



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) 
1-0021872

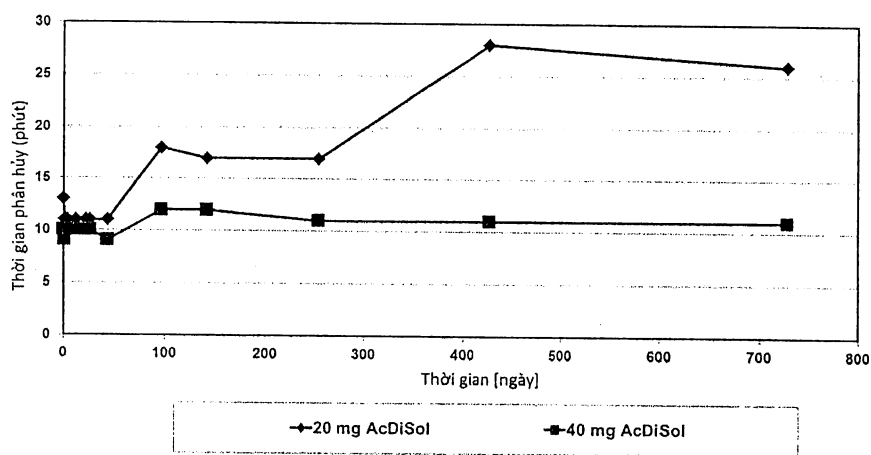
(51)⁷ **A61K 9/20, 31/00, A61P 33/10**

(13) **B**

(21) 1-2015-02474 (22) 17.12.2013
(86) PCT/EP2013/076878 17.12.2013 (87) WO2014/095845 26.06.2014
(30) 12198101.3 19.12.2012 EP
(45) 25.10.2019 379 (43) 25.09.2015 330
(73) BAYER ANIMAL HEALTH GMBH (DE)
51368 Leverkusen, Germany
(72) KANIKANTI, Venkata-Rangarao (IN), HAMANN, Hans-Jurgen (DE), SCHULTE,
Georg (DE), BILLIAN, Patrick (DE)
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) **VIÊN NÉN DỄ DÀNG ĐƯỢC CHẤP NHẬN VÀ CÓ ĐỘ ỔN ĐỊNH THÍCH HỢP
KHI BẢO QUẢN VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ VIÊN NÉN NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến viên nén dùng cho động vật, viên nén này dễ dàng được chấp nhận và có độ ổn định thích hợp khi bảo quản. Sáng chế còn đề cập đến phương pháp bào chế viên nén này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất viên nén dùng cho động vật, dễ dàng được chấp nhận và có độ ổn định thích hợp khi bảo quản.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Việc sử dụng viên nén cho động vật gặp phải vấn đề ở chỗ, động vật hoàn toàn không cảm thấy hấp dẫn và thường tiếp nhận chúng một cách không chủ ý. Một cách điển hình, viên nén cần được đóng gói thành thực phẩm sao cho chúng có thể được sử dụng. Về vấn đề này, không phải lúc nào cũng bảo đảm được rằng, thuốc có thể được sử dụng đầy đủ và do vậy, có nghĩa là với liều lượng chính xác. Đặc tính giải phóng của thuốc cũng có thể thay đổi trong quá trình sử dụng trong thức ăn.

Tài liệu EP279343 bộc lộ về các hỗn hợp hoạt chất bao gồm phenylguanidin hoặc benzimidazol và tetrahydropyrimidin và cũng bộc lộ chế phẩm phối chế của hỗn hợp nêu trên.

Tài liệu WO 2005/000275 mô tả viên nén chứa enrofloxacin và chất tạo vị hoặc chất tạo hương.

Tài liệu WO 2012/049156 bộc lộ chế phẩm nhai được không chứa tinh bột (“chế phẩm nhai được”) chứa chất tạo hương.

Tài liệu WO 95/20942 mô tả môi hấp dẫn đối với động vật – nhất là đối với chó – mà thuốc có thể được đưa vào trong môi nêu trên và do đó, được sử dụng.

Viên nén có thể nhai được sử dụng để đưa các chất chống lo âu vào động vật nuôi được mô tả trong tài liệu WO 2010/132286.

Như được chứng minh, ví dụ, ở một số tài liệu nêu trên, về nguyên tắc, đã biết rằng, khả năng có thể chấp nhận có thể được gia tăng bằng cách bổ sung hương liệu và/hoặc chất tạo vị thích hợp. Tuy nhiên, do việc bổ sung này, các đặc tính của viên nén thường bị giảm tới mức không thể chấp nhận được trên thực tiễn. Ví dụ, viên nén có tỷ lệ hương liệu thật cao có xu hướng làm biến đổi các đặc tính của chúng trong khi

bảo quản. Cụ thể, vấn đề biến đổi này là do sự lão hóa của hương liệu thịt. Do quá trình lão hóa hương liệu thịt, thời gian phân hủy của viên nén, ví dụ, có thể bị thay đổi tới mức không thể chấp nhận được đối với thuốc. Trong trường hợp viên nén không có chứa bất kỳ hương liệu thịt nào, thông thường khó có thể đạt được độ ổn định thích hợp khi bảo quản. Tuy nhiên, việc sử dụng hương liệu thịt trong viên nén như vậy dẫn đến các khó khăn như được thảo luận trên đây.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, có nhu cầu tạo ra được viên nén có khả năng chấp nhận cao, viên nén này thỏa mãn được các yêu cầu đối với thuốc và đặc biệt là có độ ổn định thích hợp khi bảo quản.

Sáng chế đề xuất viên nén chứa:

- ít nhất một hoạt chất được,
- ít nhất 28% khối lượng là hương liệu thịt, và
- ít nhất 2% khối lượng là chất ổn định.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất:

viên nén chứa:

- ít nhất một hoạt chất được,
- ít nhất 30% khối lượng là hương liệu thịt,
- từ 3 đến 8% khối lượng là chất ổn định.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig.1 thể hiện sự thay đổi về thời gian phân hủy trong thử nghiệm về kích thích ở nhiệt độ 40°C của các chế phẩm phối chế chứa các lượng khác nhau của croscarmelloza natri (AcDiSol).

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo sáng chế, viên nén chứa ít nhất một hoạt chất. Hoạt chất về nguyên tắc có thể là tất cả các hoạt chất có thể, các hoạt chất này tốt hơn được dùng theo đường uống cho động vật.

Hoạt chất bao gồm, ví dụ, các hoạt chất chống lại ký sinh trùng (ngoại ký sinh trùng và/hoặc nội ký sinh trùng), như các hoạt chất diệt ve bét, diệt côn trùng, diệt giun; hoạt chất kháng khuẩn, như hoạt chất kháng virus, kháng sinh và các hoạt chất hữu hiệu chống lại động vật nguyên sinh, như Coccidia; ngoài ra, ví dụ, các hoạt chất chống viêm và hướng tâm thần và cả chất ức chế bơm proton, v.v. .

Ví dụ về các hoạt chất thích hợp là các loại đã biết sau: các hoạt chất diệt ve bét, như các hoạt chất có vòng lớn abamectin, doramectin, eprinomectin, ivermectin, milbemectin, nikomycin, selamectin, tetranactin và thuringiensin; các hoạt chất diphenyl có cầu diệt ve bét như azobenzen, benzoximat, benzyl benzoat, bromopropylat, clobensit, clofenetol, clofenson, clofensulphit, clobenzilat, clopropylat, dicofol, diphenyl sulphon, dofenapyn, fenson, fentrifanil, flobensit, proclonol, tetradifon và tetrasul; các hoạt chất cacbamat diệt ve bét như benomyl, cacbanolat, cacbaryl, cacbofuran, fenothiocarb, methiocarb, metolcarb, promaxyl và propoxur; các hoạt chất oxim cacbamat diệt ve bét như aldicarb, butocacboxim, oxamyl, thiocacboxim và thiofanox; các hoạt chất đinitrophenol diệt ve bét như binapacryl, đinex, đinobuton, đinocap, đinocap-4, đinocap-6, đinocton, đinopenton, đinosulfon, đinoterbon và DNOC; các hoạt chất formamidin diệt ve bét như amitraz, clodimeform, clomebuform, formetanat và formparanat; các hoạt chất điều hòa sinh trưởng của ve bét như clofentezin, dofenapyn, fluazuron, flubenzimin, fluxyclozuron, flufenoxuron và hexythiazox; các hoạt chất clo hữu cơ diệt ve bét như bromoxycen, campheclo, dienoclo và endosulfan; các hoạt chất pyrazol diệt ve bét như axetoprol, fipronil và các hoạt chất tương tự và các dẫn xuất của chúng, tebufenpyrad, pyriprol và vaniliprol; các hoạt chất pyretroid diệt ve bét, ví dụ như các hoạt chất este của pyretroid diệt ve bét như acrinathrin, bifenthrin, xyhalothrin, xypermetrin, alpha-xypermetrin, fenprothrin, fenvalerat, fluxythrinate, flumetrin, fluvalinat, tau-fluvalinat và permethrin, các hoạt chất ete của pyretroid diệt ve bét như halfenprox; các hoạt chất quinoxalin diệt ve bét như quinomethionat và thioquinox; các hoạt chất este sulphit diệt ve bét như propargit; các hoạt chất axit tetronic diệt ve bét như spirodiclofen; và các hoạt chất diệt ve bét không thuộc về một loại cụ thể, như axequinoxyl, amidothion, arsenic oxit, clomethiuron, closantel, crotamiton, diafenthiuron, diclofuanit, disulfiram, fenazaflor, fenazaquin,

fenpyroximat, fluacrypyrim, fluenetil, mesulfen, mnafe, nifluridit, pyridaben, pyrimidifen, sulfiram, sulfluramit, lưu huỳnh và triaraten.

Hoạt chất diệt côn trùng có thể thuộc về các loại hóa chất khác nhau, ví dụ như hydrocacbon clo hóa, phosphat hữu cơ, cacbamat, pyrethroid, formamidin, borat, phenylpyrazol và các lacton vòng lớn. Các hoạt chất diệt côn trùng đã biết bao gồm imidacloprit, fenthion, fipronil, alertrin, resmetrin, fenvalerat, permethrin, malathion và các dẫn xuất của chúng. Theo một phương án, hoạt chất diệt côn trùng thuộc loại neonicotinoid là được ưu tiên, ví dụ axetamiprit, clothianidin, dinotefuran, imidacloprit (xem trên đây), nitenpyram, thiacloprit và thiametoxam. Ví dụ, các hoạt chất điều hòa sinh trưởng sử dụng thường xuyên (chất điều hòa sinh trưởng côn trùng, IGR) đó là benzoylphenyl ure, như diflubenzuron, lufenuron, noviflumuron, hexaflumuron, triflumuron và teflubenzuron hoặc các hoạt chất như fenoxycarb, pyriproxyfen, metopren, kinopren, hydropren, xyromazin, buprofezin, pymetrozin và các dẫn xuất của chúng.

Các hoạt chất diệt giun có thể là hoạt chất diệt nội ký sinh trùng hoặc diệt cả nội và ngoại ký sinh trùng và bao gồm các nhóm đã biết sau: các lacton vòng lớn, benzimidazol, probenzimidazol, imidazothiazol, tetrahydropyrimidin, phosphat hữu cơ, piperazin, salixylanilit và các depsipeptit vòng (xem dưới đây).

Hoạt chất diệt giun ưu tiên bao gồm các lacton vòng lớn có phổ rộng, như avermectin, milbemycin và dẫn xuất của chúng, ví dụ như ivermectin, doramectin, moxidectin, selamectin, emamectin, eprinomectin, milbemectin, abamectin, milbemycin oxim, nematectin và các dẫn xuất của chúng. Các loại benzimidazol, benzimidazol cacbamat và probenzimidazol cũng bao gồm hợp chất hoạt tính, như thiabendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, oxibendazol, albendazol, luxabendazol, netobimin, parbendazol, flubendazol, xyclobendazol, febantel, thiophanat và các dẫn xuất của chúng. Các imidazothiazol bao gồm hợp chất hoạt tính như tetramisol, levamisol và các dẫn xuất của chúng. Các tetrahydropyrimidin bao gồm hợp chất hoạt tính như morantel, pyrantel và các dẫn xuất của chúng. Các phosphat hữu cơ bao gồm hợp chất hoạt tính như dichlorvos, haloxon, triclofon và các dẫn xuất của chúng. Các salixylanilit bao gồm hợp chất hoạt tính như closantel,

tribromsalan, đibromsalan, oxyclozanit, clioxanit, rafoxanit, brotitanit, bromoxanit và các dẫn xuất của chúng. Các đepsipeptit vòng bao gồm hợp chất có từ 6 đến 30 nguyên tử tạo vòng và được cấu thành bởi các axit amin và axit hydroxycacboxylic làm các đơn vị cấu trúc của vòng; các ví dụ bao gồm PF 1022A, emodepsit và các hoạt chất khác được mô tả trong tài liệu patent Mỹ số 6,159,932, nội dung của tài liệu nêu trên được tham khảo trong bản mô tả này.

Ví dụ, các hợp chất kháng khuẩn là các penixilin khác nhau, tetracyclin, sulphonamit, xephalosporin, xephamyxin, aminoglycosit, trimetoprim, đimetridazol, erytromyxin, framyxetin, furazolidon, các pleuromutilin khác nhau như tiamulin, valnemulin, các macrolit khác nhau, streptomycin, clopidol, salinomycin, monensin, halofuginon, narasin, robenidin, quinolon, v.v.. Các quinolon, tốt hơn là floquinolon, bao gồm hợp chất được mô tả trong các patent Mỹ số 4,670,444; 4,472,405; 4,730,000; 4,861,779; 4,382,892; và 4,704,459, các tài liệu nêu trên được kết hợp tham khảo trong bản mô tả này. Các ví dụ cụ thể về floquinolon bao gồm benofloxacin, binfloxacin, xinoxacin, xiprofloxacin, danofloxacin, đifloxacin, enoxacin, enrofloxacin, fleroxacin, ibafloxacin, levofloxacin, lomefloxacin, marbofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, orbifloxacin, perfloxacin, temafloxacin, tosufloxacin, sarafloxacin và sparfloxacin. Ví dụ khác về floquinolon kháng khuẩn mà có thể được sử dụng ở động vật đó là pradofloxacin. Các ví dụ cụ thể về các quinolon khác bao gồm axit pipemidic và axit nalidixic.

Ngoài các hoạt chất được nêu trên ra, ví dụ, cũng có thể sử dụng các vitamin hoặc khoáng chất làm thành phần cấu thành.

Ví dụ, hoạt chất tốt hơn có thể là các đepsipeptit được chọn từ nhóm gồm PF 1022A và emodepsit.

Các floquinolon kháng khuẩn ưu tiên cụ thể là enrofloxacin hoặc pradofloxacin.

Theo phương án đặc biệt ưu tiên, viên nén theo sáng chế chứa hoạt chất được chọn từ febantel, pyrantel (tốt hơn ở dạng muối, tốt hơn là embonat) và praziquantel hoặc hỗn hợp 2 phần bao gồm các hoạt chất này. Thậm chí được ưu tiên hơn nữa, febantel, pyrantel embonat và praziquantel được sử dụng làm hỗn hợp 3 phần trong viên nén theo sáng chế.

Trường hợp có thể áp dụng, hoạt chất cũng có thể được sử dụng ở dạng muối của chúng với axit hoặc kiềm được dùng hoặc theo cách khác ở dạng solvat, tốt hơn nữa là hydrat của hoạt chất hoặc muối của hoạt chất này.

Tiền chất của các hoạt chất cũng có thể được sử dụng.

Theo sáng chế, viên nén chứa ít nhất một hoạt chất với lượng có hiệu quả dược lý. "Lượng có hiệu quả dược lý" có nghĩa là lượng không gây độc của hoạt chất có thể gây ra tác dụng mong muốn. Lượng hoạt chất sử dụng phụ thuộc vào hoạt chất, động vật cần điều trị và vào bản chất, mức độ nặng và giai đoạn của bệnh.

Nói chung, viên nén chứa từ 0,0001 đến 50% khối lượng là (các) hoạt chất. Viên nén có thể chứa từ 0,01 đến 40% theo khối lượng, từ 0,1 đến 35% theo khối lượng, từ 1 đến 30% theo khối lượng, từ 5 đến 30% theo khối lượng hoặc từ 10 đến 30% khối lượng là (các) hoạt chất. Theo phương án khác, viên nén cũng có thể chứa từ 1 đến 35% theo khối lượng, từ 5 đến 35% theo khối lượng hoặc từ 10 đến 35% khối lượng là (các) hoạt chất.

Lượng hoạt chất cũng có thể được xác định là khối lượng trên mỗi viên nén, ví dụ ít nhất 5mg, ít nhất 10mg, ít nhất 20mg, ít nhất 30mg, ít nhất 40mg, ít nhất 50mg, hoặc ít nhất 100mg của (các) hoạt chất. Ví dụ, viên nén có thể chứa từ 5 đến 2000mg, từ 10 đến 1500mg, từ 10 đến 1000mg, từ 10 đến 500mg, từ 20 đến 2000mg, từ 20 đến 1500mg, từ 20 đến 1000mg, từ 20 đến 500mg, từ 50 đến 2000mg, từ 50 đến 1500mg, từ 50 đến 1000mg hoặc từ 50 đến 500mg của (các) hoạt chất.

Febantel tốt hơn được sử dụng ở nồng độ nằm trong khoảng từ 9 đến 20% theo khối lượng, tốt hơn từ 11 đến 17% theo khối lượng, tốt nhất từ 12 đến 16% theo khối lượng.

Praziquantel tốt hơn được sử dụng ở nồng độ nằm trong khoảng từ 1 đến 10% theo khối lượng, tốt hơn từ 2 đến 8% theo khối lượng, tốt nhất từ 3 đến 7% theo khối lượng.

Pyrantel, tốt hơn nữa là embonat của nó, tốt hơn được sử dụng ở nồng độ nằm trong khoảng từ 8 đến 20% theo khối lượng, tốt hơn từ 9 đến 17% theo khối lượng, tốt nhất từ 11 đến 15% theo khối lượng.

Viên nén theo sáng chế chứa hương liệu thịt. Hương liệu thịt đề cập đến chất hỗ trợ mà chất này có nguồn gốc tổng hợp hoặc từ động vật hoặc sự kết hợp của cả hai và truyền mùi vị và/hoặc vị giống thịt cho viên nén. Hương liệu thịt tốt hơn hoàn toàn có nguồn gốc từ động vật được sử dụng. Ví dụ, các hương liệu được chế biến từ thịt bò, gia cầm, cá, da động vật hoặc gan động vật. Tốt hơn là sử dụng sản phẩm gọi là bột gan sấy khô, ví dụ từ gia súc, cừu, gia cầm hoặc lợn và tốt nhất từ gia cầm hoặc lợn.

Hương liệu thịt tốt hơn được sử dụng với lượng ít nhất 28% theo khối lượng, tốt hơn ít nhất 30% theo khối lượng, tốt nhất ít nhất 31% theo khối lượng. Tốt hơn là không nhiều hơn 40% khối lượng là hương liệu thịt, tốt hơn là từ 30 đến 35% theo khối lượng, được sử dụng (tỷ lệ % trong bản mô tả này là % khối lượng là viên nén thành phẩm, trừ khi được xác định rõ theo cách khác).

Một cách tùy ý, có thể sử dụng bổ sung thêm các chất tăng cường hương vị, ví dụ như nấm men, chất chiết nấm men hoặc glutamat với lượng thông thường, ví dụ ở nồng độ nằm trong khoảng từ 1 đến 30% theo khối lượng, tốt hơn từ 1 đến 20% theo khối lượng.

Ngoài ra, viên nén theo sáng chế chứa chất ổn định. Trong bản mô tả này, chất ổn định được hiểu là tá dược để cải thiện tuổi thọ của viên nén. Như đã giải thích, chất ổn định đặc biệt cần thiết theo quan điểm về tỷ lệ hương liệu thịt cao. Mục đích của chất ổn định chủ yếu là để ngăn chặn hoặc làm giảm quá trình lão hóa xuất hiện liên quan đến tỷ lệ hương liệu thịt cao. Thành phần hòa tan trong nước có hoạt tính xác định làm chất phân hủy đã được phát hiện là hữu dụng. Ví dụ về các chất ổn định có thể là: rượu đường, như xylitol, manitol hoặc sorbitol; tá dược ưa nước, như polyetylen glycol, polyvinylpyrrolidon liên kết ngang; các dẫn xuất xenluloza như metylxenluloza, hydroxypropylxenluloza (HPC, tốt hơn nữa được thể thấp, "L-HPC"), hydroxypropylmethylxenluloza (HPMC); tinh bột hồ hóa sơ bộ, copolyme ghép polyvinylcaprolactam-polyvinyl axetat-polyetylen glycol, natri tinh bột glycolat và croscarmellose natri. Chất ổn định tốt hơn là croscarmellose natri. Viên nén theo sáng chế chứa chất ổn định với tỷ lệ ít nhất 2% theo khối lượng, tốt hơn từ 2 đến 15% theo khối lượng, tốt hơn từ 2 đến 10% theo khối lượng, tốt nhất từ 3 đến 9% theo khối

lượng. Theo một phương án, lượng tương đối thấp như từ 3 đến 8% theo khối lượng cũng đủ.

Viên nén theo sáng chế có thể chứa thêm các tá dược:

Tốt hơn, viên nén theo sáng chế chứa tinh bột hoặc dẫn xuất tinh bột làm chất độn, chất độn này cũng hoạt động trong chừng mực nào đó như là chất phân hủy. Ví dụ, tinh bột có thể là tinh bột từ lúa mì, lúa, ngô, bột sắn bột, lúa mạch đen, yến mạch hoặc khoai tây. Các tinh bột cải biến có thể là tinh bột xử lý sơ bộ bằng vật lý như tinh bột nấu chín sẵn hoặc tinh bột được biến đổi bằng hóa học như hydroxyetyl tinh bột, hydroxypropyl tinh bột, metyl tinh bột, cacboxymetyl tinh bột, tinh bột axetat, hydroxypropyl tinh bột axetat, hydroxyetyl tinh bột axetat, tinh bột phosphat, tinh bột sulphat, hoặc các tinh bột được liên kết ngang theo cách hóa học hoặc theo cách ion như tinh bột phosphat biến tính kép, phosphat của tinh bột được hydroxypropyl hóa, các dieste dicarboxylic của tinh bột hoặc muối của các dẫn xuất tinh bột anion. Tốt hơn, tinh bột, như tinh bột ngô có mặt ở dạng chất độn, tốt hơn với lượng điển hình từ 5 đến 30% theo khối lượng, tốt hơn từ 8 đến 20% theo khối lượng, tốt nhất từ 10 đến 15% theo khối lượng, dựa vào tổng khối lượng viên nén.

Viên nén theo sáng chế còn chứa chất độn khác, như xenluloza vi tinh thể, maltodextrin; đường như sucroza, glucoza hoặc lactoza; chất độn vô cơ, như canxi cacbonat, đicanxi phosphat hoặc magie cacbonat. Tốt hơn là sử dụng xenluloza vi tinh thể hoặc tốt hơn nữa lactoza. Lactoza là tá dược được phẩm có sẵn trên thị trường có sẵn ở các dạng khác nhau, ví dụ ở dạng phun sấy khô hoặc ở dạng lactoza khan. Theo sáng chế, tốt hơn là sử dụng lactoza monohydrat (ví dụ, đường sữa, mìn từ DMV International). Viên nén theo sáng chế chứa từ 5 đến 20% khối lượng là lactoza, tốt hơn từ 6 đến 15% theo khối lượng, tốt nhất từ 8 đến 12% theo khối lượng, dựa vào tổng khối lượng viên nén.

Viên nén theo sáng chế tốt hơn chứa xenluloza vi tinh thể hoặc tá dược có thể so sánh được. Xenluloza vi tinh thể là tá dược được phẩm có sẵn trên thị trường (ví dụ, Avicel® PH 101 từ FMC). Viên nén theo sáng chế chứa từ 2 đến 10% theo khối lượng, tốt hơn từ 5 đến 10% theo khối lượng, tốt nhất từ 5,5 đến 8% theo khối lượng, dựa vào tổng khối lượng viên nén. Theo phương án khác, viên nén tốt hơn chứa từ 3 đến 8%

theo khối lượng và tốt nhất từ 4 đến 6% theo khối lượng, dựa vào tổng khối lượng viên nén.

Viên nén theo sáng chế tốt hơn có thể chứa silicon đioxit, tốt hơn nữa là silicon đioxit dạng keo khan, với lượng từ 0,01 đến 0,3% theo khối lượng, tốt hơn nữa từ 0,05 đến 0,2% theo khối lượng, dựa vào tổng khối lượng viên nén.

Viên nén có thể chứa thêm các tá dược dược phẩm thông thường. Ví dụ về các tá dược này là: chất làm trơn và chất chảy, ví dụ như magie stearat, axit stearic, bột talc, bentonit; chất kết dính, ví dụ như tinh bột, gelatin, ete xenluloza hoặc polyvinylpyrrolidon mạch thẳng và cả các chất kết dính khô như xenluloza vi tinh thể.

Tốt hơn, viên nén theo sáng chế chứa chất làm trơn, tốt hơn nữa magie stearat, với lượng từ 0,1 đến 1,0% theo khối lượng, tốt hơn từ 0,1 đến 0,5% theo khối lượng, dựa vào tổng khối lượng viên nén.

Ngoài ra, viên nén theo sáng chế có thể chứa chất kết dính, ví dụ như povidon. Povidon dùng để chỉ các polyme polyvinylpyrrolidon ưa nước, các loại có trị số K-bằng 30 hoặc thấp hơn tốt hơn được sử dụng làm chất kết dính. Povidon được sử dụng ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5% theo khối lượng, tốt hơn từ 1 đến 3% theo khối lượng.

Ngoài ra, viên nén theo sáng chế có thể chứa natri lauryl sulphat hoặc tá dược có thể so sánh được. Natri lauryl sulphat được sử dụng ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,05 đến 1% theo khối lượng, tốt hơn từ 0,1 đến 0,3% theo khối lượng.

Nếu như đòi hỏi thêm về các hoạt tính điều trị, hoạt chất khác có thể được bổ sung vào viên nén. Nếu hoạt chất nêu trên không tương thích với các thành phần khác của viên nén, dạng hạt của nó có thể được áp dụng hoặc đưa vào ở dạng lớp riêng biệt. Theo cách này, viên nén 2 lớp có thể được bào chế.

Ngoài ra, viên nén theo sáng chế có thể chứa ít nhất một chất chống oxy hóa nhằm để tránh quá trình oxy hóa của hoạt chất. Ví dụ về các chất chống oxy hóa đó là butylhydroxyltoluen (BHT) và propyl galat.

Viên nén theo sáng chế có thể được bào chế theo phương pháp, trong đó

(a) (các) hoạt chất và tá dược khác bất kỳ được trộn kết hợp, tạo hạt và hạt được nghiền nếu cần thiết,

(b) hương liệu thịt và tá dược khác bất kỳ được bổ sung vào hỗn hợp trong mục (a) và tất cả được xử lý để tạo ra hỗn hợp có thể nén đồng nhất, và

(c) tiếp đó, xử lý hỗn hợp này để tạo thành viên nén.

Theo phương án khác, viên nén theo sáng chế có thể được bào chế theo phương pháp, trong đó

(a) (các) hoạt chất và tá dược khác bất kỳ được trộn kết hợp, tạo hạt, và hạt được sàng lọc nếu cần thiết,

(b) hương liệu thịt được trộn đồng nhất và tạo hạt khô có thể cùng với các tá dược khác,

(c) tá dược khác bất kỳ được bổ sung vào hỗn hợp của mục (a) và (b) và tất cả được xử lý để tạo ra hỗn hợp có thể nén đồng nhất, và

(d) tiếp đó, xử lý hỗn hợp này để tạo thành viên nén.

Các bước bào chế (a) có thể được thực hiện dưới dạng tạo hạt ướt. Theo cách khác, các bước bào chế (a) có thể được thực hiện dưới dạng tạo hạt khô; các thành phần còn lại sau đó được xử lý trong bước tạo hạt ướt riêng biệt. Cũng có thể cho tất cả mọi thành phần được tạo hạt khô cùng với croscarmellose natri trong một bước. Sau đó, việc trộn được thực hiện với, ví dụ, magie stearat và keo silicon đioxit để thu được hỗn hợp có thể nén.

Viên nén theo sáng chế được sử dụng để sử dụng duy nhất các hoạt chất được có thể dùng theo đường uống. Do đó, thuốc theo sáng chế thích hợp để phòng ngừa và điều trị các bệnh tương ứng và theo phương án ưu tiên, chúng được sử dụng trong phòng trừ nội ký sinh trùng, tốt hơn nữa là giun sán, ở động vật. Chế phẩm theo sáng chế thông thường thích hợp để sử dụng trong chăn nuôi động vật và gây giống động vật trong trường hợp động vật nuôi trong trang trại, động vật gây giống, động vật nuôi trong vườn thú, động vật thí nghiệm, động vật nghiên cứu và động vật cảnh. Tốt hơn, chế phẩm được sử dụng ở động vật, trong đó chế phẩm được hy vọng rằng, việc bổ sung hương liệu thịt làm cải thiện khả năng có thể chấp nhận. Động vật tốt hơn là động vật ăn thịt.

Động vật trang trại và động vật gây giống bao gồm động vật có vú, ví dụ như gia súc, ngựa, cừu, lợn, dê, lạc đà, trâu nước, lừa, thỏ, đama, tuần lộc, động vật lấy da lông thú, ví dụ như chồn vizon, sóc sinsin, gấu trúc.

Động vật thí nghiệm và động vật nghiên cứu bao gồm, ví dụ, chuột nhắt, chuột cống, chuột lang, chuột đất vàng, chó và mèo.

Động vật cảnh bao gồm, ví dụ, chó và mèo.

Chế phẩm theo sáng chế tốt nhất được sử dụng ở chó và mèo, tốt hơn nữa là chó.

Viên nén theo sáng chế rất đáng chú ý về khả năng có thể chấp nhận tuyệt vời. Các đặc tính cơ học của viên nén thích hợp. Việc sử dụng chất ổn định theo sáng chế cũng dẫn đến viên nén hoàn toàn ổn định khi bảo quản. Viên nén không chứa chất ổn định hoặc tỷ lệ chất ổn định quá thấp thể hiện sự thay đổi về động học phân hủy trong khi bảo quản: thời gian phân hủy của viên nén không phù hợp theo sáng chế gia tăng một cách đáng kể, trong khi đó thời gian phân hủy không thay đổi trong giai đoạn bảo quản ít nhất một năm, thông thường thậm chí hai năm, tốt hơn trong thời gian 3 năm, có thể đạt được bằng viên nén theo sáng chế. Theo sáng chế, điều này đạt được bằng cách bổ sung các chất ổn định mà, với sự có mặt của tỷ lệ hương liệu thịt cao, có thể ngăn chặn được quá trình lão hóa xuất hiện. Trong trường hợp nghi ngờ, thời gian phân hủy được xác định theo tài liệu “*disintegration method 2.9.1 (Test B)*” of *European Pharmacopoeia 6*, trong đó các dung sai có thể cho phép về thời gian phân hủy cũng được xác định.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Thành phần	(1) mg	(2) mg	(3) mg	(4) mg	(5) mg	(6) mg
Febantel	150,0	525,0	150,0	525,0	450,0	375,0
Praziquantel	50,0	175,0	50,0	175,0	150,0	125,0
Pyrantel embonat	144,0	504,0	144,0	504,0	432,0	360,0

Thành phần	(1) mg	(2) mg	(3) mg	(4) mg	(5) mg	(6) mg
Lactoza monohydrat	100,0	350,0	100,0	350,0	300	250,0
Tinh bột ngô	143,0	500,5	143,0	500,5	429,0	357,5
Povidon 25	18,00	63,0	18,00	63,0	54,0	45,0
Natri lauryl sulphat	2,0	7,0	2,0	7,0	6,0	5,0
Bột gan phun sấy khô	355,4	1243,9	355,4	1243,9	1066,2	888,5
Xenluloza vi tinh thể	49,0	171,5	49,0	171,5	147,0	122,5
Croscarmeloza natri	40,0	280,0	50,0	250,0	240,0	200,0
Magie stearat	3,0	10,5	3,0	10,5	9,0	7,5
Keo silicon đioxit khan	1,0	3,5	1,0	3,5	3,0	2,5
Khối lượng viên nén	1055,4	3833,9	1065,4	3803,9	3286,2	2738,5

Phương pháp bào chế:

Bước bào chế thứ nhất (“trộn sơ bộ”)

Praziquantel, febantel và pyrantel embonat và cả một số tinh bột ngô và lactoza monohydrat được trộn kết hợp trong thiết bị trộn tạo hạt. Hỗn hợp được tạo hạt với dung dịch nước chứa povidon và natri lauryl sulphat, sau đó sấy khô và sàng lọc cẩn thận.

Bước bào chế thứ hai (“sau khi trộn”)

Hương liệu thịt, phần còn lại của tinh bột ngô và xenluloza vi tinh thể được trộn kết hợp khô, cô đặc và sàng lọc.

Tốt hơn, hương liệu thịt nằm trong mối tương quan với hàm lượng độ ẩm ít nhất 5,5% (được xác định bằng kỹ thuật chuẩn độ Karl Fischer). Điều này tạo cho hạt có được tính năng chảy chấp nhận được. Đó là vì hương liệu thịt có tính hút ẩm và do đó không chảy thuận lợi. Việc sử dụng phương thức tạo hạt ướt ít được ưu tiên, vì hương liệu trong trường hợp này mất đi các thành phần dễ bay hơi của nó trong bước sấy khô.

Bước bào chế thứ ba ("trộn lần cuối" và ép nén)

Lượng trộn sơ bộ và sau khi trộn cần thiết được trộn kết hợp với croscarmeloza natri, magie stearat và silicon đioxit khan. Sau đó, hỗn hợp trộn cuối cùng này được xử lý để tạo ra viên nén.

Theo cách khác, bước bào chế 1 có thể được thực hiện ở dạng tạo hạt khô.

Thay cho bước bào chế 1 và 2, các thành phần của hai bước này cũng có thể được tạo hạt khô cùng với croscarmeloza natri trong một bước và được trộn kết hợp với magie stearat và silicon đioxit khan.

Thử nghiệm thời gian dài về các đặc tính phân hủy

Fig.1 thể hiện sự thay đổi về thời gian phân hủy trong thử nghiệm về kích thích ở nhiệt độ 40°C của các chế phẩm phối chế chứa các lượng khác nhau của croscarmeloza natri (AcDiSol). Đối với dữ liệu ghi nhãn là "40mg AcDiSol" (40mg của croscarmeloza natri), viên nén có hình dạng xương chứa thành phần theo ví dụ 1 được bào chế. Trong ví dụ so sánh, thành phần được giữ nguyên cộng thêm lượng thấp 20mg croscarmeloza natri ("20mg AcDiSol"). Viên nén được bảo quản ở nhiệt độ 40°C trong giai đoạn thời gian được chỉ rõ bằng số ngày ("Thời gian [ngày]"); các đặc tính phân hủy thi thoảng được kiểm tra. Kết quả được thể hiện trên Fig. 1.

Từ kết quả này, rõ ràng thấy rằng, sau thời gian khoảng 100 ngày, viên nén chứa 20mg croscarmeloza natri (AcDiSol) thể hiện thời gian phân hủy gia tăng một cách rõ rệt, thời gian này tăng lên thậm chí nhiều hơn nữa trong giai đoạn hơn một năm. Trái lại, thời gian phân hủy của viên nén chứa 40mg croscarmeloza natri ("40mg AcDiSol") giữ nguyên hầu như không thay đổi trong toàn bộ giai đoạn xét nghiệm. Trong số các đặc tính khác, vì thời gian phân hủy lâu hơn có liên quan đến tốc độ giải phóng hoạt chất thay đổi, trong trường hợp này là làm chậm, và do đó, đặc tính tác

động thay đổi hoàn toàn so với viên nén được bào chế ban đầu, như sự gia tăng hoặc độ lệch rõ ràng là bất lợi. Sự bất lợi này được loại trừ thông qua tính ổn định khi bảo quản được cải thiện thích hợp nhờ bởi hàm lượng gia tăng của chất ổn định, ví dụ trong trường hợp này, hàm lượng là 40mg croscarmellose natri. Đối với ví dụ 1, lượng 20mg croscarmellose natri (AcDiSol) tương ứng với hàm lượng dưới 2% theo khối lượng, dựa vào tổng khối lượng viên nén.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Viên nén chứa:

- ít nhất một hoạt chất được chọn từ nhóm bao gồm: febantel, praziquantel và pyrantel;
- ít nhất 28% khối lượng là hương liệu thịt;
- ít nhất 2% khối lượng là chất ổn định; và
- tinh bột hoặc dẫn xuất tinh bột.

2. Viên nén theo điểm 1, chứa ít nhất 30% khối lượng là hương liệu thịt.

3. Viên nén theo điểm 1 hoặc 2, chứa từ 3 đến 8% khối lượng là chất ổn định.

4. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó viên nén này còn chứa lactoza.

5. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó viên nén này chứa febantel, praziquantel và pyrantel.

6. Viên nén theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó pyrantel là ở dạng pyrantel embonat.

7. Phương pháp bào chế viên nén như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó

- (a) ít nhất một hoạt chất và tá dược khác bất kỳ được trộn và tạo hạt,
- (b) hương liệu thịt được trộn đồng nhất và được tạo hạt khô,
- (c) hỗn hợp thu được từ bước (b) được xử lý để tạo ra hỗn hợp có thể nén đồng nhất, và
- (d) tiếp đó, xử lý hỗn hợp này để tạo thành viên nén.

8. Phương pháp theo điểm 7, trong đó hạt thu được từ bước (a) được sàng lọc.

9. Phương pháp theo điểm 7 hoặc 8, trong đó một hoặc nhiều tá dược khác được bổ sung vào bước (b).
10. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 9, trong đó một hoặc nhiều tá dược khác được bổ sung vào hỗn hợp thu được từ bước (a) và (b) trước khi được xử lý ở bước (c).

Fig. 1

