



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **84270** (13) **C2**  
(51) МПК (2006)  
**A61K 9/10**  
**A61K 31/4709**  
**A61K 47/48**  
**A61P 31/04** (2008.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) РІДКА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ, ЯКА МІСТИТЬ ЗВ'ЯЗАНИЙ З ІОНООБМІННОЮ СМОЛОЮ ПРАДОФЛОКСАЦИН І СТРУКТУРНО-В'ЯЗКІ ГЕЛЕУТВОРЮВАЧІ**

1

(21) 20041210942  
(22) 19.05.2003  
(24) 10.10.2008  
(86) РСТ/ЕР03/05228, 19.05.2003  
(31) 102 24 086.8  
(32) 31.05.2002  
(33) DE  
(46) 10.10.2008, Бюл.№ 19, 2008 р.  
(72) МЕРТІН ДІРК, ЕДІНГЛО МАРКУС, ДАУБЕ ГЕРТ  
(73) БАЄР ХЕЛСКЕР АГ  
(56) WO 03 007995 A, 30.01.2003  
WO 01 05431 A, 25.02.2001  
EP 0 911 039 A, 28.04.1999  
EP 0 564 154 A, 06.10.1993  
EP 0 295 495 A, 21.12.1988  
(57) 1. Рідка фармацевтична композиція, що містить прадофлораксин, зв'язаний з іонообмінником,

2

причому заряджений іонообмінник диспергований у середовищі-носії, що містить воду та один або кілька структурно-в'язких гелеутворювачів.  
2. Фармацевтична композиція за п.1, яка **відрізняється** тим, що вона як структурно-в'язкий гелеутворювач містить поліакрилову кислоту, ксантан, мікрокристалічну целюлозу, бентоніт або етер целюлози, вибраний з групи, що включає метилцелюлозу, гідроксietилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, метилгідроксипропілцелюлозу, Накарбоксиметилцелюлозу або суміш вказаних гелеутворювачів.  
3. Фармацевтична композиція за п.2, яка **відрізняється** тим, що структурно-в'язким гелеутворювачем є ксантан.  
4. Застосування фармацевтичної композиції за одним з пп. 1-3, для виготовлення лікарських засобів для орального введення.

Даний винахід стосується фармацевтичних композицій для орального застосування, які містять одну або кілька активних речовин, зв'язаних з іонообмінником. Для покращення фізичної стабільності та сприйняття, зокрема у тварин, композиції містять структурно-в'язкий гелеутворювач як загусник.

Вже давно відомо, що фармацевтичні активні речовини зв'язані з іонообмінними смолами, щоб, наприклад, зробити активні речовини із специфічним запахом більш придатними для застосування [СН 383552]. Відомо також, що фармацевтичні активні речовини зв'язані з іонообмінними смолами з метою впливу на рівномірне вивільнення активної речовини протягом тривалого проміжку часу (DE 3 028 082). Крім того відомо, що протиглисні активні речовини зв'язані з іонообмінними смолами для покращення смаку активних речовин [DE 3 028 082]. Шляхом приєднання до іонообмінника можна також приховати гіркий смак антибіотика на основі хінолону, так що його можна застосовувати для тварин [EP-A-295 495].

У вказаному вище документі описані композиції гірких на смак похідних хінолонкарбонОВОЇ кислоти, а також їх одержання. Як іонообмінні смоли застосовують слабо кислі катіонні види, причому матриця яких може бути гелеподібною або макропористою. Базовими мономерами для іонообмінників є здатні до полімеризації мономери, які завдяки відповідним боковим ланцюгам можуть бути функціоналізовані з утворенням катіонообмінних смол. Іонообмінники відомі під торговими назвами Lewatit®, Amberlite®, Purolite® або Dowex®. Відповідні композиції описані у ветеринарній медицині як лікарські речовини, які додають до корму для свиней.

Невигідна поверхнева структура іонообмінників у рідких суспензіях часто призводить до сильного спікання відстою після осадження частинок.

Наша заявка [WO 03/007995] описує метод стабілізації таких іонообмінників шляхом перемелювання, так що розміри щонайменше 90% частинок складають менше 50мкм. Скоріше за все шляхом округлення неправильної поверхні утворений

(13) **C2**

(11) **84270**

(19) **UA**

відстій шляхом збовтування можна знову дуже легко перевести у зважений стан. Однак, такі процеси перемелювання є досить витратними та значно підвищують вартість способів одержання відповідних композицій.

Крім того відомо, що фармацевтичні композиції можна настільки зміцнити шляхом використання гелеутворювачів (наприклад, гідроксиетилцелюлози, гідроксипропілцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози), що більше не відбудеться жодного осадження. Звісно такі напівтверді композиції більше не розтікаються під своєю власною вагою. Досягти такого результату для рідких лікарських засобів можна із великими зусиллями.

Крім того відомо, що рідкі водні суспензії іонообмінних смол можна стабілізувати за допомогою структурно-в'язких гелеутворювачів (наприклад, поліакрилової кислоти, ксантану, траганду, На-карбоксиметилцелюлози, бентоніту). Так, у [US 6 146 622 та US 2 002 035 154] описані суспензії катіонообмінника у воді, стабілізовані за допомогою поліакрилової кислоти (Карбопол 974 Р) або ксантану. В [US 5 612 026] описаний матричний напій, який містить аніонообмінник та ксантан. Balkus та інш. [Langmuir, 12, 6277-6281 (1996)] опублікували документ про стабілізацію суспензій гекториту, що містять гадоліній, за допомогою ксантану. Інша інформація про водні суспензії іонообмінників, осадження яких можна стабілізувати структурно-в'язкими полімерами, наведена в [JP 05 279 245, JP 05 279 246, Sprockel et al., Drug Dev. Ind. Pharm. 15, 1275-1287 (1989), EP 139 881, JP 01 071 823, JP 01 071 822, а також JP 63 230 636]. Такі суспензії у стані спокою мають високу в'язкість, чим значно запобігають осадженню частинок суспендованого іонообмінника. Під впливом сил система розріджується, після чого її можна з легкістю качати насосом або розбризкувати.

Несподівано з'ясували, що суспензії зарядженого активною речовиною іонообмінника, які згущують структурно-в'язким полімером, викликає приємне відчуття у ротовій порожнині та при пероральному застосуванні дуже добре сприймаються та переносяться. Такі суспензії є також стійкими по відношенню до осадження твердих компонентів та мають вигідні текучі властивості, бажані для засобу, призначеного для орального застосування. Після потрапляння у шлунок фармацевтична активна речовина швидко відділяється від іонообмінника. Таким чином комплекс фармакокінетичних властивостей по відношенню до вільної активної речовини змінюється лише незначним чином.

Отже, винахід стосується:

- фармацевтичної композиції, що містить одну або кілька активних речовин, приєднаних до іонообмінника, яка відрізняється тим, що заряджений іонообмінник диспергують у середовищі-носії, яке містить щонайменше один структурно-в'язкий гелеутворювач.

- застосування фармацевтичних композицій, які містять заряджені активною речовиною іонообмінники, а також щонайменше один структурно-в'язкий гелеутворювач, зокрема у ветеринарній медицині.

Як структурно-в'язкі гелеутворювачі можуть бути, наприклад, застосовані мікрокристалічна целюлоза, етери целюлози (метил целюлози, гідроксиетил целюлози, гідроксипропіл целюлози, метилгідроксипропіл целюлози, На-карбоксиметил целюлози), ксантан, трагант, гуарова мука, гумірабік, крохмаль та похідні крохмалю, такі як На-карбоксиметилловий крохмаль, желатини, високодисперсний діоксид кремнію (наприклад, аеросіл), поліакрилова кислота, стеарат алюмінію або бентоніт. Можливо також комбінувати вказані вище гелеутворювачі між собою.

Високодисперсний діоксид кремнію застосовують переважно для згущення неводних рідин-носіїв. Для згущення водних рідин-носіїв застосовують переважно целюлозу, етер целюлози, ксантан, поліакрилову кислоту та бентоніт або їх суміші. Особливу перевагу надають при цьому застосуванню мікрокристалічної целюлози, На-карбоксиметилцелюлози, ксантану, поліакрилової кислоти та бентоніту.

Іонообмінні смоли можуть, наприклад, містити гелеподібну або макропористу матрицю. Як базові мономери для іонообмінників застосовують здатні до полімеризації мономери, які шляхом функціоналізації можуть бути перетворені на іонообмінні смоли. Як мономери застосовують, наприклад, естери (мет)акрилової кислоти, (мет)акрил нітрил, а також похідні стиролу. Іншими співмономерами для одержання базових полімерів є полівінілові сполуки, такі як, наприклад, дивінілбензол, диметилакрилат етиленгліколю або бісакриламід метилену. Придатними є також конденсаційні смоли, які сприяють іонообміну, такі як, наприклад, фенолформальдегідні смоли, які містять відповідні функціональні групи.

Застосовувані іонообмінники вже відомі. Більш детальна інформація щодо різних типів іонообмінників та їх одержання наведена, наприклад, в [Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry (Release 2001, 6-е видання)]. Переважні макропористі смоли можуть мати різні розміри пор. Ступінь зв'язування придатних іонообмінних смол складає переважно до 20% та особливо переважно до 12%. Синтетичні смоли зазвичай мають розмір частинок від 1 до 300мкм, переважно від 10 до 200мкм. Наявними у продажу іонообмінними смолами є, наприклад, Lewatit<sup>®</sup>, Amberlite<sup>®</sup>, Dowex<sup>®</sup> та Purolite<sup>®</sup>.

Для зв'язування основних або катіонних активних речовин можуть бути застосовані кислі іонообмінники.

Сильно кислими іонообмінниками є переважно такі на основі полі(стирол, дивінілбензол)сульфонової кислоти. Їх прикладами є:

- Амберліт ІРР 69: полі(стирол, дивінілбензол)сульфонова кислота у формі Na, стандартні розміри частинок: 10-25% > 75мкм, макс 1% > 150мкм, швидкість К-обміну: 110-135мг/г відповідно 2,75-3,38екв./кг.

- Пуrolіт С 100 Н MR: полі(стирол, дивінілбензол)сульфонова кислота у формі H, стандартні розміри частинок: макс. 1% > 150мкм, швидкість обміну: щонайменше 3,2екв./кг.

- Пуrolіт С 100 MR: полі(стирол, дивінілбензол)сульфонова кислота у формі Na, відповідає Амберліт ІРР 69.

- Леватіт каталізатор К 1481: полі(стирол, дивінілбензол)сульфонова кислота у формі H, стандартні розміри частинок: мін. 97% < 30 мкм, швидкість обміну: 5,0 екв./кг.

- Левасорб SW 12: полі(стирол, дивінілбензол)сульфонова кислота у формі Na, відповідає Леватіт К 1481.

Як слабо кислі катіонообмінники зокрема застосовують такі на основі співполімеру метакрилової кислоти та дивінілбензолу. Наприклад:

- Амберліт ІРР 64: співполімер метакрилової кислоти та дивінілбензолу у формі H, стандартні розміри частинок: 15-30% > 75 мкм, макс. 1% > 150 мкм, швидкість обміну: мін. 10 екв./кг.

- Пуrolіт С 115 К MR: співполімер метакрилової кислоти та дивінілбензолу у формі калію, стандартні розміри частинок макс. 1% > 150 мкм.

- Пуrolіт С 115 Н MR: співполімер метакрилової кислоти та дивінілбензолу у формі H, як Пуrolіт С 115 К MR.

- Леватіт CNP 105: макропористий співполімер метакрилової кислоти та дивінілбензолу у формі H, швидкість обміну мін. 1,4 екв./л.

Для зв'язування кислих або аніонних активних речовин можуть бути застосовані аніонообмінники.

Переважаючими аніонообмінниками є полістирольні смоли, які містять амінові або амонієві бокові групи. Прикладами є:

- Пуrolіт А 430 MR: хлорид полі(стиролдивінілбензол)триметиламонію, швидкість обміну 3,7-4,8 екв./кг.

- Леватіт MP 500: хлорид полі(стиролдивінілбензол)триметиламонію, швидкість обміну мін. 1,1 екв./л.

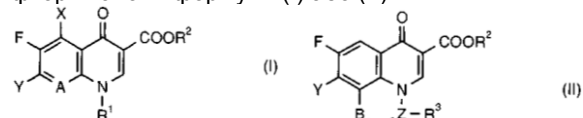
- Леватіт MP 62 WS: полі(стиролдивінілбензол)диметиламін, швидкість обміну мін. 1,7 екв./л.

- Дуоліт AP143/1093: хлорид полі(стиролдивінілбензол)триметиламонію, швидкість обміну 3,7-4,8 екв./кг.

Можуть бути застосовні також фармацевтичні активні речовини з основною функцією, придатні для зв'язування катіонообмінників. Особливе значення це має в лікарських засобах, які неприємно пахнуть або при пероральному застосуванні мають неприємний смак. Прикладом таких активних речовин є антибіотики на основі хінолону та споріднених речовин, які описані передусім в таких документах: [US 4 670 444 (Bayer AG), US 4 472 405 (Riker Labs), US 4 730 000 (Abbott), US 4 861 779 (Pfizer), US 4 382 892 (Daiichi), US 4 704 459 (Toyama)], конкретними прикладами є: бенофлоксацин, бінфлоксацин, циноксацин, ципрофлоксацин, данофлоксацин, дифлоксацин, еноксацин, енрофлоксацин, флероксацин, ібафлоксацин, ле-

вофлоксацин, ломефлоксацин, марбофлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин, офдоксацин, орбіфлоксацин, пефлоксацин, піпемідна кислота, темафлоксацин, тозуфлоксацин, сарафлоксацин, спарфлоксацин.

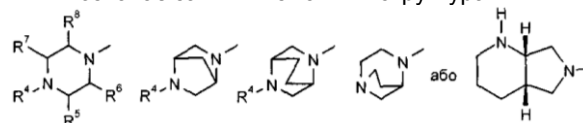
До переважної групи фторхінолонів належать фторхінолони формули (I) або (II):



в яких

X означає водень, галоген, C<sub>1-4</sub>-алкіл, C<sub>1-4</sub>-алкокси, NH<sub>2</sub>,

Y означає залишки з такими структурами



в яких

R<sup>4</sup> означає, в разі необхідності, заміщений гідрокси або метокси нерозгалужений або розгалужений C<sub>1-4</sub>-алкіл, циклопропіл, баціл, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю,

R<sup>5</sup> означає водень метил, феніл, тієніл або піридил,

R<sup>6</sup> означає водень або C<sub>1-4</sub>-алкіл,

R<sup>7</sup> означає водень або C<sub>1-4</sub>-алкіл,

R<sup>8</sup> означає водень або C<sub>1-4</sub>-алкіл,

а також

R<sup>1</sup> означає алкільний залишок, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю, циклопропіл, 2-фторетил, метокси, 4-фторфеніл, 2,4-дифторфеніл або метиламіно,

R<sup>2</sup> означає водень або, в разі необхідності, заміщений метокси або 2-метоксиетокси алкіл, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, а також циклогексил, бензил, 2-оксопропіл, фенацил, етоксикарбонілметил, півалоїлоксиметил,

R<sup>3</sup> означає водень, метил або етил та

A означає азот, =CH-, =C(галоген)-, =C(OCH<sub>3</sub>)-, =C(CH<sub>3</sub>)- або =C(CN),

B означає кисень, в разі необхідності, заміщений метилом або фенілом =NH або =CH<sub>2</sub>,

Z означає =CH- або =N-,

та їх фармацевтично прийнятні солі та гідрати.

Сполуки формул (I) та (II) можуть існувати у формі їх рацематів або в енантімерних формах.

Перевагу надають сполукам формули (I),

в якій

A означає =CH- або =C-CN,

R<sup>1</sup> означає, в разі необхідності, заміщений галогеном C<sub>1-3</sub>-алкіл або циклопропіл,

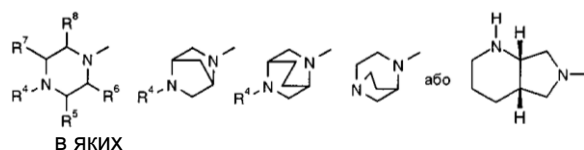
R<sup>2</sup> означає водень або C<sub>1-4</sub>-алкіл,

Y означає залишки з такими структурами:

R<sup>4</sup> означає, в разі необхідності, заміщений гідрокси нерозгалужений або розгалужений C<sub>1-3</sub>-алкіл, оксалкіл, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю,

R<sup>5</sup> означає водень, метил або феніл,

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> незалежно один від одного означають водень або метил,



в яких

та їх фармацевтично прийнятним гідратам та солям.

Особливу перевагу надають сполукам формули (I),

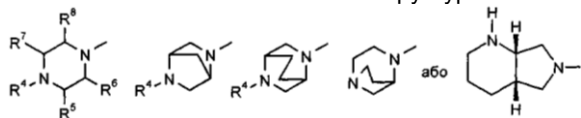
в якій

A означає =CH- або =C-CN,

R<sup>1</sup> означає циклопропіл,

R<sup>2</sup> означає водень, метил або етил,

Y означає залишки з такими структурами



в якій

R<sup>4</sup> означає метил, в разі необхідності, заміщений гідрокси етил,

R<sup>5</sup> означає водень або метил,

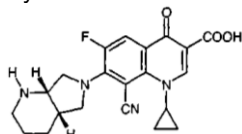
R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> незалежно один від одного означають водень або метил,

та їх фармацевтично прийнятним солям та гідратам.

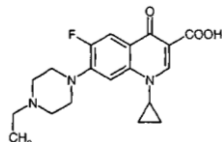
Як солі застосовують фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі та основні солі.

Фармацевтично прийнятними солями є, наприклад, солі соляної, сірчаної, оцтової, гліколевої, молочної, бурштинової, лимонної, винної, метансульфонові, 4-толуолсульфонові, галактуринової, глюконової, ембонової, глютамінової або аспарагінової кислоти. Крім того сполуки згідно з винаходом можуть бути приєднані до кислотних або основних іонообмінників. Фармацевтично прийнятними основними солями є солі лужних металів, наприклад, солі натрію або калію, солі лужноземельних металів, наприклад, солі магнію або кальцію; солі цинку, срібла та солі гуанідину.

Під гідратами розуміють як гідрати самих фторхінолонів, так і гідрати їх солей. Особливо переважними фторхінолонами є описані в [WO 97/31001] сполуки, зокрема 8-ціано-1-циклопропіл-7-((1S,6S)-2,8-діазабіцикло-[4.3.0]нонан-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота (прадофлоксацин) формули



Крім того особливу перевагу надають енрофлоксацину: 1-циклопропіл-7-(4-етил-1-піперазиніл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота



Крім того можуть бути застосовані і інші активні речовини з відповідною основною функцією, які описані у таких документах: [US 3 536 713, US 3 714 159, US 3 682 930, US 3 177 252]; конкретними прикладами є такі активні речовини: ампіцилін, амоксицилін, цефазолін, цефотіам, цефтізоксим, цефотаксим, цефодизим, цефтриаксон, цефтазидим, цефсулодин, цефалексин, цефаклор, цефад-

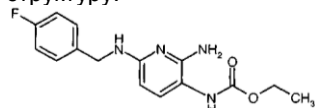
роксил, цефподоксимпроксетил, цефетаметпівоксил, цефиксим, цефтибутен, лоракарбеф, іміпенем, азтреонам, стрептоміцин, неоміцин, канаміцин, спектиноміцин, тетрациклін, окситетрациклін, доксициклін, міноциклін, еритроміцин, кларитроміцин, рокситроміцин, азитроміцин, спіраміцин, сульфадіазин, сульфамотоксазол, сульфален, сульфадоксин, триметоприм, тетроксоприм, метронідазол, німоразол, тінідазол, лінкоміцин, кліндаміцин, ванкоміцин, тайкопланін, ізоніазид, піразинамід, етамбутол, рифампіцин, клотримазол, еконазол, ізоконазол, оксиконазол, біфоназол, тіконазол, фентіконазол, міконазол, кетоназол, ітраконазол, флюконазол, тербінафін, нафтифін, аморолфін, флюцитозин, амфотеріцин В, ністатин, хлороквін, мефлоквін, хінін, примаквін, галофантрин, прогуаніл, піриметамін, меларсопрол, ніфуртимокс, пентамідин, амантадин, трометамін, ацикловір, ганцикловір, видарабін, діданозин, залцитабін, пірантел, мебендазол, албендазол, тіабендазол, діетилкарбамазин, пірвіній, оксамніквін, амброксол, лоперамід, кетотифен, метоклопрамід, флупіртин.

Крім того кислотні або аніонні активні речовини можуть бути приєднані до аніонообмінників. Конкретними прикладами є:

Акапрозат, ацеклофенак, ацететамин, ацетилцистеїн, ацетилсаліцилова кислота, ацитретин, адапален, алендронна кислота, алпостадил, амідотізоїна кислота, 4-аміносаліцилова кислота, амоксицилін, ампіцилін, аскорбінова кислота, аторвастатин, азтреонам, баклофен, бензеприл, бензилпініцилін, бензафіброт, біотин, буметанід, кандезартан, канреноат калію, каптоприл, карбідоп, карбоцистеїн, цефаклор, цефадоксил, цефалексин, цефамандол, цефазолін, цефетамет, цефіксим, цефотаксим, цефотіам, цефокситин, цефподоксим, цефтибутен, цетриаксон, цефуроксим, церивастатин, цетиризин, хенодесоксихолова кислота, хлорамбуцил, цидофовір, циластатин, цилазаприл, клавуланова кислота, клондронна кислота, дальтепарин-Na, диклофенак, диклоксацилін, дикалій клоразепат, дінопрост, еналаприл, епрозартан, етакринова кислота, етидронна кислота, фелбінак, фексофенадин, флуфлоксацилін, флуфенамінова кислота, флурбіпрофен, флувастатин, фолієва кислота, фосфестрол, фосфоміцин, фумарола кислота, фуросемід, габапентин, гемфіброзил, гепарин, палуринонова кислота, гідрокортизон-гідроксидат, ібандронна кислота, ібупрофен, ілопрост, імідаприл, іміпенем, індометацин, іоталамінова кислота, іотроксинова кислота, юскаглінова кислота, кепотрофен, левокабастин, леводопа, левотіроксин-Na, ліпонова кислота, лізіноприл, лодоксамід, лоназолак, лоракарбеф, мефенамінова кислота, меропенем, мезалазин, месна, метамізол, метотрексат, мезлоцилін, мексиприл, монтелукаст, моксифлоксацин, напроксен, натаміцин, натеглінід, Na-дибунат, Na-йоподат, Na-пікосульфат, нікотинна кислота, олсалазин, оротова кислота, оксацилін, памідронна кислота, пангамова кислота, пеніциламін, периндоприл, фенобарбітал, феноксиметилпінацилін, піперацилін, піретанід, правастатин, пробенецид, проглюмід, пропіцилін, хінаприл, репаглінід, ревіпарин-

Na, ризедронова кислота, саліцилова кислота, спіраприл, сульфасалазин, тазобактам, телмізартан, тіагабін, тіапрофенова кислота, тілудронова кислота, тінзапарин-Na, трандолаприл, транексамова кислота, третіноїн, триптофан, урзодезоксиколова кислота, валпроїнова кислота, вігабатрин, занамівир та золедронова кислота. Крім того можуть бути застосовані вказані вище хінолонкарбонові кислоти, а також схожі за структурою антибіотики.

Згаданий вище анальгетик флупіртин має таку структуру:



Флупіртин може також бути застосований у формі своїх фармацевтично прийнятних солей, переважно солей з кислотами, як, наприклад, гідрохлорид або maleат.

До іонообмінних смол активну речовину додають у воді або полярних органічних розчинниках, таких як спирти, наприклад, пропіленгліколь або етанол, гліцерил, кетони, наприклад, ацетон, або їх суміші. Особливу перевагу надають воді, а також сумішам спирту у воді. Іонообмінник та активну речовину до тих пір перемішують в середовищі при кімнатній або підвищеній температурі, доки активна речовина повністю не приєднується до іонообмінника. Приєднання активної речовини до іонообмінника та формулювання лікарської форми може бути здійснене в один етап.

Оскільки заряджений активною речовиною іонообмінник необхідно диспергувати у ліпофільному середовищі, яке не змішується з водою або полярним розчинником, то його спочатку необхідно відділити від водного середовища для зарядження та висушити. Після цього заряджений іонообмінник можна додавати у ліпофільне середовище. Таким середовищем можуть бути, наприклад, жирні олії, парафіни або силіконові масла. При цьому перевагу надають жирним оліям, наприклад, тригліцеридам із середньою довжиною ланцюга, кунжутній олії, арахісовій олії або соєвій олії.

Фармацевтичні композиції згідно з винаходом можуть бути застосовані як для людей, так і для тварин. Переважно їх застосовують у тваринництві для господарсько важливих тварин, домашніх тварин, тварин, що мешкають у зоопарку, лабораторних, піддослідних тварин, а також хатніх тварин.

До господарсько важливих та домашніх тварин належать ссавці, такі як велика рогата худоба, коні, вівці, свині, кози, верблюди, буйволи, віслюки, кролики, лані, північні олені, хутрові звірі, такі як, наприклад, норка, шиншила, снот, а також птахи, такі як, наприклад, кури, гуси, індички, качки, голуби та хатні і зоологічні види.

До лабораторних та піддослідних тварин належать миші, щури, морські свинки, ховрашки, собаки та коти.

До хатніх тварин належать кролики хом'ячки, морські свинки, миші, коні, рептилії, відповідні види птахів, собаки та коти.

Крім того сюди належать також риби, а саме господарсько важливі види риб, спеціально вирощувані риби, акваріумні риби та декоративні риби всіх вікових груп, які живуть у солодкій та солоній воді. До господарсько важливих та спеціально вирощуваних видів риб належать, наприклад, карпи, вугри, форель, біла риба, лосось, лящ, плотва, кроснопер, головля, морський язик, морська камбала, палтус, японський жовтохвіст (*Seriola quinqueradiata*), японський вугор (*Anguilla japonica*), червоний морський карась (*Pagurus major*), сибас (*Dicentrarchus labrax*), кефаль (*Mugil cephalus*), риба-ворон, дорада (*Sparus auratus*), тилапії, види горбилеві, зокрема плагіосціон, каналний сом. Засоби згідно з винаходом є також придатними для лікування мальків, наприклад, коропів довжиною від 2 до 4 см, а також для відгодівлі вугрів.

Композиції згідно з винаходом переважно застосовують для хатніх тварин, таких як хом'ячки, кролики, морські свинки, коти та собаки. Особливо переважно їх застосовують для котів.

Застосування можна здійснювати з ціллю профілактики або лікування.

Композиції згідно з винаходом застосовують переважно перорально.

Придатними для тварин лікарським формами є, наприклад, такі форми, в яких важливу роль відіграє покращення смаку при вживанні, або в яких відбувається уповільнене вивільнення активної речовини.

Для одержання суспензій смоли, заряджені активною речовиною, якомога більш однорідно розподіляють у рідкому середовищі, в разі необхідності, при додаванні інших допоміжних речовин, таких як змочувачі. За допомогою в'язких гелеутворювачів суспензії згущують. Можливо додавати і інші допоміжні речовини, такі як змочувачі, антиоксиданти, консерванти, барвники, а також смакові добавки або ароматизатори.

Композиції згідно з винаходом містять заряджений активною речовиною іонообмінник у кількості від 1 до 50ваг.%, переважно від 5 до 30ваг.%, особливо переважно від 5 до 25ваг.%, від загальної ваги композиції.

Як рідини-носії застосовують воду, суміші з води та органічних розчинників (наприклад, спиртів, таких як етанол, ізопропанол, пропіленгліколь, гліцерил, поліетиленгліколь), а також ліпофільні рідини (наприклад, жирні олії, парафінові та силіконові масла). Рідини-носії входять до складу композицій згідно з винаходом у відповідній кількості, необхідній для досягнення бажаної консистенції, зазвичай від 10 до 98ваг.%, переважно від 20 до 90ваг.%, від загальної ваги композиції.

Як змочувач (диспергатор) застосовують:

- аніоноактивні поверхнево-активні речовини, включаючи емульгатори, такі як На-лаурилсульфат, сульфати етерів жирних спиртів, моноетаноламінова сіль естеру ортофосфорної кислоти та моно-діалкілполігліколевого етеру, лігнінсульфонати або діоктилсульфосукцинати,

- катіоноактивні поверхнево-активні речовини, включаючи емульгатори, такі як хлорид цетилтриметиламонію,

- амфолітичні поверхнево-активні речовини, включаючи емульгатори, такі як ди-№-ІМ-лаурил-3-імінодипропіонат або лецетин,

- не іоногенні поверхнево-активні речовини, включаючи емульгатори, такі як касторове масло, поліоксиетильований естер жирної кислоти та сорбіту, естер сорбіту та жирної кислоти, моно- та дигліцерид гліцерину, естер поліоксиетилу та жирної кислоти, етер поліоксиетилу та жирного спирту, алкілфенолполігліколевий етер, співполімери поліетилу та поліпропілену.

Зв'язувач входить до складу композицій згідно з винаходом у кількості від 0,01 до 10 ваг.%, переважно від 0,1 до 2 ваг.%, від загальної ваги композиції. Іншими допоміжними речовинами є, наприклад:

- консерванти, такі як, наприклад, естер п-гідроксибензойної кислоти, сорбінова кислота, бензойна кислота, пропіонова кислота, мурашина кислота або їх солі. Консерванти входять до складу композицій згідно з винаходом у кількості від 0,05 до 2 ваг.%, переважно від 0,1 до 1 ваг.%, від загальної ваги композиції.

- Барвники, тобто всі барвники, придатні для застосування для людей або тварин, які можуть бути розчинені або суспендовані. Барвники входять до складу композицій згідно з винаходом у кількості від 0,001 до 5 ваг.%, переважно від 0,01 до 2 ваг.%, від загальної ваги композиції.

- Антиоксиданти, такі як, наприклад, сульфіти або метабісульфіти, наприклад, метабісульфіт калію, аскорбінова кислота, бутілгідрокситолуол, бутілгідроксианізол, токоферол. Антиоксиданти входять до складу композицій згідно з винаходом у кількості від 0,001 до 5 ваг.%, переважно від 0,01 до 2 ваг.%, від загальної ваги композиції.

- Смакові добавки або ароматизатори, наприклад, ванілін. Макові добавки або ароматизатори входять до складу композицій згідно з винаходом у кількості від 0,001 до 5 ваг.%, переважно від 0,01 до 2 ваг.%, від загальної ваги композиції.

Композиції згідно з винаходом можуть представляти собою напівтверді (наприклад, пасту) або рідкі суспензії. Визначена за допомогою ротацийного віскозиметру (наприклад, реометра Хаак RS 100) здатність до розтікання становить від 0 до 2000 Па. В'язкість при швидкості  $300 \text{ c}^{-1}$  становить від 10 до 5000 мПа\*с.

Під композиціями згідно з винаходом переважно розуміють рідкі суспензії. Їх здатність до розтікання становить від 0 до 100 Па, переважно від 5 до 50 Па. В'язкість при швидкості  $300 \text{ c}^{-1}$  становить від 10 до 1000 мПа\*с, переважно від 50 до 500 мПа\*с.

Композицію згідно з винаходом можна застосовувати окремо або разом з кормом.

До кормів належать індивідуальні кормові речовини рослинного походження, наприклад, сіно, буряк, зерно, рівноцінні зерну продукти, індивідуальні кормові речовини тваринного походження, наприклад, м'ясо, жири, молочні продукти, кістяна мука, рибопродукти, а також інші індивідуальні кормові речовини, наприклад, вітаміни, протеїни, амінокислоти, зокрема DL-метіонін, солі, такі як вапно та поварена сіль. Крім того до кормів нале-

жать також кормові добавки та сухі і приготовані безпосередньо у господарстві комбікорми. Індивідуальні кормові речовини містять кормові добавки та комбікорми у кількості, яка забезпечує збалансоване харчування з точки зору забезпечення організму енергією та протеїнами, а також вітамінами, мінеральними солями та мікроелементами.

Приклади одержання

Приклад 1

0,18 кг метил-п-гідроксибензоату та 0,02 кг пропіл-п-гідроксибензоату розчиняють в 75,0 кг гарячої води. Після цього при ретельному перемішуванні додають 0,3 кг ксантану (Ксантурал 180, CP Keico) та 0,3 кг бентоніту (вігам, Vanderbilt) та протягом години перемішують при температурі  $70^{\circ}\text{C}$ . Після охолодження одержаного золу диспергують 6,0 кг прадофлоксацину, 18,0 кг слабо кислого іонообмінника (Амберліт IRP 64) та 1,0 кг ваніліну. Потім всю суміш гомогенізують ротором-статором. Одержують в'язку суспензію.

Приклад 2

Здійснюють як приклад 1, з відмінністю, що замість 1,0 кг ваніліну використовують 0,2 кг ароматизатору сливки-карамель.

Приклад 3

0,2 кг сорбінової кислоти та 0,02 кг аскорбінової кислоти розчиняють в 74,98 кг гарячої води. Після цього при ретельному перемішуванні додають 0,3 кг ксантану (Ксантурал 180, CP Keico) та 0,3 кг бентоніту (вігам, Vanderbilt) та протягом години перемішують при температурі  $70^{\circ}\text{C}$ . Після охолодження одержаного золу диспергують 6,0 кг прадофлоксацину, 18,0 кг слабо кислого іонообмінника (Амберліт IRP 64) та 0,2 кг ароматизатору сливки-карамель. Потім всю суміш гомогенізують ротором-статором. Одержують в'язку суспензію.

Приклад 4

Здійснюють як приклад 1, з відмінністю, що замість 1,0 кг ваніліну використовують 1,0 кг ванільного ароматизатору.

Приклад 5

0,2 кг сорбінової кислоти розчиняють в 30,0 кг пропіленгліколю. В цей розчин при ретельному перемішуванні додають 0,7 кг ксантану (Ксантурал 180, CP Keico). У другому резервуарі 2,5 кг прадофлоксацину, 0,02 кг аскорбінової кислоти, а також 0,2 кг ванільного ароматизатора розчиняють у 61,58 кг води. В розчині диспергують 10,0 кг слабо кислого катіонообмінника (Амберліт IRP 64). При високошвидкісному перемішуванні у суспензію додають дисперсію ксантан/пропіленгліколь. Після цього всю суміш гомогенізують ротором-статором. Одержують в'язку суспензію.

Приклад 6

0,2 кг сорбінової кислоти розчиняють в 30,0 кг гліцеролу. В цей розчин при ретельному перемішуванні додають 0,5 кг ксантану (Ксантурал 180, CP Keico). У другому резервуарі 6,0 кг прадофлоксацину у 48,3 кг води. В розчині диспергують 10,0 кг слабо кислого катіонообмінника (Амберліт IRP 64), а також 5,0 кг ароматизатора. При високошвидкісному перемішуванні у суспензію додають дисперсію ксантан/гліцерол. Після цього всю суміш гомогенізують ротором-статором. Одержують в'язку суспензію.

## Приклад 7

5,00кг енрофлоксацину та 20,00кг пуrolіту C 100 H MR суспендують в 80,00кг очищеної води та протягом щонайменше 8 годин перемішують при кімнатній температурі. Після осадження видаляють, при температурі 75°C висушують у фільтраційному сушильному апараті. Паралельно 0,384кг сорбінової кислоти розчиняють в 146,496кг гарячої води. У другому резервуарі 0,96кг поліакрилової кислоти (Карбопол 974P, BFGoodrich) диспергують у 19,20кг гліцеролу. У суміші суспендують 24,00кг висушеного зарядженого іонообмінника.

## Приклад 8

5,00кг прадофлоксацину та 20,00кг пуrolіту C 115 HMR суспендують в 75,00кг очищеної води. Після цього при ретельному перемішуванні додають 0,25кг бензойної кислоти та 0,5кг бентоніту (Vigam, Vanderbiid) та протягом 1 години нагрівають до температури 70°C, так що в результаті одержують рідку суспензію.

## Приклад 9

0,2кг сорбінової кислоти розчиняють в 30,0кг пропіленгліколю. В цей розчин при ретельному перемішуванні додають 2,25кг суміші мікрокристалічної целюлози та Na-карбоксиметилцелюлози (Авіцель CL 611, FMC). У другому резервуарі 6,0кг прадофлоксацину, 0,02кг аскорбінової кислоти, а також 0,2кг ванільного ароматизатора розчиняють в 54,35кг води. В розчині диспергують 18,0кг слабо кислого катіонообмінника (Амберліт IRP 64). При високошвидкісному перемішуванні у цю суспензію додають дисперсію гелеутворювач/пропіленгліколю. Після цього всю суміш гомогенізують ротором-статором. Одержують в'язку суспензію.

## Приклад 10

6,0кг прадофлоксацину разом з 18,0кг Амберліту IRP 64 протягом 16 годин перемішують в 72кг води. Після осадження суспендованих частинок надлишок зливають, а залишок висушують при температурі 70°C. Цей заряджений активною речовиною іонообмінник разом з 1,0кг ваніліну диспергують в 72,0кг тригліцериду із середньою довжиною ланцюгів (Мігліол 812). Після додавання 3,0кг високодисперсного діоксиду кремнію (Аеросіл 200) суміш гомогенізують ротором-статором. Одержують в'язку суспензію.

## Приклад 11

Приклад	1	2	3	4	10	Базовий
Поживність	3,5	3,4	3,5	3,4	3,3	3,5
Виділення слини Після застосування	0%	0%	0%	5,5%	11,1%	0%

Таблиця: поживність композиції з прикладів 1-4, 10 згідно з винаходом для котів у порівнянні з приємною на смак базовою композицією (nutri-plus Cat, вірусно-бактеріальний ветеринарний лікарський засіб, Bad Oldesloe), n=36

2,50кг флупіртіну та 7,50кг Амберліту IRP 69 суспендують в 40,00кг етанолу 50% (V/V) та протягом щонайменше 12 годин перемішують при температурі 40°C. Суспензію поміщають у фільтрувальний сушильний апарат, фільтрують та при висушують температурі 60°C. Після цього заряджений іонообмінник та 0,80кг Na-карбоксиметилцелюлози (Бланоза 7M31CF, Hercules) при ретельному перемішуванні диспергують у 29,20кг очищеної води. Одержують рідку суспензію.

## Приклад 12

3,0кг малеату флупіртіну разом з 12,0кг Пуrolіту C115 KMR протягом 16 годин перемішують в 60,0кг води. Після фільтрування залишок висушують при температурі 70°C. У другому резервуарі 0,5кг сорбінової кислоти розчиняють в 82,24кг тригліцериду із середньою довжиною ланцюгів (Мігліол 812). Після цього у розчин додають 0,25кг карамелевого ароматизатора, 0,01кг оксиду заліза червоного та заряджений активною речовиною іонообмінник однорідно диспергують ротором-статором. При інтенсивному перемішуванні додають 2,0кг високодисперсного діоксиду кремнію (Аеросіл 200) та диспергують у роторі-статорі. Одержують рідку суспензію.

## Приклад 13

3,0кг малеату флупіртіну, 12,0кг Пуrolіту C115 KMR, 0,25кг карамелевого ароматизатора та 0,01кг оксиду заліза червоного однорідно диспергують у 62,14кг води у роторі-статорі. Після цього суміш перемішують протягом 16 годин. У другому резервуарі 0,1кг сорбінової кислоти розчиняють у 20,0кг пропіленгліколю та диспергують 2,5кг суміші тонко мікрокристалічної целюлози та Na-карбоксиметилцелюлози (Авіцель CL 611). Цю суспензію при інтенсивному перемішуванні додають у суспензію активної речовини та гомогенізують ротором-статором. Одержують в'язку суспензію.

## Біологічний приклад

## Дослідження на апетитність

Фармацевтичні композиції згідно з винаходом характеризуються своїм приємним смаком, який залежить від особливого складу композиції, а також надзвичайною поживністю, наприклад, для котів. Нижче у таблиці наведені результати відповідного дослідження, проведеного на котях:

Показники поживності: 1= композиція неприйнятна, 2= складне застосування, 3= помірний опір, 4= легке застосування, 5= дуже легке застосування.