



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118748** (13) **C2**  
(51) МПК (2019.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 31/00**  
**A61P 33/10** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2015 07065</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Каніканті Венката-Рангарао (DE),</b> <b>Хаманн Ханс-Йюрген (DE),</b> <b>Шульте Георг (DE),</b> <b>Білліан Патрік (DE)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>17.12.2013</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>БАЙЄР ЕНІМАЛ ХЕЛС ГМБХ,</b> 51368 Leverkusen, Germany (DE)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>11.03.2019</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>12198101.3</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2005/203097 A1 (FOLGER MARTIN A [DE], et al.), 15.09.2005 WO 2012/049156 A1 (BAYER ANIMAL HEALTH GMBH [DE], VENKATA-RANGARAO KANIKANTI [DE]; HAMANN), 19.04.2012 DE 102008022520 A1 (BAYER ANIMAL HEALTH GMBH [DE]), 12.11.2009 EP 2080515 A1 (BAYER ANIMAL HEALTH GMBH [DE]), 22.07.2009
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>19.12.2012</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву: <b>EP</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заяву: <b>10.09.2015, Бюл.№ 17</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>11.03.2019, Бюл.№ 5</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>РСТ/EP2013/076878, 17.12.2013</b>	

**(54) ТАБЛЕТКИ, ЩО МАЮТЬ ПОКРАЩЕНЕ СПРИЙНЯТТЯ ТА ХОРОШУ СТАБІЛЬНІСТЬ ПРИ ЗБЕРІГАННІ**

**(57) Реферат:**

Дійсний винахід належить до таблеток для тварин, що мають покращене сприйняття та хорошу стабільність при зберіганні.

UA 118748 C2



Дійсний винахід належить до таблеток для тварин, що мають покращене сприйняття та хорошу стабільність при зберіганні.

Введення таблеток тваринам є проблематичним, тому що тварини зовсім не вважають це прийємним, та, як правило, отримують їх примусово. Зазвичай, таблетки повинні бути запаковані в корм, так щоб вони могли бути введені. У зв'язку з цим, не завжди гарантується, що лікарський засіб може бути введений в повному обсязі і, таким чином, в правильній дозі. Крива вивільнення лікарського засобу також може змінитись під час введення в корм.

EP279343 описує комбінації активних інгредієнтів, що складаються з фенілгуанідинів або бензімідазолів та тетрагідропіримідинів, а також їх склади.

WO 2005/000275 розкриває таблетки, що містять енрофлосаксин та смакові речовини або ароматичні речовини.

WO 2012/049156 розкриває жувальні склади без крохмалю ("жуйки"), що містять ароматичні речовини.

WO 95/20942 описує привабливий корм для тварин – особливо для собак – в який можуть бути включені лікарські засоби і вводяться таким чином.

Жувальні таблетки, що використовуються для введення транквілізаторів домашнім тваринам описані в WO 2010/132286.

Як показано, наприклад, в деяких вказаних вище документах, вже відомо в принципі, що смакова привабливість може бути покращена шляхом додавання відповідних ароматизаторів та/або смакових речовин. Тим не менш, в результаті зазначеного додавання властивості таблеток часто порушуються до такої міри, що це не прийнятно на практиці. Наприклад, таблетки, що мають високу частку м'ясного ароматизатора, мають тенденцію до зміни їх властивостей протягом зберігання. Це пов'язано, зокрема, зі старінням м'ясного ароматизатора. Внаслідок процесів старіння м'ясного ароматизатора, час розпаду таблеток, наприклад, може бути змінений до такої міри, що є не прийнятним для лікарських засобів. У випадку таблеток, які не містять жодних м'ясних ароматизаторів, як правило, не важко досягти хорошу стабільність при зберіганні. Тим не менш, використання м'ясного ароматизатора в таких таблетках тягне за собою труднощі, що описані вище.

Таким чином, існує потреба у значній мірі смачних таблетках, які задовольняють вимоги для лікарських засобів, і, зокрема, мають хорошу стабільність при зберіганні.

Винахід забезпечує таблетку, яка містить:

- принаймні один активний фармацевтичний інгредієнт,
- принаймні 28 мас. % м'ясного ароматизатора та
- принаймні 2 мас. % стабілізуючого агента.

У додатковому варіанті здійснення даний винахід забезпечує:

Таблетки, що містять:

- принаймні один активний фармацевтичний інгредієнт,
- принаймні 30 мас. % м'ясного ароматизатора,
- від 3 до 8 мас. % стабілізуючого агента.

Згідно з винаходом, таблетки містять принаймні один активний інгредієнт. Активними інгредієнтами можуть бути в принципі всі можливі активні інгредієнти, які, як правило, перорально вводять тваринам.

Активні інгредієнти включають, наприклад, такі проти паразитів (ектопаразитів та/або ендопаразитів), такі як акарициди, інсектициди, антигельмінтні активні інгредієнти; антимікробні активні інгредієнти, такі як противірусні, антибіотичні активні інгредієнти і такі ефективні проти одноклітинних тваринних організмів, таких як Кокцидія; крім того, наприклад протизапальні та психотропні активні інгредієнти, а також інгібітори протонної помпи, і т.д.

Прикладами відповідних активних інгредієнтів є наступні відомі класи: акарициди, такі як макроциклічний абамектин, дорамектин, епріномектин, івермекін, мілбемектин, ніккоміцин, селамектин, тетранактин та турінгенсин; з'єднані містковим зв'язком дифенілакарициди, такі як азобензен, бензоксімат, бензилбензоат, бромпропілат, хлорбензид, хлорфенетол, хлорфесон, хлорфенсульфід, хлорбензилат, хлорпропілат, дикофол, дифенілсульфон, дофенапін, фенсон, фентріфаніл, фторбензид, проклонол, тетрадіфон та тетрасул; карбаматні акарициди, такі як беноміл, карбанолат, карбарил, карбофуран, фенотікарб, метіокарб, метолкарб, промацил та пропоксур; оксим-карбаматні акарициди, такі як альдікарб, бутіокарбоксим, оксаміл, тіокарбоксим та тіофанокс; динітрофенольні акарициди, такі як бінапакрил, дінекс, дінобутон, дінокап, дінокап-4, дінокап-6, діноктон, дінопентон, діносульфон, дінотербон та DNOC; формамідинові акарициди, такі як амітраз, хлордімеформ, хлормебуформ, форметанат та формпаранат; регулятори росту для кліщів, такі як клофентезін, дофенапін, флюазурон, флюбензімін, флюциклоксурон, флюфеноксурон та гекситіазокс; хлорорганічні акарициди, такі

як бромоциклен, камфехлор, дієнохлор та ендосульфат; піразольні акарициди, такі як ацетопрол, фіпроніл та аналоги та їх похідні, тебуфенпірад, пірипрол та ваніліпрол; піретроїдні акарициди, такі як, наприклад, акарициди складних ефірів піретроїду, такі як акринатрін, біфентрін, цигалотрін, циперметрін, альфа-циперметрін, фенпропатрін, фенвалерат, флюцитрінат, флюметрін, флювалінат, тау-флювалінат та перметрін, акарициди ефірів піретроїду, такі як галфенпрокс; хіноксалінові акарициди, такі як хінометіонат та тіохінокс; акарициди складного ефіру сульфату, такі як пропаргіт; тетранової кислоти акарициди, такі як спіродіклофен; та акарициди, які не належать до певного класу, такі як ацехіноцил, амідифлумет, триоксид миш'яку, хлорметіофурон, клозантел, кротамітон, діафентіурон, диклофлуанід, дисульфідрам, феназафлор, феназаквін, фенпроксимат, флюакрипірим, флюенетіл, месульфен, мнаф, ніфлурід, піридабен, піримідифен, сульфідрам, сульфурамід, сульфур та тріаратен.

Інсектициди можуть належати до різних хімічних класів, таких як, наприклад, хлоровані вуглеводні, фосфорорганічні сполуки, карбамати, піретроїди, формаїдіни, борати, фенілпіразоли та макроциклічні лактони. Відомі інсектициди включають імідаклопрід, фентіон, фіпроніл, алетрин, ресметрін, фенвалерат, перметрин, малатіон та їх похідні. Згідно з одним варіантом здійснення, інсектициди неонікотинічного класу є переважними, наприклад, ацетаміпрід, клотіанідин, дінотефуран, імідаклопрід (див. вище), нітенпірам, тіаклопрід та тіаметоксам. Активними інгредієнтами, що часто використовуються, які регулюють ріст, (регулятори росту комах, IGRs) є, наприклад, бензоїлфеніл сечовини, такі як діфлубензурон, луфенурон, новіфлумурон, гексафлумурон, тріфлумурон та тefлубензурон або активні інгредієнти такі як феноксикарб, пірипроксифен, метопрен, кінопрен, гідропрен, циромазін, бупрофезін, піметрозин та їх похідні.

Антигельмінтними можуть бути ендопаразитициди або ендектоциди та охоплюють наступні добре відомі групи: макроциклічні лактони, бензімідазоли, пробензімідазоли, імідазотіазоли, тетрагідропіримідини, органофосфати, піперазини, саліциланіліди та циклічні депсіпептиди (див. нижче).

Переважають антигельмінтні засоби охоплюють макроциклічні лактони, що мають широкий спектр, такі як авермектини, мільбеміцини та їх похідні, такі як, наприклад, івермектин, дорамектин, моксідектин, селамектин, емамектин, епріномектин, мілбемектин, абамектин, мілбеміцин оксим, немадектин та їх похідні. Класи бензімідазолів, карбаматів бензімідазолів та пробензімідазолів також включають активні сполуки, такі як тіабендазол, мебендазол, фенбендазол, оксфендазол, оксібендазол, альбендазол, люксабендазол, нетобімін, парбендазол, флюбендазол, циклобендазол, фебантел, тіофанат та їх похідні. Імідазотіазоли охоплюють активні сполуки такі як тетрамізол, левамізол та їх похідні. Тетрагідропіримідини охоплюють активні сполуки такі як морантел, пірантел та їх похідні. Органофосфати охоплюють активні сполуки такі як дихлорофос, галоксон, трихлорфон та їх похідні. Саліциланіліди охоплюють активні сполуки такі як клосантел, трибромсалан, дібромсалан, оксіклозанід, кліоксанід, рафоксанід, бротіанід, бромоксанід та їх похідні. Циклічні депсіпептиди охоплюють сполуки, що мають від 6 до 30 кільцевих атомів та складаються з амінокислот та гідроксикарбонових кислот в якості структурної ланки кільця; приклади включають PF 1022A, емодепсид та інші, які описані в патенті США № 6,159,932, посилання на який свідомо зроблено цим документом.

Антимікробні сполуки представляють собою, наприклад, різноманітні пеніциліни, тетрацикліни, сульфонаміди, цефалоспорини, цефаміцин, аміноклікозиди, триметоприм, диметрідазол, еритроміцин, фраміцетин, фуразолідон, різноманітні плевомутиліни, такі як тіамулін, вальнемулін, різноманітні макроліди, стрептоміцин, клопідол, саліноміцин, моненсин, галофугінон, наразін, робенедін, хінолони, і т.д. Хіноліни, переважно фторхіноліни, охоплюють сполуки, які описані в патентах США № 4,670,444; 4,472,405; 4,730,000; 4,861,779; 4,382,892; та 4,704,459, на які чітко зроблене посилання. Конкретні приклади фторхінолінів включають бенофлоксацин, бінфлоксацин, циноксацин, ципрофлоксацин, данофлоксацин, дифлоксацин, еноксацин, ерофлоксацин, флероксацин, ібафлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, марбофлоксацин, моксіфлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, орбіфлоксацин, перфлоксацин, темафлоксацин, тосуфлоксацин, сарафлоксацин та спарфлоксацин. Ще одним прикладом антибактеріального фторхінолона, який може застосовуватись для тварин, є прадофлоксацин. Конкретні приклади інших хінолонів включають піпемідову кислоту та налідіксову кислоту.

Крім вказаних вище активних фармацевтичних інгредієнтів, можна також мати вітаміни та мінерали, наприклад, в якості компонентів.

Активними інгредієнтами переважно можуть бути, наприклад, депсіпептиди, вибрані з групи, що складається з PF 1022A та емодепсиду.

Переважними антимікробними фторхінолонами є, зокрема, енрофлоксацин або прадофлоксацин.

В особливо переважному варіанті реалізації, таблетки згідно з винаходом містять активний інгредієнт, вибраний з фебантела, пірантела (як правило, у формі солі, ембонат буде переважним) та празіквантела або двоскладової комбінації, складеної з вказаних активних інгредієнтів. Ще більш переважно, фебантел, пірантел ембонат та празіквантел використовуються в якості трискладової комбінації в таблетках згідно з винаходом.

Активні інгредієнти можуть також – якщо необхідно – використовуватись у формі їх солей з фармацевтично прийнятними кислотами або основами або ще в якості сольватів, більш переважно гідратів, активних інгредієнтів або їх солей.

Можуть також використовуватись проліки активних інгредієнтів.

Згідно з винаходом, таблетки містять принаймні один активний інгредієнт у фармацевтично ефективній кількості, "фармацевтично ефективна кількість" означає нетоксичну кількість активного інгредієнта, яка може призвести до бажаного ефекту. Кількість активного інгредієнта, який використовується, залежить від активного інгредієнта, тварини, яку необхідно лікувати, та від природи, ступеня тяжкості та стадії захворювання.

В цілому, таблетки містять від близько 0.0001 до 50 мас. % активного інгредієнта(ів). Таблетки можуть містити від 0.01 до 40 мас. %, від 0.1 до 35 мас. %, від 1 до 30 мас. %, від 5 до 30 мас. % або від 10 до 30 мас. % активного інгредієнта(ів). В інших варіантах здійснення винаходу, таблетки можуть також містити від 1 до 35 мас. %, від 5 до 35 мас. % або від 10 до 35 мас. % активного інгредієнта(ів).

Кількість активного інгредієнта може також бути визначена як маса на одну таблетку, наприклад принаймні 5 мг, принаймні 10 мг, принаймні 20 мг, принаймні 30 мг, принаймні 40 мг, принаймні 50 мг, або принаймні 100 мг активного інгредієнта(ів). Наприклад, таблетки можуть містити від 5 до 2000 мг, від 10 до 1500 мг, від 10 до 1000 мг, від 10 до 500 мг, від 20 до 2000 мг, від 20 до 1500 мг, від 20 до 1000 мг, від 20 до 500 мг, від 50 до 2000 мг, від 50 до 1500 мг, від 50 до 1000 мг або від 50 до 500 мг активного інгредієнта(ів).

Фебантел переважно використовується в концентраціях від 9 до 20 мас. %, переважно від 11 до 17 мас. %, особливо переважно від 12 до 16 мас. %

Празіквантел переважно використовується в концентраціях від 1 до 10 мас. %, переважно від 2 до 8 мас. %, особливо переважно від 3 до 7 мас. %.

Пірантел, більш переважно його ембонат, переважно використовується в концентраціях від 8 до 20 мас. %, переважно від 9 до 17 мас. %, особливо переважно від 11 до 15 мас. %

Таблетки згідно з винаходом містять м'ясний ароматизатор. М'ясний ароматизатор належить до добавки, яка є синтетичного або тваринного походження або їх сумішшю та надає таблеткам подібний до м'яса запах та/або смак. Переважно використовуються м'ясні ароматизатори виключно тваринного походження. Це, наприклад, приготовані з яловичини, птиці, риби, шкіри тварин або печінки тварин. Перевага віддається так званим порошкям сушеної печінки, наприклад великої рогатої худоби, овець, птиці або свині та, особливо переважно, з м'яса птиці чи свині.

М'ясний ароматизатор переважно використовується в кількості принаймні 28 мас. %, переважно принаймні 30 мас. %, особливо переважно принаймні 31 мас. % Як правило, використовується не більше, ніж 40 мас. % м'ясного ароматизатора, переважно від 30 до 35 мас. % (як і скрізь, відсоткове визначення тут означає масовий відсоток готової таблетки, якщо не зазначено інакше).

Не обов'язково, додатково можна використовувати підсилювачі смаку, такі як, наприклад, дріжджі, дріжджові екстракти або глутамат у звичайних кількостях, наприклад в концентраціях від 1 до 30 мас. %, переважно від 1 до 20 мас. %

Крім того, таблетки згідно з винаходом містять стабілізуючий агент. Його слід розуміти тут як наповнювач, який покращує термін придатності при зберіганні таблеток. Як вже зазначалось, стабілізуючий агент потрібен особливо у зв'язку з високою часткою м'ясного ароматизатора. Його призначенням в основному є запобігання або зменшення процесу старіння, який відбувається у зв'язку з високою часткою м'ясного ароматизатора. Розчинні у воді компоненти, що мають певну дію в якості розпушувача, були визнані корисними. Прикладами можливих стабілізуючих агентів є: цукрові спирти, такі як ксилітол, манітол або сорбітол; гідрофільні наповнювачі, такі як поліетиленгліколь, структурований полівінілпіролідон; похідні целюлози, такі як метилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза (HPC, більш конкретно з низьким ступенем заміщення, "L-HPC"), гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC); пептизований крохмаль, прищеплений співполімер полівінілкапролактан-полівінілацетат-поліетиленгліколю, натрія крохмалю гліколят та кроскармелоза натрія. Переважним стабілізуючим агентом є

кроскармелоза натрія. Таблетки згідно з винаходом містять стабілізуючий агент в частці принаймні 2 мас. %, як правило від 2 до 15 мас. %, переважно від 2 до 10 мас. %, особливо переважно від 3 до 9 мас. %. В одному варіанті реалізації винаходу вже є достатніми відносно низькі кількості, такі як від 3 до 8 мас. %

5 Таблетки згідно з винаходом можуть містити додаткові наповнювачі:

Переважно, таблетки згідно з винаходом містять крохмаль або похідне крохмалю в якості наповнювача, який також діє в деякій мірі в якості агента, який викликає розпушування. Крохмалем може, наприклад, бути крохмаль з пшениці, рису, кукурудзи, тапіоки, жита, вівса або картоплі. Модифікованими крохмалю можуть бути фізично попередньо оброблені крохмалі, такі як попередньо клейстеризований крохмаль або хімічно модифіковані крохмалі, такі як гідроксиетилловий крохмаль, гідроксипропіловий крохмаль, метиловий крохмаль, крабоксиметиловий крохмаль, ацетат крохмалю, гідроксипропіловий ацетат крохмалю, гідроксиетилловий ацетат крохмалю, фосфати крохмалю, сульфати крохмалю, або хімічно або іонно зшиті крохмалі, такі як дикрохмальфосфати, фосфати гідроксипропілованих крохмалів, дикарбоніві складні дієфіри крохмалю або солі аніонних похідних крохмалю. Переважно, крохмаль, такий як кукурузний крохмаль, наприклад, присутній в якості наповнювача, зокрема в кількості як правило від 5 до 30 мас. %, переважно від 8 до 20 мас. %, особливо переважно від 10 до 15 мас. %, в перерахунку на загальну масу таблетки.

Таблетки згідно з винаходом, крім того, містять додатковий наповнювач, такий як мікрокристалічна целюлоза, мальтодекстрин; цукор, такий як сахароза, глюкоза або лактоза; неорганічні наповнювачі, такі як карбонат кальцію, дикальційфосфат або карбонат магнію. Перевага віддається використанню мікрокристалічної целюлози або зокрема лактози. Лактоза є комерційно доступною фармацевтичною допоміжною речовиною, яка є доступною в різноманітних формах, наприклад висушена розпиленням або безводна лактоза. Згідно з винаходом, перевага віддається використанню моногідрату лактози (наприклад молочний цукор, отриманий від DMV International). Таблетки згідно з винаходом містять від 5 до 20 мас. % лактози, переважно від 6 до 15 мас. %, особливо переважно від 8 до 12 мас. %, в перерахунку на загальну масу таблетки.

Таблетки згідно з винаходом переважно містять мікрокристалічну целюлозу або співставний наповнювач. Мікрокристалічна целюлоза є комерційно доступним фармацевтичним наповнювачем (наприклад Avicel® PH 101 від FMC). Таблетки згідно з винаходом містять від 2 до 10 мас. %, переважно від 5 до 10 мас. %, особливо переважно від 5.5 до 8 мас. %, в перерахунку на загальну масу таблетки. В альтернативному варіанті реалізації винаходу, таблетки містять переважно від 3 до 8 мас. % та особливо переважно від 4 до 6 мас. %, в перерахунку на загальну масу таблетки.

Таблетки згідно з винаходом можуть переважно містити діоксид кремнію, зокрема колоїдний безводний діоксид кремнію, у кількості від 0.01 до 0.3 мас. %, зокрема від 0.05 до 0.2 мас. %, в перерахунку на загальну масу таблетки.

Таблетки можуть містити додатково звичайні фармацевтичні наповнювачі. Прикладами таких є: лубриканти та гліданти, такі як, наприклад, стеарат магнію, стеаринова кислота, тальк, бентоніти; зв'язуючі агенти, такі як, наприклад, крохмаль, желатин, ефір целюлози або лінійний полівінілпіролідон, а також сухі зв'язуючі агенти, такі як мікрокристалічна целюлоза.

Переважно, таблетки згідно з винаходом містять лубрикант, зокрема стеарат магнію, в кількості від 0.1 до 1.0 мас. %, переважно від 0.1 до 0.5 мас. %, в перерахунку на загальну масу таблетки.

Крім того, таблетки згідно з винаходом можуть містити зв'язуючий агент, такий, наприклад, як повідон. Повідон належить до гідрофільних полівінілпіролідонів полімерів, які з К-значенням 30 або менше переважно використовуються в якості зв'язуючого агенту. Повідон використовується в концентраціях від 0.5 до 5 мас. %, переважно від 1 до 3 мас. %.

Крім того, таблетки згідно з винаходом можуть містити лаурилсульфат натрію або співставний наповнювач. Лаурилсульфат натрію використовується в концентраціях від 0.05 до 1 мас. %, переважно від 0.1 до 0.3 мас. %

Якщо це необхідно для додаткової терапевтичної дії, до таблетки може бути доданий додатковий активний інгредієнт. Якщо зазначений активний інгредієнт не повинен бути сумісний з іншими інгредієнтами таблетки, його гранули можуть бути нанесені або введені у вигляді окремого шару. У такий спосіб може бути одержана 2-шарова таблетка.

Крім того, таблетка згідно з винаходом може містити принаймні один антиоксидант для того, щоб уникнути окислення активних інгредієнтів. Прикладами антиоксидантів є бутілгідрокситолуол (BHT) та пропілгалат.

Таблетки згідно з винаходом можуть бути приготовані згідно з способом, в якому

(а) активний інгредієнт(и), та будь-які додаткові наповнювачі, змішують, гранулюють і гранули подрібнюють, якщо це необхідно,

(b) м'ясний ароматизатор та будь-які додаткові наповнювачі додають до суміші з (а) та все обробляють з утворенням однорідної стиснутої суміші, та

5 (с) суміш потім перероблюють з утворенням таблеток.

В додатковому варіанті здійснення винаходу, таблетки згідно з винаходом можуть бути приготовані згідно з способом, в якому

(а) активний інгредієнт(и), та будь-які додаткові наповнювачі, змішують, гранулюють, і гранули подрібнюють, якщо це необхідно,

10 (b) м'ясний ароматизатор однорідним способом перемішують та сухо гранулюють можливо з додатковими наповнювачами,

(с) будь-які додаткові наповнювачі додають до суміші з (а) та (b) та все обробляють з утворенням однорідної стиснутої суміші, та

(d) суміш потім перероблюють з утворенням таблеток.

15 Етапи приготування (а) можуть бути виконані як мокра грануляція. Альтернативно, етапи приготування (а) можуть бути виконані як сухе гранулювання; відсутні компоненти потім обробляють в окремій процедурі мокрої грануляції. Також можливо для всіх компонентів бути сухо гранульованими з кроскармелозою натрію в один етап. Після цього, змішування виконують з, наприклад, стеаратом магнію та колоїдним діоксидом кремнію для отримання стиснутої суміші.

20 Таблетки згідно з винаходом використовують для простого введення активних фармацевтичних інгредієнтів перорального введення. Таким чином, лікарські засоби згідно з винаходом підходять для профілактики та лікування відповідних захворювань, а в переважному варіанті реалізації їх використовують в боротьбі з ендопаразитами, зокрема гельмінтами, у тварин. Композиції згідно з винаходом, як правило, підходять для використання у розведенні худоби та тваринництві стосовно сільськогосподарських тварин, племінних тварин, тварин зоопарку, лабораторних тварин, піддослідних тварин і домашніх тварин. Переважно, вони використовуються у тварин, для яких слід очікувати, що добавка м'ясного ароматизатор покращить смакову привабливість. Вони, як правило, є такими, що їдять м'ясо.

30 Сільськогосподарські тварини та племінні тварини включають ссавців, таких як, наприклад, велика рогата худоба, коні, вівці, свині, кози, верблюди, азійські буйволи, віслюки, кролики, лані, олені, хутрові тварини, такі як, наприклад, норки, шиншили, енот.

Лабораторні тварини та науково-дослідні тварини включають, наприклад, мишей, щурів, морських свинок, золотистих хом'ячків, собак та котів.

35 Домашні тварини включають, наприклад, собак та котів.

Композиції згідно з винаходом особливо переважно використовуються для собак та котів, зокрема собак.

40 Таблетки згідно з винаходом відрізняються чудовою смаковою привабливістю. Механічні властивості таблеток добрі. Використання згідно з винаходом стабілізуючого агента також призводить до утворення таблеток, які є досить стабільними при зберіганні. Таблетки, що не містять стабілізуючий агент або з надмірно низькою їх часткою проявляють зміни в кінетиці розкладу при зберіганні: розпад цих таблеток не згідно з винаходом помітно збільшується, в той час, як в значній мірі постійний розпад протягом періоду зберігання принаймні один рік, в цілому навіть два роки, переважно понад 3 роки, може бути досягнутий з таблетками згідно з винаходом. Це досягається шляхом додавання згідно з винаходом стабілізуючих агентів, які можуть запобігти, в присутності високої частки м'ясного ароматизатору, процесу старіння, який відбувається. У разі сумнівів, час повного розпаду визначається згідно з "спосіб розпаду 2.9.1 (Test B)" Європейської фармакопеї 6, де також вказані допустимі допуски для часу повного розпаду.

50

## Приклади

Інгредієнти	(1) мг	(2) мг	(3) мг	(4) мг	(5) мг	(6) мг
Фебантел	150.0	525.0	150.0	525.0	450.0	375.0
Празіквантел	50.0	175.0	50.0	175.0	150.0	125.0
Пірантел ембонат	144.0	504.0	144.0	504.0	432.0	360.0
Моногідрат лактози	100.0	350.0	100.0	350.0	300	250.0
Кукурудзяний крохмаль	143.0	500.5	143.0	500.5	429.0	357.5
Повідон 25	18.00	63.0	18.00	63.0	54.0	45.0
Лаурилсульфат натрію	2.0	7.0	2.0	7.0	6.0	5.0
Висушений розпиленням порошок печінки	355.4	1243.9	355.4	1243.9	1066.2	888.5
Мікрористалічна целюлоза	49.0	171.5	49.0	171.5	147.0	122.5
Натрій кроскармеллоза	40.0	280.0	50.0	250.0	240.0	200.0
Стеарат магнію	3.0	10.5	3.0	10.5	9.0	7.5
Безводний колоїдний діоксин кремнію	1.0	3.5	1.0	3.5	3.0	2.5
Маса таблетки	1055.4	3833.9	1065.4	3803.9	3286.2	2738.5

Спосіб приготування:

5 1й етап приготування ("попереднє змішування")

Празіквантел, фебантел та пірантел ембонат, а також деякі з кукурудзяного крохмалю та моногідрату лактози змішують у грануляторі-змішувачі. Суміш гранують з водним розчином повідону та лаурилсульфату натрію, потім висушують та ретельно просівають.

2й етап приготування ("наступне змішування")

10 М'ясний ароматизатор, залишок кукурудзяного крохмалю, та мікрористалічну целюлозу змішують в сухому вигляді, ущільнюють та покривають.

Переважно, м'ясний ароматизатор у зв'язку з цим має вміст води принаймні 5.5 % (визначається титруванням методом Карла Фішера). Це дає гранули, що мають прийнятну реологічну поведінку. Це тому, що м'ясний ароматизатор гігроскопічний та не тече в результаті.

15 Застосування процедури вологої грануляції є менш привабливою, оскільки ароматизатор в цьому випадку втрачає свої леткі компоненти під час етапу сушіння.

3й етап приготування ("остаточне змішування" та пресування)

20 Необхідні кількості отримані в попередньому змішуванні та наступному змішуванні змішують з натрій кроскармеллозою, стеаратом магнію та безводним діоксидом силікону. Це остаточне змішування роблять до формування таблеток.

Крім того, етап приготування 1 може бути виконаний як сухе гранулювання.

Замість етапу приготування 1 та 2, компоненти цих двох етапів можуть також бути сухо гранульовані з натрій кроскармеллозою в одну стадію та змішані з стеаратом магнію та безводним діоксидом кремнію.

25 Довготривалий тест властивостей розпаду

Фіг. 1 показує зміну часу розпаду під час стрес-тесту при 40 °C складів, що містять різні кількості натрій кроскармелози (AcDiSol). Для даних, визначених як "40 мг AcDiSol" (40 мг натрій кроскармелози), були приготовані кісткової форми таблетки композиції згідно з Прикладом 1. У порівняльному прикладі, композиція підтримувалась незалежно від нижньої кількості 20 мг натрій кроскармелози ("20 мг AcDiSol"). Таблетки зберігали при 40 °C протягом періоду, зазначеного в днях ("Час [д]"); властивості розпаду перевіряли час від часу. Результати показані на Фіг. 1.

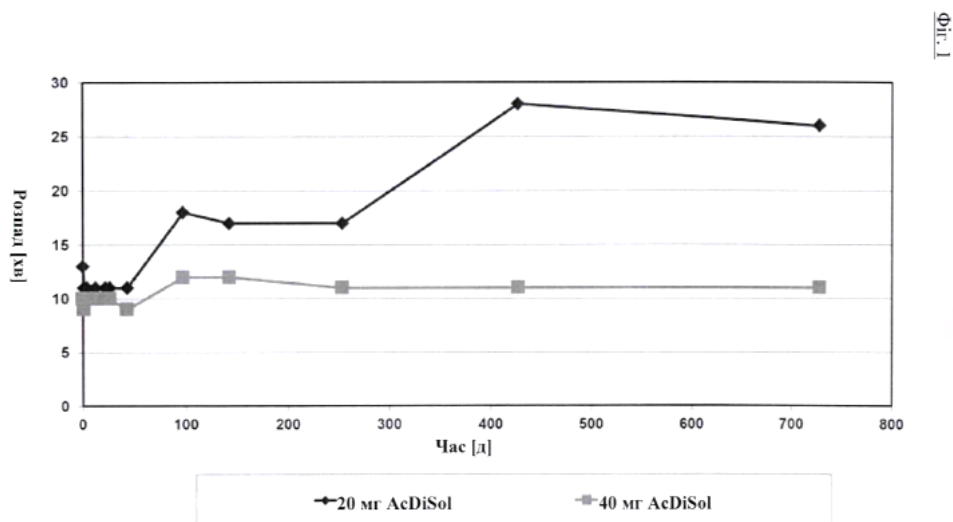
Очевидно, що таблетки, які містять 20 мг натрій кроскармелози (AcDiSol) показують приблизно через 100 днів чітке збільшення часу розпаду, який збільшується ще більше протягом періоду більше року. На відміну від цього, час розпаду таблеток, що містять 40 мг натрій кроскармелози ("40 мг AcDiSol") залишається практично незмінним протягом усього періоду обстеження. Оскільки тривалий час розпаду в дійсному випадку, між іншим, пов'язаний зі зміною, у випадку затримки, вивільненням активного інгредієнту, а, отже, в цілому зміненням профілем дії відносно початково приготованої таблетки, таке збільшення або відхилення звичайно не вигідно. Цей недолік усунутий відповідною поліпшеною стабільністю при зберіганні внаслідок підвищеного вмісту стабілізуючого агента, в даному випадку, наприклад, з вмістом 40 мг натрій кроскармелози. Стосовно Прикладу 1, кількість 20 мг натрій кроскармелози (AcDiSol) відповідає вмісту менш, ніж 2 мас. %, в перерахунку на загальну масу таблетки.

45



# ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Таблетка, яка містить:  
принаймні один фармацевтичний активний інгредієнт, вибраний з групи, яка містить: фебантел,  
5 празиквантел і пірантел,  
принаймні 28 мас. % м'ясного ароматизатора,  
принаймні 2 мас. % стабілізуючого агента,  
крохмаль або модифікований крохмаль, причому модифікований крохмаль вибраний з групи,  
10 яка містить фізично попередньо оброблені крохмалі, гідроксіетиловий крохмаль,  
гідроксипропіловий крохмаль, метиловий крохмаль, крабоксиметиловий крохмаль, ацетат  
крохмалю, гідроксипропіловий ацетат крохмалю, гідроксіетиловий ацетат крохмалю, фосфати  
крохмалю, сульфати крохмалю, дикрохмальфосфати, фосфати гідроксипропілованих  
крохмалів, дикарбонові складні дієфіри крохмалю або солі аніонних похідних крохмалю.  
2. Таблетка за п. 1, яка містить принаймні 30 мас. % м'ясного ароматизатора.  
15 3. Таблетка за п. 1 або п. 2, яка містить від 3 до 8 мас. % стабілізуючого агента.  
4. Таблетка за будь-яким з попередніх пунктів, яка містить лактозу.  
5. Таблетка за будь-яким з пп. 1-4, яка містить фебантел, празиквантел та пірантел.  
6. Таблетка за будь-яким з пп. 1-5, де пірантел знаходиться у формі пірантелу ембонату.  
7. Таблетка за п. 1 для застосування в боротьбі із захворюваннями тварин.  
20 8. Таблетка за будь-яким з пп. 1-6 для застосування в боротьбі із гельмінтами у тварин.  
9. Застосування таблетки за будь-яким з пп. 1-6 для приготування лікарських засобів для  
боротьби із захворюваннями у тварин.  
10. Застосування таблетки за будь-яким з пп. 1-6 для приготування лікарських засобів для  
боротьби із гельмінтами у тварин.  
25 11. Спосіб одержання таблетки за п. 1, в якому  
(а) активний інгредієнт(и), а також при необхідності інші допоміжні речовини, змішують,  
гранулюють і при необхідності гранули просіюють,  
(b) м'ясний ароматизатор при необхідності рівномірно змішують з іншими допоміжними  
речовинами та піддають сухій грануляції,  
30 (c) до суміші з (а) та (b) при необхідності додають інші допоміжні речовини і все обробляють до  
утворення однорідної здатної до таблетування суміші, і  
(d) потім суміш обробляють до одержання таблетки.



Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601