

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780047023.6

[43] 公开日 2009 年 12 月 9 日

[11] 公开号 CN 101600418A

[22] 申请日 2007.12.17

[21] 申请号 200780047023.6

[30] 优先权

[32] 2006.12.19 [33] US [31] 60/870,705

[86] 国际申请 PCT/US2007/025669 2007.12.17

[87] 国际公布 WO2008/085310 英 2008.7.17

[85] 进入国家阶段日期 2009.6.19

[71] 申请人 先灵-普劳有限公司

地址 瑞士卢塞恩

[72] 发明人 S·汤吉亚尼 K·弗里豪夫

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 付磊

权利要求书 2 页 说明书 10 页

[54] 发明名称

用于加入饮水系统中的氟苯尼考的泡腾制剂

[57] 摘要

本发明涉及一种包含氟苯尼考或相关结构的抗生素的泡腾制剂。当引入水中时,在最小的搅拌或没有搅拌下,所述泡腾制剂溶解,提供氟苯尼考的溶液或均匀分散液。所述制剂典型地为自由流动的粉剂、颗粒剂或片剂。所述泡腾制剂用于治疗细菌感染,并能在需要这样的治疗的动物的饮水系统中使氟苯尼考快速分散和溶出。

1. 一种泡腾制剂，其包括：
 - a) 约 10 至约 65 wt%的氟苯尼考；
 - b) 约 20 至约 80 wt%的碱性组分；和
 - c) 约 0 至约 60 wt%的酸性组分；所述制剂能在水分存在下泡腾。
2. 权利要求 1 的泡腾制剂，其中氟苯尼考为所述制剂的约 20 至约 50 wt%。
3. 权利要求 2 的泡腾制剂，其中氟苯尼考为所述制剂的约 40 至约 50 wt%。
4. 权利要求 1 的泡腾制剂，其中碱性组分与酸性组分的比例为大于 1 :1。
5. 权利要求 4 的泡腾制剂，其中碱性组分与酸性组分的比例为约 1.1 :1 至约 1.5:1。
6. 权利要求 1 的泡腾制剂，其中碱性组分为所述制剂的约 20 至约 50 wt%。
7. 权利要求 6 的泡腾制剂，其中碱性组分为所述制剂的约 30 至约 45 wt%。
8. 权利要求 1 的泡腾制剂，其中酸性组分为所述制剂的约 20 至约 40 wt%。
9. 权利要求 8 的泡腾制剂，其中酸性组分为所述制剂的约 30 至约 40 wt%。
10. 权利要求 1 的泡腾制剂，其中所述碱性组分为碳酸盐或碳酸氢盐。
11. 权利要求 10 的泡腾制剂，其中所述碱性组分选自碳酸氢钾、碳酸钙、碳酸氢钠及其混合物。
12. 权利要求 11 的泡腾制剂，其中所述碱性组分为碳酸氢钠。
13. 权利要求 1 的泡腾制剂，其中所述酸性组分选自柠檬酸、酒石酸、苹果酸、富马酸、己二酸、草酸、氨基磺酸及其混合物。
14. 权利要求 13 的泡腾制剂，其中所述酸性组分选自柠檬酸、酒石酸及其混合物。
15. 权利要求 1 的泡腾制剂，进一步包括选自下述的组分：防腐剂、抗氧化剂、稳定剂、着色剂、甜味剂、调味剂、粘合剂、稀释剂、润滑剂、表面活性剂、溶剂、填充剂及其混合物。
16. 权利要求 15 的泡腾制剂，其中所述粘合剂为 PVP 30。
17. 权利要求 15 的泡腾制剂，其中所述粘合剂的存在量为约 2 至约 20% wt 。
18. 权利要求 1 的泡腾制剂，其进一步包括第二药用活性组分。

-
19. 权利要求 18 的泡腾制剂，其中所述第二药用活性组分为氟尼辛。
20. 权利要求 18 的泡腾制剂，其中所述第二药用活性组分为 COX-2 抑制剂。
21. 权利要求 18 的泡腾制剂，其中所述第二药用活性组分为除虫菌素。
22. 一种治疗或预防细菌感染的方法，包括将足量的权利要求 1 的泡腾制剂引入水中，并给予需要其的动物治疗-或预防-有效量的由所述泡腾制剂引入水中得到的产物。
23. 权利要求 17 的方法，其中给药所述动物的氟苯尼考的浓度为约 0.01 至约 0.2 mg/ml。
24. 一种用于治疗或预防需要其的动物中的细菌感染的试剂盒，包括足量的权利要求 1 的泡腾制剂和用于将所述泡腾制剂引入水中给予需要其的动物的使用说明。
25. 一种泡腾制剂，其包括：
- a) 约 20 wt%的氟苯尼考；
 - b) 约 41 wt%的碱性组分；和
 - c) 约 36 wt%的酸性组分；所述制剂能在水分存在下泡腾。

用于加入饮水系统中的氟苯尼考的泡腾制剂

发明领域:

本发明涉及一种混合粉剂、颗粒剂或片剂形式的氟苯尼考(FFC)和相关结构的抗生素的泡腾药物组合物。该组合物提供一种用于加入到饮水系统来治疗动物中的细菌感染的快速溶解添加物。

发明背景:

氟苯尼考是一种广谱抗生素,结构与甲砒霉素和氯霉素相关,其被研究作为用于动物特别是牛、猪、家禽和鱼的兽医治疗剂。

氟苯尼考用于控制大肠杆菌肺炎引起的肉鸡的死亡,和用于治疗和控制与胸膜肺炎放线杆菌(*Actinobacillus pleuropneumoniae*)、多杀性巴氏杆菌(*P. multocida*)、支原体、猪霍乱沙门氏菌和II型猪链球菌相关的猪呼吸系统疾病。目前,可获得的包含氟苯尼考的兽医产品是可注射的(用于治疗牛呼吸系统疾病)粉剂或颗粒剂(加入水产养殖中的饲料)的形式,和作为浓的非水有机溶液(用于加入猪和家禽的饮水系统中)。

设计用于加入饮水系统中的泡腾产品对工业界有著显的吸引力,因为其便于给药。一种目前市售的产品是Nuflor® Concentrate Solution (Schering-Plough)。Nuflor® Concentrate Solution 使用高含量的有机溶剂来提供氟苯尼考在水中的立即溶解,不仅可以以400 mg/gal (~0.1 mg/mL)的有效浓度用于散装水源,而且能以约13.5 mg/ml的浓度用于自动化比例调节器混合槽系统(混合比1盎司至1加仑)。然而,存在一些与有机浓溶液相关的缺点,其可通过使用可溶性粉末制剂消除。例如,配制浓溶液的瓶子产生了处置和贮存问题,特别是对于需要同时处理一个以上饮用水线的大型设施。而且,观察到该产品的失效期有限。可溶性粉末制剂可以克服与浓有机溶液有关的问题。例如,理论上预期改进的粉末组合物是一种具有长贮存期的稳定的剂型。其也可以理想地在较小装置中配制,因此处置问题较少。而且,改进的产品应当被配制成不包含任何糖基填充剂,比如乳糖或蔗糖,以便防止在饮用水线中任何可能的细菌或霉菌生长问题。

氟苯尼考作为可溶性粉剂在饮水系统中的递送不是一项容易的工作。一个

挑战是其相对低的水溶性(1.23 mg/ml)。与开发包含氟苯尼考的可溶性粉剂有关的另一个挑战是药物在水中的湿润性有限。当加入水中时, 氟苯尼考漂浮在表面上, 不会均匀地分散在整个体积的水中。这些年来, 已经提出了多种技术来克服这些问题。提议了多种前药制剂及其它增溶技术, 比如使用表面活性剂和胶囊化技术(美国专利 No. 7,122,198)。最近, 进行了提供包含氟苯尼考的新制剂的尝试。当加入水中时, 在最小的搅拌或没有搅拌下, 这样的制剂将快速分散和溶解氟苯尼考。其也提供优于现有的基于氟苯尼考的处理形式的优点。另外, 这样的产品可具有高水平的使用者可接受性。为了用于该领域和获得接受, 与提供在水溶液中的氟苯尼考的困难有关的上述问题必须解决, 本发明旨在满足这些需要。

发明简述:

本发明的泡腾制剂典型地为自由流动的粉剂、颗粒剂或片剂的形式。与此一致, 本发明的一个方面是提供泡腾制剂, 其包含:

- a) 约 10 至约 65 wt% 的氟苯尼考;
- b) 约 20 至约 80 wt% 的碱性组分; 和
- c) 约 0 至约 60 wt% 的酸性组分。

所述制剂能够在水分存在下泡腾, 并且在最小的搅拌或没有搅拌下, 可以在水中在水中快速分散和溶解氟苯尼考。

在本发明的一些特别的方面, 碱性组分与酸性组分的比例为大于 1 :1。一种在该泡腾制剂中使用的特别的碱性组分是碳酸氢钠。一些特别的酸性组分包括柠檬酸、酒石酸及其混合物。

在本发明的其它方面, 提供制备所述泡腾制剂的方法、使用所述泡腾制剂和包含其的试剂盒治疗的方法。

发明详述:

本发明提供用于动物饮水系统中的包括氟苯尼考的泡腾制剂。在本发明的某些特别的方面, 所述泡腾制剂为稳定的粉剂、颗粒剂或压制片, 其可以直接加入到饮水系统中以得到具有快速溶解速率分布的抗生素治疗剂量。

就本发明而言, “泡腾对”应当理解为包括酸性组分和碱性组分, 当其在水分或水存在下反应时产生气体。

就本发明而言, “动物”应当理解为包括, 但不局限于猪、牛、家禽或专门

饲养在农业环境中以生产比如食品或纤维或用其劳动的任何驯养动物。

本发明的泡腾制剂的一个关键组分是药物氟苯尼考。氟苯尼考可以作为游离碱或其盐形式以及其任一种衍生物形式比如磷酸盐衍生物和任一种氟苯尼考前药被制备成泡腾制剂。氟苯尼考是非吸湿性的，因此其加入泡腾制剂中不会引起由吸水性导致的不稳定。氟苯尼考也称为[R-(R*,S*)]-2,2-二氯-N-[1-(氟甲基)-2-羟基-2-[4-(甲基磺酰基)苯基]-乙基]乙酰胺。用于制备该优选的抗生素的方法和在这种制备方法中有用的中间体描述在美国专利 No. 4,311,857; 4,582,918; 4,973,750; 4,876,352; 5,227,494; 4,743,700; 5,567,844; 5,105,009; 5,382,673; 5,352,832; 和 5,663,361 中。另一种优选的抗生素为甲砒霉素。其药理学可接受的盐也被考虑用来加入到本文描述的泡腾制剂中。

在本发明的某些方面，包括在所述泡腾制剂中的氟苯尼考的含量可以为约 10%至约 65%重量。在某些特别的方面，氟苯尼考的含量为所述制剂的约 20 至约 50%重量，而在其它特别的方面，所述含量为约 40 至约 50%重量。在一个特别的方面，所述含量为约 20%。

所述泡腾制剂优选地包含酸性和碱性混合物，当接触水时，其产生二氧化碳。或者是，可以加入当与水接触时能有力地放出气体的任何泡腾材料。所述泡腾对中的碱性组分特别地以超过酸性组分的化学计量当量存在，即碱性组分与酸性组分的比例大于 1:1。在本发明的某些特别的方面，碱性组分与酸性组分的比例为约 1.1 :1 至约 1.5:1。在另一个特别的方面，酸性组分与碱性组分的比例化学计量地计算为约 1:1.44。

考虑到前述比例，包括在所述泡腾制剂中的碱性组分的含量为该制剂的约 20 至约 80% wt，特别地为约 20 至约 50% wt，特别是约 30 至约 45% wt (在实施例中为~30 -45%)。在另一个特别的方面，包括在所述泡腾制剂中的碱性组分的含量为该制剂的约 41% wt。在本文描述的泡腾制剂中的酸性组分的含量可以为约 0 至约 60% wt，特别是约 20 至约 40% wt，尤其是约 30 至约 40% wt (在实施例中为~30 -40%)。在另一个方面，在本文描述的泡腾制剂中酸性组分的含量为该制剂的约 36%wt。

所述碱性组分特别地为碳酸盐或碳酸氢盐，比如碳酸氢钾、碳酸钙、碳酸氢钠或其混合物。在本发明的一个特别的方面，所述碱性组分为碳酸氢钠。如普通技术人员应理解的，可以使用替代物。替代物的非限制性目录包括适用于

示例性实施方案中的盐，其包括但不限于碱金属盐。碳酸钠、碳酸镁、碳酸铵、碳酸钾、碳酸氢钠和碳酸氢钙，其混合物等，比如碱金属碳酸盐或碳酸氢盐都可以采用，以及泡腾材料领域众所周知的那些材料。

所述泡腾制剂的酸性组分可以选自多种可药用酸。非限制性目录包括，但不限于柠檬酸、酒石酸、苹果酸、富马酸、己二酸、草酸、氨基磺酸、其混合物等。特别地，所包括的酸为柠檬酸、酒石酸、富马酸、苹果酸、其混合物等。如那些普通技术人员应理解的，前述的仅仅为示例性的。前述的以及与本文没有特别地提及的其它酸的混合物也在考虑之内。

常规赋形剂，比如着色剂、填充剂、稀释剂、表面活性剂、甜味剂、调味剂、防腐剂、抗氧剂、稳定剂以及其它可药用辅助成分等及其混合物都可以加入到所述制剂中。例如，所述制剂还可以包含另外的常见赋形剂，比如粘合剂、润滑剂、稀释剂、表面活性剂、溶剂及其混合物。一种特别的稀释剂为无水乳糖。合适的其它稀释剂包括，但不限于微晶纤维素、山梨醇、淀粉和磷酸钙。稀释剂的含量可以为约 0% wt. 至约 40% wt.。一种特别的润滑剂为硬脂酸镁，但其它合适的润滑剂可以包括，但不限于磷酸钙和/或磷酸氢钙。润滑剂的含量可以为约 0% wt. 至约 5% wt.。一种特别的表面活性剂为吐温 80，但其它合适的表面活性剂可以包括，但不限于十二烷基硫酸钠。表面活性剂的含量可以为约 0% wt. 至约 10% wt.。一种特别的粘合剂为聚乙烯吡咯烷酮(PVP) 30。粘合剂在水溶液或醇溶液中的含量可以为约 2 至约 20% wt.。合适的替代物的非限制性目录可以包括聚乙烯吡咯烷酮 90、淀粉、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酰胺和聚乙烯醇。

当需要时，可以将其它任选的惰性成分加入到本发明的组合物中。这样的成分包括防腐剂、抗氧剂、稳定剂、着色剂、甜味剂和调味剂。示例性的防腐剂包括对羟基苯甲酸甲酯(尼泊金甲酯)和对羟基苯甲酸丙酯(尼泊金丙酯)。示例性的抗氧剂包括丁羟茴醚和一硫代甘油钠。本发明所用的具体的稳定剂包括例如 BHT 或柠檬酸。一种防止本发明制剂中的任一种活性成分降解的特别的稳定剂为浓度为约 0.01 % (w/w) 至约 0.05% (w/w) 的 BHT。其它合适的稳定剂包括，例如富马酸、苹果酸和酒石酸。当使用合适的酸作为防腐剂时，其可以另外加入或者作为酸性组分的一部分，应符合所述泡腾制剂中酸性组分和碱性组分之间的化学计量比例。

示例性的甜味剂为甘露醇、乳糖、蔗糖和葡萄糖。

本发明的某些特别的方面包括泡腾对(碱性和酸性组分的组合,其在水溶液中一起形成泡沫),其优选地由柠檬酸和碳酸氢钠或酒石酸和碳酸氢钠组成。然而,可以用其它固体酸/碳酸盐对代替。例如,可以使用甘氨酸碳酸钠或苹果酸和碳酸钠或碳酸氢钾或这些酸性和碱性组分的任意组合。

示例性的溶剂包括,但不限于乙醇和水。乙醇优选地用于防止湿法制粒过程期间的泡腾反应。

在本发明的更进一步的方面,所述泡腾制剂可包含第二药用活性组分,其不会妨碍或者以其它方式阻碍氟苯尼考的功效。应当理解另一种活性成分可以与本发明的制剂组合。这样的成分可以包括,例如抗炎剂比如皮质类固醇,NSAID 比如氟尼辛,COX-抑制剂及其它镇痛药,抗寄生虫化合物,例如除虫菌素化合物比如伊维菌素、多拉克汀、米尔倍霉素、司拉克丁、埃玛菌素(emamectin)、依立诺克丁和莫昔克丁和/或任选的杀吸虫剂。还可优选地在所述制剂中应用第二种抗生素。优选的抗生素可以包括四环素。特别优选的为金霉素和土霉素。其它优选的另一种抗生素包括 β -内酰胺,比如青霉素类、头孢菌素类例如青霉素、阿莫西林或阿莫西林与克拉维酸的组合,或其它 β 内酰胺酶抑制剂、头孢噻吩、头孢唑肟等。另外的优选抗生素包括氟喹诺酮类,例如恩氟沙星、达氟沙星、二氟沙星、奥比沙星和马波沙星,和大环内脂类抗菌素比如替米考星、妥拉霉素、红霉素、阿奇霉素及其可药用盐等。或者是,一个方案可以包括昆虫生长调节剂与本发明的制剂的组合。

为了制备本发明的组合物,按化学计量比例制备泡腾混合物,即碱性组分和酸性组分,其中碱性组分以化学计量超过酸性组分的量存在。将氟苯尼考和任一种任选的活性剂加入其中,并且干混。如果混合的粉末是最终产品,如果加入,可在此时加入矫味剂、甜味剂、防腐剂和抗氧化剂。或者是,如果进行湿法制粒,则制备包含所选粘合剂和溶剂的溶液,将其加入到所述混合物中。混合该制剂直至获得合适的颗粒。如果加入,可以将调味剂、甜味剂、防腐剂和抗氧化剂加入粘合剂/溶剂溶液中,然后干燥该颗粒,研磨并过筛至期望的粒径。本文描述的制剂也可以经由直接压片制备。

在本发明的另一个方面,提供治疗或预防细菌感染和易受氟苯尼考影响的病症的方法。所述方法包括将足量的如本文描述的泡腾制剂引入水中,将得到

的溶液作为动物摄取的液体的一部分施用于需要其的动物，，例如，可以将所述制剂加入其饮水系统中以便将治疗剂量给予需要这样的治疗的动物。

给药量为引入所述泡腾制剂和水得到的氟苯尼考溶液的治疗-或预防-有效量。在该实施方案的大多数情形，加入水中的泡腾制剂的含量为足够使氟苯尼考在饮用水中的浓度达到约 0.05 mg/mL 至约 25 mg/mL 的量。特别地，氟苯尼考在饮用水中的浓度为约 0.01 mg/mL 至约 0.2 mg/mL。特别地，在散装饮用水中该浓度约为 0.1，当在典型的比例调节器中以 1:128 加仑的混合比例使用时，水溶液的浓度为约 13.5 ± 0.1 mg/mL。根据要治疗的病症和要治疗的动物的类型、大小、重量等，如果需要在饮用水中使用上述浓度的新制剂，预期合适的治疗期将为约 1 至约 5 天或根据需要更长。如那些普通技术人员应当理解的，动物随意地饮用处理过的水。然而，当可以有上述的饮水时间时，预期将有足量的氟苯尼考施用给需要其的动物。

如果期望，本发明的泡腾组合物可以存在于包装或分配器装置比如 FDA 批准的试剂盒中，其可以包含一种或多种含有所述泡腾制剂的单位剂型，所述剂型为包含所述活性成分的压制片剂、颗粒剂或粉剂的形式。所述包装可以包括例如金属箔或塑料箔，比如泡罩包装。所述包装还可以由密封在金属塑料箔中的现成可用的可溶性可生物降解小袋组成。所述包装或分配器装置可以附有用药说明。所述包装或分配器还可以附有管理药物的制备、使用或销售的政府机构规定形式的伴随该容器的注意事项，其中该注意事项反映了所述机构对于该组合物的形式或人类或兽医用药的批准。这样的注意事项，例如可以为美国食品和药物管理局批准用于处方药物的标签或批准的产品说明插页 (insert)。配制在可相容药物载体中的包括本发明化合物的组合物还可以被制备、放置在合适的容器中，并贴上关于治疗所示病症的标签。因此，所述试剂盒可以用于治疗或预防需要其的动物的细菌感染，其包括足量的本文描述的泡腾制剂和用于将所述泡腾制剂引入水中给予需要其的动物的使用说明。

实施例

提供下述实施例来阐述本发明的某些实施方案，但其并不意味着，也不能被解释为以任何方式限制其范围。

在实施例 1-5 中，泡腾制剂是根据在各表中提供的处方和根据下述步骤制

备的。

在合适的容器中混合柠檬酸和酒石酸，并加入碳酸氢钠。将氟苯尼考与泡腾混合物干混合，直到均匀。在乙醇中制备 PVP 的溶液，并将其慢慢地加入到干组分中。混合该混合物，直到获得合适的制粒状态。如果存在，可以将另外的组分比如表面活性剂、调味剂或抗氧剂加入到 PVP 溶液中。然后，干燥该颗粒，研磨并过滤。

实施例 1:

成分	% (w/w)
氟苯尼考	20
柠檬酸	12
酒石酸	24
碳酸氢钠	41
PVP30	3

实施例 2:

成分	% (w/w)
氟苯尼考	20
柠檬酸	11.25
酒石酸	22.5
碳酸氢钠	38.2
PVP30	3
吐温 80	5

实施例 3:

成分	% (w/w)
氟苯尼考	20
柠檬酸	11.6
酒石酸	23.2
碳酸氢钠	39.4
PVP30	3
十二烷基硫酸钠	2.5

实施例 4:

成分	% (w/w)
氟苯尼考	20
柠檬酸	31
碳酸氢钠	43.7
PVP30	5

实施例 5:

成分	% (w/w)
氟苯尼考	20
柠檬酸	31
碳酸氢钠	43.4
PVP30	3
十二烷基硫酸钠	2.5

为了测定所述泡腾制剂的功效，使用具有桨的 USP 装置 2 以 50 rpm 搅拌进行溶出试验。溶出介质为保持在 25℃温度的 Milli-Q 水。将泡腾制剂以合适的量直接加入水中，获得氟苯尼考的最终浓度为 0.1 mg/ml。抽取等分试样的所得

溶液, 使用 UV-VIS 分光光度法或 HPLC 分析, HPLC 排除了赋形剂的影响或氟苯尼考的降解。对于 HPLC 分析, 使用有机/水性流动相在 C18 反相柱上分离。用 UV 吸收光谱法进行检测。对比该分析物以标称浓度制备的外参比标准计算溶出%。

分析作为比较物的纯氟苯尼考以评价所述泡腾制剂的功效。现在参照下表, 可以看出纯氟苯尼考在 15 分钟内仅仅溶出 25%, 在 60 分钟内溶出 43%。比较而言, 配制成根据实施例 1 的泡腾混合物的氟苯尼考在 5 分钟内溶出 97%, 在 60 分钟内溶出 100%。因此, 所述泡腾制剂增加了氟苯尼考的溶出速率, 在加入水中 5 分钟之内完全溶出。

表 1: 纯氟苯尼考在水中的溶出

时间	溶液中的药物%
0	0
15	25
30	35
45	36
60	43

表 2: 实施例 1 的氟苯尼考制剂的溶出速率分布

时间	溶液中的药物%
0	0
1	91
3	96
5	97
10	99
15	100
30	100
45	100
60	100

*表 II 中的所有数据都标准化至 100%

尽管本文已经描述了本发明的一些目前特别的实施方案，但是对于本发明所属领域的那些技术人员显而易见的是在不背离本发明的精神和范围的情形下，可以对所述实施方案进行改变和改良。

因此，其意味着本发明只限于附加权利要求书和可适用的法律条款所要求的范围。