



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 82529

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/47

A61K 9/20

A61P 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ТАБЛЕТКА, ЩО МІСТИТЬ ЕНРОФЛОКСАЦИН І СМАКОВІ І/АБО АРОМАТИЧНІ РЕЧОВИНИ

1

(21) a200600683
(22) 14.06.2004
(24) 25.04.2008
(86) PCT/EP2004/006370, 14.06.2004
(31) 103 28 666.7
(32) 26.06.2003
(33) DE
(46) 25.04.2008, Бюл.№ 8, 2008 р.
(72) КАНИКАНТІ ВЕНКАТА-РАНГАРАО, IN/DE,
БОНГЕРТС ЗАБІНЕ
(73) БАЄР ХЕЛСКЕР АГ
(56) US A 5808076 15.09.98
US A 5152986 06.10.92
WO A 94/02144 03.02.94
(57) 1. Таблетка, що містить
від 20 до 45 % мас. енрофлораксацину,
від 18 до 35 % мас. лактози,

2

від 5 до 10 % мас. мікрокристалічної целюлози і
від 5 до 20 % мас. ароматизатора, що має запах
м'яса.
2. Спосіб виготовлення таблетки за п. 1,
відповідно до якого
(а) змішують енрофлораксацин, лактозу, при
необхідності ароматизатор, що має запах м'яса, а
також при необхідності додаткові допоміжні
речовини,
(б) гранулюють суміш при додаванні води або
водних розчинів додаткових допоміжних речовин,
(в) отриману суміш піддають сушінню,
(г) після сушіння додають мікрокристалічну
целюлозу і при необхідності додаткові допоміжні
речовини, а також ароматизатор, що має запах
м'яса, якщо він не був доданий на стадії (а),
(д) на закінченні із суміші формують таблетки.

Даний винахід стосується таблеток для
тварин, що містить енрофлораксацин, а також
смакові і/або ароматичні речовини.

Прийом таблеток тваринами являє собою
проблему, оскільки таблетки зовсім непривабливі
для тварин, і вони можуть приймати їх як правило
тільки примусово. У зв'язку з цим таблетки
звичайно приходиться заховувати в корм. При
цьому не завжди можна гарантувати, що ліки
будуть прийнято твариною в повному і належному
дозуванні. Крім того, при введенні лікарського
засобу тварині разом з кормом може мінятися
характер вивільнення діючої речовини.

У принципі відомо, що смакова привабливість
таблеток може бути підвищена завдяки
додаванню належних ароматизаторів і/або
смакових речовин. Однак подібні добавки часто
викликають неприйнятне для практичного
використання таблеток погіршення їх механічних

У зв'язку з цим існує потреба в привабливих
таблетках, що мають оптимальний смак і
прийнятні механічні властивості.

Даний винахід стосується таблеток, що
містять

від 20 до 45% мас. енрофлораксацину,
від 18 до 35% мас. лактози,

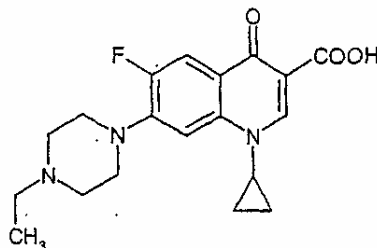
від 5 до 10% мас. мікрокристалічної целюлози
і

від 5 до 20% мас. ароматизаторів, що мають
запах м'яса.

Зазначені вище в масових відсотках дані
відносяться до маси таблетки.

Енрофлораксацин використовують у кількості від
20 до 45% мас, переважно від 23 до 42% мас.

Номенклатурна назва енрофлораксацину - 1-
циклопропіл-7-(4-етил-1-піперазиніл)-6-фтор-1,4-
дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота, і він
має наступну структурну формулу:



Відповідно до винаходу енрофлораксацин може
використовуватися також у вигляді відповідних
фармацевтично прийнятних солей або гідратів.

(13) C2

(11) 82529

(19) UA

У якості фармацевтично прийнятних солей енрофлоксацину придатні солі приєднання кислот і основні солі.

Під фармацевтично прийнятними солями мають на увазі, наприклад, солі хлорвод-невої, сірчаної, оцтової, гліколевої, молочної, бурштинової, лимонної, винної кислот, метансульфонові кислоти, 4 -толуолсульфонові кислоти, галактуронової, глюконової, є м-бонової, глютамінової або аспарагінової кислоти. Крім того, енрофлоксацин може приєднуватися також до іонообмінних речовин. Фармацевтично застосовуваними основними солями є солі лужних металів, наприклад, солі натрію або калію, солі лужноземельних металів, наприклад, солі магнію або кальцію, а також солі цинку, солі срібла і солі

Лактоза є комерційно доступною і вводиться до складу лікарських засобів як допоміжна речовина і може бути отримана, наприклад, шляхом сушіння розпиленням або у вигляді безводної лактози. Відповідно до винаходу переважно використовують моногідрат лактози (наприклад, дрібний молочний цукор фірми DMV International). Запропоновані у винаході таблетки містять від 18 до 35% мас, переважно від 19 до 30% мас. лактози в розрахунку на загальну масу

Мікрокристалічна целюлоза [наприклад, Avicel® PH 101 фірми FMC] є комерційно доступною і вводиться до складу лікарських засобів як допоміжна речовина. У запропонованих у винаході таблетках міститься від 5 до 10% мас, переважно від 5,5 до 8% мас. мікрокристалічної целюлози в розрахунку на загальну масу таблетки.

Придатними ароматизаторами, що надають м'ясний запах, є сухі порошки з яловичої печінки, печінки домашніх птахів, овечої або свинячої печінки, переважно з печінки домашньої птиці і свинячої печінки, а також інші ароматизуючі речовини. Найбільш переважними є ароматизатори, що надходять у торгівлю під назвою Artificial Beef Flavor (штучні ароматизатори фірми Pharma Chemie, що надають запах яловичини) і BAYOPAL® (фірми Haarmann und

Ароматизатори, що надають м'ясний запах, використовують переважно в кількості від 5 до 20% мас, переважно від 7 до 15% мас, особливо переважно від 9 до 11% мас. Дані приведені в розрахунку на загальну масу таблетки.

Поряд із зазначеними вище інгредієнтами запропоновані у винаході таблетки можуть містити також додаткові загальноприйняті фармацевтичні носії і допоміжні речовини.

Як носії придатні будь-які фізіологічно сумісні тверді інгредієнти. Придатними носіями є неорганічні й органічні речовини. Неорганічними речовинами є, наприклад, поварена сіль, карбонати, такі як карбонат кальцію, гідрокарбонати, оксиди алюмінію, кремнієві кислоти, глиноземи, осажденний або колоїдний

Запропоновані у винаході таблетки переважно містять діоксид кремнію, насамперед колоїдний безводний діоксид кремнію в кількості від 0,05 до 0,3% мас, насамперед від 0,1 до 0,2% мас. у розрахунку на загальну масу таблетки.

Органічними речовинами є, наприклад, цукор, целюлоза, харчові продукти і кормові засоби, такі як молочний порошок, м'ясокісткове борошно, хлібопекарське борошно, зерновий шрот і крохмаль.

Запропоновані у винаході таблетки як додатковий носій переважно містять крохмаль, наприклад, кукурудзяний крохмаль, у кількості, що складає звичайно від 10 до 40% мас, переважно від 15 до 30% мас, особливо переважно від 18 до 26% мас. у розрахунку на загальну масу таблетки.

Таблетки можуть містити додаткові загальноприйняті фармацевтичні допоміжні речовини. Прикладами таких допоміжних речовин є змащувальні речовини і речовини, що підвищують ковзкість, як, наприклад, стеарат магнію, стеаринова кислота, тальк, бентоніти; речовини, що сприяють деструкції, такі як крохмаль, зшитий натрійкарбоксиметилцелюлоза або зшитий полівінілпіролідон; зв'язувальні речовини, як, наприклад, крохмаль, желатина, етери целюлози або нерозгалужений полівінілпіролідон, а також сухі зв'язувальні

Запропоновані у винаході таблетки переважно містять змащувальний агент, насамперед стеарат магнію, у кількості від 0,4 до 1,0% мас, переважно від 0,5 до 0,8% мас. у розрахунку на загальну масу таблетки.

Запропоновані у винаході таблетки переважно містять зв'язувальну речовину, насамперед полівінілпіролідон (наприклад, полівідон), у кількості від 1,5 до 4% мас, переважно від 2 до 3% мас. у розрахунку на загальну масу таблетки.

Запропоновані у винаході таблетки можуть бути виготовлені способом, відповідно до якого:

(а) змішують енрофлоксацин, лактозу, при необхідності ароматизатор, що має запах м'яса, а також при необхідності додаткові допоміжні речовини, (б) гранулюють суміш при додаванні води або водних розчинів додаткових допоміжних речовин,

(в) отриману суміш піддають сушінню,

(г) після сушіння додають мікрокристалічну целюлозу і при необхідності додаткові допоміжні речовини, а також ароматизатор, що має запах м'яса, якщо він не був доданий на стадії (а),

(д) на закінчення із суміші формують (пресують) таблетки.

У якості додаткової допоміжної речовини на стадії (а) переважно додають крохмаль, насамперед кукурудзяний крохмаль. Особливо сприятливим є додавання на стадії (а) лише частини загальної кількості використовуваного

У якості додаткової допоміжної речовини на стадії (б) переважно додають водний розчин полівінілпіролідону.

При здійсненні сушіння на стадії (в) переважно є залишкова вологість, що складає менше 5%, переважно від 1 до 4% (вологість визначають по втраті маси при сушінні).

У якості додаткових допоміжних речовин на стадії (г) переважно додають крохмаль, колоїдний діоксид кремнію і стеарат магнію. Якщо частина крохмалю уже введена на стадії (а), то на стадії (г)

до суміші додають другу частину крохмалю від його загальної кількості.

Спектр антибіотичної дії енрофлоксацину відомий. Таким чином, запропоновані у винаході лікарські засоби придатні для профілактики і лікування відповідних бактеріальних захворювань, а також захворювань, обумовлених подібними до бактерій мікроорганізмами. Запропоновані у винаході засоби в загальному випадку придатні для застосування при утримуванні і розведенні сільськогосподарських і племінних тварин, тварин, що утримуються в зоопарках, лабораторних, піддослідних тваринних і домашніх тварин. Зрозуміло, ці засоби переважно дають тваринам, для яких препарати з м'ясними ароматизаторами більш привабливі по смаку.

До сільськогосподарських і племінних тварин відносяться такі ссавці, як, наприклад, велика рогата худоба, коні, вівці, свині, кози, верблюди, індійські водяні буйволи, осли, кролики, лані, північні олені, хутрові звірі, як, наприклад, європейська норка, шиншила і єнот.

До лабораторних і піддослідних тварин відносяться миші, пацюки, морські свинки, хом'яки, собаки і кішки.

До домашніх тварин відносяться собаки і кішки.

Запропоновані у винаході засоби особливо переважно використовують для лікування собак і кішок, насамперед собак.

До бактеріальних захворювань тварин відносяться, наприклад, дизентерія у свиней; лептоспіроз великої рогатої худоби, свиней, коней і собак; кампілобацилярний ентерит великої рогатої худоби; кампілобацилярний викидень у овець і свиней; шкірна інфекція; піодермії собак; зовнішній отит; мастит у великої рогатої худоби, овець і кіз; стрептококовий мастит; стрептококова

інфекція коней, свиней і інших видів тварин; пневмококова інфекція телят і інших видів тварин; сепс; кон'юнктивіт; запалення тонких кишок; пневмонія; бруцельоз великої рогатої худоби, овець і свиней; атрофічний риніт свиней; сальмонельоз у великої рогатої худоби, коней, овець і інших видів тварин; септицемія; інфекція кишкової ешерихії у поросят; синдром метрита-мастит-агалакції; клебсіельозні інфекції; псевдотуберкульоз; інфекційна плевропневмонія; первинні пастерелези; суставом у лошат; некробацильоз у великої рогатої худоби і домашніх тварин; лептоспіроз; рожа свиней і інших видів тварин; листеріоз; сибірська виразка; клостридіози; правцеві інфекції, ботулізм; інфекції викликані гноєродними коринебактеріями; туберкульоз великої рогатої худоби, свиней і інших видів тварин; паратуберкульоз жуйних тварин; нокардіоз; ку-лихоманка; ор-нітоз-пситакоз; енцефаломієліт; респіраторний плазмоз у великої рогатої худоби й інших видів тварин; ензоотична пневмонія у свиней.

Запропоновані у винаході таблетки мають порівняно невисоку твердість (наприклад, твердість таблеток діаметром 5 мм відповідно до прикладу (1) складає 20-30 Н), досягти яку для таблеток, що містять добавку ароматизатора, становить певну проблему. Запропоновані у винаході таблетки відрізняються досить високою міцністю на стирання в порівнянні з їх невеликою твердістю, завдяки чому вони добре придатні для практичного використання. Методи дослідження міцності таблеток на стирання і мінімальні вимоги, запропоновані до цього показника, приведені в рецептурних книгах, відповідно фармакопеех (наприклад, у європейській фармакопеї або фармакопеї США).

Приклади

Інгредієнти	(1) мг	(2) мг	(3) мг
Енрофлоксацин	15,00	50,00	150,00
Моногідрат лактози	17,80	23,60	100,40
Кукурудзяний крохмаль	15,20	22,40	86,10
Мікрокристалічна целюлоза	4,00	8,00	28,00
Полівідон	1,50	3,00	10,00
Стеарат магнію	0,40	0,80	2,80
Безводний колоїдний діоксид кремнію	0,10	0,20	0,70
Штучний ароматизатор, що має запах яловичини, опромінений (irradiated artificial beef flavor)	6,00	12,00	42,00
Маса таблетки	60,00	120,00	420,00