



Patentdirektoratet

TAASTRUP

- 
- (21) Patentansøgning nr.: 1790/90 (51) Int.Cl.5 A 61 D 7/00  
(22) Indleveringsdag: 27 jul 1990 A 61 M 31/00  
(24) Løbedag: 27 jan 1989  
(41) Alm. tilgængelig: 20 sep 1990  
(44) Fremlagt: 05 okt 1992  
(86) International ansøgning nr.: PCT/GB89/00083  
(86) International indleveringsdag: 27 jan 1989  
(85) Videreførelsesdag: 27 jul 1990  
(30) Prioritet: 30 jan 1988 GB 8802099  
  
(71) Ansøger: \*Coopers Animal Health Limited; Berkhamsted Hill; Berkhamsted; Hertfordshire HP4 2QE, GB  
(72) Opfinder: Michael Trevor \*Shepherd; GB, John \*Watts; GB

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

---

(54) Indretning til intraruminal indgivelse af medikamenter

(56) Fremdragne publikationer

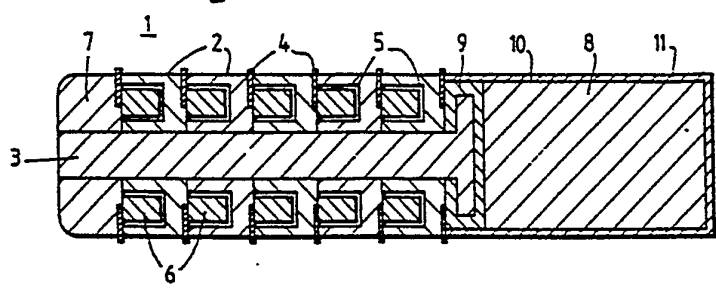
(57) Sammendrag:

1790-90

Intraruminal anordning til indgivelse af et aktivt middel i rumen på et dyr, omfattende en metalvægt (8), der giver anordningen en tilstrækkelig densitet til at kunne blive opretholdt i rumen, idet vægten er fremstillet af et sammenpresset usintret metal. Metalvægten kan være cylindrisk og konstrueret af ét (8, 20, 37 eller 44) eller adskillige (31, 32) stykker af sammenpresset usintret metal eller være rørformet eller ringformet (21, 69) eller være inkorporeret som en separat masse (66) i en matrix af medikament (67). Hvis vægten befinder sig i en udsat del af anordningen (se f.eks. fig. 4) er den foretrukket indesluttet i et materiale (38), der forhindrer, at vægten beskadiges ved en for hård behandling.

Fig.1.

1790-90



Opfindelsen angår en intraruminal indretning af den i krav 1's indledning angivne art.

Kendt teknik til forhindring af, at en drøvtygger opgylper en intraruminal indretning, er enten at lade indretningen antage en form i rumen, der forhindrer at den kan passere spiserøret baglæns (se f.eks. EP ansøgning nr. 174865) eller at gøre den tilstrækkelig tung, så den synker til bunden af rumen (se f.eks. EP ansøgninger nr. 149510 og 164241). Densiteten af indretningen kan gøres tilstrækkelig høj, hvis man inkorporerer et materiale med stor masse, normalt et metal såsom jern, der enten kan være på form af en fast blok eller på form af pulver eller hagl, der findes i en eller anden tilbageholdende indretning, eller kan være fordelt gennem præparatet. Når vægten tilvejebringes på form af pulver eller hagl, er den mindre tæt og fører således lettere til opgylpning eller til et krav på en større indretning, end man ville kræve af en indretning, der indeholdt en fast masse af det samme materiale. Når metallet tilvejebringes som en fast masse, vil denne normalt være støbt eller ekstruderet til blokke og derefter maskinbearbejdet til korrekt størrelse eller støbt direkte i sin ønskede form eller hældt i en form som et pulver, der sammenpresses til en usintret form som ønsket og derefter sintres i en ovn. Desværre lider indretningen, der inkorporerer vægten som en hård solid masse, af den ulempe, at denne masse ikke kan forliges med det apparatur, der benyttes i kødindustrien. Især vil den hårde masse ofte beskadige maskineriet i kødindustrien, f.eks. knive, guillotiner eller ruller, der bruges til opskæring af kødet.

I pulvermetallurgi udhældes metalpulver i en form, ofte sammen med passende organiske eller uorganiske strækmidler og presses derefter i den ønskede form. Den således dannede metal"tablet" er sammenbundet tilstrækkelig kraftigt, så den opretholder sin form, men

den er skør og går let i stykker ved stød. Denne usintrede eller "grønne" metaltabelt sintres derefter ved opvarmning til høj temperatur i en ovn. Metallet benyttes derefter i sintret tilstand, og man har alment kun  
5 benyttet metal på grøn eller usintret form lidt.

Det er nu blevet opdaget, at hvis en indretning tilbageholdes i rumen ved hjælp af en fast masse af usintret eller grønt metal, kan ulempen ved de eksisterende indretninger med faste masser undgås. En usintret  
10 metalvægt har imidlertid stadig den fordel, at den har en større densitet end formuleringer med pulvere eller med hagl.

I overensstemmelse hermed tilvejebringer opfindelsen en intraruminal indretning med en for tilbage-  
15 holdelse i rumen tilstrækkelig densitet, idet indretningen opnår den krævede densitet ved hjælp af en metalvægt; indretningen er ejendommelig ved, at metalvægten omfatter sammenpresset, usintret pulveriseret metal.

20 Med "tilbageholdelse i rumen" menes, at indretningen tilbageholdes i rumen hos en normal sund drøvtygger, der forsynes med typisk foder.

Indretningen er foretrukket en intraruminal bolus.

25 Metalvægten kan bekvemt være på form af en fast masse af usintret metal, f.eks. en cylindrisk metalvægt eller mellem to og halvtreds af sådanne faste masser, typisk mellem to og ti faste masser, der støder op til hinanden og danner en enkelt fast masse, eller på form  
30 af et rør af usintret metal, hvori den aktive ingrediens fyldes, eller på form af et stempel, der findes i bolus til uddrivelse af det aktive middel. Ved foretrukne udførelsesformer af opfindelsen er metalvægten på form af en i det væsentlige cylindrisk metalvægt  
35 (eller mellem to og ti masser, der tilsammen danner en i det væsentlige cylindrisk metalvægt); hvis det øn-

skes, kan den cylindriske vægt være afrundet eller formgivet ved den ene eller begge ender, f.eks. til lettelse af indgivelse gennem et dyrs spiserør.

5 Metalvægten kan udvælges blandt alle metaller med tilstrækkelig densitet eller blandt blandinger af disse, såsom jern, zink, nikkel eller wolfram, eller det kan være en passende legering. Metallet er bekvemt jern. Metalvægten kan indeholde bindemidler, f.eks. magnesiumstearat, der sædvanligvis benyttes ved frem-  
10 stilling af usintrede metalprodukter og sintrede produkter. Metalvægten har foretrukket en densitet på 5,0-13,0 g x cm<sup>-3</sup> og normalt på 5,5-9,0 g x cm<sup>-3</sup>. Indretningen har normalt en begyndelsesdensitet, der er mere end 2,5 g x cm<sup>-3</sup>.

15 Når den usintrede metalvægt findes på ydersiden af indretningen, og der findes et andet metal inden i indretningen, med hvilken metalvægten kan danne et galvanisk par, vil vægten bekvemt være overtrukket med et elektrisk ledende materiale, såsom jern (der bekvemt  
20 påføres ved flammepåsprøjtning, elektrostatisk påføring, neddypning eller påmaling), der både hjælper til at beskytte det usintrede metal mod skader og tilvejebringer en overfladeelektrode. Alternativt kan den usintrede metalvægt være indkapslet i et ledende plast-  
25 materiale, der er overtrukket med flammepåsprøjtet jern. Det andet metal er bekvemt en magnesiumlegering og korroderer på en måde, der tillader kontrolleres frigivelse af et medikament fra indretningen (se f.eks. EP ansøgning nr. 0205342). Det nedbrydelige andet metal  
30 kan efter ønske erstattes af et andet materiale, der kan nedbrydes eller opløses i de ruminale væsker, f.eks. opløseligt glas. I et sådant tilfælde vil der normalt ikke foreligge et galvanisk par, og overtræk af metalvægten til opnåelse af en elektrisk ledende over-  
35 flade er ikke nødvendig.

Indretningerne ifølge opfindelsen er beregnet til oral indgivelse til drøvtyggere, og deres størrel-

ser vil være sådan, at de kan passere frit gennem dyrets spiserør og ind i vommen på dyret, idet de dog er af tilstrækkelig størrelse, så de tillader inkorporering af tilstrækkelige mængder af aktivt middel. For-

5 nuftige dimensioner af indretninger til indgivelse til kvæg er på 10-45 mm i diameter, typisk 25 mm i diameter, og 20-150 mm i længde, typisk 100 mm i længde, hvorimod de til får er med en diameter på 5-30 mm, typisk 20 mm og en længde på 10-100 mm, typisk 45 mm.

10 De aktive midler til inkorporering i indretningerne ifølge opfindelsen kan vælges blandt terapeutiske midler, vækstfremmende midler, vaccinepræparater, næringsmidler, midler der påvirker frugtbarheden og andre stoffer, der er nødvendige for drøvtyggenes fysiske

15 velbefindende.

Eksempler på terapeutiske midler til in vivo anvendelse inkluderer anti-infektionsmidler, f.eks. et antiviralt middel, såsom acyclovir, idoxviridin eller vidarabin; antibakterielle midler, såsom penicilliner,

20 tetracycliner, erythromycin, neomycin, polymyxin B, gentamycin, nystatin, benzylpyrimidiner såsom trimethoprim eller baquiloprim eventuelt kombineret med et sulfonamid såsom sulfadiazin, sulfadimidin, sulfadoxin eller sulfadimethoxin, eller bacitracin; og anti-pro-

25 tozomidler såsom anticoccidiale midler.

Aktive midler til anvendelse i bolus ifølge opfindelsen inkluderer endvidere midler mod parasitter såsom anthelmintiske midler, f.eks. oxfendazol (dvs. 2-methoxycarbonylamino-5-phenylsulfinylbenzimidazol),

30 oxibendazol, parbendazol, niridazol, mebendazol, fenbendazol, cambendazol, albendazol, metronidazol, thia-bendazol, levamisol, tetramisol, closantel, bromoxanid, rafoxanid, clioxanid, oxyclozanid, salantol, morantel, resorantel, pyrantel, praziquantel, febantel, oxantel,

35 carbantel, piperazin, nicolosamid, brotianid, thiophanat, bephenium, pyrvinium, diethylcarbamazin, suramin,

dichlorophen, paromomycin, stibophen, antimonnatrium-dimercaptosuccinat, hycanthon, metrifonat, antimonbariumtartrat, antimonkaliumtartrat, chlorquin, emethin, bithionol, hexylresorcinol, tetrachlorethylen, mirasan, 5 miracil, lucanthon, furapromidium, oxamniquin, tubercidin, amphotolid, nicarbazin, Hetol, Hetolin, nitroxy-nil, disophenol, Bitin-S, bromofenophos, menichlopolan, thiosalicylanilid, diamphenethid, bunamidin, bitoscanat, nitroscanat, amoscanat, diuredosan, arsenamid, 10 thiazothienol, thiazothielit, haloxon, dithiazanid-iodid, bidimaziumiodid, methyridin-dymanthin-trichlabendazol, chlorsulan og avermectiner såsom ivermectin.

Næringsmidler eller andre stoffer, der fremmer den fysiske sundhed til anvendelse i en bolus ifølge 15 opfindelsen inkluderer vitaminer og midler med en vitaminagtig fysiologisk rolle. Vitaminblandinger, især sådanne der indeholder et eller flere B vitaminer, kan inkluderes til behandling af foderforgiftning eller akut bakteriel toxæmi hos dyr. Til hjælp ved rehydre- 20 ring ved tab af væskeformige elektrolytter i forbindelse med diarré hos kalve, lam og grise, kan det biologisk aktive materiale i bolusen ifølge opfindelsen omfatte en blanding af passende elektrolytter, deriblandt natriumchlorid og/eller en eller flere passende sukker- 25 arter, f.eks. glucose. Når næringsmidlerne skal indgives til græssende dyr, kan de inkludere sporelementer, f.eks. sådanne udvalgt blandt magnesium, zink, kobber, cobalt og selen.

Når indretningen indeholder et nedbrydeligt me- 30 tal, er dette bekvemt udvalgt blandt magnesium, aluminium, zink, titan og legeringer deraf, idet en legering af magnesium og et eller flere af andre metaller foretrækkes, f.eks. udvalgt blandt følgende (hvor alle procenter er på vægtbasis): silicium op til 1,5%, nikkel 35 op til 1%, zink op til 15% (f.eks. ca. 12%), mangan op til 2%, kobber op til 4% (f.eks. ca. 2% eller ca. 3%),

aluminium op til 15% (f.eks. ca. 12%) og zirconium op til ca. 0,8%. Fagmanden vil vide, at ikke alle af de ovennævnte metaller er forligelige med hinanden.

Andre aktive midler til anvendelse i indretningen ifølge opfindelsen inkluderer vækstfremmende midler, såsom tetronasin, lasalocid, monensin, virginiamycin, zinkbacitracin, flavomycin, avoparcin, nitrovin, thiopeptin, halquinol, carbadox, tylosin og arsanilsyre (deriblandt carbason) eller kombinationer af disse. 5  
10 Visse af disse midler (f.eks. zinkbacitracin) er også antibakterielle midler.

Til forøgelse af frugtbarheden hos dyr eller til fremkaldelse af ægløsning kan et eller flere passende hormoner eller hormonefterlignende stoffer, såsom prostalen, eventuelt kombineret med vitamin E, også være 15 inkluderet.

Især kan terapeutiske midler være tilvejebragt i adskilte enheder, såsom kapsler, cachetter eller tabletter, der hver indeholder en forudbestemt mængde af 20 middel som pulver eller granulat. Sådanne præparater kan fremstilles ved en hvilken som helst farmaceutisk teknik og kan inkludere, at man bringer midlet i forbindelse med et bindemiddel og/eller bærer, der udgør en eller flere hjælpeingredienser. Præparaterne fremstilles sædvanligvis, idet man grundigt og ensartet 25 blander midler med væskeformige eller fint opdeltede faste bærere eller med begge og derefter, hvis det er nødvendigt, formgiver produktet til den ønskede form. En tablet kan f.eks. fremstilles ved presning eller 30 formstøbning af et pulver eller granulat af midlet, eventuelt sammen med et eller flere hjælpeingredienser. Pressede tabletter kan fremstilles, idet man i en passende anordning presser midlet på frit flydende form, såsom et pulver eller et granulat, eventuelt blandet 35 med et bindemiddel, smøremiddel, inert fortyndingsmiddel, overfladeaktivt middel eller et eller flere dis-

pergerende midler. Støbte tabletter kan fremstilles, idet man i en passende anordning formstøber det pulveriserede middel fugtet med en inert væskeformig fortynder. Alternativt kan sådanne præparater fremstilles ved  
5 at sammenblende midlet med en eller flere konventionelle faste bærere, f.eks. med kakaosmør og formgive den opnåede blanding.

Når det terapeutiske middel er formuleret som en tablet, kan tabletten f.eks., især til indgivelse til  
10 kvæg, have en vægt i området 0,5-5 g, f.eks. 0,75-2 g, typisk omkring 1 g. Når tabletten er forsynet med et centralt hul til anbringelse på en central stav, kan denne typisk have en diameter i området 4-15 mm. Vægten af aktiv ingrediens i tabletten kan f.eks. være i områ-  
15 dey 50-95% w/w, typisk omkring 75% w/w. Egnede binde- midler, bærere og andre fortyndingsmidler inkluderer sprængmidler såsom stivelse, f.eks. 5-15%, typisk 10% w/w, bindemidler såsom polyvinylpyrroliden (PVP), f.eks. 0,5-5 w/w, typisk 2,5 w/w og smøremidler såsom  
20 magnesiumstearat, f.eks. 0,2-2,5% w/w, typisk 1,0% w/w. I et hvilket som helst tabletpræparat kan resten af tabletten efter ønske være fremstillet af et materiale såsom lactose. Man bør bemærke, at sådanne blandinger med et terapeutisk middel også kan formuleres som en  
25 cylinder, når det ønskes, at det skal benyttes i en bolus med et enkelt eller mange segmenter af terapeutisk middel. En sådan cylinder kan have en vægt på f.eks. 5-100 g, typisk omkring 80 g, en diameter på 4-35 mm, typisk omkring 22 mm og en totallængde på f.eks. 20-150  
30 mm, typisk omkring 100 mm. Vægten kan også inkorporeres som en separat enhed inden i medikamentmatrixen. En sådan matrix omfatter konventionelt monostearin, carnubavoks og baryt og kan have en vægt på f.eks. 10-300 g, typisk omkring 100 g for kvæg, en diameter på 10-45 mm,  
35 typisk omkring 22 mm for kvæg og en totallængde på f.eks. 10-150 mm, typisk omkring 100 mm for kvæg.

Boluser ifølge opfindelsen vil blive færdiggjort ved standardproduktionsteknik, idet man f.eks. danner indkapslingen ved kendt teknik, såsom ved termoforgivning, påfylder vægten og de terapeutiske midler og forsegler bolusen ved kendt teknik, f.eks. ved overføringsstøbning, indsætningsstøbning eller injektionsstøbning.

Opfindelsen vil nu blive beskrevet mere detaljeret ved hjælp af udførelsesformerne i eksemplerne og 10 under reference til tegningen, hvori:

fig. 1 i længdesnit viser en bolus ifølge opfindelsen til pulseret frigivelse af et aktivt middel;

fig. 2, 3 og 4 i længdesnit viser yderligere varianter af en bolus ifølge opfindelsen til i det væsentlige konstant frigivelse af et aktivt middel;

fig. 5 i længdesnit viser en yderligere variant af en bolus ifølge opfindelsen til indgivelse af voksende mængder af et aktivt middel;

fig. 6 og 8 i længdesnit viser yderligere varianter af en bolus ifølge opfindelsen til pulseret frigivelse af et aktivt middel;

fig. 7 og 9 i tværsnit gennem A-A og B-B viser boluser vist i henholdsvis fig. 6 og 8; og

fig. 10, 11 og 12 i længdesnit viser yderligere 25 varianter af boluser ifølge opfindelsen til i det væsentlige konstant frigivelse af et aktivt middel.

Fig. 1 viser en bolus 1 omfattende en række UPVC segmenter 2 anbragt ved prespasning på en centralstav 3 af bionedbrydeligt materiale, f.eks. en 30 magnesiumlegering eller opløselig glas, der passerer gennem åbninger i midten af segmenterne. Siliconegummipakninger 4 danner et segl mellem nabostillede segmenter. I hvert af segmenterne findes ringformige hulrum 5 til anbringelse af ringformige tabletter 6, 35 der indeholder det aktive middel. Ved den forreste ende af indretningen findes et tomt UPVC segment 7 anbragt

ved prespasning over staven, der strækker sig gennem en åbning i midten af det tomme segment. Ved bagsiden af indretningen støder en cylindrisk masse af presset usintret metal 8 op til en polypropylenskive 9, der  
5 indeslutter den ene ende af staven, idet den ydre overflade af skiven og metalmassen er indesluttet i et ledende polypropylenlag 10, der er bundet til polypropylenskiven, f.eks. ved svejsning eller ved bindemidler. Polypropylenlaget er forsynet med et overfladeovertræk  
10 af jern 11, når staven er konstrueret af en magnesiumlegering.

Når indretningen indgives til et dyr, og staven er konstrueret af en magnesiumlegering, vil ved anvendelse et galvanisk par blive dannet mellem magnesium-  
15 staven og jernoverfladeovertrækket, der fremmer korrosion af staven, indtil det tomme segment og den nabo-stillede pakning falder væk og til sidst frigives. Herefter bliver den første tablet i bolusen åben og frigivet. Nedbrydningen af staven fortsætter, idet segmen-  
20 terne efterhånden falder af sammen med pakningerne, og der sker en frigivelse i rækkefølge af tabletter, indtil alle tabletter er frigivet. Idet det galvaniske par er konstant, mens staven er under nedbrydning, vil staven nedbrydes med jævn hastighed, og tabletterne vil  
25 blive frigivet med konstante tidsintervaller. De fraskilte segmenter og pakninger er ikke tunge nok til at blive i rumen og gylpes op eller udskilles med afføringen. Den usintrede metalmasse forbliver i sin indhyldning i rumen, men på grund af arten af det usintrede  
30 metal vil den ikke skade udstyret i kødindustrien, når dyret bliver slagtet, f.eks. når knive eller guillotiner skærer igennem det usintrede metal og ruller vil knuse det. Når staven er konstrueret af opløseligt glas, vil dette opløses med konstant hastighed og fri-  
35 give tabletterne som ovenfor angivet.

I en alternativ udførelsesform af bolusen fra fig. 1 er tabletsegmentet op ad metalvægten, polypropy-

lenskiven, og polypropylenlaget en enkel enhed 9a, der er dannet omkring vægten og basis af koren ved ind-sætningsstøbning. Denne udførelsesform ses illustreret på fig. 2.

5 I et yderligere alternativ af boluserne vist i fig. 1 og 2 er en eller flere af tabletterne af aktivt middel erstattet af en tablet eller flere tabletter af grønt metal.

Fig. 3 viser en bolus 12 med et cylindrisk po-  
10 lypropylenhylster 13 med et polypropylenlukke 14 trykfæstnet og forsegløt til den bageste side. Hylsteret går delvis rundt om forsiden og tilvejebringer et cirkulært hul 15, gennem hvilket det aktive middel kan udstødes fra bolusen. Det aktive middel findes i  
15 tabletter 16, der nedbrydes, når de udsættes for rumen. Til konstant frigivelse af aktivt middel skal det aktive middel være jævnt fordelt i hver tablet og blandt tabletterne. Den forreste side af tabletterne holdes presset mod det cirkulære hul ved hjælp af et  
20 polypropylenstempel 17, der er i kontakt med den bageste overflade af tabletten 18 og på hvilket en sammenpresset fjeder 19 virker. Der findes en cylindrisk masse af usintret metal 20 bagved fjederen, idet denne fylder resten af bolus ud. Den indre væg af  
25 huset er af lidt større omkreds omkring metalmassen end andetsteds, hvorved der dannes en løbe til støtte for metalmassen. Metallet er i glidetilpasning med væggene af huset. Således vil metalmassen ikke, selv når den sammenpressede fjeder er helt udstrakt, bevæge sig in-  
30 den i bolus.

Til anvendelse indgives denne bolus til et dyr og bliver i dyrets vom. Den udsatte yderflade af tabletterne indsuger væske, presses frem, slides og frigiver det aktive middel. Efterhånden, som tabletterne  
35 slides bort, holder presset af fjederen forkanten i kontakt med hullet i huset, indtil alle tabletterne til

slut er eroderet væk. På samme måde som ved indretningen, der illustreres i fig. 1, forbliver bolus i rumen, men beskadiger ikke apparatur i et slagtehus, når dyret bliver slagtet.

5           Fig. 4 viser en variant af bolusen vist i fig. 3, hvori enden af massen af usintret metal 21 i den bageste ende af indretningen er formet afrundet. Metal-

massen har et ringformet hul 22, der udvider sig ved den afrundede ende, og metalmassen holdes på plads ved

10 hjælp af et støbt polypropylenskaft, der går i et med huset 23 af bolusen 24. I dette tilfælde behøver metalmassen ikke at være fuldstændig indesluttet i huset, selvom en vis beskyttelse af metalmassen af huset foretrækkes og vises på figuren.

15           Ved anvendelse frigiver bolusen aktivt middel som beskrevet for indretningen illustreret på fig. 2.

Fig. 5 viser en yderligere variant af bolusen vist i fig. 2, hvori det cylindriske polypropylenhus 25 er i to afsnit, der er holdt sammen med en indre

20 "O"-ring 26 konstrueret af plastmateriale, såsom polyox, PLA, PGA, Biopol etc., der er bionedbrydeligt i de ruminale væsker. En gummipakning 27 forhindrer en for tidlig indtrængen af de ruminale væsker. Der tilve-

jebringes et stempel 28 med en åbning 29, der til-

25 lader, at de ruminale væsker trænger ind i anordningen, når det aktive middel 30 er blevet udstødt. Vægten af grønt metal er på form af to segmenter 31 og 32, der støder på en indre støttevæg 33, mod hvilken en fjeder 34 presser. Den indre støttevæg er forsynet

30 med en eller flere åbninger, så de ruminale væsker kan komme i kontakt med "O"-ringen, når de først er passeret gennem stemplet.

Ved anvendelsen nedbrydes det aktive middel som i indretningen fra fig. 3, indtil det bliver udstødt,

35 og stemplet støder mod den forreste ende af indretningen. Ruminale væsker siver ind i indretningen gennem

åbningen i stemplet og passerer gennem den indre støt-  
teväg. "O"-Ringene nedbrydes i det ruminale væsker, polypropylenhuset skiller ad i sine to dele, og de to  
segmenter af grøn metalvægt falder ud af huset. De to  
5 dele af huset, der indeholder stemplet og fjederen sammen med gummipakningen, opgyldes af dyret på grund af deres lave densitet, hvorimod segmenterne af grøn metalvægt enten forbliver i rumen eller nedbrydes i rumen, idet det gensidige slid mellem segmenterne hjælper  
10 på denne proces. Boluserne fra fig. 1, 2, 4, 6, 7 og 9 kan på lignende måde have et todelt hus, der er adskilt af en gummipakning og en "O"-ring, så de kan skilles ad i rumen som beskrevet for bolusen på fig. 5.

Fig. 6 viser en bolus 35 omfattende et kegle-  
15 stubsformet rør 36 dannet af magnesiumlegering eller opløseligt glas, hvis bageste ende er fast forbundet ved prespasning til en grøn metalvægt 37. Den grønne metalvægt er indesluttet i et plasthus 38, der er af ledende materiale, når røret er konstrueret af magnesium, en gummipakning 39 forseglar forbindelsen mellem røret og huset. En kore 40 indeholder et aktivt middel dispergeret i et passende excipient med et passende bindemiddel. Koren spidser til, så den passer nøjagtigt ind i det hulrum, der er defineret af den grøn-  
25 ne metalvægt og den indre overflade af røret.

Den ydre overflade af røret er, bortset fra forkanten, overtrukket med et overtræk, der er uigennemtrængelig for væsker, f.eks. aluminiumoxid eller epoxyharpiks, hvorimod det ledende plasthus har et overtræk  
30 af jern, der er påsprøjtet, når røret er konstrueret af magnesium.

Man konstruerer denne bolus ved at formgive huset, anbringe overfladeovertrækket og derefter indsætte koren. Den grønne metalvægt tilpasses til røret med  
35 gummipakningen på plads, og man formgiver det ledende plasthus omkring metallet. Derefter sprøjtes plasthuset med zinkgrunder og derefter med jern.

Ved anvendelse indgives denne bolus til en kalv via et rør indsat i spiserøret, hvorefter den forbliver i dyrets vom. Den udsatte koreoverflade kan angribes af de ruminale væsker og begynder at frigive det aktive 5 middel. Herved begynder koren at erodere væk eller opløses, hvorfor den udsatte overflade trækker sig tilbage mod vægten bag i anordningen. Samtidigt bliver endeoverfladen af røret også udsat for ruminale væsker og opløses. Når røret er konstrueret af magnesium, vil den 10 direkte elektriske kontakt mellem røret og overtrækket på den grønne metalvægts hus danne et galvanisk par. Da magnesium er mindre ædelt end jern, begynder magnesiumlegeringen også at korrodere i den ruminale væske. Efterhånden, som røret korroderer eller opløses i ret- 15 ning fra endeoverfladen, vil en del af overfladeovertrækket komme til at mangle understøtning, og det vil, da det er tilstrækkeligt tyndt og skørt, knække ret hurtigt og forsvinde, hvorfor overtrækket ikke strækker sig særligt langt ud over rørets endeoverflade. Sammen-

20 sætningen af koren og røret vælges derudover således, at den udsatte overflade af koren og endeoverfladen af røret viger tilbage mod vægten i bagsiden med nogenlunde samme hastighed, hvorfor de to overflader forbliver nogenlunde i plan med hinanden.

25 Indhylningen langs korens længde, dvs. røret med sit overtræk uden for vægten i enden af bolus vil kun korrodere fra den åbne forside. Efterhånden, som bolus nedbrydes, vil diameteren af den tilgængelige koreoverflade vokse, hvorfor mængden af aktivt middel, 30 der frigives pr. tidsenhed, også vokser.

Fig. 7 og 8 viser en bolus 41 til pulseret frigivelse af et aktivt middel omfattende et cylindrisk plasthus 42 (f.eks. af ledende polypropylen) delt i to sektioner af en delevæg 43. En metalvægt af grønt 35 metal 44 findes i en sektion og holdes på plads af en slutplade af plast 45, der er svejset med ultralyd

til huset. Et eller flere aktive midler, der er dispergeret i en passende excipient findes i adskilte rum 46, 47 og 48 i den anden sektion, idet rummene er adskilt af en plastvæg 49, der er sat fast i sektionen, f.eks. ved hjælp af epoxyharpiks. Et cylindrisk låg 50, der er konstrueret af materiale, der kan nedbrydes af de ruminale væsker, forseglers enden af bolusen. Hætten er forsynet med udsparinger 51, 52 i sin indre overflade, idet hver udsparing er af forskellig dybde og er anbragt, så den ligger lige over et rum (hætten behøver ikke at have en udsparing i forhold til ét rum).

Når hætten er konstrueret af magnesiumlegering, skal plastovertrukket være konstrueret af en ledende polymer og påsprøjtet med zinkgrunder og jern som beskrevet for de tidligere boluser til opnåelse af et galvanisk par i rumen. Hvis hætten er konstrueret af et ikke metallisk nedbrydeligt materiale, f.eks. af opløseligt glas, behøver hætten ikke at være konstrueret af en sprøjteovertrukket ledende polymer.

Ved anvendelse indgives bolusen til drøvtyggeren, så den forbliver i dyrets vom. Hætten nedbrydes efterhånden i de ruminale væsker, hvorfor rummene i rækkefølge bliver udsat for de ruminale væsker og frigiver aktivt middel i rumen. Tiden mellem, at hvert rum bliver udsat og således giver en pulseret frigivelse af aktivt middel i rumen, afhænger af tykkelsen af hætten, der dækker rummet eller modsat, af dybden af udsparingen i hætten, der findes over dette rum.

Fig. 9 og 10 viser en bolus 53, der er en variation af bolusen vist i fig. 6 og 7, hvori huset, væggen til rummet og hætten over enden er dannet af en cylindrisk magnesiumblok i et stykke 54, hvori der er boret rum 55, 56 og 57 med forskellig tykkelse. Rummene indeholder det aktive middel dispergeret i en passende excipient og er foret med plastmateriale 58,

der kan være et epoxyharpiksovertræk eller en række plastkomponenter eller gummikomponenter, der støder op til hinanden og er forsynet med plastpropper 59, 60 i hver ende. Den krumme overflade af magnesiumblokken 5 er forsynet med et beskyttende overtræk af aluminiumoxid. En eller flere endevægge, der er af grønt metal 61, 62, findes i et ledende plasthylster 63 forsynet med et påsprøjtet overtræk af jern. Dette er forbundet til magnesiumblokken ved prespasning. En gummi- 10 forsegling 64 er anbragt mellem blokken og hylsteret. Som ved de boluser, der er beskrevet i fig. 1, 2, 6 og 7, kan magnesiumblokken være erstattet af en opløselig glasblok.

Under anvendelsen nedbrydes magnesium i rumen 15 fra den udsatte ende, idet der frigives aktivt middel fra hvert hulrum i rækkefølge, efterhånden som endeoverfladen af et sådant bliver udsat. Foret af plastmateriale trækker sig tilbage sammen med den udsatte overflade af magnesiumblokken.

20 Fig. 11 viser en bolus 65 med en kore af grønt metal 66 omgivet af aktivt middel dispergeret i en excipient 67, der er anbragt ved overføringsstøbning rundt om koren. Excipienten omfatter typisk en blanding af monostearin, carnubavoks og bariumsulfat. 25 En sådan bolus indgives til drøvtyggeren og opretholdes i rumen på grund af dens høje densitet (den oprindelige densitet af den viste anordning er  $2,7 \text{ g x cm}^{-3}$ ). Excipienten borteroderer i rumen under frigivelse af aktivt middel, indtil kun metalkoren er tilbage 30 (densitet  $6,5 \text{ g x cm}^{-3}$ ).

Fig. 12 viser en bolus 68, hvor en ringformet usintret metalvægt 69 findes ved den åbne ende af et 35 plasthus 70, der er semipermeabelt for de ruminale væsker, f.eks. fremstillet af et celluloseacrylat. Metalvægten er forsynet med beskyttende omgivelser af plast, der holder den sammen. Der findes et vandkvælde-

ligt materiale 71, f.eks. hydrogel, ved den anden ende af huset og en termofølsom blanding 72, der indeholder det aktive middel, er anbragt som en sandwich mellem vægten og det vandkvældelige materiale. En dele-  
5 væg 73, f.eks. konstrueret af et voksagtigt materiale såsom petroleumbaseret voks af fødekvalitet, skiller den termosensitive blanding fra det vandkvældelige materiale.

Den termofølsomme blanding er fast ved stuetem-  
10 peratur, men bliver flydende ved temperaturen i rumen. Ved anvendelse gentrænger de ruminale væsker plasthuset i bolus og får det vandkvældelige materiale til at udvide sig. Herved udøver det vandkvældelige materiale et tryk gennem delevæggen på den flydende termosensitive  
15 blanding og udskyder denne af indretningen. Hastighedsforløbet for udskydningen af den termofølsomme blanding afhænger blandt andet af viskositeten af blandingen, størrelsen af åbningen og arten af det vandkvældelige materiale samt gennemtrængeligheden af huset (se f.eks.  
20 US patentskrift nr. 4717718).

## P A T E N T K R A V

1. Intraruminal indretning med en for tilbageholdelse i rumen tilstrækkelig densitet, idet indretningen opnår den krævede densitet ved hjælp af en metalvægt, k e n d e t e g n e t ved, at metalvægten omfatter sammenpresset, usintret pulveriseret metal.

2. Indretning ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at metalvægten er en i det væsentlige cylindrisk metalvægt dannet af en fast masse af sammenpresset, usintret pulveriseret metal, eller er mellem 10 to og ti af sådanne masser.

3. Indretning ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at metalvægten er på form af et rør.

4. Indretning ifølge et hvilket som helst af kravene 1-3, k e n d e t e g n e t ved, at metalvægten 15 befinder sig på ydersiden af indretningen, og at et andet metal er til stede inden i indretningen, med hvilket metalvægten kan danne et galvanisk par, idet herved metalvægten er overtrukket med et elektrisk ledende materiale eller er indkapslet i et ledende plastmateriale 20 overtrukket med et elektrisk ledende materiale.

5. Indretning ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t ved, at det andet metal er en magnesiumlegering.

6. Indretning ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at metalvægten er en ringformet metalvægt.

25 7. Indretning ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den usintrede metalvægt er inkorporeret som en separat masse inden i en medikamentmatrix.

8. Indretning ifølge et hvilket som helst af kravene 1-7, k e n d e t e g n e t ved, at indretningen 30 tilvejebringer en pulseret frigivelse af et aktivt middel.

9. Indretning ifølge et hvilket som helst af kravene 1-7, k e n d e t e g n e t ved, at indretningen

gen tilvejebringer en konstant frigivelse af et aktivt middel.

10. Indretning ifølge et hvilket som helst af kravene 1-7, kendt egnet ved, at indretningen tilvejebringer indgivelse af ét eller flere aktive midler udvalgt blandt anthelmintiske midler og væksthæmmende midler.

11. Indretning ifølge krav 10, kendt egnet ved, at det aktive middel heri er oxfendazol og/eller tetronasin.

Fig.1.

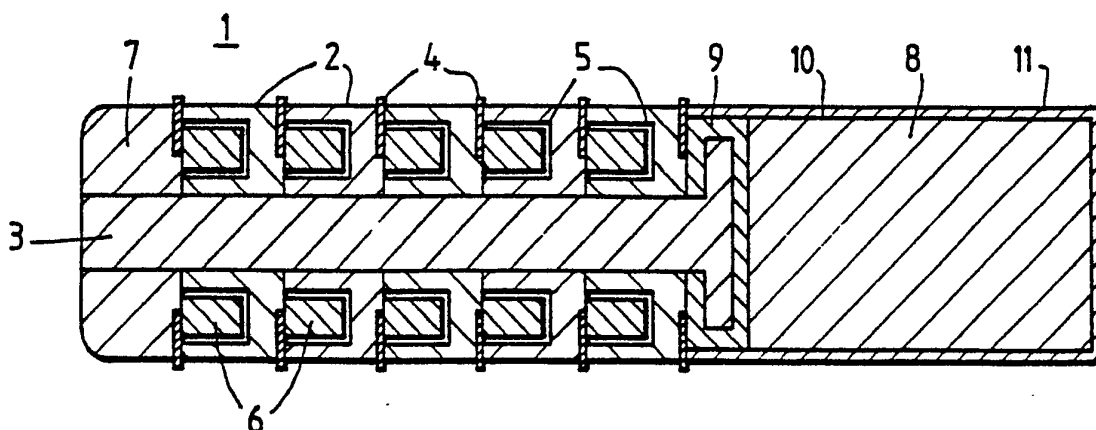


Fig.2.

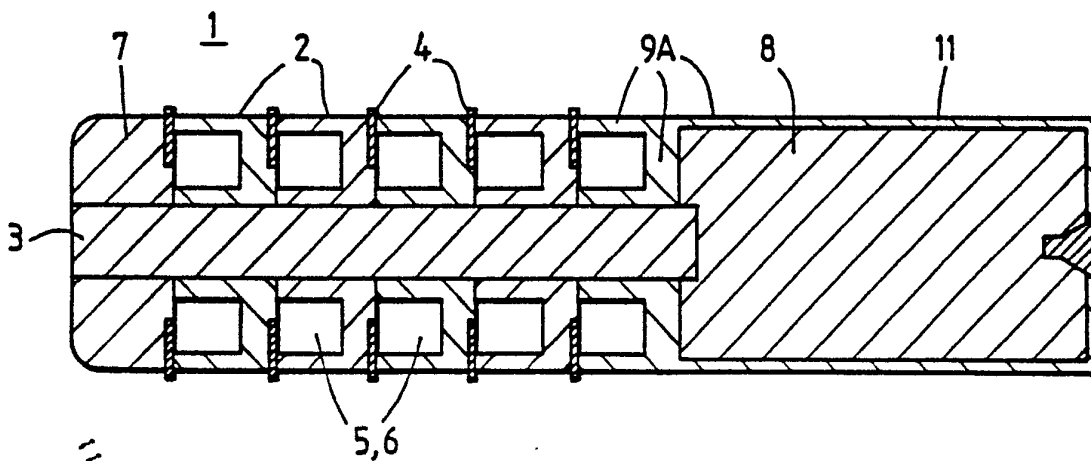


Fig.3.

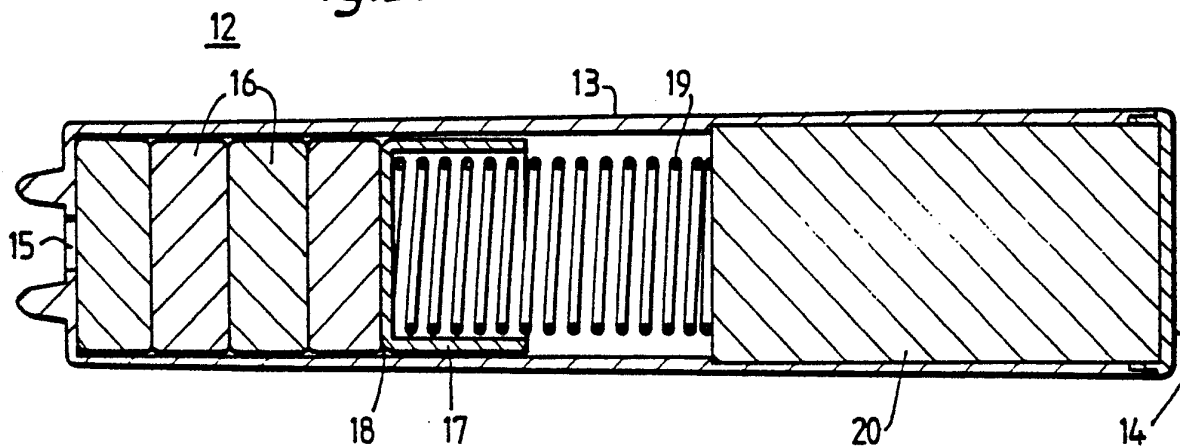


Fig.4.

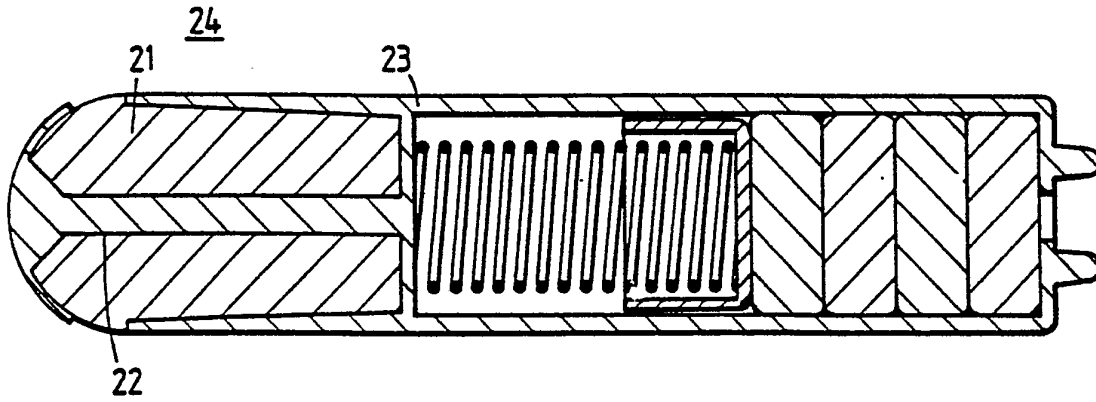


Fig.5.

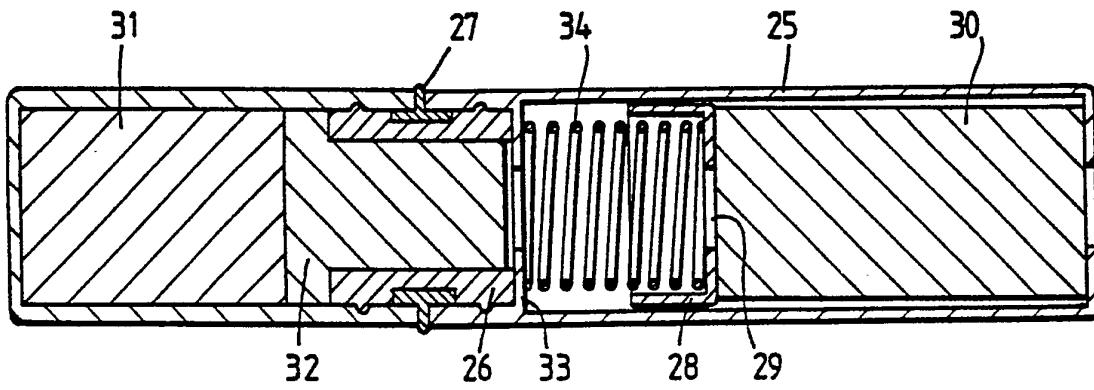


Fig.6.

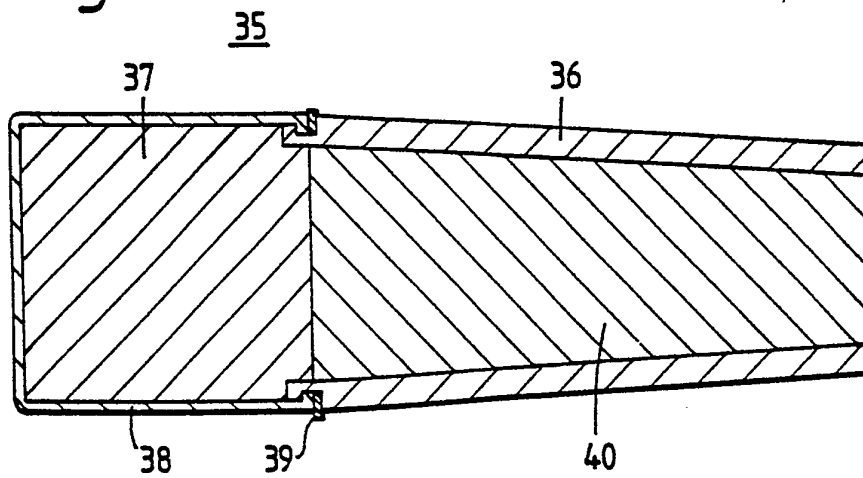


Fig.7.

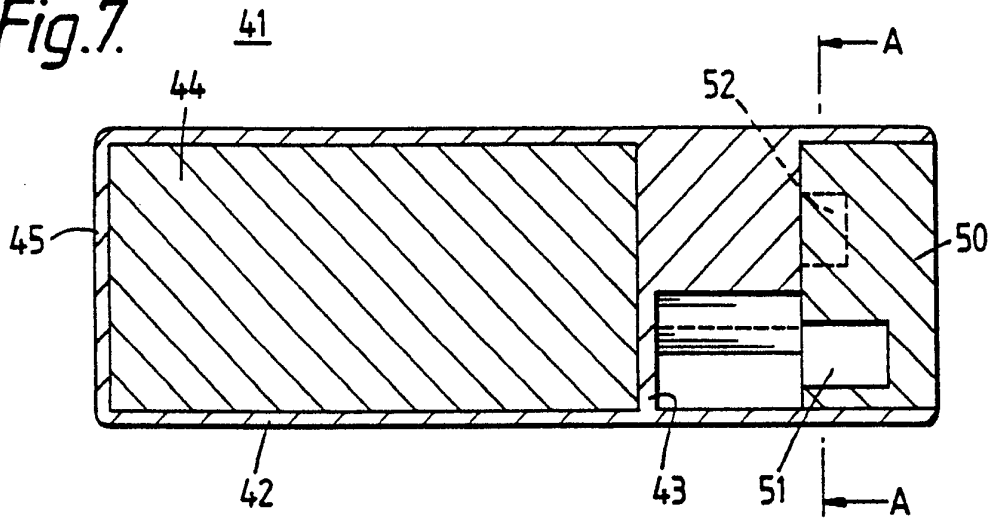


Fig.8.

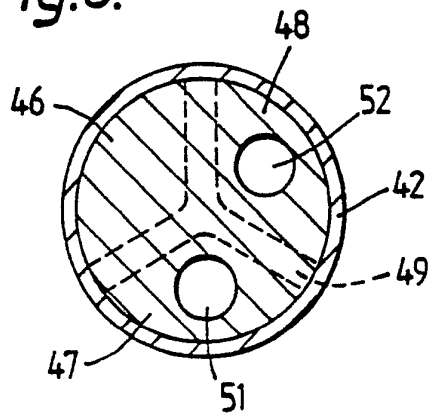


Fig.9.

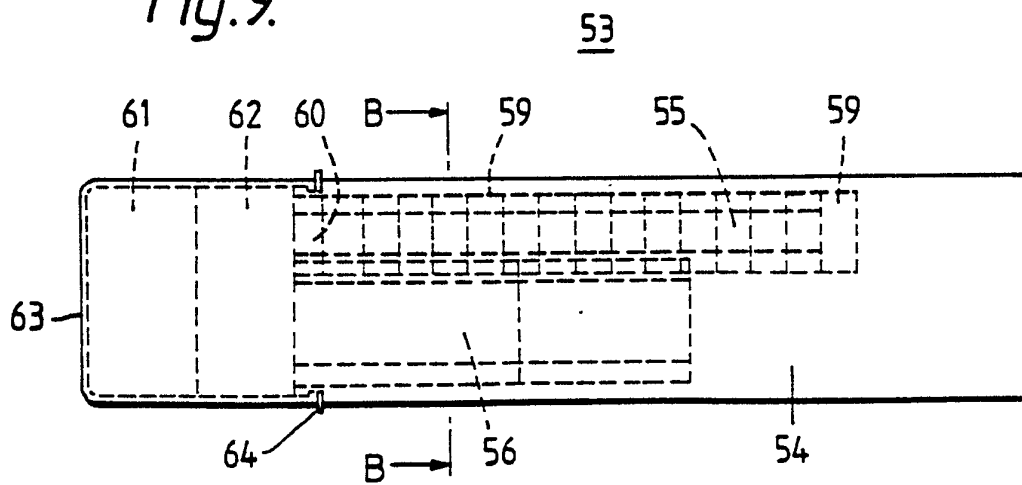


Fig.10.

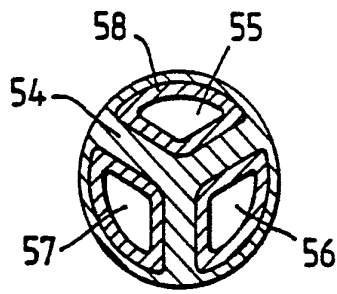


Fig.11.

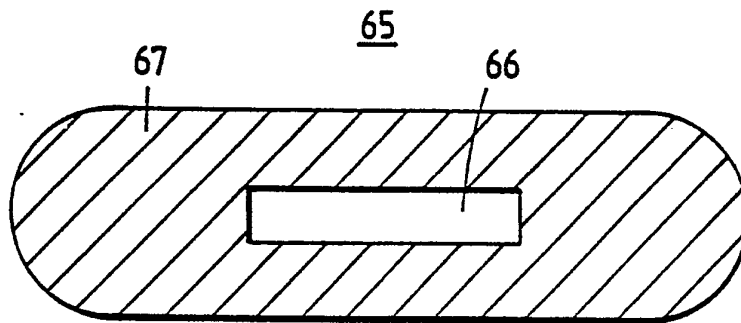


Fig.12.

