



УКРАЇНА

(19) UA (11) 81785 (13) C2

(51) МПК (2006)  
A61K 31/5415  
A61K 9/16  
A61P 11/00  
A61P 29/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ВОДОРОЗЧИННИЙ ГРАНУЛЯТ МЕЛОКСИКАМУ, СПОСІБ ЙОГО ПРИГОТУВАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

1

(21) a200504878  
(22) 24.10.2003  
(24) 11.02.2008  
(86) РСТ/ЕР2003/011802, 24.10.2003  
(31) 102 50 081.9  
(32) 25.10.2002  
(33) DE  
(72) ФОЛЬГЕР МАРТИН АНДРЕАС, ХЕНКЕ ШТЕФАН, ШМАЛЬЦ ЙЕНС, КАЙЛЬХОФЕР ДІАНА КРИСТИНЕ, КРОФФ ХАНС-ЮРГЕН, ХЕРЦ НІНА  
(73) БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ВЕТМЕДІКА ГМБХ  
(56) ЕР А 0945134 29.09.1999  
WO A 0197813 27.12.2001  
(57) 1. Водорозчинний гранулят, що містить мелоксикам, зв'язувальну речовину, цукор або підсолоджувальну речовину, носій, солетворний компонент, що утворює меглумінову, натрієву, калієву або амонієву сіль мелоксикаму, необов'язково ароматизатор, а також необов'язково інші допоміжні речовини.  
2. Гранулят за п. 1, який **відрізняється** тим, що солетворним компонентом є меглумін.  
3. Гранулят за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що зв'язувальна речовина вибрана з групи, що включає гідроксипропілметилцелюлозу, полівінілпіролідон, желатин, крохмаль і поліетиленгліколевий ефір.  
4. Гранулят за будь-яким з пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що цукор, відповідно підсолоджувальна речовина вибрані з групи, що включає сахарин у вигляді Na-солі, аспартам і Sunett®.  
5. Гранулят за будь-яким з пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що ароматизатор вибраний з групи, яка включає ваніль, медовий ароматизатор, яблучний ароматизатор і ароматизатор Contramarum.  
6. Гранулят за будь-яким з пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що носій вибраний із групи, яка включає лактозу, глюкозу, маніт, ксиліт, сахарозу та сорбіт.

2

7. Гранулят за будь-яким з пп. 1-6, який **відрізняється** тим, що на частку мелоксикаму припадає від 0,05 до 4%.  
8. Гранулят за будь-яким з пп. 1-7, який **відрізняється** тим, що він містить меглумін і мелоксикам у молярному співвідношенні від 9:8 до 12:8.  
9. Гранулят за будь-яким з пп. 1-8, який **відрізняється** тим, що він містить меглумін і мелоксикам у молярному співвідношенні 10:8.  
10. Спосіб одержання гранулята за будь-яким з пп. 1-9, який **відрізняється** тим, що послідовно здійснюють наступні стадії а)-в):  
а) одержують водну рідину, що гранулюють, яка містить зв'язувальну речовину, цукор або підсолоджувальну речовину, мелоксикам, меглумін і/або ароматизатор,  
б) рідину, що гранулюють, наносять на носій методом її розпилення зверху в псевдозрідженому шарі при підтримуванні температури припливного повітря на постійному рівні в інтервалі від 50 до 80 °С,  
в) на завершення водну рідину, що гранулюють, яка містить зв'язувальну речовину, цукор або підсолоджувальну речовину, і/або ароматизатор, наносять як покриття методом її розпилення зверху в псевдозрідженому шарі.  
11. Спосіб за п. 10, який **відрізняється** тим, що рідину, яку гранулюють, одержують шляхом перемішування та нагрівання компонентів до температури в інтервалі від 70 до 100 °С.  
12. Гранулят за будь-яким з пп. 1-9, який **відрізняється** тим, що при кімнатній температурі та в оригінальній упаковці він здатний довго зберігати стабільність - впродовж 24 місяців або більше.  
13. Гранулят за будь-яким з пп. 1-9 або 12, що містить мелоксикам, меглумін, гідроксипропілметилцелюлозу, повідон і моногідрат глюкози.  
14. Застосування гранулята за будь-яким з пп. 1-9 або 12 для одержання лікарського засобу, що призначений для лікування болю, запалень,

(13) C2

(11) 81785

(19) UA

лихоманки та респіраторних захворювань у тварин.

15. Застосування гранулята за п. 13 у дозуванні, що становить від 0,2 до 1,0 мг діючої речовини на кг маси тіла.

16. Застосування гранулята за п. 12 або 13 для одержання лікарського засобу, який можна вводити тваринам як у складі питва, так і в складі корму, що дається їм.

Даний винахід стосується швидкорозчинних у воді гранулятів, що містять мелоксикам, які разом з мелоксикамом містять солетворний компонент, що утворює меглумінову, натрієву, калієву або амонієву сіль мелоксикаму, зв'язувальну речовину, цукор або підсолоджувальну речовину, носій, необов'язково ароматизатор і необов'язково інші допоміжні речовини, способів їх одержання, а також їх застосування для лікування респіраторних або запальних захворювань у ссавців.

Передумови створення винаходу

Мелоксикам (4-гідрокси-2-метил-М-(5-метил-2-тіазоліл)-2Н-1,2-бензо-тіазин-3-карбоксамід-1,1-діоксид) являє собою діючу речовину, що належить до групи НСПЗЗ (нестероїдних протизапальних засобів). Мелоксикам, а також його натрієва та меглумінова сіль (ІЧ-метил-О-глюкамінова сіль) описані в [ЕР-А 0002482]. В [ЕР-А 0945134] представлені залежні від значення рН характеристики розчинності мелоксикаму та його солей, а саме: натрієвої солі, амонієвої солі та меглумінової солі у водному розчині. Згідно з наведеними у цій публікації даними мелоксикам є діючою речовиною, що важкорозчинна у воді. Солі мелоксикаму, насамперед меглумінова сіль, мають, як показано в таблиці 1 в [ЕР 0945134], більш високу розчинність, що зростає зі збільшенням значення рН від 4 до 10.

Відомо, що вводити лікарські засоби тваринам, які захворіли, насамперед тваринам з підвищеною температурою, можна особливо просто й успішно за допомогою питної води. Також успішно вводити лікарський засіб в організм тварини можна і шляхом його додавання до корму. З [ЕР 0945134] відомо, що просте пресування мелоксикаму та меглуміну неможливо.

Виходячи з вищевикладеного, в основу даного винаходу була покладена задача розробити гранулят, що містить мелоксикам, який можна було б вводити в організм тварин з питвом або кормом шляхом домішування до нього.

Відповідно до винаходу несподівано вдалося одержати грануляти, що містять мелоксикам, які можна формувати простим шляхом - методом псевдозрідженого шару та які після швидкого розчинення у воді утворюють питний водний розчин, що є стабільним щонайменше впродовж 48 годин. Одночасно було встановлено, що ці грануляти можна вводити в організм тварин як у вигляді корму, що дають тварині, так і у вигляді домішки до корму.

Об'єктом винаходу відповідно до цього є водорозчинні грануляти, що містять мелоксикам, солетворний компонент, що утворює меглумінову,

натрієву, калієву або амонієву сіль мелоксикаму, зв'язувальну речовину, цукор або підсолоджувальну речовину, носій, необов'язково ароматизатор, а також необов'язково інші допоміжні речовини.

Пропоновані у винаході грануляти, що містять мелоксикам, мають цілий ряд переваг, що вигідно відрізняють їх від існуючих готових лікарських форм.

Як було встановлено, у тварин, що одержують питво, що містить мелоксикам, спостерігається підвищене споживання питної води. Будь-яке розведення розчиненого гранулята дозволяє варіювати необхідне точне дозування діючої речовини - мелоксикаму. Завдяки тому, що пропоновані у винаході грануляти, що містять мелоксикам, добре розчинні у воді, вдається винятково швидко досягти прояву їх дії в організмі захворілої тварини. Приємний смак гранулятів, що містять мелоксикам, дозволяє вводити їх в організм у вигляді корму, що дають тварині, відповідно у вигляді домішки до корму.

Крім того, пропоновані у винаході грануляти мають винятково високу сипкість (рухливість), однорідність вмісту мелоксикаму, практично повну відсутність пилу та вузький розкид гранулометричного складу в межах від 125 до 500мкм.

Повна розчинність гранулята у воді забезпечує можливість оптичного контролю повністю розчиненої діючої речовини, що тільки в такому вигляді придатна для застосування в терапевтичних цілях при введенні з питною водою.

В одному з також кращих варіантів здійснення винаходу солетворним компонентом є меглумін.

В іншому, також кращому варіанті здійснення винаходу зв'язувальна речовина може бути вибрана з групи, що включає гідроксипропілметилцелюлозу, полівінілпіролідон, желатин, крохмаль і поліетиленгліколевий ефір, краще гідроксипропілметилцелюлозу, полівінілпіролідон і поліетиленгліколевий ефір, найкраще гідроксипропілметилцелюлозу та полівінілпіролідон.

Ще в одному з кращих варіантів здійснення винаходу цукор або підсолоджувальна речовина, може бути вибрана з групи, що включає сахарин у вигляді Na-солі, аспартам і Sunett®, краще сахарин у вигляді Na-солі й аспартам.

Особливо кращими є пропоновані у винаході грануляти, що містять мелоксикам, ароматизатор, що вибраний із групи, яка включає ваніль, медовий ароматизатор, яблучний ароматизатор і Contramagum, краще медовий ароматизатор і яблучний ароматизатор.

До особливо кращих відносяться далі грануляти, що містять мелоксикам, носій у яких вибраний із групи, що включає лактозу, глюкозу, маніт, ксиліт, сахарозу та сорбіт, краще глюкозу, лактозу та сорбіт, найкраще - глюкозу та лактозу, насамперед глюкозу.

До найбільш кращих відносяться такі грануляти, що містять мелоксикам, на частку мелоксикаму в яких припадає від 0,05 до 4%, бажано від 0,1 до 2%, більш краще від 0,3 до 1,5%, найкраще від 0,4 до 1%, насамперед 0,6%.

Кращими далі є насамперед грануляти, що містять мелоксикам, молярні співвідношення між меглуміном і мелоксикамом у яких складають від приблизно 9:8 до 12:8, краще 10:8.

Ще одним об'єктом винаходу є способи одержання пропонованих у ньому гранулят, які містять мелоксикам, що полягають у тому, що послідовно здійснюють наступні стадії а)-в):

а) одержують водну рідину, що гранулюють, яка містить зв'язувальну речовину, необов'язково цукор або підсолоджувальну речовину, мелоксикам, меглумін і/або ароматизатор,

б) рідину, що гранулюють, наносять на носій методом її розпилення зверху в псевдозрідженому шарі при підтримуванні температури припливного повітря на постійному рівні в інтервалі від 50 до 80°C, краще при температурі 65°C,

в) на завершення водну рідину, що гранулюють, яка містить зв'язувальну речовину, цукор або підсолоджувальну речовину і/або ароматизатор, наносять як покриття методом її розпилення зверху в псевдозрідженому шарі.

Відповідно до винаходу кращий спосіб, за допомогою якого рідину, що гранулюють, одержують перемішуванням і нагріванням компонентів до 70-100°C, краще до температури приблизно 90°C.

Однією з відмітних рис пропонованих у винаході гранулят, що містять мелоксикам, є їх здатність зберігати стабільність тривалий час при кімнатній температурі в оригінальній упаковці - впродовж 24 місяців або більше.

Найбільш кращий пропонований у винаході гранулят, який містить мелоксикам, містить разом з мелоксикамом меглумін,

гідроксипропілметилцелюлозу, повідон і моногідрат глюкози.

Ще одним об'єктом даного винаходу є застосування пропонованого в ньому гранулята, що містить мелоксикам, для одержання лікарського засобу, що призначений для лікування болю, запалень, лихоманки, гострого маститу, діареї, кульгавості, порушень функції рухового апарата та респіраторних захворювань у тварин, краще гострого маститу, діареї, кульгавості, порушень функцій рухового апарата та респіраторних захворювань, найбільш бажано для лікування порушень рухового апарата або респіраторних захворювань. Таке лікування може проводитися в сполученні з терапією антибіотиками.

Пропонована у винаході композиція придатна для лікування тварин, краще ссавців, насамперед домашніх тваринних або сільськогосподарських

тварин, наприклад свиней, коней, великої рогатої худоби, собак або кішок, краще свиней або коней.

Краще пропонований у винаході гранулят, що містить мелоксикам, застосовувати в дозуванні від 0,2 до 1,0 мг діючої речовини/кг маси тіла, більш краще від 0,4 до 0,8 мг/кг, найкраще від 0,5 до 0,7 мг/кг, насамперед у дозуванні 0,6 мг/кг.

Так само краще застосовувати пропонований у винаході гранулят, що містить мелоксикам, для одержання лікарського засобу, який можна вводити в організм тварин як у складі питва, так і в складі корму, що дають їм.

Пропонована у винаході композиція може містити як сіль мелоксикаму його меглумінову, натрієву, калієву або амонієву сіль, краща меглумінова сіль мелоксикаму.

Краще, якщо на частку меглуміну в грануляті, що містить мелоксикам, припадає від 0,035 до 2,8%, бажано від 0,07 до 1,4%, більш краще від 0,21 до 1,05%, найкраще від 0,28 до 0,7%, насамперед приблизно 0,42%. У випадку використання натрієвої, калієвої або амонієвої солі їх відповідну концентрацію можна розрахувати нескладним шляхом.

Концентрація зв'язувальних речовин може становити від 20 до 80 мг/г, краще від 30 до 70 мг/г, більш краще від 40 до 60 мг/г, найкраще 50 мг/г гранулята.

Концентрація цукру може становити від 50 до 150 мг/г, краще від 75 до 125 мг/г, найкраще приблизно 100 мг/г гранулята.

Концентрація підсоложувальної речовини може становити від 1 до 10 мг/г, краще від 2 до 5 мг/г, найкраще приблизно 3 мг/г гранулята.

Концентрація носія може становити від 800 до 985 мг/г, краще від 900 до 960 мг/г, найкраще приблизно 930 мг/г гранулята.

Концентрація ароматизатора може становити від 0,1 до 10 мг/г, краще від 0,2 до 1,0 мг/г, найкраще приблизно 0,5 мг/г гранулята.

Як пакувальний матеріал для пропонованої у винаході композиції придатні різні наявні в продажу матеріали для гранульованих продуктів. До них належать, наприклад, пластикові ємності, зокрема з ПЕВГ (поліетилену високої густини), алюмінієві пакети або паперові мішки з алюмінієвим покриттям.

Як зазначалося вище, гранулят, що містить мелоксикам, одержують методом розпилення рідини, що гранулюють, зверху в псевдозрідженому шарі. З цією метою спочатку з приблизно 50-70 г/кг зв'язувальної речовини, наприклад полівінілпіролідону ПВП 25000, гідроксипропілметилцелюлози або макроголу 6000, краще гідроксипропілметилцелюлози, і/або приблизно 1-5 г/кг підсоложувальної речовини, наприклад Sunett® або сахарину у вигляді Na-солі, краще Sunett®, і/або приблизно 0,5-2,5 г ароматизатора, наприклад ванільного ароматизатора, медового ароматизатора, ароматизатора Aroma 203180 або ароматизатора Contramarum, краще медового ароматизатора, приблизно 10-15 г мелоксикаму (подрібнений) і приблизно 7-11 г меглуміну при перемішуванні та нагріванні до температури в інтервалі від 70 до

100°C приготуюють водний розчин рідини, що гранулюють. Потім рідину, що гранулюють, в протічній (метод розпилення зверху) наносять на носій, наприклад лактозу, глюкозу або сорбіт, краще глюкозу. Цю операцію проводять, наприклад, за допомогою призначеної для розпилення двох компонентів форсунки при постійному тиску повітря при температурі в інтервалі від 50 до 80°C, краще при температурі приблизно 65°C. Після цього можна здійснювати процес нанесення покриття з використанням другої водної рідини, що гранулюють. Для одержання призначеного для такої операції розчину вихідний розчин передбачається цілком розчинити у воді. Потім шляхом додавання води концентрацію вихідного розчину можна довести до необхідного для застосування рівня.

Для підвищення надійності при застосуванні гранулятів на практиці можна використовувати для них кольорове маркування за допомогою водорозчинної фарби.

Нижче пропонувані у винаході грануляти, що містять мелоксикам, більш докладно пояснюються на наступних прикладах. Для фахівця очевидно, що ці приклади призначені тільки для ілюстрації винаходу та не обмежують його обсяг.

#### Приклад 1

Гранулят з 0,6%-вим вмістом мелоксикаму

Склад в г з розрахунку на 100 г:

мелоксикам	0,6
меглумін	0,42
гідроксипропілметилцелюлоза	3,00
повідон	2,00
глюкози моногідрат	93,98

#### Приклад 2

Гранулят з 1.2%-вим вмістом мелоксикаму

Склад в г з розрахунку на 100 г:

мелоксикам	1,2
меглумін	0,84
гідроксипропілметилцелюлоза	3,00
колідон 25	2,0
глюкози моногідрат	92,96

#### Приклад 3

Гранулят з 0,6%-вим вмістом мелоксикаму

Склад в г з розрахунку на 100 г:

мелоксикам	0,6
меглумін	0,42
фармакоат 606	4,0
макрогол 6000	1,0
ацесульфам К	0,3
лактоза	93,68

#### Приклад 4

Гранулят з 0.6%-вим вмістом мелоксикаму

Склад в г з розрахунку на 100 г:

мелоксикам	0,6
меглумін	0,42
фармакоат 606	4,75
макрогол 6000	0,25
ацесульфам К	0,3
ваніль, рідкий ароматизатор	0,05
лактоза	93,63

Сипучі грануляти, що містять мелоксикам світло-жовтого кольору з прикладів 1-4 можна одержувати в такий спосіб.

Гранулят впродовж 3 місяців зберігали при 25°C та 60%-вій відносній вологості повітря. Після закінчення зазначеного терміну не спостерігалось ніяких помітних змін таких характеристик, як вміст діючої речовини, вміст води (визначення за Карлом Фішером), визначена візуально розчинність, значення рН у демінералізованій воді та визначена візуально змочуваність.

Для візуального визначення розчинності 5 г гранулята розчиняли при кімнатній температурі в 100 мл демінералізованої води. Через приблизно 1 хвилину утворювався прозорий розчин жовтуватого кольору.