



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

A61K 31/498 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/27 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/00 (2006.01)

A61K 9/26 (2006.01)

A61J 3/10 (2006.01)

A61P 33/10 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/498 (2019.02); A61K 31/506 (2019.02); A61K 31/27 (2019.02); A61K 9/0053 (2019.02); A61K 9/20 (2019.02); A61K 9/2054 (2019.02); A61K 9/2059 (2019.02); A61K 9/2068 (2019.02); A61K 9/2095 (2019.02); A61P 33/10 (2019.02)

(21)(22) Заявка: 2015129310, 17.12.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
17.12.2013

Дата регистрации:
01.07.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
19.12.2012 EP 12198101.3

(43) Дата публикации заявки: 24.01.2017 Бюл. № 3

(45) Опубликовано: 01.07.2019 Бюл. № 19

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 20.07.2015

(86) Заявка РСТ:
EP 2013/076878 (17.12.2013)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/095845 (26.06.2014)

Адрес для переписки:
105064, Москва, а/я 88, "Патентные поверенные
Квашнин, Сапельников и партнеры"

(72) Автор(ы):

КАНИКАНТИ Венката-Рангарао (DE),
ХАМАНН Ханс-Юрген (DE),
ШУЛЬТЕ Георг (DE),
БИЛЛИАН Патрик (DE)

(73) Патентообладатель(и):

Байер Энимэл Хельс ГмбХ (DE)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 2005/0203097 A1, 15.09.2005. GB
2475701 A, 01.06.2011. US 7348027 B2,
25.03.2008. WO 2012/049156 A1, 19.04.2012.

(54) ТАБЛЕТКИ С УЛУЧШЕННЫМ ПРИЁМОМ И ХОРОШЕЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ПРИ ХРАНЕНИИ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение касается противогельминтных таблеток для животных. Таблетка содержит фебантел, празиквантел и пирантел в качестве фармацевтически активных веществ, по меньшей мере 28 мас.% мясного ароматизатора, по меньшей мере 2 мас.% кроскармеллозы натрия в качестве

стабилизирующего средства и наполнитель, включающий кукурузный крахмал. Также описан способ получения противогельминтной таблетки. Противогельминтная таблетка по изобретению характеризуется улучшенным приемом и удовлетворительной устойчивостью при хранении. 2 н. и 4 з.п. ф-лы, 1 ил.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/498 (2006.01)*A61K 31/506* (2006.01)*A61K 31/27* (2006.01)*A61K 47/38* (2006.01)*A61K 47/00* (2006.01)*A61K 9/26* (2006.01)*A61J 3/10* (2006.01)*A61P 33/10* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/498 (2019.02); *A61K 31/506* (2019.02); *A61K 31/27* (2019.02); *A61K 9/0053* (2019.02); *A61K 9/20* (2019.02); *A61K 9/2054* (2019.02); *A61K 9/2059* (2019.02); *A61K 9/2068* (2019.02); *A61K 9/2095* (2019.02); *A61P 33/10* (2019.02)

(21)(22) Application: **2015129310, 17.12.2013**

(24) Effective date for property rights:
17.12.2013

Registration date:
01.07.2019

Priority:

(30) Convention priority:
19.12.2012 EP 12198101.3

(43) Application published: **24.01.2017 Bull. № 3**(45) Date of publication: **01.07.2019 Bull. № 19**(85) Commencement of national phase: **20.07.2015**

(86) PCT application:
EP 2013/076878 (17.12.2013)

(87) PCT publication:
WO 2014/095845 (26.06.2014)

Mail address:
**105064, Moskva, a/ya 88, "Patentnye poverennye
Kvashnin, Sapelnikov i partnery"**

(72) Inventor(s):

**KANIKANTI Venkata-Rangarao (DE),
KHAMANN Khans-Yurgen (DE),
SHULTE Georg (DE),
BILLIAN Patrik (DE)**

(73) Proprietor(s):

Bajer Enimel Khels GmbKH (DE)

(54) TABLETS WITH IMPROVED INTAKE AND GOOD STORAGE STABILITY

(57) Abstract:

FIELD: veterinary science; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: present invention relates to anthelmintic tablets for animals. Tablet contains febantel, praziquantel and pyrantel as pharmaceutically active substances, at least 28 wt. % of meat flavour, at least 2 wt. % of croscarmellose sodium stabilizing

agent and filler containing corn starch. Also described is a method for preparing the anthelmintic tablet.

EFFECT: anthelmintic tablet according to the invention is characterized by improved reception and satisfactory storage stability.

6 cl, 1 dwg

Настоящее изобретение касается таблеток для животных, имеющих улучшенный прием и хорошую устойчивость при хранении.

Применение таблеток у животных является проблематичным, поскольку эти таблетки для животных лишены любой привлекательности и, как правило, принимаются ими только под принуждением. Обычно таблетки, чтобы их применить, должны помещаться в оболочку из корма. При этом не всегда гарантируется, что лекарство может применяться полностью, а, следовательно, в правильной дозировке. Характеристики высвобождения лекарственного средства также могут изменяться при введении в корме.

Из европейского патента EP 279343 уже известны комбинации активных веществ из фенилгуанидинов или бензимидазолов и тетрагидропиримидинов, а также их композиции.

Международная заявка WO 2005/000275 описывает таблетки, которые содержат энрофлоксацин и вкусовые или ароматические вещества.

Из международной заявки WO 2012/049156 известны не содержащие крахмала, разжевываемые («жевательные») композиции, которые содержат ароматические вещества.

В международной заявке WO 95/20942 описываются приманки, привлекательные для животных, прежде всего, для собак, в которые лекарственные средства могут помещаться и таким образом быть введены.

Жевательные таблетки, которые служат для введения домашним животным анксиолитиков, описываются в международной заявке WO 2010/132286.

Как видно, например, из некоторых указанных выше документов, в принципе, уже известно, что поедаемость может повышаться в результате добавления подходящих ароматизаторов и/или вкусовых веществ. Правда, в результате этих добавок свойства таблеток часто ухудшаются в неприемлемой на практике степени. Например, таблетки с высокой долей мясного ароматизатора имеют склонность изменять свои свойства в процессе хранения. Это происходит, в частности, из-за старения мясного ароматизатора. В результате процесса старения этого мясного ароматизатора может в неприемлемой для лекарственных средств степени изменяться, например, время распада таблеток. В случае таблеток, которые не содержат мясного ароматизатора, достижение хорошей устойчивости при хранении, как правило, не является затруднительным. Однако использование мясного ароматизатора в таких таблетках влечет за собой упомянутые выше трудности.

Следовательно, существует потребность в хорошо поедаемых таблетках, которые удовлетворяют требованиям к лекарственным средствам и, в частности, обладают хорошей устойчивостью при хранении.

Изобретение касается таблетки, содержащей:

- по меньшей мере одно фармацевтическое активное вещество,
- по меньшей мере 28% масс. мясного ароматизатора и
- по меньшей мере 2% масс. стабилизирующего средства.

В другом варианте исполнения изобретение касается: таблеток, содержащих:

- по меньшей мере одно фармацевтическое активное вещество,
- по меньшей мере 30% масс. мясного ароматизатора,
- от 3 до 8% масс. стабилизирующего средства.

Согласно изобретению таблетки содержат по меньшей мере одно активное вещество. В качества активных веществ рассматривают, в основном, все возможные активные вещества, которые обычно вводятся животным перорально.

Активные вещества включают в себя, например, такие вещества против паразитов (эктопаразитов и/или эндопаразитов), такие как акарициды, инсектициды, противогельминтные активные вещества; противомикробные активные вещества, такие как противовирусные, антибиотические и такие, которые действуют против простейших, таких как кокцидии; кроме того, например, противовоспалительные и психотропные активные вещества, а также ингибиторы протонного насоса и т.д.

В качестве активных веществ следует назвать, например, следующие известные классы: акарициды, такие как макроциклические абамектин, дорамектин, эприномектин, ивермектин, мильбе멕тин, никкомицин, селамектин и тетранактин и тиругенсин; мостиковые дифенильные акарициды, такие как азобензол, бензоксимат, бензилбензоат, бромпропилат, хлорбензид, хлорфенетол, хлорфенсон, хлорфенсульфид, хлоробензилат, хлоропропилат, дикофол, дифенилсульфоны, дофенапин, фенсон, фентрифанил, флуорбензид, проклонол, тетрадифон и тетрасул; карбаматные акарициды, такие как беномил, карбанолат, карбарил, карбофуран, фенотиокарб, метиокарб, метолкарб, промазил и пропоксур; оксимкарбаматные акарициды, такие как алдикарб, бутоккарбоксим, оксамил, тиокарбоксим и тиофанокс; динитрофенольные акарициды, такие как бинаракрил, динекс, динобутон, динокап, динокап-4, динокап-6, диноктон, динопентон, диносальфон, динотербон и ДНОК; формамидиновые акарициды, такие как амитраз, хлордимеформ, хлормебуформ, форметанат и формпаранат, регуляторы роста для клещей, такие как клофентезин, дофенапин, флуазурон, флubenзимин, флуциклоксурон, флуфеноксурон и гекситиазокс; хлорорганические акарициды, такие как бромциклен, камфехлор, диенохлор и эндосульфат; пиразольные акарициды, такие как ацетопрол, фипронил и его аналоги и производные, тебуфенпирад, пиррипрол и ванилипрол; пиретроидные акарициды, такие как, например, акарициды из сложных эфиров пиретроидов, такие как акринатрин, бифентрин, цигалотрин, циперметрин, альфа-циперметрин, фенпропатрин, фенвалерат, флуцитринат, флуметрин, флувалинат, тау-флувалинат и перметрин, акарициды из простых эфиров пиретроидов, такие как хальфенпрокс; хиноксалиновые акарициды, такие как хинометионат и тиоквинокс; акарициды из сложных эфиров сульфитов, такие как пропаргит; акарициды из тетрановой кислоты, такие как спироциклофен; а также не принадлежащие ни к какому определенному классу акарициды, такие как ацеквиноцил, амидофлумет, оксид мышьяка, хлорметиурон, клозантел, кротамитон, диафентиурон, дихлофлуанид, дисульфирам, феназафлор, феназаквин, фенпироксимат, флуакрипирим, флуенетил, месульфен, MNAF, нифлуридил, пиридабен, пиримидифен, сульфирам, сульфлурамид, сера и триаратен.

Инсектициды могут принадлежать к различным химическим классам, таким как, например, хлорированные углеводороды, органофосфаты, карбаматы, пиретроиды, формамидины, бораты, фенилпиразолы и макроциклические лактоны. Известными инсектицидами являются, среди прочих, имидаклоприд, фентион, фипронил, аллетрин, ресметрин, фенвалерат, перметрин, малатион и их производные. Согласно одному варианту исполнения предпочтительными являются инсектициды неоникотиноидного класса, например, ацетамиприд, клотианидин, динотефуран, имидаклоприд (см. выше), нитенпирам, тиаклоприд и тиаметоксам. Часто применяемыми биологически активными веществами, регулирующими рост (регуляторы развития насекомых, англ. сокр. IGRs), являются, например, бензоилфенилмочевины, такие как дифлубензурон, луфенурон, новифлумурон, гексафлумурон, трифлумурон и тефлубензурон, или такие биологически активные вещества, такие как феноксикарб, пирипроксифен, метопрен, кинопре, гидропре, циромазин, бупрофезин, пиметрозин и их производные.

Противогельминтные средства могут представлять собой эндопаразитоциды или

эндектоциды и включать в себя следующие хорошо известные группы: макроциклические лактоны, бензимидазолы, пробензимидазолы, имидазотиазолы, тетрагидропиримидины, органические фосфаты, пиперазины, салициланилиды и циклические депсипептиды (см. ниже).

5 Предпочтительные противогельминтные средства включают в себя макроциклические лактоны, имеющие широкий спектр, такие как авермектины, мильбемицины и их производные, такие как, например, ивермектин, дорамектин, моксидектин, селамектин, эмамектин, эприномектин, мильбемектин, абамектин, мильбемицин оксим, немадектин и их производные. Также классы бензимидазолов, бензимидазолкар-баматов и
10 пробензимидазолов включают биологически активные соединения, такие как тиабендазол, мебендазол, фенбендазол, оксфендазол, оксибендазол, альбендазол, луксабендазол, нетобимин, парбендазол, флубендазол, циклобендазол, фебантел, тиофанат и их производные. Имидазотиазолы включают активные соединения, такие как тетраимизол, левамизол и их производные. Тетрагидропиримидины включают
15 активные соединения, такие как морантел, пирантел и их производные. Органические фосфаты включают активные соединения, такие как дихлорвос, галоксон, трихлорфон и их производные. Салициланилиды, включают активные соединения, такие как клозантел трибромсалан, дибромсалан, оксихлорозанид, клиоксанид, рафоксанид, бротианид, бромоксанид и их производные. Циклические депсипептиды включают
20 соединения, имеющие от 6 до 30 кольцевых атомов, и образованы из аминокислот и гидроксикарбоновых кислот в качестве структурных единиц кольца; в качестве примеров следует назвать PF 1022A, эмодепсид и другие, которые описаны в патенте США US 6,159,932, на который тем самым ссылаются в явном виде.

Соединениями с противомикробной активностью являются, например, различные
25 пенициллины, тетрациклины, сульфонамиды, цефалоспорины, цефамидин, аминоглюкозиды, триметоприм, диметридазол, эритромицин, фрамицетин, фуразолидон, различные плевомутилины такие тиамулин, валнемулин, различные макролиды, стрептомицин, клопидол, салиномицин, монензин, галофугинон, наразин, робенидин, хинолоны и т.д. Хинолоны, предпочтительно фторхинолоны, включают в себя
30 соединения, которые описываются в патентах США US 4,670,444; 4,472,405; 4,730,000; 4,861,779; 4,382,892 и 4,704,459, на которые делается ссылка в явном виде. Конкретными примерами фторхинолонов являются, среди прочего, бенофлоксацин, бинфлоксацин, циноксацин, ципрофлоксацин, данофлоксацин, дифлоксацин, эноксацин, энрофлоксацин, флероксацин, ибафлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, марбофлоксацин,
35 моксифлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, орбифлоксацин, перфлоксацин, темафлоксацин, тосуфлоксацин, сарафлоксацин и спарфлоксацин. В качестве другого примера фторхинолона с противомикробным действием, который может применяться в случае животных, следует назвать прадофлоксацин. Конкретными примерами других хинолонов являются, среди прочих, пипемидиновая кислота и налидиксиновая кислота.

40 Помимо указанных выше фармацевтических активных веществ, в качестве компонентов также рассматриваются, например, витамины или минеральные вещества.

В качестве активных веществ предпочтительно рассматриваются, например, депсипептиды, выбираемые из группы, состоящей из PF 1022A и эмодепсиды.

Предпочтительными противомикробными фторхинолонами являются, в частности,
45 энрофлоксацин или прадофлоксацин.

Согласно одному особенно предпочтительному варианту исполнения таблетки согласно изобретению содержат активное вещество, выбираемое из фебантела, пирантела (обычно в форме соли, из которой эмбонат является предпочтительным) и

празиквантела или двойной комбинации из этих активных веществ. Еще более предпочтительно в качестве тройной комбинации в таблетках согласно изобретению используются фебантел, пирантела эмбонат и празиквантел.

Эти активные вещества, если это применимо, также могут использоваться в форме их солей с фармацевтически приемлемыми кислотами или основаниями или также в виде сольватов, в частности, гидратов, этих активных веществ или их солей.

Также могут применяться предшественники этих активных веществ (пролекарства).

Согласно изобретению таблетки содержат по меньшей мере одно активное вещество в фармацевтически эффективном количестве, причем «фармацевтически эффективное количество» означает нетоксичное количество активного вещества, которое может вызывать желаемый эффект. Используемое количество активного вещества зависит от активного вещества, животного, которое лечат, и от типа, тяжести и стадии заболевания.

Как правило, таблетки содержат примерно от 0,0001 до 50% масс. активного вещества (веществ). Эти таблетки могут содержать от 0,01 до 40% масс., от 0,1 до 35% масс., от 1 до 30% масс. от 5 до 30% масс. или от 10 до 30% масс. активного вещества (веществ). В других вариантах исполнения таблетки также могут содержать от 1 до 35% масс., от 5 до 35% масс. или от 10 до 35% масс. активного вещества (веществ).

Количество активного вещества также может приводиться как масса на одну таблетку, например, по меньшей мере 5 мг, по меньшей мере 10 мг, по меньшей мере 20 мг, по меньшей мере 30 мг, по меньшей мере 40 мг, по меньшей мере 50 мг или по меньшей мере 100 мг активного вещества (веществ). Например, таблетки могут содержать от 5 до 2000 мг, от 10 до 1500 мг, от 10 до 1000 мг, от 10 до 500 мг, от 20 до 2000 мг, от 20 до 1500 мг, от 20 до 1000 мг, от 20 до 500 мг, от 50 до 2000 мг, от 50 до 1500 мг, от 50 до 1000 мг или от 50 до 500 мг активного вещества (веществ).

Фебантел предпочтительно используется в концентрациях от 9 до 20% масс., предпочтительно от 11 до 17% масс., особенно предпочтительно от 12 до 16% масс.

Празиквантел предпочтительно используется в концентрациях от 1 до 10 % масс., предпочтительно от 2 до 8% масс., особенно предпочтительно от 3 до 7% масс.

Пирантел, в частности, его эмбонат, предпочтительно используется в концентрациях от 8 до 20% масс., предпочтительно от 9 до 17% масс., особенно предпочтительно от 11 до 15% масс..

Таблетки согласно изобретению содержат мясной ароматизатор. Мясной ароматизатор обозначает добавку, которая имеет синтетическое или животное происхождение или является смесью их обеих и придает таблеткам похожий на мясо запах и/или вкус. Предпочтительно используются мясные ароматизаторы чисто животного происхождения. Эти ароматизаторы получают, например, из говядины, птицы, рыбы, шкур животных или печени животных. Предпочтительными являются так называемые порошки из сушеной печени, например, из крупного рогатого скота, овцы, птицы или свиньи, и особенно предпочтительно из птицы или свиньи.

Мясной ароматизатор предпочтительно используется в количестве по меньшей мере 28% масс., предпочтительно по меньшей мере 30% масс., особенно предпочтительно по меньшей мере 31% масс. Обычно используется не более чем 40% масс, мясного ароматизатора, предпочтительно от 30 до 35% масс. (процентные данные в данном случае, также как и в других местах, являются массовыми процентами от готовой таблетки, если не указано иное).

Необязательно дополнительно могут использоваться усилители вкуса, такие как, например, дрожжи, дрожжевой экстракт или глютамат, в обычных количествах, например, в концентрациях от 1 до 30% масс., предпочтительно от 1 до 20% масс.

Кроме того, таблетки согласно изобретению содержат стабилизирующее средство. Под этим в данном случае следует понимать вспомогательное вещество, которое улучшает устойчивость при хранении таблеток. Как уже объяснялось, стабилизирующее средство необходимо, в частности, с точки зрения высокого содержания мясного ароматизатора. Оно должно, прежде всего, предотвращать или замедлять процессы

старения, возникающие в связи с высоким содержанием мясного ароматизатора. Подходящими оказались водорастворимые компоненты, которые обладают определенным действием в качестве средств, способствующих распаду. В качестве стабилизирующих средств рассматривают, например, сахарные спирты, такие как ксилит, маннит или сорбит; гидрофильные вспомогательные вещества, такие как полиэтиленгликоль, поперечно сшитый поливинилпирролидон; производные целлюлозы, такие как метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ, особенно с низкой степенью замещения, «НГПЦ»), гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ); предварительно клейстеризованный крахмал («прежелатинизированный крахмал»), привитой сополимер поливинилкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля, натрия крахмалгликолят и кроскармеллозу натрия. Предпочтительным стабилизирующим средством является кроскармеллоза натрия. Таблетки согласно изобретению содержат стабилизирующее средство в пропорции по меньшей мере 2% масс., обычно от 2 до 15% масс., предпочтительно от 2 до 10% масс., особенно предпочтительно от 3 до 9% масс. Согласно одному варианту исполнения хватает уже относительно небольших количеств, таких как от 3 до 8% масс.

Таблетки согласно изобретению могут содержать другие вспомогательные вещества.

Предпочтительно таблетки согласно изобретению содержат крахмалы или производное крахмала в качестве наполнителя, который действует определенным образом, как средство, способствующее распаду. Крахмалы могут быть, например, крахмалами из пшеницы, риса, кукурузы, тапиоки, ржи, овса или картофеля. Модифицированные крахмалы могут представлять собой предварительно физически обработанные крахмалы, такие как предварительно сваренный крахмал, или химически измененные крахмалы, такие как гидроксиэтилкрахмалы, гидроксипропилкрахмалы, метилкрахмалы, карбоксиметилкрахмалы, ацетат крахмала, ацетат гидроксипропилкрахмала, ацетат гидроксиэтилкрахмала, фосфаты крахмала, сульфаты крахмала, или химически или ионно сшитые крахмалы, такие как фосфаты дикрахмала, фосфаты гидроксипропилированных крахмалов, сложные диэфиры крахмалдикарбоновых кислот или соли анионных производных крахмалов. Предпочтительно крахмал, такой как, например, кукурузный крахмал, присутствует в качестве наполнителя, а именно, в количествах обычно от 5 до 30% масс., предпочтительно от 8 до 20 % масс., особенно предпочтительно от 10 до 15% масс., в пересчете на общую массу таблетки.

Таблетки согласно изобретению, кроме того, содержат другой наполнитель, такой как микрокристаллическая целлюлоза, мальтодекстрин; сахар, такой как сахароза, декстроза или лактоза; неорганические наполнители, такие как карбонат кальция, дикальций фосфат или карбонат магния. Предпочтительно используется микрокристаллическая целлюлоза или, в частности, лактоза. Лактоза является традиционным вспомогательным веществом для лекарственных средств, которое имеется в продаже в различных формах, например высушенной распылением или в виде безводной лактозы. Предпочтительно согласно изобретению используется моногидрат лактозы (например, мелкий молочный сахар фирмы DMV International). Таблетки согласно изобретению содержат от 5 до 20% масс. лактозы, предпочтительно

от 6 до 15% масс., особенно предпочтительно от 8 до 12% масс., в пересчете на общую массу таблетки.

5 Таблетки согласно изобретению предпочтительно содержат микрокристаллическую целлюлозу или аналогичное вспомогательное вещество. Микрокристаллическая целлюлоза является традиционным вспомогательным веществом для лекарственных средств (например, Avicel® PH 101 фирмы FMC). Таблетки согласно изобретению содержат от 2 до 10% масс., предпочтительно от 5 до 10% масс., особенно предпочтительно от 5,5 до 8% масс., в пересчете на общую массу таблетки. В одном альтернативном варианте исполнения таблетки предпочтительно содержат от 3 до 8%
10 масс. и особенно предпочтительно от 4 до 6% масс., в пересчете на общую массу таблетки.

Предпочтительно таблетки согласно изобретению могут содержать диоксид кремния, в частности, коллоидный безводный диоксид кремния, в количествах от 0,01 до 0,3% масс., в частности, от 0,05 до 0,2% масс., в пересчете на общую массу таблетки.

15 Таблетки могут содержать другие обычные фармацевтические вспомогательные вещества. В качестве таковых следует назвать, например, смазочные вещества и материалы, такие как, например, стеарат магния, стеариновая кислота, тальк, бентонит; связующие вещества, такие как, например, крахмалы, желатин, простой эфир целлюлозы или линейный поливинилпирролидон, а также сухие связующие вещества, такие как
20 микрокристаллическая целлюлоза.

Предпочтительно таблетки согласно изобретению содержат смазочное средство, в частности, стеарат магния, в количествах от 0,1 до 1,0% масс., предпочтительно от 0,1 до 0,5% масс., в пересчете на общую массу таблетки.

Кроме того, таблетки согласно изобретению могут содержать связующее средство, такое как, например, повидон. Повидон обозначает гидрофильные полимеры
25 поливинилпирролидона, причем в качестве связующего средства предпочтительно используются таковые с величиной K, составляющей 30 или меньше. Повидон используется в концентрации от 0,5 до 5% масс., предпочтительно от 1 до 3% масс.

Кроме того, таблетки согласно изобретению могут содержать лаурилсульфат натрия или аналогичное вспомогательное вещество. Лаурилсульфат натрия используется в
30 концентрациях от 0,05 до 1% масс., предпочтительно от 0,1 до 0,3% масс.

В случае если это требуется для дополнительной терапевтической активности, в таблетку может добавляться другое активное вещество. Если это активное вещество не должно быть смешанным с другими ингредиентами таблетки, то его гранулят может
35 наноситься или соответственно вводиться в виде отдельного слоя. Таким способом может изготавливаться 2-х слойная таблетка.

Кроме того, таблетка согласно изобретению может содержать по меньшей мере один антиокислитель, чтобы предотвратить окисление активного вещества. Примерами антиокислителей являются бутилгидрокситолуол (БГТ) и пропилгаллат.

40 Таблетки согласно изобретению могут изготавливаться по способу, при котором (а) активное вещество или активные вещества, а также при необходимости другие вспомогательные вещества, смешивают, гранулируют, а этот гранулят при необходимости размалывают,

(b) к смеси из (а) добавляют мясной ароматизатор, а также при необходимости другие
45 вспомогательные вещества, и все обрабатывают до гомогенной, пригодной к таблетированию смеси, и

(с) после этого смесь перерабатывают с получением таблеток.

В другом варианте исполнения таблетки согласно изобретению могут изготавливаться

по способу, при котором

(а) активное вещество или активные вещества, а также при необходимости другие вспомогательные вещества, смешивают, гранулируют, а этот гранулят при необходимости просеивают,

(b) мясной ароматизатор, при необходимости с другими вспомогательными веществами, гомогенно смешивают и подвергают сухому гранулированию,

(с) к смеси из (а) и (b) при необходимости добавляют другие вспомогательные вещества, и все обрабатывают до гомогенной, пригодной к таблетированию смеси, и (d) после этого смесь перерабатывают с получением таблеток.

Стадии изготовления (а) могут проводиться как мокрое гранулирование. В качестве альтернативы стадии изготовления (а) могут проводиться как сухое гранулирование, тогда недостающие компоненты перерабатываются в отдельном процессе мокрого гранулирования. Также все компоненты можно гранулировать в сухом виде с кроскарамеллозой натрия в одну стадию. Потом смешивают, например, со стеаратом магния и коллоидным диоксидом кремния, чтобы получить пригодную к таблетированию смесь.

Таблетки согласно изобретению применяются для простого введения фармацевтических активных веществ, пригодных для перорального применения. Следовательно, лекарственные средства согласно изобретению подходят для

профилактики и лечения соответствующих заболеваний, причем согласно предпочтительному варианту исполнения они применяются при борьбе с эндопаразитами, в частности, гельминтами, у животных. Средства согласно изобретению в основном подходят для использования в области содержания и разведения животных в случае сельскохозяйственных, племенных животных, животных в зоопарках, лабораторных, подопытных и домашних животных. Предпочтительно они применяются у таких животных, у которых можно ожидать улучшения поедаемости в результате добавления мясного ароматизатора. Обычно это плотоядные.

К сельскохозяйственным и племенным животным относятся млекопитающие, такие как, например, крупный рогатый скот, лошади, овцы, свиньи, козы, верблюды, индийские водяные буйволы, ослы, кролики, лани, северные олени, пушные звери, такие как, например, норка, шиншилла, енот.

К лабораторным и подопытным животным относятся, например, мыши, крысы, морские свинки, золотистый хомячок, собаки и кошки.

К домашним животным относятся, например, собаки и кошки.

Средства согласно изобретению особенно предпочтительно используются в случае собак и кошек, особенно собак.

Таблетки согласно изобретению отличаются превосходной поедаемостью.

Механические свойства таблеток являются хорошими. Благодаря использованию согласно изобретению стабилизирующего средства также удалось сделать эти таблетки достаточно устойчивыми при хранении. Таблетки, которые не содержат стабилизирующего средства или содержат слишком малую его часть, при хранении проявляют изменение кинетики распада: значения времени распада этих таблеток, не соответствующих изобретению, заметно повышаются, в то время как с помощью таблеток согласно изобретению могут достигаться в значительной мере постоянные значения времени распада на протяжении времени хранения, составляющего по меньшей мере один год, как правило, даже два года, предпочтительно на протяжении 3 лет. Это достигается в результате добавления согласно изобретению стабилизирующих средств, которые в присутствии большой доли мясного ароматизатора могут предотвращать

возникающие процессы старения. Значения времени распада при сомнении определяются согласно методу disintegration method 2.9.1 (Test B)» Европейской фармакопеи European Pharmacopoeia 6, где также приводятся разрешенные отклонения для времени распада.

Примеры

Ингредиенты	(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
Празиквантел	50,0	175,0	50,0	175,0	150,0	125,0
Пирантела эмбонат	144,0	504,0	144,0	504,0	432,0	360,0
Моногидрат лактозы	100,0	350,0	100,0	350,0	300	250,0
Кукурузный крахмал	143,0	500,5	143,0	500,5	429,0	357,5
Повидон 25	18,0	63,0	18,0	63,0	54,0	45,0
Лаурилсульфат натрия	2,0	7,0	2,0	7,0	6,0	5,0
Высушенная распылением мука из печеночной граксы	355,4	1243,9	355,4	1243,9	1066,0	888,5
Микрокристаллическая целлюлоза	49,0	171,5	49,0	171,5	147,0	122,5
Кроскармеллоза натрия	40,0	280,0	50,0	250,0	240,0	200,0
Стеарат магния	3,0	10,5	3,0	10,5	9,0	7,5
Безводный коллоидный диоксид кремния	1,0	3,5	1,0	3,5	3,0	2,5
Масса таблетки	1055,4	3833,9	1065,4	3803,9	3286,2	2738,5

Способ изготовления

1-я стадия изготовления («предварительная смесь», англ. «preblend»)

В смесительном грануляторе смешивают празиквантел, фебантел и пирантела эмбонат, а также часть кукурузного крахмала и моногидрата лактозы. Смесь гранулируют с водным раствором повидона и лаурилсульфата натрия, затем высушивают и осторожно просеивают.

2-я стадия изготовления («последующая смесь», англ. «postblend»)

Мясной ароматизатор, остальной кукурузный крахмал и микрокристаллическая целлюлоза смешивают в сухом виде, компактируют и просеивают.

При этом мясной ароматизатор предпочтительно имеет содержание влаги по меньшей мере 5,5% (определение по методу Карла Фишера). В результате этого получают гранулят с приемлемыми характеристиками текучести. Это происходит потому, что

мясной ароматизатор является гигроскопичным и в результате этого плохо текучим. Применение влажного гранулирования является менее предпочтительным, поскольку ароматизатор при этом теряет свои летучие компоненты в процессе стадии сушки.

3-я стадия получения («готовая смесь», англ. «final blend» и таблетирование)

5 Требуемые количества предварительной смеси (preblend) и последующей смеси (postblend) смешивают с кроскармеллозой натрия, стеаратом магния и безводным диоксидом кремния. Потом эту готовую смесь (final blend) перерабатывают с получением таблеток.

10 В качестве альтернативы стадия получения 1 может проводиться как сухое гранулирование.

Вместо стадий получения 1 и 2 компоненты этих обеих стадий также могут гранулироваться в сухом виде с кроскармеллозой натрия за одну стадию и смешиваться со стеаратом магния и безводным диоксидом кремния.

Длительное испытание характеристик распада

15 Фиг. 1 показывает изменения значений времени распада в процессе испытаний на устойчивость под нагрузкой при 40°C композиций с различными количествами кроскармеллозы натрия (AcDiSol). Для данных, обозначенных «40 мг AcDiSol» (40 мг кроскармеллозы натрия), были изготовлены таблетки в форме косточки из композиции, соответствующей Примеру 1. В Примере для сравнения композиция была сохранена
20 вплоть до более низкой доли кроскармеллозы натрия, составляющей 20 мг («20 мг AcDiSol»). Таблетки выдерживали при 40°C на протяжении промежутка времени, приведенного в днях («Время [д]»), время от времени контролировали характеристики распада. Результаты представлены на Фиг. 1.

При этом видно, что для таблеток с 20 мг кроскармеллозы натрия (AcDiSol) спустя
25 примерно 100 дней имеет место заметно повышенное время распада, которое в течение промежутка времени не менее одного года повышается еще сильнее. В противоположность этому, время распада таблеток с 40 мг кроскармеллозы натрия («40 мг AcDiSol») на протяжении всего периода испытаний остается в основном постоянным. Поскольку более длительное время распада в данном случае, среди
30 прочего, сопровождается измененной, в этом случае замедленной отдачей активного вещества и поэтому совокупно измененным профилем действия, по сравнению в первоначально изготовленной таблеткой, такое повышение или соответственно несоответствие является заметным недостатком. Этот недостаток устраняется при помощи улучшенной устойчивости при хранении в результате повышенного содержания
35 стабилизирующего средства, в данном случае, например, при помощи содержания 40 мг кроскармеллозы натрия. Со ссылкой на Пример 1 количество в 20 мг кроскармеллозы натрия (AcDiSol) соответствует содержанию менее чем 2% масс., в пересчете на общую массу таблетки.

40 (57) Формула изобретения

1. Противогельминтная таблетка для животных, содержащая:

- фебантел, празиквантел и пирантел в качестве фармацевтических активных веществ,
- по меньшей мере 28 % мас. мясного ароматизатора,
- по меньшей мере 2 % мас. кроскармеллозы натрия в качестве стабилизирующего
45 средства, и
- наполнитель, включающий кукурузный крахмал.

2. Таблетка по п. 1, содержащая по меньшей мере 30 % мас. мясного ароматизатора.

3. Таблетка по п. 1, содержащая от 3 до 8 % мас. стабилизирующего средства.

4. Таблетка по п. 1, дополнительно содержащая моногидрат лактозы.

5. Таблетка по одному из пп. 1-4, причем пирантел присутствует в виде эмбоната пирантела.

6. Способ изготовления таблетки по одному из пп. 1-5, при котором

5 (а) указанные активные вещества, а также при необходимости другие вспомогательные вещества смешивают, гранулируют, а этот гранулят при необходимости просеивают,

(b) мясной ароматизатор, при необходимости с другими вспомогательными веществами, гомогенно смешивают и подвергают сухому гранулированию,

10 (с) к смеси из (а) и (b) при необходимости добавляют другие вспомогательные вещества и все подвергают обработке с получением гомогенной, пригодной к таблетированию смеси, и

(d) смесь подвергают обработке с получением таблеток.

15

20

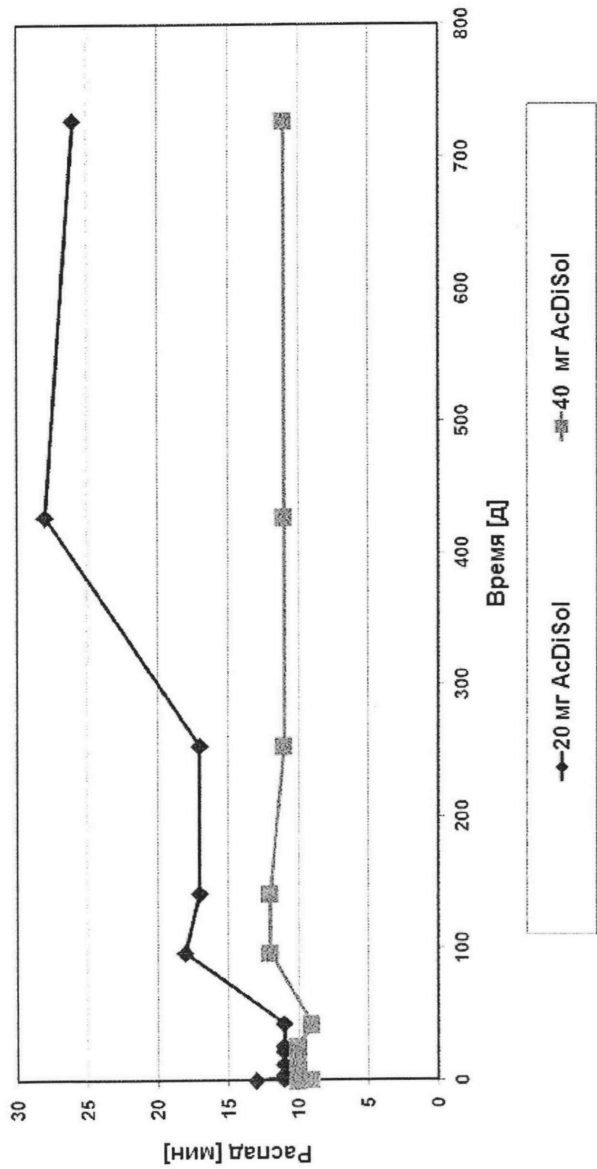
25

30

35

40

45



Фиг. 1