



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1652754 B

(45) 授权公告日 2013.05.22

(21) 申请号 03810571.3

(22) 申请日 2003.03.10

(30) 优先权数据

02005511.7 2002.03.11 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2004.11.10

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2003/002446 2003.03.10

(87) PCT申请的公布数据

W02003/075895 EN 2003.09.18

(73) 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 H·托马 U·T·舍特 U·伊泽尔

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 林柏楠

(51) Int. Cl.

A61K 9/26 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

(56) 对比文件

W0 0149272 A2, 2001.07.12, 说明书第1页
21行至第2页31行、第7页17-33行、第10-11
页, 实施例.

CN 1183047 A, 1998.05.27, 权利要求书、实
施例.

CN 1122109 A, 1996.05.08, 全文.

US 4708867 A, 1987.11.24, 第1栏37行至
第2栏41行.

毕殿洲. 药剂学 4. 人民卫生出版
社, 2001, 314-341.

审查员 张志聪

权利要求书2页 说明书19页

(54) 发明名称

掩味兽用固体组合物

(57) 摘要

本发明涉及小丸或片剂形式的包含基质的动物药物的供应和制备, 所述的动物药物对牲畜和家畜有吸引力, 其中包埋有中性味道的生理相容性固体载体材料的细粒状微粒, 其特征在于: 所述的载体材料的细粒状微粒具有0.09至0.8mm的平均直径、被用于兽医学的活性物质包衣, 并且所述的活性物质层被生理相容性聚合物基质的保护层覆盖, 本发明涉及该动物药物的制备。本发明还涉及所述的载体材料的双层包衣的细粒状微粒在制备用于兽医学的制剂中的用途。

1. 小丸或片剂形式的包含基质的动物药物,所述基质是对牲畜和家畜有吸引力,并且包含酵母或基于植物和 / 或动物的用于待治疗的动物种系的干饲料,其中包埋有中性味道的生理相容性固体载体材料的细粒状微粒,其特征在于所述的载体材料的细粒状微粒具有 0.09 至 0.8mm 的平均直径、被贝那普利包衣,并且所述的贝那普利层被生理相容性聚合物基质的保护层包裹,所述中性味道的生理相容性固体载体材料选自纤维素、淀粉、蔗糖或乳糖;所述生理相容性聚合物基质是**Eudragit[®] E**。

2. 权利要求 1 的动物药物,其特征在于所述的载体材料的细粒状微粒具有 0.15 至 0.4mm 的平均直径。

3. 权利要求 1 或 2 的动物药物,其特征在于所述中性味道的生理相容性固体载体材料的细粒状微粒包含微晶纤维素。

4. 权利要求 1 或 2 的动物药物,其特征在于对牲畜和家畜有吸引力,并且包含酵母或基于植物和 / 或动物的用于待治疗的动物种系的干饲料的基质包含作为添加剂的蛋白质、维生素、矿物质或者人造或天然的芳香剂。

5. 权利要求 4 的动物药物,其特征在于对牲畜和家畜有吸引力的基质是细胞裂解的酵母。

6. 权利要求 4 的动物药物,其特征在于所述的芳香剂选自天然或人造的奶酪、肉和鱼香味或食品工业的已知的增香剂或香草香精。

7. 权利要求 1 的动物药物,其特征在于所述生理相容性聚合物基质是**Eudragit[®] EPO**。

8. 制备权利要求 1 至 7 中任一项的动物药物的方法,其特征在于:

(1) 将贝那普利包衣微粒,以便使贝那普利包裹微粒,其中所述微粒是中性味道的生理相容性固体载体材料的微粒,其平均直径为 0.09 至 0.8mm,所述中性味道的生理相容性固体载体材料选自纤维素、淀粉、蔗糖或乳糖;

(2) 将该贝那普利外层用包含生理相容性聚合物基质的掩味保护层包衣,所述保护层可防止贝那普利与动物的味觉和嗅觉细胞以及唾液直接接触,所述生理相容性聚合物基质是**Eudragit[®] E**;

(3) 将这些双层包衣微粒与对动物有吸引力的基质充分混合;和

(4) 将包含基质和双层包衣微粒的混合物压制成合适大小的可施用单位。

9. 权利要求 8 的方法,其特征在于步骤 (1) 中的微粒具有 0.15 至 0.4mm 的平均直径。

10. 权利要求 8 的方法,其特征在于步骤 (1) 中的中性味道的生理相容性固体载体材料的、平均直径为 0.09 至 0.8mm 的微粒包含微晶纤维素。

11. 权利要求 8 的方法,其特征在于步骤 (3) 中的对动物有吸引力的基质是基于植物和 / 或动物的用于动物的干饲料物质,其包含选自蛋白质、维生素、矿物质或者人造或天然的芳香物质的任意添加剂。

12. 权利要求 11 的方法,其特征在于步骤 (3) 中的对动物有吸引力的基质是细胞裂解的酵母。

13. 权利要求 8 的方法,其特征在于步骤 (3) 中的对动物有吸引力的基质包含天然或人造的奶酪、肉和鱼香味或食品工业的已知的增香剂或香草香精。

14. 权利要求 8 的方法,其特征在于为了对步骤(1)中的微粒包衣,将贝那普利溶解在适宜的生理可接受的溶剂或溶剂混合物中、通过喷雾方法涂布在微粒上,并且在喷雾步骤后,在真空中除去溶剂或溶剂混合物。

15. 权利要求 8 的方法,其特征在于为了涂布步骤(2)中的聚合物基质,将虫胶或聚合物溶解或分散在任选加入水的有机溶剂中,并通过喷雾方法将该溶液或分散液喷在已被贝那普利包裹的微粒上,随后在真空中除去溶剂或溶剂混合物。

16. 权利要求 8 的方法,其特征在于所述生理相容性聚合物基质是**Eudragit[®]** EPO。

17. 权利要求 8 步骤(2)中制备的双层包衣微粒在制备兽医学制剂中的用途。

掩味兽用固体组合物

[0001] 本发明涉及应用形式的动物药物的制备,所述的动物药物包含掩盖味道的稳定形式的活性成分,并且能容易地被动物口服使用。本发明尤其涉及那些包含苦的、味道差的活性成分或另一方面令动物不悦的那些活性成分的实施方案。

[0002] 虽然,对于人,药物可以以各种应用形式施用,如片剂、包衣片剂、乳剂、注射液、栓剂等,因为可以依赖人类患者的自律性和想要康复的愿望,但是对于动物,很快就会遇到实际问题,因为一些应用形式如栓剂的使用不得不摒弃,而其它形式如注射剂必须只能由兽医来执行。

[0003] 一般而言,人们不喜欢去看医生。因为有关的动物是家畜或生产性牲畜,所以动物饲养者更喜欢使用那些自己能够施行而无需兽医的治疗方法。在优选的治疗方法中,动物饲养者能例如按照兽医的指导自己施行的治疗方法是口服施用药物。

[0004] 用药物治疗人类通常没有问题,因为人类患者遵循医生的建议或阅读包装中说明书上的用法说明并按照它们执行,因为这事关其自身利益,并且因为制造商通常制备适于口服使用并且为人类患者量身定做的片剂、胶囊或包衣片剂。

[0005] 一旦药物活性成分具有令动物不悦的味道,无论因为它是苦的或有一些其它的令其不悦的味道或仅仅是被动物排斥,动物就拒绝口服使用它。这种天生的行为在不同种类的动物中发生的程度不同,并且主要取决于它们常规的饮食习惯。不幸的是,只有少数活性成分具有中性的味道,以至于几乎总是存在此处讨论的问题。

[0006] 对于人类患者,具有令其不悦的味道的活性成分可以较容易地被掩盖,例如通过用中性味道或甜味的外层将其包衣。每个人平时均遇到过明胶胶囊剂或用糖或膜包衣的片剂。很容易指导人类患者不咀嚼服用所述制剂。

[0007] 动物必须具有口服药物制剂的自发愿望。当然,通过使其吞咽或通过对其进行注射也能强迫个别动物或少数动物用药。然而,这种强迫的方法对于大型动物操作时不可取,因为它们技术含量高,在每一种个别情况下都需要兽医并最终导致高额费用,考虑到目前的激烈竞争,所述费用不能转嫁至肉或奶消费者身上。因此,当大规模饲养动物时需要简单且安全的应用形式,在经兽医诊断和指示后,所述应用形式应能被尽可能独立地或甚至完全自动地给予,并且保持费用低至可忍受的数额。

[0008] 在这些情况下很重要的一种方法是以其中已掺入了动物药物的干动物饲料、即所谓的饲料小丸或饲料片形式剂量精确地施用动物药物。此处的术语“饲料”并不仅限于通常被描述为饲料的物质,也并不仅限于营养添加剂,例如酵母、淀粉、各种糖等。

[0009] 现今,家畜和生产性牲畜例如猪,还有牛、羊和家禽经常圈养在装配有最现代化的全自动饲养设备的畜舍内。在这些畜舍中,饲料被完全自动地按照动物的年龄和体重进行分配,并在一天中相当具体的时间且按每日的量输送给每个动物,饲料被单独放在饲料槽中或与平时的饲料定额相混合。

[0010] 在这种全自动设备中,使用大量讨论的饲料小丸。所述的饲料是基于植物和/或动物的压缩的高度紧密的能量饲料,其可富含添加剂如蛋白质、维生素和矿物质。这些饲料小丸不过是人造的、自由流动的、圆形或椭圆形的颗粒、球或甚至是棒状物,其形状取决于

制造方法,饲料小丸具有按动物的种类和年龄量身定做的均一尺寸,它们可能具有从用于家禽的几毫米到用于成年猪和牛的约一厘米的平均横截面。饲料小丸用市售饲料磨制备,制备方法是:将有机起始物质碾碎,将所需组合物中的各成分混合,最后压制成小丸,然后填充入袋中并递送给动物饲养者,他们将小丸填充并分配至配送设备。这些小丸的一个重要优势是它们使用简单,这是其均一性、其流动性和其在贮存中的稳定性的结果。它们可容易地被填充和分配、通过传送带或管线输送,并以精确比例的量施予每个动物,以上过程均可完全自动地进行。此外,小丸比新鲜饲料占据的空间明显更小,尤其是小丸可被动物自愿地且毫无问题地食用,条件是它们不包含被动物的味觉和嗅觉发现令其不悦或厌恶的成分。

[0011] 因此,不仅向这些小丸中添加蛋白质和其它重要物质如维生素和矿物质是可能的,而且需要时向其中添加动物药物也是可能的。在实践中,已经如此执行,但是对于以上讨论的具有令其不悦的味道或令其不悦的气味的活性成分,遇到了所述的接受问题。

[0012] 另外,当制备饲料小丸时,存在稳定性问题。在饲料小丸的常规生产方法中,将动物或植物来源的干燥有机起始物质碾碎、与本发明的被掩味的微粒以及任选地与其它添加剂、维生素或痕量元素等充分混合,即充分均化,然后用以重量计约 5%至 10%的水润湿,并在约 80 至 100℃、优选 60 至 90℃的升高的温度下、于约 1 至 100 千巴的压力下压制成小丸。在压制机中的停留时间为约 5 至 180 秒,优选 10 至 90 秒,并且尤其取决于小丸的尺寸。

[0013] 虽然许多可用于兽医学的活性成分在纯的形式时可很好地耐受这些温度,甚至能在室温下贮存数月和数年而没有任何可检测到的活性损失,但它们中的许多在压力下和与动物或植物饲料纤维密切接触时以及在 80 至 100℃的主要温度下分解较快。与纤维接触似乎催化分解过程。即使保持涉及升高压力和升高温度的阶段在技术可能的条件下尽可能短,并在压制过程后将制成的小丸立即冷却至室温,也仍有约四分之一至三分之一的活性成分损失。虽然分解产物通常对所治疗的动物没有任何不良作用,但活性成分的不可避免的损失必然毫无疑问地导致终产品成本的大量增加,因为必须使用更充分高的量。

[0014] 这种相对不稳定性还导致如下事实:以前只能在小丸生产后的约 4 至 6 周确保精确给予饲料小丸形式的活性成分。因此,动物饲养者被迫仅使用较新鲜生产的小丸。他们不能进行有意义的长期贮存,不得不每四至六周就向饲料工厂提出新的生产要求,以便获得抗生素含量有保证的新鲜饲料。虽然这在技术上是可行的,但是涉及高程度的后勤,并且意味着饲料工厂总是不得不生产小订单,这不是必然地符合它们的生产规划,导致令人不愉快的等待时间和尤其是导致小丸的额外花费。

[0015] 在本发明中,可容易地解决所述的与饲料小丸有关的技术问题,并且可制备能毫无问题地被动物口服使用的小丸。

[0016] 当回顾向动物施用胶囊剂和包衣片剂时,已证明这些应用形式相当不适合于动物药物,因为对于成群动物来说,只能在每日基础上花费相当大的努力以一定方式来使用它们,对于宠物如狗和猫,则产生特别的接受问题。当使用口服应用形式时,动物的饮食习惯通常起决定性作用。

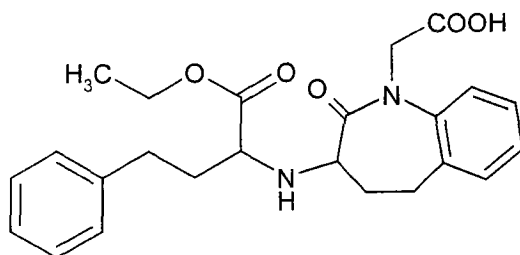
[0017] 就狗来说,已经观察到它们啃咬固体食物,例如骨,并且几乎不咀嚼地一口吞下大块残渣或湿配制食物形式的其它食物。如果将片剂或包衣片剂与湿配制饲料混合,则会获得非常不同的结果。在一些情况下,片剂根本没有被狗注意到,被其简单地一口吞下,而在

其它情况下,片剂则残留在狗碗中未被食用。与狗相反,猫的饮食习惯明显地更为挑剔。只有在极少情况下才能将片剂或包衣片剂与配制的食物混合在一起,并且不被它们立即注意和拒绝。虽然猫也不精细地咀嚼其食物,但它们通常将食物分成一些小块。因此它们破坏片剂或胶囊剂的保护衣层,并释放出具有令其不悦的味道的活性成分。将活性成分与饲料直接混合的尝试同样地失败了,因为稀释的程度不足以中和令其不悦的味道或者当与饲料接触时活性成分分解太快。由于同样的原因,对于猫,饲料、活性成分和刺激狗和猫食欲的赋形剂的混合物同样未获得成功的结果。对于狗和猫,可使用刺激食欲的赋形剂本身,例如天然和人造的奶酪、肉和鱼矫味剂或食品工业的已知的增香剂。然而,尽管试验动物急切地冲向含有相应的食欲刺激剂的安慰剂,即包含饲料、矫味剂和其它赋形剂但不包含活性成分的片剂,但是一旦加入活性成分,试验动物就拒绝相同的组合物。显然,对于动物的现有问题,必须找到不同的技术解决方案。

[0018] 在本发明中,选择贝那普利作为模型活性成分。众所周知,贝那普利具有极苦的味道,并且不能被猪、狗且尤其是猫自愿地口服使用。贝那普利即化学物质 $[S-(R^*, R^*)]-3-[[1-(\text{乙氧基羰基})-3- \text{苯基丙基}] \text{氨基}]-2,3,4,5- \text{四氢}-2- \text{氧代}-1H-1- \text{苯并氮杂萘}-1- \text{乙酸}$, 其 CAS 登记号为 [86541-75-5]。

[0019] 贝那普利具有以下化学结构:

[0020]



[0021] 对于医疗目的,通常使用该物质的盐酸盐形式,在本发明中也使用其盐酸盐形式。由 EP-0, 072, 352 可了解贝那普利,其以名称 **FORTEKOR[®]** 用于动物医学,特别是以片剂形式应用,用于治疗心功能不全和肾功能不全。

[0022] 不言而喻,贝那普利仅代表本发明的一项优选实施方案,并且仅仅旨在以应用实例的方式来举例说明本发明。当然,适合于动物的任何其它活性成分均可以按照本发明被施用,但是尤其是那些最初被提及具有味道缺陷且因此不能被动物自愿地口服使用的活性成分。基本上,可以考虑各种单独的活性成分或活性成分的混合物,例如针对体外或体内寄生虫起作用的那些或针对病毒性或细菌性疾病起作用的活性成分、针对行为障碍起作用的活性成分、针对功能障碍如活动减退或活动过度起作用的活性成分等。体外寄生虫在所述情况下应理解为通常靠动物存活的寄生虫,例如叮咬类昆虫如蚊子、跳蚤或虱子,或螨目的成员,例如螨或蜱。体内寄生虫包括所有种类的蠕虫感染和细菌性疾病,特别是侵染身体中指定为优选的器官或部位如肺、心脏、消化道或四肢的那些感染或遍布整个机体的那些感染。可用于这些疾病的物质有例如阿维菌素、米尔倍霉素及其衍生物,如伊维菌素、司拉克丁、多拉克丁、莫昔克丁、奈马克丁、阿巴克丁、cydectin、米尔倍霉素肟 (milbemycin oxim), 还有吡喹酮、噻嘧啶、三氯苯哒唑和许多其它物质。抗微生物活性成分也是适合的,例如各种青霉素、四环素类、磺胺类、头孢菌素类、头霉素类、氨基糖苷类、甲氧苄啶、二甲硝咪唑、

红霉素、新霉素、fruazolidone、泰妙菌素 (thiamulin)、伐奈莫林、各种大环内酯、链霉素以及针对原生动物起作用的物质,例如氯吡多、盐霉素、莫能菌素、卤夫酮、甲基盐霉素、罗贝胍等。行为障碍包括例如狗和猫的离别性焦虑或晕动病。功能障碍或活动减退应理解为偏离正常的功能,无论原因是对各个器官或组织的先天性损伤还是后天性损伤。该集合体还包括风湿性疾病、关节、骨骼或内脏的病理改变等。

[0023] 可用于本发明的杀虫剂、例如以下命名的那些早已为专业人员所熟知。它们包括具有不同活性机制的杀虫剂和杀螨剂,例如甲壳质合成抑制剂、生长调节剂;作为保幼激素起作用的活性成分;作为杀成虫剂 (adulticide) 起作用的活性成分;以及类似地,广谱杀虫剂、广谱杀螨剂。抗蠕虫侵染的杀线虫剂也可用于本发明;还有长期以来已知的驱肠虫药和抑制昆虫和 / 或螨的物质。

[0024] 适宜的杀虫剂和杀螨剂的非限制性例子有:

[0025]

1. 阿巴克丁	35. 壤虫氯磷	69. 氧嘧啶磷
2. AC 303 630	36. 氟唑虫清	70. 克线磷
3. 高灭磷	37. 定虫隆	71. 喹螨醚
4. 氟酯菊酯	38. 氯甲磷	72. 杀螨锡
5. 棉铃威	39. 毒死蜱	73. 杀螟硫磷
6. 涕灭威	40. 顺式-苄呋菊酯	74. 丁苯威
7. α -氯氰菊酯	41. 功夫菊酯 (clocythrin)	75. 苯硫威
8. 甲体氯氰菊酯	42. 四螨嗪	76. 双氧威
9. 虫螨脒	43. 杀螟腈	77. 甲氰菊酯
10. 阿维菌素 B ₁	44. 乙氰菊酯	78. 必螨立克 (fenpyrad)
11. AZ 60541	45. 氟氯氰菊酯	79. 唑螨酯
12. 谷硫磷 A (azinphos A)	46. 三环锡	80. 倍硫磷
13. 谷硫磷 M (azinphos M)	47. D 2341	81. 杀灭菊酯
14. 谷硫磷	48. 溴氰菊酯	82. 锐劲特
15. 唑环锡	49. 内吸磷 M	83. 氟啶胺
16. 枯草芽孢杆菌 (<i>Bacillus subtilis</i>)毒素	50. 内吸磷 S	84. 氟佐隆
17. 噁虫威	51. 甲基-O五九	85. 氟螨脒
18. 丙硫克百威	52. Dibutylaminothio	86. 氟氰戊菊酯
19. 杀虫磺	53. 除线磷	87. 氟虫脒
20. 氟氯氰菊酯	54. Dicliphos	88. 氟丙苄醚
21. 氟氯菊酯	55. 乙硫磷	89. 地虫磷
22. BPMC	56. 氟脲杀	90. 安果
23. Brofenprox	57. 乐果	91. 噻唑酮磷
24. 溴硫磷 A	58. 甲基毒虫畏	92. Fubfenprox
25. 合杀威	59. 敌噁磷	93. HCH
26. 噻嗪酮	60. DPX-MP062	94. 庚虫磷
27. 丁叉威	61. 稻瘟光	95. 氟铃脒
28. 丁基吡啶酮 (butylpyridaben)	62. 甲氨基阿维菌素 (emamectin)	96. 噻螨酮
29. 硫线磷	63. 硫丹	97. 蒙五一二
30. 甲萘威	64. 高氟戊菊酯	98. 吡虫啉
31. 虫螨威	65. 苯虫威	99. 昆虫活性真菌
32. 卡波硫磷	66. 乙硫磷	100. 昆虫活性线虫
33. 巴丹	67. 醚菊酯	101. 昆虫活性病毒
34. 除线威	68. 灭克磷	102. 异稻瘟净

[0026]

103.丙胺磷	132. 稻丰散	161. 吡螨胺
104.异丙威	133.甲拌磷	162.噻丙磷
105.异噁唑磷	134.伏杀磷	163.伏虫隆
106.伊维菌素	135. 亚胺硫磷	164. 七氟菊酯
107.氯氟氰菊酯	136.肟硫磷	165.双硫磷
108.氯芬奴隆	137. 抗蚜威	166.叔丁威
109.马拉硫磷	138. 噻啉磷 A (pirimiphos A)	167.特丁磷
110.灭蚜磷	139. 噻啉磷 M	168.四氯烯磷
111.甲亚砷磷	140. 猛杀威	169.Thiafenox
112.蜗牛敌	141.丙虫磷	170.硫双威
113.甲胺磷	142.残杀威	171. 特氨叉威
114.灭虫威	143. 丙硫磷	172.硫磷嗪
115.灭多虫	144.发果	173. 敌贝特
116.蒙五一五	145.Pyrachlophos	174. 四溴菊酯
117.速灭威	146.Pyradaphenthion	175.苯赛螨 (triarthen)
118.速灭磷	147.反灭虫菊	176. 唑蚜威
119.米尔螨素	148.除虫菊	177. 三唑磷
120.莫昔克丁	149. 哒螨酮	178. Triazuron
121. 二溴磷	150. 噻胺苯醚	179. 敌百虫
122. NC 184	151. 蚊蝇醚	180. 杀虫隆
123. NI-25, 吡虫清	152. RH-5992	181. 混杀威
124. 硝胺烯啶	153. RH-2485	182. 蚜灭多
125.氧化乐果	154. 水杨硫磷	183. 二甲威 (3,5-二 甲苯基 甲基氨基甲 酸酯)
126.甲氧叉威	155. 硫线磷	184. 灭杀威
127.砒吸磷 M (oxydemethon M)	156. 灭虫硅醚	185. YI5301/5302
128. 异砒磷	157. 艾克敌	186. α -氯氰菊酯
129.对硫磷	158. 治螟磷	187.己体氯氰菊酯 (zetamethrin)
130. 甲基对硫磷	159. 乙丙硫磷	
131.氯菊酯	160. 双苯酰肼	

[0027] 适宜的驱肠虫药的非限制性例子的命名如下,一些代表性药物除了具有驱肠虫活性外还具有杀虫和杀螨活性,并且一部分已包括在上表中。

[0028] (A1) 吡啶酮 = 2- 环己基羰基 -4- 氧代 -1,2,3,6,7,11b- 六氢 -4H- 吡嗪并 [2,1- α] 异喹啉

[0029] (A2) 克洛沙泰 = 3,5- 二碘 -N-[5- 氯 -2- 甲基 -4-(α - 氰基 -4- 氯苄基) 苯基] -水杨酰胺

- [0030] (A3) 三氯苯哒唑 = 5-氯-6-(2,3-二氯苯氧基)-2-甲硫基-1H-苯并咪唑
- [0031] (A4) 左旋咪唑 = L-(-)-2,3,5,6-四氢-6-苯基咪唑并[2,1b]噻唑
- [0032] (A5) 甲苯咪唑 = (5-苯甲酰基-1H-苯并咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯
- [0033] (A6) Omphalotin = WO 97/20857 中所述的真菌奥尔类脐菇的大环发酵产物
- [0034] (A7) 阿巴克丁 = 阿维菌素 B₁
- [0035] (A8) 伊维菌素 = 22,23-二氢阿维菌素 B₁
- [0036] (A9) 莫昔克丁 = 5-O-去甲基-28-脱氧-25-(1,3-二甲基-1-丁烯基)-6,28-环氧基-23-(甲氧基亚氨基)-米尔倍霉素 B
- [0037] (A10) 多拉克丁 = 25-环己基-5-O-去甲基-25-去(1-甲基丙基)-阿维菌素 A1a
- [0038] (A11) 米尔螨素 = 米尔倍霉素 A3 和米尔倍霉素 A4 的混合物
- [0039] (A12) 米尔倍霉素肟 = 米尔倍霉素的 5-肟
- [0040] 所述物质是该领域专业人员非常熟知的。大部分在 The Pesticide Manual, 英国农作物保护委员会, 伦敦的各种版本中有描述, 其它的在 The Merck Index, Merck & Co. 公司, Rahway, 新泽西, 美国的各种版本中或在专利文献中有描述。因此, 以下列表仅限于作为例子的在其中可以找到它们的一些地方。
- [0041] (I) 2-甲基-2-(甲硫基)丙醛-0-甲基氨基甲酰基肟(涕灭威), The Pesticide Manual, 第 11 版 (1997), 英国农作物保护委员会, 伦敦, 第 26 页;
- [0042] (II) S-(3,4-二氢-4-氧代苯并[d]-[1,2,3]-三嗪-3-基甲基)0,0-二甲基二硫代磷酸酯(谷硫磷), The Pesticide Manual, 第 11 版 (1997), 英国农作物保护委员会, 伦敦, 第 67 页;
- [0043] (III) N-[2,3-二氢-2,2-二甲基苯并呋喃-7-基氧基羰基-(甲基)氨基硫基]-N-异丙基-β-丙氨酸乙酯(丙硫克百威), The Pesticide Manual, 第 11 版 (1997), 英国农作物保护委员会, 伦敦, 第 96 页;
- [0044] (IV) 2-甲基联苯-3-基甲基(Z)-(1RS)-顺式-3-(2-氯-3,3,3-三氟丙-1-烯基)-2,2-二甲基环丙烷甲酸酯(氟氯菊酯), The Pesticide Manual, 第 11 版 (1997), 英国农作物保护委员会, 伦敦, 第 118 页;
- [0045] (V) 2-叔丁基亚氨基-3-异丙基-5-苯基-1,3,5-噻二嗪-4-酮(噻嗪酮), The Pesticide Manual, 第 11 版 (1997), 英国农作物保护委员会, 伦敦, 第 157 页;
- [0046] (VI) 2,3-二氢-2,2-二甲基苯并呋喃-7-基甲基氨基甲酸酯(虫螨威), The Pesticide Manual, 第 11 版 (1997), 英国农作物保护委员会, 伦敦, 第 186 页;
- [0047] (VII) 2,3-二氢-2,2-二甲基苯并呋喃-7-基(二丁基氨基硫代)甲基氨基甲酸酯(丁硫克百威), The Pesticide Manual, 第 11 版 (1997), 英国农作物保护委员会, 伦敦, 第 188 页;
- [0048] (VIII) S, S'-(2-二甲氨基-三甲撑)-双(硫赶氨基甲酸酯)(巴丹), The Pesticide Manual, 第 11 版 (1997), 英国农作物保护委员会, 伦敦, 第 193 页;
- [0049] (IX) 1-[3,5-二氯-4-(3-氯-5-三氟甲基-2-吡啶氧基)苯基]-3-(2,6-二氟-苯甲酰基)-脲(定虫隆), The Pesticide Manual, 第 11 版 (1997), 英国农作物保护委员会, 伦敦, 第 213 页;
- [0050] (X) 0,0-二乙基 0-3,5,6-三氯-2-吡啶基硫逐磷酸酯(毒死蜱), The

PesticideManual,第11版(1997),英国农作物保护委员会,伦敦,第235页;

[0051] (XI) (RS)- α -氰基-4-氟-3-苯氧基苄基(1RS,3RS;1RS,3RS)-3-(2,2-二氯乙烯基)-2,2-二甲基环丙烷甲酸酯(氟氯氰菊酯),The Pesticide Manual,第11版(1997),英国农作物保护委员会,伦敦,第293页;

[0052] (XII) (S)- α -氰基-3-苯氧基苄基(Z)-(1R,3R)-3-(2-氯-3,3,3-三氟-丙烯基)-2,2-二甲基环丙烷甲酸酯和(R)- α -氰基-3-苯氧基苄基(Z)-(1R,3R)-3-(2-氯-3,3,3-三氟丙烯基)-2,2-二甲基环丙烷甲酸酯的混合物(λ -氯氟氰菊酯),The Pesticide Manual,第11版(1997),英国农作物保护委员会,伦敦,第300页;

[0053] (XIII) 包含(S)- α -氰基-3-苯氧基苄基(Z)-(1R,3R)-3-(2,2-二氯乙烯基)-2,2-二甲基环丙烷甲酸酯和(R)- α -氰基-3-苯氧基苄基(1S,3S)-3-(2,2-二氯乙烯基)-2,2-二甲基环丙烷甲酸酯的外消旋物(α -氯氰菊酯),The PesticideManual,第11版(1997),英国农作物保护委员会,伦敦,第308页;

[0054] (XIV) (S)- α -氰基-3-苯氧基苄基(1RS,3RS,-1RS,3RS)-3-(2,2-二氯乙烯基)-2,2-二甲基环丙烷甲酸酯(ζ -氯氰菊酯)的立体异构体的混合物,ThePesticide Manual,第11版(1997),英国农作物保护委员会,伦敦,第314页;

[0055] (XV) (S)- α -氰基-3-苯氧基苄基(1R,3R)-3-(2,2-二溴乙烯基)-2,2-二甲基环丙烷甲酸酯(溴氰菊酯),The Pesticide Manual,第11版(1997),英国农作物保护委员会,伦敦,第344页;

[0056] (XVI) (4-氯苯基)-3-(2,6-二氟苯甲酰基)脲(氟脲杀),The Pesticide Manual,第11版(1997),英国农作物保护委员会,伦敦,第395页;

[0057] (XVII) (1,4,5,6,7,7-六氯-8,9,10-三降冰片-5-烯-2,3-二甲撑)-亚硫酸酯(硫丹),The Pesticide Manual,第11版(1997),英国农作物保护委员会,伦敦,第459页;

[0058] (XVIII) α -乙硫基-邻甲苯基甲基氨基甲酸酯(苯虫威),The PesticideManual,第11版(1997),英国农作物保护委员会,伦敦,第479页;

[0059] (XIX) 0,0-二甲基-0-4-硝基-间甲苯基-硫逐磷酸酯(杀螟硫磷),ThePesticide Manual,第11版(1997),英国农作物保护委员会,伦敦,第514页;

[0060] (XX) 2-仲丁基苯基甲基氨基甲酸酯(丁苯威),The Pesticide Manual,第11版(1997),英国农作物保护委员会,伦敦,第516页;

[0061] (XXI) (RS)- α -氰基-3-苯氧基苄基(RS)-2-(4-氯苯基)-3-甲基丁酸酯(杀灭菊酯),The Pesticide Manual,第11版(1997),英国农作物保护委员会,伦敦,第539页;

[0062] (XXII) S-[甲酰基(甲基)氨基甲酰基甲基]-0,0-二甲基-二硫代磷酸酯(安果),The Pesticide Manual,第11版(1997),英国农作物保护委员会,伦敦,第625页;

[0063] (XXIII) 4-甲硫基-3,5-二甲苯基甲基氨基甲酸酯(灭虫威),The PesticideManual,第11版(1997),英国农作物保护委员会,伦敦,第813页;

[0064] (XXIV) 7-氯双环[3.2.0]庚-2,6-二烯-6-基二甲基磷酸酯(庚虫磷),ThePesticide Manual,第11版(1997),英国农作物保护委员会,伦敦,第670页;

[0065] (XXV) 1-(6-氯-3-吡啶基甲基)-N-硝基咪唑烷-2-基亚胺(吡虫啉),ThePesticide Manual,第11版(1997),英国农作物保护委员会,伦敦,第706页;

[0066] (XXVI) 2-异丙基苯基甲基氨基甲酸酯(异丙威),The Pesticide Manual,第11

版 (1997), 英国农作物保护委员会, 伦敦, 第 729 页;

[0067] (XXVII) 0, S- 二甲基 - 硫赶磷酰胺 (甲胺磷), The Pesticide Manual, 第 11 版 (1997), 英国农作物保护委员会, 伦敦, 第 808 页;

[0068] (XXVIII) S- 甲基 -N-(甲基氨基甲酰基氧基) 硫代乙酰胺 (thioacetimidate) (灭多虫), The Pesticide Manual, 第 11 版 (1997), 英国农作物保护委员会, 伦敦, 第 815 页;

[0069] (XXIX) 3-(二甲氧基膦酰基氧基) 丁 -2- 烯酸甲酯 (速灭磷), The Pesticide Manual, 第 11 版 (1997), 英国农作物保护委员会, 伦敦, 第 844 页;

[0070] (XXX) 0, 0- 二乙基 0-4- 硝基苯基 - 硫逐磷酸酯 (对硫磷), The Pesticide Manual, 第 11 版 (1997), 英国农作物保护委员会, 伦敦, 第 926 页;

[0071] (XXXI) 0, 0- 二甲基 0-4- 硝基苯基 - 硫逐磷酸酯 (甲基对硫磷), The Pesticide Manual, 第 11 版 (1997), 英国农作物保护委员会, 伦敦, 第 928 页;

[0072] (XXXII) S-6- 氯 -2, 3- 二氢 -2- 氧代 -1, 3- 苯并噁唑啉 -3- 基甲基 -0, 0- 二乙基 - 二硫代磷酸酯 (伏杀磷), The Pesticide Manual, 第 11 版 (1997), 英国农作物保护委员会, 伦敦, 第 963 页;

[0073] (XXXIII) 2- 二甲氨基 -5, 6- 二甲基嘧啶 -4- 基二甲氨基甲酸酯 (抗蚜威), The Pesticide Manual, 第 11 版 (1997), 英国农作物保护委员会, 伦敦, 第 985 页;

[0074] (XXXIV) 2- 异丙氧基苯基甲基氨基甲酸酯 (残杀威), The Pesticide Manual, 第 11 版 (1997), 英国农作物保护委员会, 伦敦, 第 1036 页;

[0075] (XXXV) 1-(3, 5- 二氯 -2, 4- 二氟苯基) -3-(2, 6- 二氟苯甲酰基) 脲 (伏虫隆), The Pesticide Manual, 第 11 版 (1997), 英国农作物保护委员会, 伦敦, 第 1158 页;

[0076] (XXXVI) S- 叔丁基硫甲基 -0, 0- 二甲基 - 二硫代磷酸酯 (特丁磷), The Pesticide Manual, 第 11 版 (1997), 英国农作物保护委员会, 伦敦, 第 1165 页;

[0077] (XXXVII) (3- 叔丁基 -1- 二甲氨基甲酰基 -1H-1, 2, 4- 三唑 -5- 基 - 硫基) - 乙酸乙酯 (唑蚜威), The Pesticide Manual, 第 11 版 (1997), 英国农作物保护委员会, 伦敦, 第 1224 页;

[0078] (XXXVIII) 阿巴克丁, The Pesticide Manual, 第 11 版 (1997), 英国农作物保护委员会, 伦敦, 第 3 页;

[0079] (XXXIX) 2- 仲丁基苯基甲基氨基甲酸酯 (丁苯威), The Pesticide Manual, 第 11 版 (1997), 英国农作物保护委员会, 伦敦, 第 516 页;

[0080] (XL) N- 叔丁基 -N'-(4- 乙基苯甲酰基) -3, 5- 二甲基苯甲酰肼 (双苯酰肼), The Pesticide Manual, 第 11 版 (1997), 英国农作物保护委员会, 伦敦, 第 1147 页;

[0081] (XLI) (±) -5- 氨基 -1-(2, 6- 二氯 -α, α, α - 三氟 - 对甲苯基) -4- 三氟甲基 - 亚磺酰基吡唑 -3- 甲腈 (锐劲特), The Pesticide Manual, 第 11 版 (1997), 英国农作物保护委员会, 伦敦, 第 545 页;

[0082] (XLII) (RS) -α - 氰基 -4- 氟 -3- 苯氧基苄基 (1RS, 3RS; 1RS, 3RS) -3-(2, 2- 二氯 - 乙烯基) -2, 2- 二甲基环丙烷甲酸酯 (β - 氟氯氰菊酯), The Pesticide Manual, 第 11 版 (1997), 英国农作物保护委员会, 伦敦, 第 295 页;

[0083] (XLIII) (4- 乙氧基苯基) -[3-(4- 氟 -3- 苯氧基苯基) 丙基] (二甲基) 硅烷 (灭虫硅醚), The Pesticide Manual, 第 11 版 (1997), 英国农作物保护委员会, 伦敦, 第 1105

页；

[0084] (XLIV) (E)- α -(1,3-二甲基-5-苯氧基吡唑-4-基-亚甲基氨基-氧基)-对甲苯甲酸叔丁酯(唑螨酯), The Pesticide Manual,第11版(1997),英国农作物保护委员会,伦敦,第530页；

[0085] (XLV) 2-叔丁基-5-(4-叔丁基苄硫基)-4-氯哒嗪-3(2H)-酮(哒螨酮), The Pesticide Manual,第11版(1997),英国农作物保护委员会,伦敦,第1161页；

[0086] (XLVI) 4-[[4-(1,1-二甲基苯基)苯基]乙氧基]-喹唑啉(喹螨醚), The Pesticide Manual,第11版(1997),英国农作物保护委员会,伦敦,第507页；

[0087] (XLVII) 4-苯氧基苯基-(RS)-2-(吡啶基氧基)丙基-醚(蚊蝇醚), The Pesticide Manual,第11版(1997),英国农作物保护委员会,伦敦,第1073页；

[0088] (XLVIII) 5-氯-N-{2-[4-(2-乙氧基乙基)-2,3-二甲基苯氧基]乙基}-6-乙基嘧啶-4-胺(啉胺苯醚), The Pesticide Manual,第11版(1997),英国农作物保护委员会,伦敦,第1070页；

[0089] (XLIX) (E)-N-(6-氯-3-吡啶基甲基)-N-乙基-N'-甲基-2-硝基乙烯基-1,1-二胺(硝胺烯啶), The Pesticide Manual,第11版(1997),英国农作物保护委员会,伦敦,第880页；

[0090] (L) (E)-N¹-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-N²-氰基-N¹-甲基乙脒(NI-25,吡虫清), The Pesticide Manual,第11版(1997),英国农作物保护委员会,伦敦,第9页；

[0091] (LI) 阿维菌素 B₁, The Pesticide Manual,第11版(1997),英国农作物保护委员会,伦敦,第3页；

[0092] (LII) 来自植物的昆虫活性提取物,尤其是(2R,6aS,12aS)-1,2,6,6a,12,12a-六氢-2-异丙烯基-8,9-二甲氧基-苯并吡喃并[3,4-b]呋喃并[2,3-h]苯并吡喃-6-酮(鱼藤酮), The Pesticide Manual,第11版(1997),英国农作物保护委员会,伦敦,第1097页；和来自印度苦楝(*Azadirachta indica*)的提取物,尤其是艾扎丁, The Pesticide Manual,第11版(1997),英国农作物保护委员会,伦敦,第59页；和

[0093] (LIII) 包含昆虫活性线虫的制剂,优选异小杆线虫属(*Heterorhabditis bacteriophora*)和大异小杆线虫属(*Heterorhabditis megidis*), The Pesticide Manual,第11版(1997),英国农作物保护委员会,伦敦,第671页；褐夜蛾线虫(*Steinernema feltiae*), The Pesticide Manual,第11版(1997),英国农作物保护委员会,伦敦,第1115页,以及 *Steinernema scapterisci*, The Pesticide Manual,第11版(1997),英国农作物保护委员会,伦敦,第1116页；

[0094] (LIV) 可由枯草芽孢杆菌获得的制剂, The Pesticide Manual,第11版(1997),英国农作物保护委员会,伦敦,第72页；或除由 GC91 或由 NCTC11821 分离出的化合物外可由苏芸金芽孢杆菌(*Bacillus thuringiensis*)菌株获得的制剂；The Pesticide Manual,第11版(1997),英国农作物保护委员会,伦敦,第73页；

[0095] (LV) 包含昆虫活性真菌的制剂,优选蜡蚧轮枝孢(*Verticillium lecanii*), The Pesticide Manual,第11版(1997),英国农作物保护委员会,伦敦,第1266页；白僵菌(*Beauveria brogniartii*), The Pesticide Manual,第11版(1997),英国农作物保护委员会,伦敦,第85页；和白僵菌(*Beauveria bassiana*), The Pesticide Manual,第11版

(1997), 英国农作物保护委员会, 伦敦, 第 83 页;

[0096] (LVI) 包含昆虫活性病毒的制剂, 优选松柏锯角叶蜂核型多角体病毒 (Neodipridon Sertifer NPV), The Pesticide Manual, 第 11 版 (1997), 英国农作物保护委员会, 伦敦, 第 1342 页; 甘蓝夜蛾核型多角体病毒 (Mamestrabrassicae NPV), The Pesticide Manual, 第 11 版 (1997), 英国农作物保护委员会, 伦敦, 第 759 页; 和苹果小卷蛾颗粒体 (Cydiapomonella granulosus) 病毒, The Pesticide Manual, 第 11 版 (1997), 英国农作物保护委员会, 伦敦, 第 291 页;

[0097] (CLXXXI) 7- 氯 -2,3,4a,5- 四氢 -2-[甲氧基羰基 (4- 三氟甲氧基苯基) - 氨基甲酰基] 吡啶并 [1,2e] 噁唑啉 -4a- 羧酸酯 (DPX-MP062, 噁二唑虫), The Pesticide Manual, 第 11 版 (1997), 英国农作物保护委员会, 伦敦, 第 453 页;

[0098] (CLXXXII) N' - 叔丁基 -N' - (3,5- 二甲基苯甲酰基) -3- 甲氧基 -2- 甲基苯甲酰肼 (RH-2485, 甲氧苯酰肼), The Pesticide Manual, 第 11 版 (1997), 英国农作物保护委员会, 伦敦, 第 1094 页; 以及

[0099] (CLXXXIII) N' - [4- 甲氧基 - 联苯 -3- 基] - 肼甲酸异丙酯 (D 2341), Brighton Crop Protection Conference, 1996, 487-493;

[0100] (R2) Book of Abstracts, 第 212 届美国化学学会全国会议 Orlando, FL, 8 月 25-29 日 (1996), AGRO-020. 出版者: 美国化学学会, 华盛顿 D. C. CONEN :63BFAF.

[0101] 由人类医学和兽医学领域可了解多种组合物, 所述组合物旨在易化和简化活性成分的口服使用。这些组合物中的一些适于人类应用, 但不能用于动物, 其它的则也可用于动物, 条件是它们是没有问题的活性成分, 但是如果它们是具有令人不悦的味道或气味的活性成分, 则会显著失败。一些是本发明的其它替代选择, 但未被所有使用者普遍接受。以下的专利说明书通过实例来阐述:

[0102] WO 95/31963 描述了活性成分氟苯哒唑的口服驱肠虫药剂型。它们是基于酿酒酵母的锭剂, 优选用于狗。在其中, 为了增加接受性, 将活性成分与酵母及其它制剂赋形剂充分混合并压成片剂或颗粒剂。

[0103] WO 01/35925 描述了含有药物的动物饲料产品 (加药食品)。在其中, 活性成分不直接与饲料混合, 而是以小颗粒形式进行混合, 所述小颗粒包含可口的基质, 活性成分均匀地分散在基质中。另外, 这些颗粒具有保护层。

[0104] WO 01/37808 描述了改善活性成分递送的固体药物剂型。它主要由具有外层的微粒组成。所述外层含有活性成分和至少一种亲水性表面活性剂。该应用形式应尤其改善疏水性活性成分的释放。

[0105] US-4, 708, 867 描述了活性成分强的松的口服剂型, 其由其中填充有可口小颗粒的明胶胶囊组成, 胶囊包裹有活性成分以及包含甲基丙烯酸二甲氨基乙酯和甲基丙烯酸甲酯共聚物的保护层。

[0106] WO 01/49272 描述了用于动物的基于脂类的可口剂型。在该申请中, 活性成分被微囊化并均匀地包埋在包含脂肪、表面活性剂、填充剂及其它赋形剂的熔化物中, 并且最终被加工成所需大小的微粒。

[0107] WO 97/25066 描述了在人类医学中抗胃灼热的质子阻断剂的肠溶口服剂型。该发明的目的是使活性成分不改变地通过胃, 以便在肠内被释放。该剂型包含中性载体材料的

微粒,所述微粒包裹有质子阻断剂,并包裹有耐受盐酸的保护衣层。将这些包衣的微粒与常规的药物制剂赋形剂混合,并加工成适于口服施用的片剂或颗粒剂。

[0108] 在本发明中,选择猫作为试验动物模型,因为在其饮食习惯方面猫是特别难取悦和喜欢挑剔的。然而,随机试验显示本发明的动物药物形式可被猫自愿地口服摄入,也被狗、猪、鸡及其它家畜和生产性牲畜完全接受。

[0109] 长期以来,已经进行了寻找固体食物材料的众多尝试,所述固体食物材料实际上对所有猫均有吸引力以至于猫会自愿地且完全地食用所提供的份额,即使其含有药物活性成分。

[0110] 就酵母片来说,例如酿酒酵母,已经发现了所述的有吸引力的材料。含有高比例维生素 B 的酵母本身已经对动物皮毛的健康护理具有积极的影响,而且其可被所有猫非常自愿地食用。

[0111] 人和动物使用的酵母片包含干的、压缩的且细胞裂解的酵母细胞。这就是通常所谓的酿酒酵母,其在啤酒酿酒厂中大量存在。

[0112] 如果在压制成片剂之前将这些酵母细胞与极苦的活性成分如贝那普利或其它具有令人不悦的味道的活性成分混合,可观察到如所预计的那样,试验猫首先对片剂很好奇,但是之后迅速将其咬碎、吐出并厌恶地走开。

[0113] 如果重复进行实验,则猫已经带着不信任接近酵母片并甚至更迅速地吐出酵母。进一步的重复导致负性条件反射,以至于猫开始通常避开酵母,尽管酵母最初是非常有吸引力的。

[0114] 用中性味道层将酵母片包衣也不起作用,因为那样酵母失去了其天然的吸引力和接受性,从开始就被猫拒绝。因此人们甚至不准备试验安慰剂。

[0115] 通过简单地混合活性成分,显然未能解决问题。

[0116] 如果首先将苦的活性成分微囊化或包埋在包含中性基质例如改良淀粉的微粒中,在短期内个别猫在接受性增加,但长期试验同样导致负性条件反射。

[0117] 现已惊奇地发现:通过将一系列基本上是四个较简单的技术措施进行组合,事实上可完全令人满意地解决向动物口服施用药物的味道或接受性问题。该应用形式因此变得安全且方便使用者。

[0118] 包括以下措施:

[0119] 以中性味道的、生理相容性、固体、细粒状 (fine-grained) 载体材料开始,优选小球、颗粒、细粒等。为了简便,在下文中将该细粒状载体材料称为微粒。

[0120] 将所述微粒用活性成分包衣,以便使活性成分包裹微粒。

[0121] 将该活性成分外层用包含生理相容性聚合物基质的掩味保护层包衣,该保护层可防止活性成分与动物口腔中的味觉细胞直接接触。

[0122] 将以该方法制备的这些微粒与对动物有吸引力的基质充分混合,并压制成适宜大小的片剂或小丸。

[0123] 然而,动物接受性的决定性因素是包衣微粒的大小。已经证明:直径大于 0.8mm 的微粒不会产生可重现的接受性。相反,用小于 0.4mm 的直径甚至对非常挑剔的猫也可获得可靠的结果。未指出直径低限本身,因为用这样的小直径也至多是获得完全的接受性。出于生产和成本原因,低限为约 0.09mm。

[0124] 因此,这种可口的且因此有吸引力的动物药物的制备方法的特征尤其在于:

[0125] (a) 将平均直径为 0.09 至 0.8mm、优选 0.15 至 0.4mm 的中性味道的生理相容性固体细粒状微粒用活性成分包裹;

[0126] (b) 将该活性成分外层用包含生理相容性聚合物基质的掩味保护层包衣;

[0127] (c) 将这些双层包衣微粒,即首先用活性成分包衣、然后用聚合物基质包衣并因此被掩味的微粒引入对动物有吸引力的生理相容性基质中;和

[0128] (d) 将基质-微粒混合物压制成片剂或小丸。

[0129] 用于制备微粒的适宜的生理相容性载体材料可以是药物制备中已知的多种固体制剂赋形剂,例如纤维素、淀粉、蔗糖、乳糖或其它不同种类的糖。

[0130] 为了包裹微粒,将通常的固体活性成分方便地溶解在适宜的、生理可接受的溶剂或溶剂混合物中,例如低沸点的醇,或醇-水混合物,例如乙醇:水(1:1),并通过喷雾方法涂布在微粒上。非常多的溶剂均是适合的。优选选择易挥发性溶剂。在喷雾步骤后,除去溶剂或溶剂混合物,最好在仔细的条件下,例如在真空中。

[0131] 用活性成分包衣的这些微粒仍不适于以这种形式口服施用,现在将其用包含生理相容性聚合物基质的保护层包衣,并因此被掩味。

[0132] 与本发明相关的“掩味”应理解为当口服施用时可耐受唾液及其组分作用的活性成分的掩蔽,由此获得的活性成分保护可耐受与动物口、喉和鼻中味觉和嗅觉细胞的接触。掩味的活性成分具有中性性质,即中性的味道和气味。

[0133] 在药物制备中早已已知适于掩味的聚合物。适宜种类的聚合物是例如选自下组的那些:虫胶、基于纤维素、丙烯酸或甲基丙烯酸、马来酸酐、聚乙烯吡咯烷酮和聚乙烯醇的聚合物。所述的虫胶经常被用于包衣包衣片。然而,也可以考虑其它聚合物,例如基于纤维素的聚合物,例如由醋酸纤维素酞酸酯或醋酸纤维素-N,N-二正丁基羟丙基醚(cellulose acetate-N,N-di-n-butylhydroxypropylether)制备的聚合物。基于丙烯酸或甲基丙烯酸的聚合物的起始材料可以是例如甲基丙烯酸酯/甲基丙烯酸共聚物、2-甲基-5-乙烯基-吡啶/甲基丙烯酸酯/甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯/马来酸酐共聚物或甲基丙烯酸甲酯/马来酸酐共聚物。

[0134] 基于马来酸酐的聚合物的适宜的起始材料是例如乙烯基甲基醚/马来酸酐共聚物或苯乙烯/马来酸酐共聚物。作为本发明上下文中的微球外层最优选的是基于丙烯酸或甲基丙烯酸的聚合物。对于它们的制备,最好使用市售产品。这些是具有低含量季铵基团的丙烯酸和丙烯酸酯的聚合产品。

[0135] 由于它们容易操作,市售产品如德国 Darmstadt 的 **Röhm** 公司的 **Eudragit® E**、**L** 或 **S** 尤其适合。**Eudragit® E** 是甲基丙烯酸二甲氨基乙酯和中性甲基丙烯酸酯的阳离子聚合物。**Eudragit® L** 和 **S** 是甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的阴离子共聚物。聚乙烯吡咯烷酮适于例如作为基于聚乙烯吡咯烷酮的聚合物的起始材料。聚乙烯醇本身适于作为基于聚乙烯醇的聚合物的起始材料。**Eudragit® E 100** 是 pH- 依赖型阳离子聚合物,其在酸性 pH 值不超过 pH 5.0 的胃液中溶解。高于 pH 5.0,其能够溶胀且非常适于包衣和掩味。为粉末形式时,已知其市售名称为 **Eudragit® EPO**。**Eudragit® EPO** 具有以下优点:加工

过程可以在水性介质中进行,无需有机溶剂。

[0136] 可以用如下方法实现掩味:将虫胶或聚合物溶解在任选加入水的有机溶剂中,并通过喷雾方法将该溶液喷在已被活性成分包裹的微粒上。随后在仔细的条件下、例如在真空中除去溶剂或溶剂混合物。

[0137] 用于溶解聚合物的适宜的有机溶剂是例如较易挥发的溶剂。下表中以举例方式给出了一些所述的溶剂。

[0138] 表 1

[0139]

溶剂	介电性常数	X	溶剂	介电性常数
甲醇	32.6		苯酚	9.8
乙醇	24.3		丙酮	20.7
异丙醇	18.7		乙酸	9.7
丁醇	17.1		乙酸酐	20.7
苯甲醇	13.1		硝基甲烷	35.9
乙二醇	37.7		乙二胺	14.2
丙二醇	35.0		醋酸溶纤剂(acetic acid cellosolve)	16

[0140] 可以使用所述溶剂的纯溶剂或混合物,例如丙酮-乙醇混合物(1:1)。通过加入少量水,即向10至50份体积的有机溶剂中加入约1至5份体积的水,可获得非常好的结果。优选丙酮-水混合物(约1:30)。

[0141] 此外,可以使用水性混悬液和溶液。在下述实施例中,用来自水性混悬液的EUDRAGIT EPO进行包衣。这具有如下优点:在产品的商业制备中,不需要采取防爆保护措施。另外,出于环境保护的原因,推荐水性方法,因为没有有机溶剂进入环境或必须以昂贵的工艺步骤被抽出。

[0142] 在最后的操作中,将掩味的微粒与高度接受的饲料材料、例如以上提及的酵母混合,并压制成适宜的可施用单位,如片剂或饲料小丸。通过添加人造或天然的香味,可大大增加酵母及其它适宜基质的吸引力。

[0143] 如下详细地执行程序:将活性成分以流化床方法有利地涂布在中性味道的生理相容性固体细粒状微粒上,并随后被掩味。为了这样做,向具有筛网样基底的反应容器中加入一层所述的微粒。使气体、优选空气逆重力方向通过该微粒层。选择流度使所述微粒层旋转起来,直至各个微粒不再接触并能保持悬浮,以便获得固定流化床。以这种方法,可接近每个个体微粒的整个表面。以与气流相反的方向通过通常约在固定流化床中央的喷嘴喷洒精确计量的活性成分的溶液、乳液或混悬液。在以下的实施例中,这通过所谓的Wurster方法(底部喷雾方法)来进行,因为以这种方法在产率和加工时间方面获得了最佳结果。然而,原则上,任何类型的流化床方法均是适合的。通过旋转作用,微粒被活性成分的溶液、乳液或混悬液润湿。随后,停止供应活性成分,而微粒继续旋转并被流动气体干燥。可以使用加温的气体以加速干燥过程。加温的程度取决于所用的活性成分的热稳定性。干燥过程的结果是活性成分在微粒表面结晶。在进一步的操作中,通过喷嘴喷洒生理相容性聚合物基

质的溶液,结果是微粒获得因此对活性成分掩味的第二层包衣。在气流中,以与用于活性成分的相同方式进行掩味层的干燥。获得的终产品是所需的、双层包衣的、自由流动的微粒,它们没有聚集的趋势,按照本发明将其与适合的基质混合并在最后的步骤中压制成片剂或小丸。

[0144] 双层包衣保证了极佳的可口性,意指可被口和鼻区域内的味道和气味的感觉细胞察觉到的所有感觉。

[0145] 已证明包衣微粒的大小是本发明的关键,并且对于最终产品的接受性是至关重要的。如已经提及的那样,令人惊奇的是它们不会超过某一最小尺寸。如果较小,制备直径为 0.09 至 0.8mm、优选 0.15 至 0.4mm 的紧密的载体微粒、用活性成分包衣,然后用掩蔽味道的衣层包裹,并且如果这些包裹的微粒之后与酵母或其它适宜的饲料材料混合,并将混合物压制成片剂或饲料小丸,则观察到这些酵母片或饲料小丸可被猫食用就像其自愿地食用不含活性成分的片剂或小丸、即安慰剂一样。显然,猫未再发现活性成分。然而,如已发现的那样,包衣微粒必须是完全正确的大小并且具有所述的双层包衣,以便当酵母片被咬碎时它们中仅有很少的部分或实际上根本没有被毁坏,并且实际上没有活性成分被释放。随着包衣微粒大小的增加,猫在接受性降低。已证明直径为 0.15 至 0.4mm 的微粒是理想的。微粒越大,它们中的一些就越可能被咬碎且越可能有更多的苦活性成分被释放。不能将微粒本身做得太小,因为低限取决于可用的生产技术和操作者准备付出的技术努力。与其中均匀掺入了活性成分的相同大小的微粒相比,这些双层包衣微粒接受性也显著更好,并且与用活性成分包裹、但其中缺少进一步的保护层的相同大小的微粒相比,也显著更好。

[0146] 与本发明相关的有吸引力的生理相容性基质应理解为例如最初提及的酵母,还有植物或动物来源的有机物质,所述有机物质通常被用作所治疗种类的动物的干饲料,其或者由于其来源已经对所治疗的动物有吸引力或者通过添加人造或天然的芳香物质或味道改良剂来使其有吸引力。适宜的芳香物质或味道改良剂是天然或合成的肉、鱼和奶酪香味。天然或人造的香草香精也非常适合。营养专业人员可获得大量所述物质。这些物质是市售可得的,并且大量用于动物饲料工业。

[0147] 现已证明:如果将其以本发明的掩味微粒形式使用,用于制备饲料小丸和片剂的活性物质非常稳定。在大多数情况下,在数月期间没有观察到的可检测出的活性成分丧失。

[0148] 本发明的优选实施方案包括:

[0149] - 小丸或片剂形式的包含基质的动物药物,其对牲畜和家畜有吸引力,其中包埋有中性味道的生理相容性固体载体材料的细粒状微粒,其特征在于:所述的载体材料的细粒状微粒具有 0.09 至 0.8mm 的平均直径、被用于兽医学的活性物质包衣,且所述的活性物质层被生理相容性聚合物基质保护层包裹。

[0150] - 所述的动物药物,其中载体材料的细粒状微粒具有 0.15 至 0.4mm 的平均直径。

[0151] - 所述的动物药物,其中载体材料的细粒状微粒包含纤维素、淀粉、蔗糖、乳糖或糖。

[0152] - 所述的动物药物,其中所述的生理相容性聚合物基质选自下组:虫胶、基于纤维素、丙烯酸或甲基丙烯酸、马来酸酐、聚乙烯吡咯烷酮和聚乙烯醇的聚合物。

[0153] - 所述的动物药物,其中对牲畜和家畜有吸引力的基质是基于植物和/或动物的用于动物的干饲料,其任选地包含添加剂,如蛋白质、维生素、矿物质或者人造或天然的芳

香剂。

[0154] - 所述的动物药物, 其中对牲畜和家畜有吸引力的基质是细胞裂解的酵母。

[0155] - 所述的动物药物, 其包含天然和人造的奶酪、肉和鱼香味或食品工业的已知的增香剂或香草香精。

[0156] - 所述的动物药物, 其包含作为兽医学活性物质的用于抗体外或体内寄生虫、病毒性或细菌性疾病、行为障碍或功能障碍或活动减退的活性成分或活性成分混合物。

[0157] - 所述的动物药物, 其包含作为兽医学活性物质的具有令动物不悦的味道的活性物质, 优选贝那普利。

[0158] - 制备所述的动物药物之一的方法, 其特征在于:

[0159] (1) 将中性味道的生理相容性固体载体材料的平均直径为 0.09 至 0.8mm 的微粒以用于兽医学的活性成分或活性成分混合物包衣, 以便使活性成分包裹微粒;

[0160] (2) 将该活性成分外层用包含生理相容性聚合物基质的掩味保护层包衣, 所述保护层可防止活性成分与动物的味觉和嗅觉细胞以及唾液直接接触;

[0161] (3) 将这些双层包衣微粒与对动物有吸引力的基质充分混合; 和

[0162] (4) 将包含基质和双层包衣微粒的混合物压制成合适大小的可施用单位。

[0163] - 所述的方法, 其特征在于: 步骤 (1) 中的微粒具有 0.15 至 0.4mm 的平均直径。

[0164] - 所述的方法, 其特征在于: 步骤 (1) 中的微粒包含纤维素、淀粉、蔗糖、乳糖或糖。

[0165] - 所述的方法, 其特征在于: 步骤 (2) 中的聚合物基质选自下组: 虫胶、基于纤维素、丙烯酸或甲基丙烯酸、马来酸酐、聚乙烯吡咯烷酮和聚乙烯醇的聚合物。

[0166] - 所述的方法, 其特征在于: 步骤 (3) 中的对动物有吸引力的基质是基于植物和/或动物的用于动物的干饲料物质, 其包含任选的添加剂, 如蛋白质、维生素、矿物质或者人造或天然的芳香物质。

[0167] - 所述的方法, 其特征在于: 步骤 (3) 中的对动物有吸引力的基质是细胞裂解的酵母。

[0168] - 所述的方法, 其特征在于: 步骤 (3) 中的对动物有吸引力的基质包含天然和人造的奶酪、肉和鱼香味或食品工业的已知的增香剂或香草香精。

[0169] - 所述的方法, 其特征在于: 步骤 (1) 中的用于兽医学的活性成分或活性成分混合物是用于抗体外或体内寄生虫、病毒性或细菌性疾病、行为障碍或功能障碍或活动减退的活性成分或活性成分混合物。

[0170] - 所述的方法, 其特征在于: 为了对步骤 (1) 中的微粒包衣, 将固体活性成分或活性成分混合物溶解在适宜的生理可接受的溶剂或溶剂混合物中、通过喷雾方法涂布在微粒上, 并且在喷雾步骤后, 仔细地除去溶剂或溶剂混合物。

[0171] - 所述的方法, 其特征在于: 为了涂布步骤 (2) 中的聚合物基质, 将虫胶或聚合物溶解或分散在任选加入水的有机溶剂中, 并通过喷雾方法将该溶液或分散液喷在已被活性成分包裹的微粒上。随后在仔细的条件下除去溶剂或溶剂混合物。

[0172] - 步骤 (2) 中制备的双层包衣微粒在制备兽药制剂中的用途。

[0173] 制备实施例

[0174] 1. 贝那普利溶液的制备

[0175] 组成 重量

[0176] 盐酸贝那普利（活性物质） 2.856kg

[0177] 赋形剂

[0178] 乙醇 96% 8.16kg

[0179] 水 12.24kg

[0180] 交联聚乙烯吡咯烷酮 1.071kg

[0181] 将乙醇和水在容器中混合，直至形成均匀的溶液。向溶剂混合物中加入盐酸贝那普利并搅拌 5 分钟，直至获得澄明的溶液。随后加入交联聚乙烯吡咯烷酮并再搅拌 10 分钟，直至获得澄明的溶液。

[0182] 2. 用贝那普利将微粒包衣

[0183] 赋形剂 重量

[0184] **Celphere CP 203[®]*** 31-15kg

[0185] **Celphere[®]** 是日本的 ASAHI 公司的市售产品。它包含圆形微晶纤维素微粒或小丸。

[0186] 典型的 Celphere 小丸具有以下性质：

[0187]

性质/产品名称	CP-102	CP-203	CP-305	CP-507
微粒大小(μm)	106-212	150-300	300-500	500-710
球形偏差*	1.2	1.1	1.1	1.2
密度(g/cm^3)	0.87	0.87	0.97	0.97
干燥损失(%)	4	4	4	4
在空气中的脆碎度(%)	0	0	0	0
在水中的 (%)	0	0	0	2
在乙醇中的 (%)	0	0	0	0
吸水性(%)	100	100	100	70
颜色和气味	白色至淡黄色 无味			
溶解性	不溶于水、乙醇 & 其它有机溶剂			

[0188] *球形偏差=较长轴与较短轴的比例

[0189] 将 Celphere 小丸放置在流化床设备中并加热至产品温度为 35℃。将所需量的活性成分溶液（此处：贝那普利溶液，见第 1 点（23.9kg））喷在小丸上。喷雾后，将小丸在 55℃ 的进口温度下干燥，直至达到残留水分 < 4%。随后使小丸通过 0.5mm 的筛网过筛。贝那普利小丸的产率 > 95%。通过将 CP-102、CP-203 和 CP-305 或基质微粒包衣可获得具有相同平均直径的优良小丸。

[0190] 3. 微粒的掩味

[0191] 赋形剂 重量

[0192] 十二烷基硫酸钠 0.75kg

[0193] 癸二酸二丁酯 1.61kg

[0194] **Eudragit EPO[®]*** 10.71kg

[0195]	Syloid 244 FP[®]	4.28kg
[0196]	水	89.75kg
[0197]	Aerosil 200[®]	0.26kg

[0198] **Eudragit[®]**是德国的**Röhm**公司的市售产品。其包含甲基丙烯酸丁酯-(2-二甲氨基乙基)甲基丙烯酸酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:2:1)。**Syloid 244FP[®]**是沉淀二氧化硅,其可由在德国 Worms 的 Grace GmbH 公司获得。**Aerosil 200[®]**是在德国 Frankfurt/Main 的 Degussa 公司的胶态二氧化硅。

[0199] 将十二烷基硫酸钠和癸二酸二丁酯溶解在 89.75kg 水中。随后,向溶液中加入**Eudragit EPO[®]**并仔细地搅拌至少 3 小时,直至获得均匀的混悬液。加入**Syloid 244 FP[®]**并搅拌混合物直至产生均匀的混悬液。为了从混悬液中除去较大的微粒,在将活性成分小丸包衣前使溶液通过 1.0mm 的筛网过筛。在整个包衣过程中,仔细搅拌喷雾混悬液,以便没有微粒在容器中沉淀。然后,将 35kg 活性成分小丸填充入流化床设备中并加热至产品温度为 28℃。将包衣混悬液喷在活性成分小丸上。喷雾后,在 55℃ 的进口温度下干燥小丸直到达到残留水分<4%。随后使小丸通过 0.5mm 的筛网。贝那普利小丸的产率>90%。为了避免贮存期间掩味小丸的粘连,将 0.26kg **Aerosil 200[®]**通过 1.4mm 的筛网筛在小丸上。将干燥混合物在鼓式混合机中混合 10 分钟。

[0200] 4. 用 22.5kg 掩味的贝那普利小丸制备酵母片

[0201]	赋形剂	重量
[0202]	Avicel PH 102[®]	9.0kg
[0203]	酵母粉(细胞裂解的酿酒酵母)	49.5kg
[0204]	交联聚乙烯吡咯烷酮	4.5kg
[0205]	Aerosil 200[®]	0.45kg
[0206]	香草	0.45kg
[0207]	氢化蓖麻油	3.6kg

[0208] **Avicel PH 102[®]**是在美国费城的 FMC Corporation 公司的微晶纤维素。

[0209] 将已制备的贝那普利小丸(5%活性成分)以及**Avicel PH 102[®]**、酵母粉、交联聚乙烯吡咯烷酮、**Aerosil[®]**和香草通过 0.75mm 的筛网筛入混合鼓中,并以 15rpm 的速度混合 30 分钟。随后,向混合物中加入氢化蓖麻油,使整个混合物通过 0.75mm 的筛网并混合 15 分钟。然后将该粉末混合物压制成片剂。

[0210] 5. 猫的喂养试验(接受性试验)

[0211] 用 10 成年猫试验基于酵母的各种片剂的接受性。操作程序如下进行:1. 用手提供片剂。如果在 1 分钟内猫不食用片剂,则 2. 将片剂放置在空的饲料碗中。再给猫 1 分钟以食用片剂。如果猫仍不食用片剂,则将片剂放入猫口中并再给予 1 分钟。如果这些试验均未导致猫接受片剂,则评价为不接受。如果三种以上提及的供给方法之一导致猫自愿地食用片剂,则评价为接受片剂。将这些试验重复三天。

[0212] 片剂中的酵母比例为 50%时,达到猫的最大可口性。对于纯酵母片(安慰剂),接受性为 68%,对于与鱼香味混合的酵母片,接受性为 60%。通过增加酵母的比例和添加香

草香味,可口性可增加至 90%。酵母与香草的组合显示出最大的可口性。