



HU000228500B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **228 500**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 01 02007**(22) A bejelentés napja: **1999. 05. 20.**(40) A közzététel napja: **2001. 11. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2013. 03. 28.**(51) Int. Cl.: **A61K 31/53** (2006.01)**A61K 47/32** (2006.01)**A61P 31/00** (2006.01)(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:
PCT/EP 99/03462(87) A nemzetközi közzétételi szám:
WO 9962519

(30) Elsőbbségi adatok: 198 24 483.5 1998. 06. 02. DE	(73) Jogosult(ak): Bayer Intellectual Property GmbH, Monheim (DE)
(72) Feltaláló(k): Kuhn, Matthias, Wuppertal (DE) Rohde, Bettina, Odenthal (DE) Mundt, Hans-Christian, Erkrath (DE) Schnabel, Helmut, Odenthal (DE)	(74) Képviselő: DANUBIA Szabadalmi és Jogi Iroda Kft., Budapest

(54) **Félszilárd, vizes készítmények toltrazuril-szulfon orális adagolására**

(57) Kivonat

A találmány tárgya toltrazuril-szulfon orálisan beadható pasztája, amelyben

a) $1 \cdot 10^{-10}$ m szemcseméretű és legfeljebb $50 \cdot 10^{-6}$ m szemcseméretű hatóanyag 0,1-20 tömeg% koncentrációban,b) 56-68 tömeg% akrilsavat tartalmazó, körülbelül $3 \cdot 10^6$ móltömegű és alkálifém vagy alkáliföldfém

bázisokkal semlegesített poliakrilsavak 0,1-5 tömeg% koncentrációban,

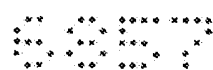
c) adott esetben nedvesség megkötő szerek 5-30 tömeg% koncentrációban,

d) adott esetben konzerválószer 0,01-0,5 tömeg% koncentrációban vannak jelen, és

e) a 100 tömeg%-ig fennmaradó mennyiséget pedig víz teszi ki.

A találmány kiterjed a fenti készítmény előállítására.

MEGADÁS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ VÁLTOZAT



FÉLSZILÁRD VIZES KÉSZÍTMÉNYEK TOLTRAZURIL-SZULFON

ORÁLIS ADAGOLÁSÁRA

NYOMDAPÉLDÁNY

A jelen találmány orális adagolásra alkalmas félszilárd vizes készítményekre vonatkozik, amelyek hatóanyagként 1-metil-3-{4-[(trifluor-metil)-szulfonil]-fenoxi}-m-tolil]-s-triazin-2,4,6(1H,3H,5H)-triont (toltrazuril-szulfon) tartalmaznak.

A toltrazuril-szulfont kokcidiózis és hasonló állatbetegségek elleni szerek hatóanyagaként alkalmazzák (lásd US 4 219 552, DE 2 718 799 számú szabadalmi leírások).

Az ilyen szerek szokásosan a hatóanyagok oldatai, amelyet felhígítás után az állatok szervezetébe az ivóvízzel juttatnak be (EP 116 175 számú szabadalmi leírás). Az ilyen szerek lehetnek por vagy granulátum formájúak is, amelyet a kezeletlen állatok takarmányába kevernek.

Azokban az esetekben, amikor a hatóanyag csak kevésbé vízoldható, a vizes hatóanyag-szuszpenziót megfelelő szuszpendálószer alkalmazásával állítják elő. Ehhez a hatóanyagot egy nedves őrlési eljárással mikronizálják, és a szuszpendálószerrel és vízzel elkeverik. Ezekből a szuszpenziókból ezután sűrítőanyag hozzáadásával félszilárd vagy paszta formájú készítményeket állítanak elő. A toltrazuril-szulfon mikronizálása nedves őrlési eljárással olyan termékhez vezet, amely tovább nem feldolgozható. Ezért hagyományos módszerekkel egy stabil toltrazuril-szulfon szuszpenzió előállítását nem lehet végrehajtani. Ezért hatóanyagként toltrazuril-szulfont tartalmazó paszta előállítása sem lehetséges a hagyományos módszerekkel.

A toltrazuril-szulfon száraz őrlési eljárásban történő mikronizálása során olyan részecskeméretű hatóanyagra lehet számítani, amely a hatóanyag stabil vizes szuszpenziójának képzését csak nagyon magas szuszpendálószer koncentrációknál teszi lehetővé.

Ugyanakkor a közvetlenül és további hígítás nélkül beadható szereket, például az orális pasztákat lehetőleg kevés segédanyaggal kell előállítani. Egy szokásos módon előállított toltrazuril-szulfon paszta azonban a sűrítőszer mellett nagy mennyiségű szuszpendálószer is tartalmazza.

A jelen találmány toltrazuril-szulfon orálisan beadható pasztájára vonatkozik, amelyre jellemző, hogy abban

- 1-10·10⁻⁶ m szemcseméretű és legfeljebb 50·10⁻⁶ m szemcseméretű hatóanyag 0,1-20 tömeg% koncentrációban,
- 56-68 tömeg% akrilsavat tartalmazó, körülbelül 3·10⁶ móltömegű és alkálifém vagy alkáliföldfém bázisokkal semlegesített poliakrilsavak 0,1-5 tömeg% koncentrációban,
- adott esetben nedvesség megkötő szerek 5-30 tömeg% koncentrációban,
- adott esetben konzerválószer 0,01-0,5 tömeg% koncentrációban vannak jelen, és
- a 100 tömeg%-ig fennmaradó mennyiséget pedig víz teszi ki.

A hatóanyagot a találmány szerinti készítmény előnyösen 5-20 tömeg%-ban, különösen előnyösen 10-15 tömeg%-ban tartalmazza.

A poliakrilsavakat előnyösen alkálifém-hidroxiddal vagy alkálifém-karbonáttal semlegesítjük. A poliakrilsavak a találmány szerinti készítményben 0,2-1 tömeg% koncentrációban, előnyösen 0,5 tö-



meg%-ban vannak jelen. Ezek kereskedelmiileg hozzáférhetők és a gyógyszerkönyvekben például Carbomer 934 P kereskedelmi néven ismertek.

Konzerválószerként előnyös a para-hidroxi-benzoészter (parabén), így például a 4-hidroxi-benzoészter, 4-hidroxi-benzoészter, 4-hidroxi-benzoészter, 4-hidroxi-benzoészter. A konzerválószerket az elégséges konzerváláshoz egyenként vagy kombinálva is alkalmazhatjuk. Ezeket általában 0,01 - 0,5 tömeg% mennyiségben alkalmazzuk.

A készítmény adott esetben nedvességmegkötő szereket is tartalmazhat, például glicerint vagy 1,2-propilén-glikolt. A nedvességmegkötő szereket 5-30 tömeg%, előnyösen 10-20 tömeg% mennyiségben alkalmazzuk.

A hatóanyag részecskemérete $1 \cdot 10^{-6}$ - $10 \cdot 10^{-6}$ m, előnyösen $1 \cdot 10^{-6}$ - $5 \cdot 10^{-6}$ m. A maximális részecskeméret $50 \cdot 10^{-6}$ m, előnyösen $30 \cdot 10^{-6}$ m.

A hatóanyag kívánt szemcseméret-eloszlását száraz örlési eljárással érjük el.

Ehhez óránként körülbelül 20 kg hatóanyagot egy lapos hengeres légsugár malomban 5-6 bar nyomáson sűrített levegővel mikronizálunk.

A találmány szerinti készítményt a különálló komponensek összekeverésével állítjuk elő. A víztartalom növelésével vagy csökkentésével a konzisztenciáját változtatni lehet. A pasztaszerű konzisztencia a kívánatos. Ez ugyanis lehetővé teszi a szer orális beadagolását alkalmas eszközök, például fecskendő, tubus, spatula és hasonló alkalmazásával.

Különösen alkalmas a találmány szerinti készítmény kokcidiózis vagy hasonló megbetegedések leküzdésére számos emlősfaj, például patások (ló, szamár és hasonló), kérődzők (szarvasmarha, birka, kecske, tevéfélék és hasonló), disznók, kutyák, macskák, nyulak, rágcsálók vagy más emlősök esetében. A kezelés bármilyen életkori csoporton végrehajtható. Kokcidiózis és hasonló betegségek alatt különböző fajokba tartozó kórokozók által okozott és különböző fertőzési stádiumban lévő fertőzéseket értünk, például Eimeria, Isospora, Cystoisospora, Sarkocystis, Toxoplasma, Neospora vagy Cryptosporidia. A kezelt állatok lehetnek végső gazdák vagy köztes gazdák. A kapott betegségek különbözők lehetnek (például hasmenéses megbetegedések sokféle kokcidiózis esetében, mozgásszervi zavarok EPM-nél, elvetélés és hasonló) Ennek megfelelően a felhasználási javaslatok nagyon különbözőek. Általában testsúly-kilogrammonként legfeljebb 30 mg hatóanyag egyszeri vagy ismétlődő adagolása hatásos.

A pasztát az állatok takarmányába is be lehet keverni.

**1. példa****Paszta orális adagolásra vagy a takarmányba bekeverésre**

Összetétel:

Toltrazuril-szulfon	15 g
Poliakrilsav	0,5 g
Nátrium-hidroxid	0,1 g
1,2-propilénglikol	20 g
Propilparabén	0,02 g
Metilparabén	0,14 g
Víz	100 g-ig

Előállítás

A komponenseket összekeverjük. Ezáltal egy félszilárd vizes készítményt kapunk, amelyet a megfelelő eszközbe töltünk.



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Toltrazuril-szulfon orálisan beadható pasztája, amelyben

- a) $1 \cdot 10^{-6}$ m szemcseméretű és legfeljebb $50 \cdot 10^{-6}$ m szemcseméretű hatóanyag 0,1-20 tömeg% koncentrációban,
- b) 56-68 tömeg% akrilsavat tartalmazó, körülbelül $3 \cdot 10^6$ móltömegű és alkálifém vagy alkáliföldfém bázisokkal semlegesített poliakrilsavak 0,1-5 tömeg% koncentrációban,
- c) adott esetben nedvesség megkötő szerek 5-30 tömeg% koncentrációban,
- d) adott esetben konzerválószerrek 0,01-0,5 tömeg% koncentrációban vannak jelen, és
- e) a 100 tömeg%-ig fennmaradó mennyiséget pedig víz teszi ki.

2. Eljárás az 1. igénypont szerinti paszta előállítására, azzal jellemezve, hogy a hatóanyagot mikronizáljuk és a szokásos komponensekkel összekeverjük.

A meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Jogi Iroda Kft.

Schläfer László
szabadalmi ügyvivő