loopt uniform af van 0,76 mm aan het tegenover de doorgang liggende einde tot 0,38 mm naast het expandeerbare dichtheids-  
 onderdeel.

10 Voorbeeld VII

Volgens de bovenvermelde werkwijzen wordt een afgifteinrichting vervaardigd. De afgifteinrichting omvat ten eerste een geperste samenstelling van 36 g polyethyleenoxide met een molecuulgewicht van 500.000, 30 g ijzerpoeder en 5 g natriumchloride die wordt aangedrukt  
 15 tegen een tweede geperste samenstelling van 1,7 parbendazool, 38,5 g polyvinylpyrrolidon en 9,7 g natriumchloride. Het geperste lagenstelsel wordt omgeven met een half doorlatende wand die 50% celluloseacetaatbutyraat, 45% polysulfon en 5% citroflex (acetyltributylcitraat of acetyltris-2-ethylhexylcitraat) bevat. De inrichting heeft een doorgang  
 20 door de half doorlatende wand die het preparaat met heilzaam geneesmiddel verbindt met de buitenkant van de inrichting.

Voorbeeld VIII

Volgens de werkwijze van voorbeeld VII wordt een afgiftesysteem vervaardigd met alle omstandigheden als beschreven, behalve dat de half  
 25 doorlatende wand 80% celluloseacetaatbutyraat en 20% polysulfon of 20% celluloseacetaatbutyraat en 80% polysulfon omvat.

Voorbeeld IX

Een veterinaire afgifteinrichting wordt bereid volgens voorbeeld VII, met de daarbij beschreven bijzonderheden behalve dat de afgifte-  
 30 inrichting van dit voorbeeld een buisvormige wand van hoge-dichtheid polyetheen rondom een intern compartiment omvat, welk compartiment aan een zijde is afgesloten met een film van cellulose-acetaat met een acetylgehalte van 39,5% waardoor het daar tegenaan gelegen expandeerbare hydrogel vloeistof kan opzuigen, en aan het andere einde gesloten is  
 35 met een microporeuze polytetrafluorethyleenfilm voor het afgeven van het daar tegenaan gelegen heilzame preparaat uit de afgifteinrichting.

Een uitvoeringsvorm van de uitvinding heeft betrekking op (1) een werkwijze voor het verbeteren van de afgifte van een heilzaam middel  
 40 door het samenstellen van een toedienbaar preparaat met daarin een

heilzaam middel en (2) het zodanig vervaardigen van het afgiftesysteem volgens de uitvinding dat de toedienbaarheid van het heilzame middel wordt verbeterd. Een uitvoeringsvorm van de uitvinding is ook gericht op een werkwijze voor het toedienen van een heilzaam geneesmiddel met

5 een beheerste snelheid aan de pens van een herkauwer, welke werkwijze bestaat uit de volgende stappen: (A) in de pens wordt een afgifte-inrichting gebracht die omvat: (1) een buitenwand die ten minste voor een deel een half doorlatende samenstelling die doorlatend is voor vloeistof en vrijwel ondoorlatend voor een geneesmiddel wordt gevormd,

10 welke wand (2) een inwendig compartiment omgeeft, dat een laag van een preparaat van een heilzaam middel omvat waarin een doseringseenheid voor het afwickelen van een therapeutische kuur is vervat in een voor een waterachtige of biologische vloeistof gevoelige farmaceutisch aanvaardbare drager die bij de lichaamstemperatuur van een dier vloeistof opzuigt en daardoor een middel is om het heilzame middel uit de afgif-

15 teinrichting te transporteren; (3) een laag van een expandeerbaar hydrogel in het compartiment, welk laag expandeerbaar hydrogel een dichtheid verhogend onderdeel bevat om de afgifteinrichting lange tijd in de pens te houden; of waarbij in het compartiment een dichtheidsonderdeel

20 aanwezig is om de afgifteinrichting lange tijd in de pens te houden en (4) een opening in de wand die verbinding geeft met het voor vloeistof gevoelige preparaat; (B) door de half doorlatende wand wordt met een snelheid die wordt bepaald door de doorlaatbaarheid van de half doorlatende wand en de osmotische drukgradient over de half doorlatende wand

25 vloeistof opgezogen waardoor het hydrogel expandeert; (C) in het preparaat met heilzaam middel wordt vloeistof opgezogen waardoor een toedienbare, vloeibare op water gelijkende oplossing of een op water gelijkende suspensie in situ bij de gebruikte temperatuur ontstaat; en (D) het preparaat met heilzaam middel wordt uit het compartiment afge-

30 geven doordat het expandeerbare hydrogel geleidelijk tegen het toedienbare preparaat uitzet waardoor het preparaat in een therapeutisch doel-treffende hoeveelheid over een lange tijd met een geregelde snelheid door de opening naar de pens wordt afgegeven.

Voorzover de voorafgaande beschrijving voorkeursuitvoeringsvormen

35 van de uitvinding omvat, wordt opgemerkt dat variaties en aanpassingen in overeenstemming met de geopenbaarde inventieve principes kunnen worden gemaakt zonder dat van de strekking van de uitvinding wordt afgeweken.

C O N C L U S I E S

1. Afgifteinrichting voor het afgeven van een preparaat van een heilzaam middel aan een gebruiksomgeving, met het kenmerk, dat deze afgifteinrichting omvat:

5 (a) een wand die een inwendig compartiment omgeeft en begrenst en die ten minste voor een deel doorlatend is voor een in de gebruiksomgeving aanwezige vloeistof;

(b) een preparaat van een heilzaam middel in het compartiment, welk preparaat met vloeistof die het compartiment door de wand binnentreedt een toedienbaar preparaat wordt;

10

(c) een middel in het compartiment dat vloeistof absorbeert en een geleidelijk toenemende ruimte van het compartiment in beslag neemt;

(d) een middel in het compartiment ter verhoging van het gewicht van de afgifteinrichting, welk middel een dichtheid van ten minste 1,0 heeft; en

15

(e) een voorziening in de wand voor de afgifte in de loop van de tijd van het preparaat van het heilzame middel aan de gebruiksomgeving.

2. Afgifteinrichting volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de voorziening voor de afgifte van het preparaat ten minste een doorgang in de wand omvat.

20

3. Afgifteinrichting volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het preparaat van het heilzame middel een osmotisch middel (osmagent) of een osmopolymeer omvat.

4. Afgifteinrichting volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het middel dat vloeistof absorbeert een expandeerbaar hydrogel is.

25

5. Afgifteinrichting volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het preparaat van het heilzame middel mebendazool, levamisol, albendazool, cambendazool, fenbendazool, parbendazool, oxfendazool, thiabendazool, tichloorfan, praziquantel, morantel, pyrantel, avermectine, ivermectine, oxantel, piperazine, diethylcarbazine, tetramisol, polaxaleen, seleen of zeralanol omvat.

30

6. Afgifteinrichting volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de wand ten minste voor een deel een celluloseacrylaat, een cellulosediacrylaat, een celluloseetriacrylaat, een celluloseacetaat, een cellulosediacetaat of een celluloseetriacetaat omvat.

35

7. Afgifteinrichting volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het middel dat vloeistof absorbeert en een geleidelijk toenemende ruimte van het compartiment in beslag neemt een polymeer is met een viscositeit van 5000 tot 10.000.000 centipoise bij 25°C.

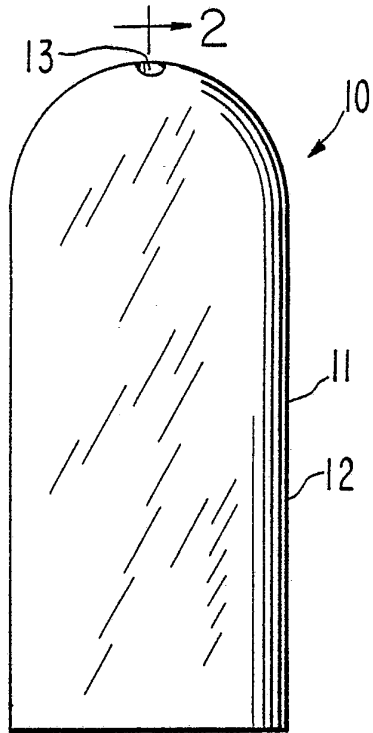


FIG. 1

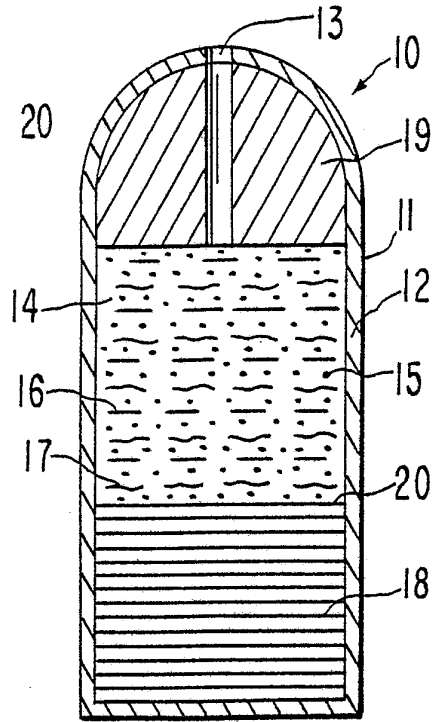


FIG. 2

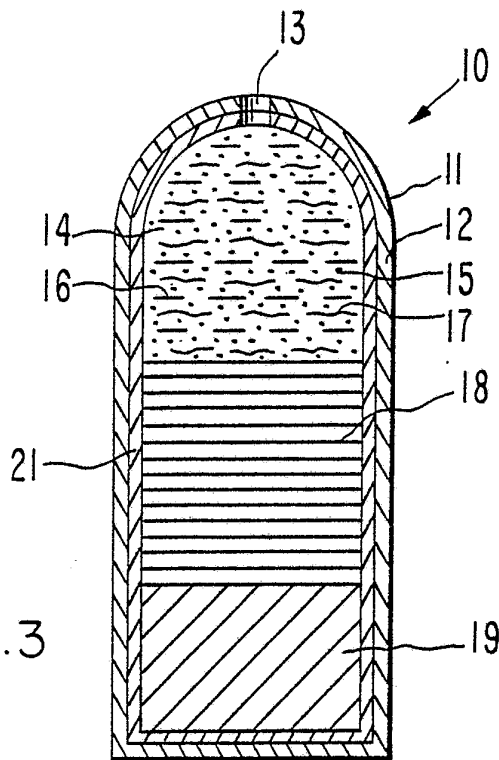


FIG. 3

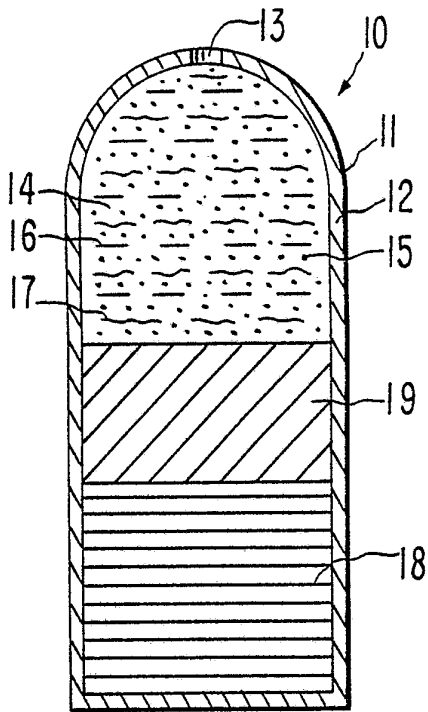


FIG. 4

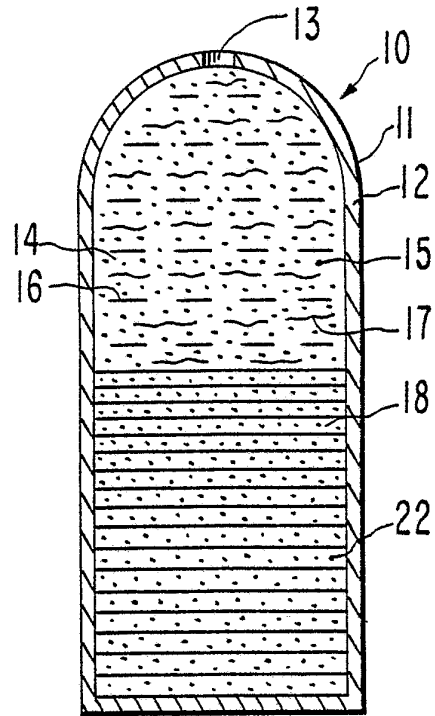


FIG. 5

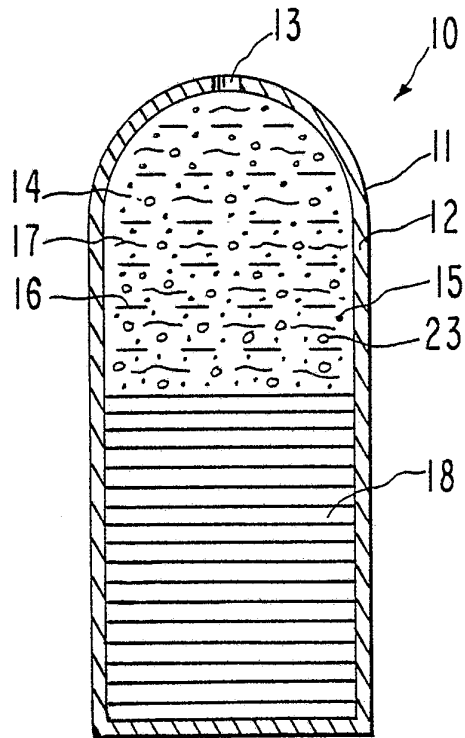


FIG. 6