

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3822**

(51) Int.Cl.⁵: **A61D 7/00**

(21) Paraiškos numeris: **IP1766**

(22) Paraiškos padavimo data: **1994 01 13**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 07 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 03 25**

(60) SU duomenys: **SU 4831254, 1990 10 01**

(31,32,33) Prioritetas: **89 12831, 1989 10 02, FR**

(72) Išradėjas:
Bernard Languet, FR
Philippe Desmettre, FR

(73) Patent savininkas:
RHONE MERIEUX, 17 rue Bourgelat, 69002 Lyon, FR

(74) Patentinis patikėtinis:
Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
Aktyviųjų medžiagų peroralinio įvedimo gyvuliams elementas ir jo gavimo būdas

(57) Referatas:

Išradimo objektas yra elementas, skirtas peroraliai įvesti aktyvią medžiagą gyvuliams ir turintis aktyvią medžiagą apvalkalėlyje. Apvalkalėlis (1) pagamintas iš gerai permaišytos vienos ar kelių apetitą žadinančių medžiagų ir vieno ar kelių tas medžiagas aglomeruojančių agentų. Apvalkalėlis iš anksto pagamintas tuščiavidurės formos, kurios vidinis tūris užpildytas surišančia medžiaga (3), turinčia aktyvią medžiagą (2) ir besiliečiančia su vidiniu apvalkalėlio (1) paviršiumi, kad suteiktų apvalkalėliui (1) ir nurodytai aktyviai medžiagai (2) vientisumą.

Išradimo objektu yra elementai, turintys aktyvią medžiagą, kaip vakciną, medikamentinę medžiagą ar analogišką priemonę, skirtą peroraliai įvesti ją naminiams ar laukiniams gyvuliams. Išradimo objektu taip pat yra
5 ir nurodytų priemonių gavimo būdas.

Dažniausiai vaistus naminiams gyvuliams įveda į veną po to, kai juos nuramina (sutramdo).

10 Jei gyvuliai ganosi laisvėje, tai dažnai sunku ar net pavojinga juos traukti tam, kad galima būtų įvesti vakciną ar vaistus.

Kelių laukinių gyvulių pagavimas turi tuos pačius sunkumus ir tokią pačią riziką, bet yra nerealu gydyti visus tos rūšies gyvulius tam tikroje teritorijoje individualiai.
15

Buvo paruošti elementai su gydomosiomis priemonėmis, kuriems buvo suteikta gyvuliams patraukli forma. Tie elementai buvo išskirstomi didelėse teritorijose, kad būtų galima gydyti didelį skaičių laukinių gyvulių, o taip pat tuos naminius gyvulius, kurių nenori ar negali pagauti.
20

25 Europos patento paraiškoje EP-A-240826 atskleistas masalo gavimo būdas, pagal kurį į formą įpila medžiagą, sudarančią pagrindą, į kurią įeina lipidinė medžiaga, formą stabilizuojantis agentas, o taip pat atraktyvinė ir gyvulių apetitą žadinanti medžiaga, po to gauta sluoksnį padengia aktyvia medžiaga, o aktyvios medžiagos sluoksnį uždengia pagrindo medžiagos sluoksniu.
30

Toks būdas turi trūkumų. Tam, kad į liejimo formą būtų galima įvesti produktus, jie turi būti pakankamai skysti liejimo temperatūroje; jeigu nori, kad ta temperatūra būtų suderinama su medžiagos aktyvumo išlaikymu,
35

5 tai būtina naudoti tokias medžiagas, kurių lydymosi temperatūra arti ribinių panaudojimo temperatūrų. Tačiau tokie apribojimai blogai atsiliepia masalo stabilumui. Be to, medžiagos išpylimas dviem etapais gali padaryti elementą trapiu susidūrimo srityje, o mažas mechaninis atsparumas trukdo panaudoti šiuolaikinius plataus kapsulių paskleidimo metodus, būtent, panaudojant aviacinius metodus.

10 Tuo būdu, šio išradimo tikslas yra sukurti tokius peroraliai gyvuliams įvedamus elementus, kurie kartu būtų patrauklūs ir skatintų duotų gyvulių apetitą, pasižymėtų mechaniniu ir terminiu atsparumu ir tikėtų būti išmėtomi iš oro paskirstymo zonoje visokiose klima-
15 tinėse sąlygose.

Dar vienas išradimo tikslas yra tas, kad tokie elementai būtų pigūs ir lengvai pagaminami, o taip pat atsparūs senėjimui pakankamai ilgą laiką toje aplin-
20 koje, kur jie išplatunami.

Kad būtų galima pasiekti šį tikslą, pareiškėjas siūlo tokį peroralinį įvedimo gyvuliams elementą, kuris sudarytas iš apvalkalėlio, kurio viduje yra aktyvi medžiaga; į apvalkalėlio sudėtį įeina viena ar gerai
25 permaišytos kelios apetitą žadinančios medžiagos ir viena ar kelios medžiagos nurodytų medžiagų aglomeravimui; be to, apvalkalėliui iš anksto suteikta tuščiaavidurė forma, patogi, kad gyvuliai galėtų sunaudoti vidinį jos turinį; forma užpildyta apetitą žadinančiu
30 surišikliu, turinčiu aktyvią medžiagą ir gerai priludusiu prie apvalkalėlio vidinio paviršiaus, tuo būdu nurodyta aktyvi medžiaga ir apvalkalėlis yra vientisi.

35 Geriausia, jei apvalkalėlis turi vamzdinę ar gretasienio formą.

Rekomenduojama, kad apvalkalėlis būtų hidrofobinis arba naudojamų hidrofobinių aglomeruojančių medžiagų, arba įvedamų hidrofobinių priedų, kaip aliejus ar kt. dėka.

5 Surišiklio, žadinančio apetitą, medžiaga gali būti panaši į apvalkalėlio medžiagą. Rekomenduojama, kad ta medžiaga pasižymėtų viena, keliomis ar visomis žemiau nurodytomis savybėmis:

10 - atsparumu šilumai,

- lankstumu ar plastiškumu, kad padidėtų bendras viso elemento atsparumas smūgiui,

15 - hidrofobiškumu,

- būtų paviršiuje, būtent, kai apvalkalėlis vamzdinis.

20 Vaistai gali būti patalpinti, pvz., į maišelį, kapsulę ar kt. arba gali būti tabletės formos.

Vaistai gali būti paskirstyti surišančioje medžiagoje arba sumaišyti su ja.

25 Vaistai gali būti kietos ar skystos būklės.

30 Agentą parenka iš tokių medžiagų: poliozidai /polisacharidai/, krakmolai, celiuliozė, augaliniai arba gyvuliniai vaškai, silikonai, sintetiniai polimerai, beje, riebiosios rūgštys su ilga grandine, geriau C₂₀ arba daugiau. Aglomeracijos agentu gali būti, beje, tokių tipų polimerai, kurie naudojami krevečių ir žuvų maisto sudėtyje pagal patentus US 4576821, 4666717, 4741904, pvz., etilen-vinilacetatai.

35

Apvalkalėlis pagal šį išradimą gali, pvz., būti sudėties, aprašytos JAV patentuose, arba sudėties, kuri yra

krevečių maistas ir kuri parduodama kaip amerikiečių firmos DIUPON DENEMUR produktas KRAUDO (CKAW-DEAUX).

5 Lapėms ir šunims geriausiai tinka masalas, kurio ilgis 50 mm, plotis 32 mm ir storis 20 mm, o tuštuma vamz-
diniame apvalkalėlyje gali būti 50 mm ilgio, 23 mm plo-
čio ir 9 mm aukščio. Atitinkamai su ypatingu išradimo
realizacijos būdu, masale gali būti netoksiškas mar-
keris, pvz., antibiotikas-tetraciklino chlorhidratas.
10 Jis gali būti apvalkalėlyje - 150 mg vienam masalui.

Išradimo objektu yra taip pat gamybos būdas elementų,
besiskiriančių tuo, kad apvalkalėlis formuojamas iš
gerai permaišytų vienos ar kelių medžiagų, žadinančių
15 apetitą ir vieno ar kelių aglomeracijos agentų, apetitą
žadinančių medžiagų; formuojant apvalkalėlį suteikia
jam tuščiavidurę formą, kurios vidiniame tūryje pa-
talpina aktyvią medžiagą ir surišiklį, žadinantį ape-
titą, taip, kad surišiklis liestųsi prie vidinės apval-
kalėlio formos. Geriausia, kai apvalkalėliui suteikia
20 vamzdinę formą, būtent, lygiasienio formą. Rekomen-
duojama apvalkalėlį ruošti ekstruzijos būdu.

Pagal pirmąją siūlomą išradimo realizacijos būdą akty-
25 viają medžiagą patalpina vidiniame apvalkalėlio tūryje,
po to ten įpila surišiklį.

Pagal antrąją siūlomą išradimo realizacijos būdą vidinę
apvalkalėlio tuštumą užpildo surišikliu, kuriame yra
30 aktyvi medžiaga.

Būdas pagal šį išradimą gali būti lengvai pritaikomas
pramonėje.

35 Gautas tokiu metodu elementas gali būti laikomas kam-
bario ar žemesnėje temperatūroje, priklausomai nuo to,
kokie yra aktyvios medžiagos sandėliavimo reikalavimai.

Toliau išradimas bus aprašytas detaliau, pasinaudojant pavyzdžiu, iliustruojančiu būdą pagal šį išradimą, su nuorodomis į piešinius, kur:

5 Fig. 1 parodytas skersinis pjūvis elemento, gauto pagal šį išradimą atitinkanti būdą,

Fig. 2 parodytas išilginis pjūvis pagal Fig. 1 liniją II-II,

10

Fig. 3 parodytas išilginis pjūvis pagal Fig. 1 liniją III-III.

15 Pirmiausia paruošia vamzdinį apvalkalėlį 1 ekstruzijos 100°C temperatūroje metodu. Ekstruzijai ima žuvų taukų, maisto žuvims ir etilen-vinilacetato mišinį tokiomis proporcijomis, kurios rekomenduojamos nurodytuose JAV patentuose.

20 Apvalkalėlio 1 matmenis parenka pagal gyvulių, kuriems ruošiami elementai, rūšį.

Po to, kai apvalkalėlis 1 atšąla (jis sąlygiškai kietas ir hidrofobinis) ir gaunamas reikiamas apvalkalėlio 25 ilgis, į jo tuštumą patalpina maišeli 2 iš plastikinės medžiagos (termiškai užlydytas polietilenas), kuriame yra 2,5 ml aktyvios medžiagos (pvz., vakcinos prieš marą).

30 Po to į tuštumą pripila surišiklio 3 /riebalų mišinys/, kuris turi neaukštą lydymosi temperatūrą, išlaiko aukš- tose temperatūrose pastos konsistenciją ir nesutrupa žemose temperatūrose. Į šį riebalų mišinį įveda taip pat priviliojančias ir duotai gyvulių rūšiai apetitą 35 žadinančias medžiagas.

Fizinės savybės ir stabilumas

Atsparumo temperatūrai intervale nuo -20°C iki $+45^{\circ}\text{C}$ tyrimai parodė, kad elemento, gauto pagal aukščiau
5 pateiktą aprašymą, struktūra šiame temperatūrų intervale nepasikeitė. Surišiklis 45°C temperatūroje turi pastos pavidalo konsistenciją, kuri nesumažina efektyvumo apvalkalėlio atsparumo dėka.

10 Bandymai taip pat parodė didelį elementų atsparumą smūgiams; išmesti iš malūnsparnio 100 m aukštyje ant betoninio paviršiaus elementai nesudužo.

15 Buvo išbandytas elementų pagal šį išradimą efektyvumas lapėms ir šunims. Gauti rezultatai parodė gerą masalo patrauklumą gyvuliams, o masalo struktūra pasirodė ypatingai tinkama efektyviam aktyvios medžiagos įsisavinimui /geras skystos aktyvios medžiagos išsiskyrimas burnoje/.

20

Atraktyvinės savybės

25 Pirmas bandymas buvo atliktas su 10 šunų, patalpintų individualiuose boksuose. Kiekvienas šuo gavo elementą pagal šį išradimą /gamybos būdas aprašytas aukščiau/, kuri įmaišydavo į maisto racioną. Praėjus 24 h po išdalinimo, buvo praryta 100 % elementų, ir panaudotas spalvinis markeris leido padaryti išvadą, kad 9 šunims iš 10 maišelio turinys pateko į gerklę.

30

Antras bandymas buvo atliktas tokiomis pat sąlygomis su 18 šunų ir davė tokius pat rezultatus.

35 Be to, šunys, kuriems davė 1 ar 2 elementus pagal šį išradimą ir kitomis dienomis, per 24 h juos prarydavo.

Efektyvumas

5 Efektyvumą tikrino, apsiribodami mėšėdžių gyvulių peroraline vakcinacija prieš marą, panaudodami elementus, turinčius vakciną - glikoprotein G rekombinată, kurio aktyvumas jau buvo įrodytas.

10 18 rudųjų lapių suskirstė į tris grupes /A, B, C/ po 6 kiekvienoje, ir kiekvienas gyvūnas turėjo atskirą narvą.

A grupė gavo 1 elementą per dieną 0 /D0/.

15 B grupė gavo 2 elementus /0 dieną ir I dieną/ /D0/ ir /DI/.

C grupė gavo 3 elementus /D0, DI ir D2/.

20 4 lapės buvo paliktos kaip kontrolinės. Buvo sekamas kiekvienos lapės antikūnių prieš marą kiekio pasikeitimas. Praėjus 28 dienoms po vakcinacijos, lapėms į raumenis buvo įleista virulentinė dozė maro viruso.

25 Visos nevakcionuotos kontrolinės lapės buvo negyvos.

Rezultatai pateikti lentelėje:

	Serumo konversijos laipsnis	apsaugos laipsnis
A grupė	4	5
B grupė	5	6
C grupė	5	5

30 Analogiškas bandymas buvo atliktas su 18 šunų, kuriems niekada nebuvo leistas serumas prieš marą.

A grupė gavo 1 elementą 0 dieną /D0/, B grupė - 2 elementus 0 dieną /D0/ ir 3 dieną /D3/, o C grupė gavo 3 elementus - 0, 3 ir 4 dienas /D0, D3, D4/. Serumo konversijos laipsnis buvo toks:

5

- A grupei = 5,

- B grupei = 6,

10

- C grupei = 6.

Būdas pagal šį išradimą gali būti naudojamas gaminti elementus kaip laukiniams, taip ir naminiams gyvūnams. Galima išvardinti tokius gyvūnus: lapės, šeškai, meš-
 15 kėnai, šakalai, laukiniai šunys, katės, o taip pat naminiai gyvuliai: jaučiai, stambūs galvijai, avys, ožkos, arkliai, kiaulės, šunys, katės ir t.t.

20

Aktyvi medžiaga gali būti kieta ir miltelių ar pastos pavidalu. Ji gali būti vakcina, antibiotikas, hormonas, priemonė prieš parazitus ir t.t.

25

Savaime suprantama, kad išradimas neapsiriboja aprašytu realizacijos būdu, bet apima visus specialistams žinomus variantus.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Elementas peroraliniam įvedimui gyvuliams aktyvios medžiagos, esančios apvalkalėlyje, b e s i s k i -
5 r i a n t i s tuo, kad apvalkalėlis padarytas iš vienos ar kelių apetitą žadinančių medžiagų ir vieno ar kelių tų medžiagų aglimeracijos agentų, apvalkalėlio vidinis tūris užpildytas apetitą žadinančiu surišikliu, turinčiu aktyvią medžiagą ir priglundusiu prie vidinio
10 apvalkalėlio paviršiaus tam, kad suteiktų vientisumą apvalkalėliui ir nurodytai aktyviai medžiagai.
2. Elementas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad apvalkalėlis turi vamzdinę ar gretasienio
15 formą.
3. Elementas pagal 1, 2 punktus, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad apvalkalėlis yra hidrofobinis.
- 20 4. Elementas pagal 1 - 3 punktus, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad apvalkalėlis turi priedą, suteikiantį apvalkalėliui hidrofobines savybes.
5. Elementas pagal 1 - 4 punktus, b e s i s k i -
25 r i a n t i s tuo, kad surišiklio medžiaga turi sudėtį, analogišką apvalkalėlio sudėčiai.
6. Elementas pagal 1 - 5 punktus, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad surišiklio sluoksnis padarytas
30 iš atsparios šilumai medžiagos.
7. Elementas pagal 1 - 6 punktus, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad apvalkalėlio sluoksnis ir surišiklio sluoksnis padaryti iš elastinės medžiagos.

8. Elementas pagal 1 - 7 punktus, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad apvalkalėlio ir surišiklio
sluoksniai yra plastiški.
- 5 9. Elementas pagal 1 - 8 punktus, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad surišiklio sluoksnis padarytas
iš hidrofobinės medžiagos.
- 10 10. Elementas pagal 1 - 9 punktus, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad surišiklio medžiaga yra pa-
viršiuje.
- 15 11. Elementas pagal 1 - 10 punktus, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad aktyvi medžiaga yra talpoje.
- 20 12. Elementas pagal 1 - 11 punktus, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad aktyvi medžiaga paskirstyta su-
rیشiklyje arba permaišyta su juo.
- 25 13. Elemento, nurodyto 1 punkte, gavimo būdas, b e -
s i s k i r i a n t i s tuo, kad tuščiaavidurių ap-
valkalėlių formuoja iš vienos ar kelių apetitą žadi-
nančių medžiagų ir vieno ar kelių tas medžiagas ag-
lomeruojančių agentų, vidiniame apvalkalėlio tūryje pa-
talpina aktyvią medžiagą ir apetitą žadinantį surišiklį
taip, kad surišiklis liestųsi su vidiniu apvalkalėlio
paviršiumi.
- 30 14. Būdas pagal 13 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad apvalkalėliui suteikia vamzdinę formą.
- 35 15. Būdas pagal 13 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad apvalkalėliui suteikia formą ekstruzijos me-
todu.
16. Būdas pagal 13 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad aktyvią medžiagą patalpina vidiniame apvalka-

lėlio tūryje, po to įtvirtina aktyvios medžiagos išsilaikymą apvalkalėlyje, įpildami ten surišiklio.

- 5 17. Būdas pagal 13 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad į vidinį apvalkalėlio tūrį įpila surišiklio, turinčio aktyvią medžiagą.

FIG.1

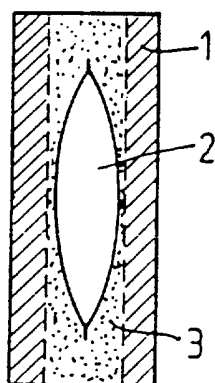
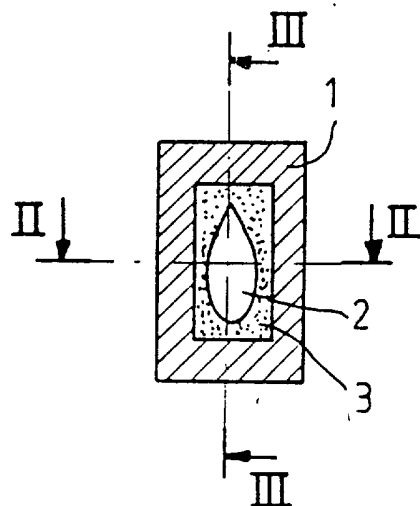


FIG. 2

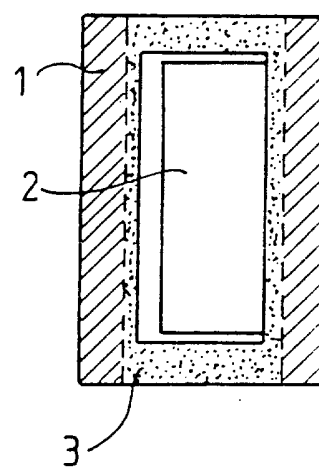


FIG.3