



ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГНТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21) 3853845/30-15

(22) 05.02.85

(31) 577950

(32) 08.02.84

(33) US

(46) 23.10.90. Вют. № 39

(71) Пфайзер, Инк (US)

(72) Джон Роберт Кардинал (US)

(53) 615.012 (088,8)

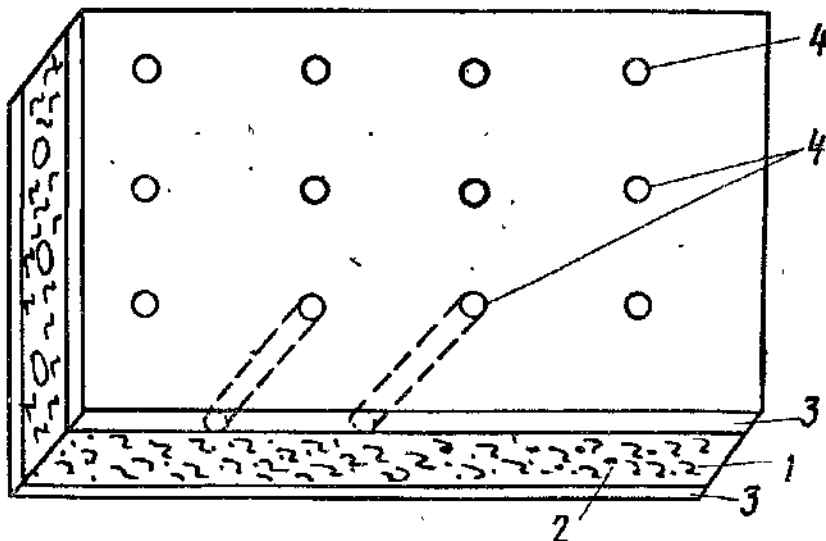
(56) Патент США № 3926188,
кл. 128-260, 1975.

Патент США № 3851648, кл.128-260,
1974.

(54) УСТРОЙСТВО ДЛЯ ДЛИТЕЛЬНОГО ВЫ-
СВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА
В РУБЦОВО-СЕТЧАТОМ ОТДЕЛЕ ЖЕЛУДКА
ЖВАЧНЫХ ЖИВОТНЫХ

(57) Изобретение относится к ветерина-
рин, а именно к устройствам, содер-

жащим лекарственные препараты, и мо-
жет быть использовано в борьбе с па-
разитарными заболеваниями путем вве-
дения их в желудок животных. Целью
изобретения является повышение точ-
ности регулирования высвобождения
лекарственного вещества. Устройство
включает сердцевинный лист 1 с дис-
пергированным в нем лекарственным веще-
ством 2, покрытый с двух сторон непрои-
цаемыми полимерными пленками 3. На серд-
цевинном листе 1 и полимерных пленках
3 выполнены сквозные отверстия 4.
Процент диспергированного лекарствен-
ного вещества зависит от вида вещест-
ва (10 - 70%), количество высвобож-
денного препарата (морастельцитрата)
в организме крупного рогатого скота
в день 0,3 - 2,3% в зависимости от
времени исследования. 23 з.п. ф-лы,
2 ил., 12 табл.



Фиг.1

РПФ-К

Изобретение относится к ветеринарии, а именно к устройствам, содержащим лекарственные препараты, и может быть использовано в борьбе с паразитарными заболеваниями путем введения их в желудок жвачных.

Целью изобретения является повышение точности регулирования высвобождения лекарственного вещества.

На фиг. 1 представлено трехслойное (сэндвич) слоистое устройство с незащищенными торцовыми стенками, аксонометрия; на фиг. 2 - то же, с частичным разрезом.

Устройство включает сердцевинный лист 1 с диспергированным в нем лекарственным веществом 2, покрытый с двух сторон непроницаемыми полимерными пленками 3. На сердцевинном листе 1 и полимерных пленках 3 выполнены сквозные отверстия 4.

Устройства могут иметь различные формы.

Пример 1. В сердцевинный лист устройства диспергируют морантельцитрат в качестве лекарственного средства и полимерные пленки из этиленвинилацетатного сополимера (ЭВА).

Слой, содержащий 60% морантельцитрата и 40% ЭВА (тип MI-760 с содержанием винилацетата 19%, производство U.S.I. Кэмикэлс Ко., 99 Парк Авеню, Нью-Йорк, Р У 10016), готовят путем перемешивания в сухом виде 18,001 кг морантельцитрата и 12,000 кг ЭВА во вращающемся барабане из волокна емкостью 55 гал (208 л) в течение 30 мин. Затем его измельчают при высокой скорости для получения смеси, которую пропускают через сито 0,033 дюйма (0,0838 см), и перемешивают во вращающемся барабане еще 30 мин.

Полученную смесь пропускают через винтовой экструдер с одним винтом с отношением $L:d = 24:1$, диаметром 1 1/4 дюйма (3,75 см) и с тремя обогреваемыми зонами, температура в которых составляет 88, 102 и 107°C, а скорость вращения винта 79 об/мин. Пресс-форма размером 6 дюймов (15,24 см) представляет собой съемную пластину с отверстиями 0,110 дюйма (0,279 см), температура пресс-формы составляет 88°C. Прошедший экструдер слой пропускают через трехроликовое натяжное приспособление с охлаждаемыми роликами и собирают.

Из полученного таким образом листа нарезают куски прямоугольной формы размером 4x7 дюймов (10,16x17,78 см), которые подвергают прессованию в течение 15 с под давлением 1500 фунтов (680 кг) при 110°C между двумя плитами до толщины 0,065 дюйма (1,651 мм), а затем повторно обрезают до размера 4x7 дюймов (10,16-17,78 см).

Три таких листа сердцевинного слоя погружают в раствор ЭВА (тип MI-760), 100 г толуола, для покрытия примерно 60% поверхности, и вешают в темном шкафу для высыхания. Через 2 ч аналогичным образом обрабатывают оставшуюся поверхность. Устройства дополнительно сушат в течение ночи в печи при 60°C, затем взвешивают и измеряют их толщину. Устройства еще два раза покрывают раствором ЭВА-толуол для получения тройного покрытия ЭВА всех поверхностей.

В каждом из полученных устройств выштамповывают сорок отверстий диаметром 4 мм, расположенных симметрично в пять рядов по восемь отверстий в каждом.

Характерные данные этих устройств приведены в табл. 1.

Пример 2. Проводят высвобождение *in vitro* морантельцитрата с помощью трижды покрытых концентрических многослойных устройств примера 1. Для этого устройство, содержащее морантельцитрат помещают в двухлитровую коническую склянку, которая защищена от попадания света из-за светочувствительности морантельцитрата, добавляют 1700 мл 0,1М буферного раствора фосфата (рН 6,5-6,6) и температуру склянки и содержимого поддерживают равной 22°C. Колбу, содержащую устройство, встряхивают с частотой 85 отклонений на 3 дюйма (7,62 см) и периодически отбирают образцы (пробы) по 5 мл. Объем отобранной пробы замещают эквивалентным объемом буферного фосфатного раствора и встряхивание колбы продолжают. Концентрацию морантеля в пробах определяют спектрофотометрически путем измерения меры поглощения света образцом при 318 нм по сравнению со свежим буферным фосфатным раствором (рН 6,5-6,6). Концентрация лекарственного вещества при спектрофотометрическом измерении приведена в табл. 2.

Пример 3. Проводят высвобождение лекарственного средства из организма крупного рогатого скота.

Устройства приготовлены по примеру 1, но с использованием четырех прямоугольных кусков 1/4x7 дюймов (0,80 x 17,78 см) сердцевинного материала для превращения в сердцевинный слой под давлением 1100-1300 фунтов (499 - 590 кг) между пластинами, установленными одна от другой на расстоянии 0,053 дюйма (1,346 мм), при 110°C и при времени выдержки 15-17 с. Полученный сердцевинный многослойный лист обрезают до размера 4x7 дюймов (10,16x17,78 см) перед погружением в описанный в примере 1 раствор с тем исключением, что весь лист погружают в раствор ЭВА и при этом всю поверхность покрывают за одно погружение. Этот процесс погружения проводят дважды.

Высвобождение морантельцитрата внутри организма с помощью устройств определяют путем введения двух упомянутых устройств каждой из 12 особей крупного рогатого скота (годовалого возраста и весом 700 фунтов (318 кг) с канюлированным рубцом (Хольштейн и Гюрси). Скот кормят лишь зерновым силосом, дополненным одним фунтом (0,45 кг) на голову в 1 сут добавки, содержащей 32% протеина, и увлажненным *ad libitum*.

Рогатый скот разделяют на четыре группы по три особи в каждой и извлекают устройства у определенной группы соответственно через 3, 14, 28 и 45 дн. для анализа на содержание морантельцитрата.

Тем группам особей, устройства из которых удаляют через 3, 14 и 28 дн, сразу же вводят два новых устройства и удаляют их соответственно через 91, 60 и 7 дн. спустя. Данные выделения лекарственного вещества приведены в табл. 3.

Пример 4. Устройства с различными лекарственными веществами готовят аналогично примеру 3 применяя следующие лекарственные препараты: морантельцитрат (60%), пирантельцитрат (75%), пирантельхлоргидрат (65%), тетраметилхлоргидрат (50%), леваметилхлоргидрат (50%), ивермектин (30%), диэтилкарбамазинцитрат (60%), морантельцитрат (10%, 30%), гидромицин В (30%), ок-

сидиклингиклат (30%), эритромицинхлоргидрат (20%), тиаминхлоргидрат (10%), окситетрациклинхлоргидрат (50%), соль ампициллина натрия (45%), комплекс неомицина (55%), олеандомицинхлоргидрат (30%), линкомицинхлоргидрат (60%), тилозинхлоргидрат (60%) ампролиумхлоргидрат (70%), N-третилморфолин (50%), салиномицин (50%).

Каждое из приготовленных таким образом устройств выделяет соответствующий лекарственный препарат в *in vitro* среду примера 2 в течение длительного времени при нулевом порядке скорости.

Пример 5. Аналогично примеру 3 исследуют количество отверстий и их диаметр в устройствах, причем макроперфорации получают также аналогично примеру 3. Данные о количестве отверстий и их диаметре в устройстве приведены в табл. 4.

Каждое из указанных в табл. 4 устройств обеспечивает длительное выделение морантельцитрата *in vitro* и *in vivo* с почти постоянной скоростью.

Дополнительные устройства делают аналогично примеру 1, но с предварительным смешением 17,000 кг морантельцитрата и 11,325 кг ЭВА. Температуры в тепловых зонах экструдера 88,102 и 102 С соответственно. Скорость вращения винта 60 об/мин, размер отверстий в матрице 0,106 дюйм (0,269 см).

Смесь подают в экструдер с помощью кормового питателя.

Из прямоугольного листа нарезают куски размером 7,4x3,5 дюйма (18,80x8,89 см), дважды окунают в раствор ЭВА-толуол по примеру 3. Покрытые куски сушат в течение ночи в вытяжном шкафу, а затем через каждое устройство пробивают отверстия диаметром 2,7 мм с использованием одного пробивочного *in vitro* устройства с пневматическим приводом. Соответствующие характеристики полученных устройств приведены в табл. 5.

Высвобождение *in vitro* морантельцитрата с помощью предлагаемых устройств определяют следующим образом.

Устройство помещают в 750-миллиметровый бутыль из темного стекла с 550 мл 0,1М фосфатного буферного раствора (pH 6,5 - 6,6). Бутыль помещают в термостатированную встряхиваемую ванну, поддерживаемую при 37°C, и встряхивают с частотой 60 отклоне-

нии на 3 дюйма (7,6 см) в 1 мин. Периодически отбирают пробы и объем отводимой пробы за 1 минуту равным объемом фосфатного буферного раствора и встряхивание продолжают. Концентрацию морантели в пробах определяют спектрофотометрически путем измерения меры поглощения света при 318 нм по сравнению со свежим фосфатным буферным раствором (рН 6,5 - 6,6). Данные высвобождения морантелизитрата приведены в табл. 6.

Пример 6. Изготавливают устройство и исследуют скорость высвобождения препарата.

Морантельгартрат и ЭВА аналогично примеру 1 смешивают методом смеси/размол/смесь с использованием вращающегося барабана и мельницы при средней скорости для получения смеси, содержащей 50/50 (мас./мас.) смеси этих материалов. Из этой смеси образуют слой с использованием смесителя Banbury, а затем высушивают в виде маленьких частиц для экструзии. Этот материал подвергают экструзии при температуре в зонах 88, 96, 99°C соответственно и при температуре пресс-формы 105°C. Скорость вращения винта составляет 40 об/мин. Полученный лист имеет толщину 0,060 дюйма (0,152 см) и ширину 6 дюймов (15,24 см). Материал после экструдера нарезают в листы длиной 8,15 дюйма (20,70 см) и шириной 3,72 дюйма (9,45 см) и покрывают путем окунания трижды в 10%-ный раствор ЭВА в толуоле, а затем высушивают при 50°C. Среднее значение первоначальной загрузки лекарством для этого устройства составляет 11,27 г. Через каждый лист симметрично продавливают девятью отверстиями диаметром 2,7 мм.

Скорость высвобождения *in vitro* из упомянутых листов определяют в соответствии с методикой примера 2. Данные приведены в табл. 7.

Данные определения скорости высвобождения *in vivo* в соответствии с методикой примера 3, приведены в табл. 8.

Пример 7. Устройство с содержанием порозигена.

Устройство, содержащее 50% ЭВА, 49,9% лактозы и 0,1% (мас./мас.) экстрадиола, получают путем смешения ингредиентов в полиэтиленовом мешке в течение 30 мин. Полученную

смесь пропускают через экструдер, описанный в примере 1, с тремя зонами нагрева до температур 93, 99, 110°C и с температурой пресс-формы 99°C. Винт вращается со скоростью 40 об/мин, а натяжной ролик - со скоростью 0,93 об/мин.

Полученный в экструдере лист имеет толщину 0,075 дюймов (0,191 см) и ширину приблизительно 6 дюймов (15,24 см). От этого листа отрезают куски прямоугольной формы 5x10 дюймов (12,70x25,40 см) и обе поверхности покрывают пленкой из ЭВА - полиэтилена толщиной 0,0025 дюймов (0,00635 см) с использованием обогревательного пресса Карвера. В каждом листе пробивают двести отверстий диаметром 2,5 мм. Скорость высвобождения определяют путем высокоточной жидкостной хроматографии с использованием колонны с C₁₈ в качестве обратной фазы и смеси метанола и воды (80 : 20) в качестве мобильной фазы.

Устройства (перфорированные листы) помещают в водный раствор, содержащий 0,5% натрийлаурилсульфата, который непрерывно встряхивают в ванне, поддерживаемой при 38°C. Концентрация лекарства всегда менее 10% от равновесной растворимости лекарства в растворе. Данные эксперимента по высвобождению экстрадиола приведены в табл. 9.

Пример 8. Устройство для быстрого высвобождения ампициллина.

Смесь 30,34 г ЭВА (аналогичного примеру 1) и 45,08 г натрийампициллина перемешивают в склянке в течение 30 мин. Смесь помещают в форму, изготовленную из алюминиевой гильзы и двух листов тефлона, которую затем нагревают в прессе Карвера до 95°C, и прикладывают к ней усилие в 3000 фунтов в течение 2 мин.

Затем форму охлаждают, из спрессованного материала нарезают листы прямоугольной формы размером 2,5x3,5x0,98 дюйма (6,35x8,89x0,25 см) и покрывают их путем погружения в 10%-ный раствор ЭВА - толуол. После сушки листы с помощью обогреваемого пресса Карвера с обеих сторон покрывают пленкой ЭВА - полиэтилен толщиной 0,0025 дюйма (0,00635 см). В каждом листе пробивают четыре отверстия диаметром 2,5 мм.

Отдельные листы помещают в воду при 40°С с постоянным перемешиванием и определяют высвобождение в течение 7 сут путем спектрофотометрического анализа растворов при 260 нм. Данные, полученные при использовании устройства для быстрого высвобождения ампициллина приведены в табл. 10.

Пример 9. Для типичного устройства 64,63 г Силастика 382 эластомера медицинского качества (Дюу Корнинг) и 0,64 г β -эстрадиола перемешивают во взвешенной чашке. Смесь перемешивают шпателем в течение 10 мин. К смеси по каплям добавляют вулканизирующее вещество, октоат олова (Дюу Корнинг, катализатор М), до тех пор, пока общее количество вулканизирующего вещества не достигает 0,142 г. Смесь перемешивают еще 10 мин, а затем выливают в пластиковую форму с размерами 0,1x4x6 дюймов (0,254x10,16x15,24 см). Форму, содержащую смесь, помещают в вакуумированную печь для удаления пузырей воздуха из смеси, а затем герметизируют пластиной из пластика. Пластины и форму удерживают вместе с помощью двух металлических пластин, скрепленных рядом винтов. Смесь в форме выдерживают при 38°С в течение 24 ч.

Устройство извлекают из формы и покрывают пленкой смеси из ЭВА - полиэтилен с помощью медицинского клея типа А (Дюу Корнинг). Второй лист смеси ЭВА - полиэтилен крепят к этому устройству, используя методику примера 9. Устройства пробивают с получением в них 96 отверстий диаметром 0,038 дюйма (2,24 мм). Данные скорости высвобождения лекарственного вещества из слоистого изделия силэстика приведены в табл. 11.

Пример 10. Исследуют скорость высвобождения *in vitro* из устройства, полученного по примеру 6, но материал после экструдера покрывают путем окунания в 10%-ный раствор ЭВА в толуоле, а затем разрезают на листы длиной 8,15 дюйма (20,17 см) и шириной 3,72 дюйма (9,45 см). Полученные таким образом листы имеют открытые торцовые грани. В каждом листе пробивают тридцать девять отверстий диаметром 2,7 мм.

Данные скорости высвобождения *in vitro* определенные по методике примера 2 приведены в табл. 12.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

1. Устройство для длительного высвобождения лекарственного вещества в рубцово-сетчатом отделе желудка жвачных животных, включающее сердцевинный лист с диспергированным в нем лекарственным веществом, покрытый в обеих сторон полимерными пленками, не пропускаемыми для лекарственного вещества и жидкости рубцово-сетчатого отдела желудка жвачных, отличающееся тем, что, с целью повышения точности регулирования высвобождения лекарственного вещества, в полимерных пленках и сердцевинном листе выполнены сквозные отверстия.

2. Устройство по п. 1, отличающееся тем, что сквозные отверстия выполнены круглыми.

3. Устройство по п. 1, отличающееся тем, что торцовые стенки сердцевинного листа покрыты полимерными пленками, не пропускаемыми для лекарственного вещества и жидкостей рубцово-сетчатого отдела желудка жвачных.

Т а б л и ц а 1

Устройство	Толщина сердечника, мм	Вес сердечника, г	Морантельцитрат, г
1	1,65	32,075	12,245
2	1,57	29,347	17,608
3	1,45	27,248	16,349

Т а б л и ц а 2

Время, дн.	Накопление морантельцитрата, мг, в устройстве		
	1	2	3
0,03	28,02	21,96	25,03
0,13	72,44	54,36	60,04
0,25	145,4	109,6	122,9
0,92	326,5	260,8	253,4
1,25	407,0	314,6	291,5
2,08	560,7	447,3	434,1
6,08	1114	905,3	829,0
8,12	1346	1160	1013
12,0	1742	1512	1232
19,0	2329	2063	1694
25,0	2864	2496	2083
32,0	3292	2831	2455
39,0	3704	3181	2762
45,9	4160	3759	3128
52,9	4448	4135	3475
61,1	4687	4495	3793
76,1	5083	5145	4403
91,9	5659	5787	4953
106	6064	6188	5266
124	6695	6856	6047
145	7302	7491	6607
165	7838	8867	7242
207	9194	10301	8590
239	11247	10064	Конечный отбор
277	12015	11038	-
314	13202	11914	-

Т а б л и ц а 3

Высвобожденный морантель-цитрат	Время in vivo, дн.						
	3	7	14	28	45	60	91
Общий, %	7	12	16	32	45	52	60
В день, %	2,3	1,3	0,6	1,1	0,8	0,5	0,3
Общий, г	1,34	2,29	3,06	6,11	8,60	9,93	11,46
В день, г	0,45	0,24	0,11	0,22	0,15	0,09	0,05

П р и м е ч а н и е. Среднее количество морантельцитрата в устройстве 19,10 г, а средняя толщина сердцевинного слоя 0,041 дюйм (1,6 мм).

Т а б л и ц а 4

Устройство	Макроперфорации	
	Количество	Диаметр, мм
1	40	2
2	10	10
3	100	1
4	20	4
5	100	0,5
6	40	5
7	50	50
8	25	7,5
9	60	3
10	40	5

Т а б л и ц а 5

Устройство	Вес сердечника, г	Морантельцитрат, г
1	39,73	23,84
2	40,18	24,11
3	40,76	24,46

П р и м е ч а н и е. Средняя толщина сердечника составляет 0,093 дюйма (0,236 см).

Т а б л и ц а 6

Время, сут.	Содержание накопленного морантельцитрата, мг, в устройстве		
	1	2	3
1,3	728,3	730,0	102,8
5,1	271,0	275,9	242,4
8,1	372,9	371,6	354,1
16,0	627,3	635,8	586,3
22,1	790,4	778,0	705,5
40,0	1186,0	1145,0	1094,0
70,0	1810,0	1752,0	1627,0

Т а б л и ц а 7

Время, сут.	Среднее количество высвобожденного морантеля (как основа), г
7	1,12 \pm 5,6%
14	1,88 \pm 5,1%
21	2,72 \pm 5,0%
27	3,40 \pm 4,6%

Т а б л и ц а 8

Время, сут.	Среднее количество высвобожденного морантеля (как основа), г
15	2,89
30	5,46
45	7,38
60	9,02
75	10,80
90	10,90

Т а б л и ц а 9

Время, сут.	Количество высвобожденного экстрадиола, мг
1	0,60
2	1,16
4	2,07
6	3,13
8	3,87
10	4,41
12	4,90
14	5,39
16	5,77
18	6,11
20	6,45
22	6,77
24	7,12
26	7,47
30	8,46

Т а б л и ц а 10

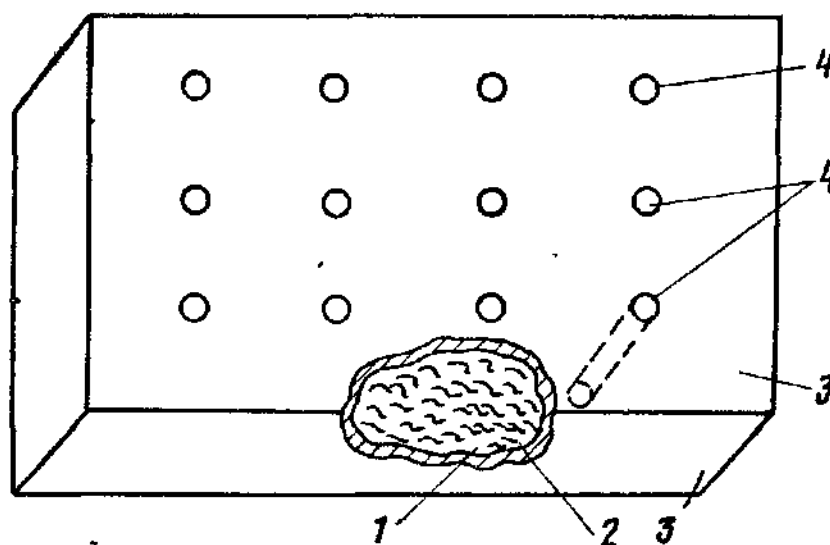
Время, ч	Количество высвобожденного ампициллина, мг
2	36,4
3,5	51,5
9	87,4
20	142
24	157
27	173
44	243
48	253
52	261
68	319
70	320
72	329
76	339
92	389
96	400
120	464
144	527
169	589

Т а б л и ц а 11

Время, сут.	Количество высвобожденного экстрадиола, мг
1	0,94
2	1,50
4	2,35
6	2,96
8	3,47
10	3,97
12	4,50
14	4,93
16	5,38
18	5,84
22	6,59
26	7,27

Т а б л и ц а 12

Время, сут.	Среднее количество высвобожденного морантеля, г
7	0,94 \pm 13%
14	1,43 \pm 11%
20	1,88 \pm 13%



Фиг. 2

Составитель Ю. Миронов

Редактор И. Дербак

Техред Л. Сердюкова

Корректор Л. Бескид

Заказ 3280

Тираж 530

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101

