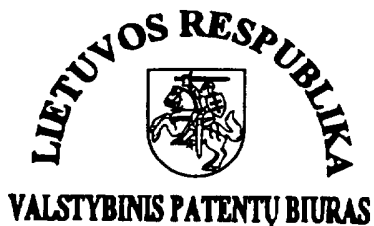


(19)



(10) **LT 3395 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3395**

(51) Int.Cl.⁵: **A01N 43/48**

(21) Paraiškos numeris: **IP1448**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 11 05**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 11 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 09 25**

(31,32,33) Prioritetas: **356 36/92, 1992 11 06, HU**

(72) Išradėjas:

Pal Fekete, HU
Denes Bezzegh, HU
Ildiko Palfi, HU
Magdolna Gora, HU
Attila Nagy, HU
Laszlo Puskas, HU
Maria Krisztian, HU
Eszter Moldvai, HU
Eva Szentgrotti, HU

(73) Patent savininkas:

EGIS Gyogyszergyar Rt., Kereszturi ut 30-38, H-1106 Budapest, HU

(74) Patentinis patikėtinis:

Liudmila Gerasimovič, 9, J. Basanavičiaus g. 16/5-41, 2009 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Stabili ir tirpi vandenyje kompozicija veterinarijai ir jos paruošimo būdas

(57) Referatas:

Išradimas skirtas stabiliai, kietai, tirpiai vandenyje kompozicijai veterinarijai, kurios aktyvi medžiaga susideda iš natrio sulfachlorpiridazino druskos ir trimetoprimo masės santykiu 5:1, ir jos paruošimo būdai.

Pagal išradimą kompozicija veterinarijai susideda iš mišinio: a) 1,6 - 3,3 masės % trimetoprimo citrato, surišančio vandenyje tirpaus kieto nešiklio dalelių paviršių, b) 8,4 - 16,7 masės % natrio sulfachlorpiridazino ir, pasirinktinai c) farmacijai tinkamų priedų, susidedančių iš poli (vinilpirolidono) ir/arba kvarco.

Išradimas priklauso stabiliai, kietai, tirpiai vandenyje, veterinarijai skirtai kompozicijai, kurios aktyvi medžiaga susideda iš N-(6-chloro-3-piridazinil)-sulfanilamido natrio druskos (natrio sulfachlorpiridazinas) ir 2,4-diamino-5-(3', 4', 5'-trimetoksi-
5 benzil)-pirimidino (trimetoprimas) santykiu 5:1, ir šios kompozicijos paruošimo būdui.

10 Gerai žinoma, kad sulfonamidų veikimą sustiprina trimetoprimas (Didžiosios Britanijos patentas Nr. 1 176 395). Paprastai, sulfonamidai, įskaitant natrio sulfachlorpiridaziną ir trimetoprimą, yra komponuojami santykiu 5:1. Tokios kombinacijos pasižymi stipriu antimikrobinu veikimu ir plačiai panaudojamos tiek medicinoje, tiek
15 veterinarijoje.

Panaudojant anksčiau minėtas aktyvių medžiagų kombinacijas veterinarijoje, turi būti vykdomi specialūs reikalavimai. Pavyzdžiui, bakterinės infekcijos, veikiančios didelę gyvulių grupę, atveju yra paprasčiausiai panaudoti aktyvias medžiagas, pridėdant jas į maistą. Tačiau sergančių gyvulių gydymas pagal šį būdą nėra efektyvus, nes pablogėja maisto įsisavinimas. Iš principo, yra įmanoma panaudoti aktyvias medžiagas
20 kietos kompozicijos veterinarijai forma, tokia kaip kapsulės arba tabletės, arba tinkama injekcijai forma, tačiau šis gydymas yra gana varginantis. Faktiškai, smulkesnių gyvulių, tokių kaip naminių paukščių, gydymas, trunkantis nuo 3 iki 5 dienų, praktiškai yra
25 neįmanomas.
30

Atsižvelgiant į aukščiau išvardintus trūkumus, bakterinės infekcijos, užkrečiančios didelę gyvulių grupę, atveju praktiškiausias ir ekonomiškiausias gydymo
35 būdas, ištirpinus aktyvią medžiagą geriamame vandenyje. Pavyzdžiui, aštrioje ligos stadijoje gyvuliai sunaudoja

vandens daugiau, kai tuo tarpu maisto suvartojama mažiau.

5 Tačiau, pastarasis vaistų vartojimo būdas gali būti naudojamas, jeigu aktyvios medžiagos gerai ir greitai, per kelias minutes, tirpsta geriamame vandenyje. Tuo atveju, kai naudojami sulfonamidai ir trimetoprimas, susidaro problemos, nes šios aktyvios medžiagos, praktiškai, yra netirpios vandenyje. Sulfonamidų
10 tirpumą galima padidinti, panaudojus natrio druskas, ir, bendrai, trimetoprimu yra gydoma, naudojant aktyvią paviršiaus medžiagą tirpumui padidinti. Labiausiai praktikuojama, kai aktyvios medžiagos yra tirpinamos organiniuose tirpikliuose, norint gauti tirpalą, kuris
15 maišytųsi su vandeniu.

Literatūroje yra gerai žinomos kompozicijos veterinarinijai, kurių sudėtyje yra trimetoprimas ir sulfonamidai.

20 Kompozicija miltelių forma, aprašyta Vengrijos patente Nr. 191 890, kur aktyvios medžiagos susideda iš trimetoprimo, natrio sulfachlorpiridazino ir 4-amino-N-(5-metil-3-izoksazolil)-benzolsulfonamido (sulfametoksazolas). Gliukozė, natrio chloridas, kalio chloridas, natrio
25 hidrokarbonatas, natrio citratas ir kalcio karbonatas yra skiedikliai. Pagal aprašymą, miltelių mikstūros 25 g peroralinė dozė gali būti panaudojama raguočių, sergančių infekcija, iššaukta *Escherichia coli*, gydymui. Tačiau žinoma kompozicija negali būti pilnai
30 ištirpinta geriamame vandenyje, nes sulfametoksazolas ir kalcio karbonatas netirpsta vandenyje.

Tolimesnė sinergistinė kompozicija yra aprašyta JAV patente Nr. 4 470 978, kur aktyvios medžiagos susideda
35 iš natrio sulfachlorpiridazino, trimetoprimo ir fenoksietanolio. Kaip priedas prie aktyvios medžiagos yra naudojama tiktai sacharozė. Žinoma kompozicija buvo

maišoma su geriamu vandeniu, skirtu viščiukams, norint įrodyti šios kompozicijos veiksmingumą. Pagal mūsų testus reikėjo net kelių valandų, kad žinoma kompozicija ištirptų vandenyje.

5

Vandeninis tirpalas, tinkamas interaveninei injekcijai, yra žinomas iš Vokietijos patento Nr. 30 17 032. Tirpalo sudėtyje, kaip aktyvios medžiagos yra 3-metoksi-4-(4'aminobenzolsulfonamido)-1,2,5-tiadiazolas (sulfametrolas) ir trimetoprimas, be to, atitinkamai, cukrūs ir cukraus alkoholiai, kaip tirpūs agentai, tačiau trimetoprimo koncentracija vandeninėje kompozicijoje yra 0,6 mg/ml, taigi reikia 10 kartų daugiau skiediklio, norint, kad vanduo būtų tinkamas gerti. Tokiu būdu, reikalingi dideli skiediklio kiekiai, kuriuos reikia transportuoti į fermas.

Europos Patento paraiškoje Nr. 22 342 nurodyti tirpalai, tinkami parenteraliniam gydymui. Žinomų tirpalų sudėtyje yra trimetoprimas ir sulfametoksazolas arba 4-amino-N-(5,6-dimetoksi-4-piridinil)-benzolsulfonamidas (sulfadoksinas), kaip aktyvios medžiagos, ištirpintos 60-80 % nuo pirolidono svorio, be to 1-5 % nuo benzilo alkoholio ir vandens svorio.

25

Kiti žinomi injekcijai tinkami tirpalai, aprašyti Vokietijos Patente Nr. 24 45 400, kur trimetoprimas, 4-amino-N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)-benzolsulfonamidas (sulfadiminas) ir 4-amino-N-(2-tiazolil)-benzolsulfonamidas (sulfatiazolis) yra ištirpinti dimetilacetamide, kuriame yra 20 % vandens.

Injekcijai tinkami tirpalai žinomi ir iš Vokietijos Patento Nr. 27 04 708, kur sulfonamido dietilamino druskos ir 2,4-diamino-5-veratril-pirimidin-laktatas (diaveridino laktatas) yra ištirpinami mišinyje,

35

susidedančiame iš 10-50 dalių vandens, 15-30 dalių propileno glikolio ir 20-40 dalių N-metil-pirolidono.

5 Pagal Vokietijos Patento Nr. 25 38 678 aprašymą, tirpalai injekcijai paruošiami, trimetoprimo etanolyje tirpalą rūgščiame buferyje liofilinant ir liofilintą produktą prieš pat naudojimą ištirpinant sulfa-
metoksizolio tirpale, paruoštame su propilen glikoliu, etanoliu ir vandeniu.

10

Europos Patento paraiškoje Nr. 7 591 nurodomos skystos kompozicijos, kurios gali būti pridedamos į gyvulių geriamą vandenį. Žinomų kompozicijų aktyvios medžiagos susideda iš trimetoprimo ir sulfachlorpiridazino arba
15 N-pirazinil-sulfanilamido (sulfapirazino) arba sulfonamidų druskų. Aktyvūs komponentai yra ištirpinami N-metilpirolidone arba N-metil-pirolidono ir glikolio monometilo eterio mišinyje, panaudojant tensidus (tensides) ir tirpumas yra padidinamas, pridedant
20 hidroksietilteofiliną, nikotinamidą arba natrio benzoatą.

Etanolaminas yra tinkamiausias, sudarant sulfonamidų druskas. Nors, kaip aprašyme nurodyta, naudojami
25 nešikliai yra fiziologiškai neutralūs, tačiau ekspertui aišku, kad naudojami tirpikliai, t.y. N-metil-pirolidonas ir monometil glikolio eteris yra ne mažiau žalingi negu propileno glikolis, glicerolis, dimetil-acetamidas ir kiti, kurie nurodyti aprašyme.

30

Apibendrinant, žinomose veterinarinai kompozicijose, kurios tinkamos įmaišyti gyvuliams į geriamą vandenį, yra arba aktyvios medžiagos žemomis koncentracijomis (Vokietijos Patentas Nr. 30 17 032), arba organiniai
35 tirpikliai (EP Nr. 22 342, ir Nr. 7 591, Vokietijos Patentai Nr. 24 45 400 ir Nr. 27 04 708), arba aktyvios medžiagos yra atskirai ištirpinamos, o tada sumaišomos

(Vokietijos Patentas Nr. 25 38 678), arba aktyvios medžiagos gana ilgai tirpinamos vandenyje (JAV Patentas Nr. 4 470 978).

5 Išradimo tikslas yra paruošti veterinarijai stabilias ir kietas kompozicijas, kurias būtų galima pridėti gyvuliams į geriamą vandenį, kurios greitai ištirptų vandenyje, aktyvios medžiagos būtų reikiamomis koncentracijomis ir jose nebūtų organinio tirpiklio, kenksmingo gyvuliams.

Nustatyta, kad aukščiau paminėtas tikslas pasiekiamas išradime pateikta kompozicija, kuri susideda iš mišinio: a) 1,6-3,3 % trimetoprino citrato, užnešto ant vandenyje tirpaus kieto nešiklio dalelių paviršiaus,

b) 8,4-16,7 % natrio sulfametoksazolo, ir, pasirinktinai,

20 c) farmacijai tinkamų priedų, susidedančių iš poli(vinilpirolidono) ir/arba kvarco.

Vandenyje tirpus kietas nešiklis yra monosacharidas, toks kaip D-gliukozė, disacharidas, toks kaip laktozė/4-beta-D-galaktozil-(1,5)-D-gliukozė (1,5)/arba cukraus alkoholis, toks kaip manitas.

Išradimas pagrįstas tuo, kad trimetoprino citratas santykinai gerai tirpsta vandenyje, ir, jeigu trimetoprino citratas užneštas ant tinkamo vandenyje tirpaus nešiklio, gautas granuluotas produktas yra suderinamas su natrio sulfachlorpiridazinu, t.y., aktyvios medžiagos mišinyje saugojant nesuskyla. Iš kitos pusės, nešiklio mišinys, apvilktas trimetoprimu ir natrio sulfachlorpiridazinu, paruošimas, ištirpinant vandenyje, ir abi aktyvios medžiagos tiekiamos reikiamomis koncentracijomis.

- Buvo bandyta pridėti trimetoprimo druskas į vandenį, tirpų kietą nešiklį, norint gauti granuliuotą produktą, kuriame būtų reikiamos trimetoprimo koncentracijos, ir
- 5 kuris greitai tirptų vandenyje. Rūgščių prisijungimo trimetoprimo druskos, susidarančios su tartaro, fumarine, maleino, acto arba vandenilio chlorido rūgštimis, nebetenka tirpumo, reikalingo granuliuoto produkto, turinčio reikiamą trimetoprimo kiekį,
- 10 gavimui. Sprendžiant pagal tirpumą, rūgščių druskos, susidariusios su pieno, sieros ir acto rūgštimis, vienodai tikėtų, tačiau kompozicijos, kurių sudėtyje yra trimetoprimo laktatas arba sulfatas, nėra pakankamai stabilios saugojimo metu. Stebėtina, kad karboksilinės
- 15 rūgštys, turinčios panašią cheminę struktūrą, t.y., tartaro rūgštis (2,3-dihidroksibutanodikarboksilinė rūgštis), pieno rūgštis (2-hidroksipropioninė rūgštis) ir citrinos rūgštis (2-hidroksi-1,2,3-propantrikarboksilinė rūgštis) sudaro rūgščių druskas, turinčias
- 20 gana skirtingas charakteristikas. Tokiu būdu ekspertas negali numatyti, kad veterinarijai tinkamas kompozicijas galima gauti, panaudojant trimetoprimą citrinos rūgšties druskų pavidalu.
- 25 Pagal išradimą, kompozicijos veterinarijai paruošiamos, reaguojant vandenyje 1,6-3,3 % trimetoprimo su citrinos rūgštimi, gautą trimetoprimo citrato tirpalą, surišant su vandenyje tirpaus nešiklio dalelių paviršiumi, išdžiovinus daleles ir sumaišius jas natrio sulfachlorpiridazinu.
- 30

Jeigu reikia, vandenyje tirpus nešiklis yra veikiamas poli(vinilpirolidonu).

- 35 Vandenyje tirpaus nešiklio dalelės, apvilktos trimetoprimo citratu gali būti maišomos taip pat su

kvarcu, norint išvengti dalelių sulipimo su galutiniu produktu.

5 Tikslinga naudoti vandenyje tirpų nešiklį, turintį mažą vandens kiekį arba bevandenėje formoje.

Pagal pasiūlytą išradime būdą, kompozicija veterinarijai paruošiama taip:

10 Trimetoprimas 40-80°C temperatūroje ištirpinamas santykiu: 1 masės dalis trimetoprino, 10-50 masės dalių vandens ir 0,5-2,5 masės dalių citrinos rūgšties. Kadangi ruošiamas vandeninis tirpalas, citrinos rūgštis gali būti naudojama tiek bevandenė, tiek monohidrato

15 forma. Gautas tirpalas užnešamas ant nuo 25 iki 100 dalių vandenyje tirpaus kieto nešiklio dalelių paviršiaus, geriausia mono- arba disacharido, arba cukraus alkoholi, arba jų mišinį. Jeigu pageidautina, nešiklis yra prieš tai paveikiamas 0,5-5 dalimis

20 poli(vinil pirolidono), paskaičiuoto pagal trimetoprino svorį. Tinkamiausiai, kad kietas nešiklis yra minkomas su trimetoprino citrato vandeniniu tirpalu, gauta šlapia masė granuliuojama, išspaudžiant ją per sieta. Šlapios dalelės yra džiovinamos, sumažinant vandens

25 kiekį iki mažiau 1 %, tada nusijojama ir/arba sumalama, kad miltelių dalelės būtų mažesnės negu 0,5 mm. Gauti milteliai sumaišomi su natrio sulfachlorpiridazinu, kurio dalelės mažesnės negu 0,5 mm ir, jeigu reikia, su kvarcu. Gautas miltelių mišinys gali būti vėl malamas.

30 Pagal išradimą, gyvulių gydymui kompozicija veterinarijai pridedama į geriamą vandenį, kurio kiekis 100, o dažnai ir 1000 kartų didesnis už kompozicijos kiekį. Kompozicija ištirpinama labai greitai, per 1-2 minutes, ir gaunamas skaidrus arba balkšvos spalvos

35 tirpalas, priklausomai nuo panaudoto kvarco kiekio. Geriamas vanduo, kuriame yra stiprūs anti-bakteriniai agentai, tinkamas gyvulių, užsikrėtusių bakterine

infekcija, gydymui; šis gydymo būdas yra labai paprastas, ekonomiškai ir efektyvus.

5 Kadangi kompozicija gerai tirpsta vandenyje, tai, palyginus, nedidelis kompozicijos kiekis turi būti transportuojamas į gydymo vietą.

10 Pagal išradimą, kompozicijos stabilumui yra labai svarbus vandens kiekis. Mūsų eksperimentiniais duomenimis nustatyta, kad natrio sulfachlorpiridazino stabilumas yra palaikomas, jeigu vandens kiekis kompozicijoje nedidesnis negu 1 %. Todėl granuluotos nešiklio dalelės, apvilktos trimetoprino citratu, prieš
15 tai yra džiovinamos, kol vandens kiekis pasidaro mažesnis negu 1 %. Kadangi granuluotų nešiklio dalelių, apvilktų trimetoprino citratu, vandens kiekis būtina reguliuojamas, todėl nebūtina citrinos rūgštį ir/arba vandenyje tirptų nešėją naudoti bevandenėje formoje.

20 Pagal išradimą, kompozicija veterinarijai, kurioje vandens kiekis nedidesnis negu 1 %, yra labai stabili: ji gali būti saugojama 90 dienų 40°C temperatūroje, neskildama ir nekeisdama spalvos.

25 Aprašytos išradime kompozicijos veterinarijai tirpumas buvo lyginamas su žinoma kompozicija pagal JAV Patentą Nr. 4 470 978. Buvo pakartotas JAV Patente Nr. 4 470 978 aprašytas 1 pavyzdys, išskyrus tai, kad nebuvo pridėtas fenoksietanolis. Tokiu būdu, palyginimui, miltelių mišinio sudėtis buvo tokia:

natrio sulfachlorpiridazinas	39,4 g
trimetoprimas	7,8 g
sacharozė	13,14 g

Gautas miltelių mišinys buvo ištirpintas vandenyje, norint gauti 0,5 g/l koncentracijos tirpalą, kaip aukščiau pateiktame Patento aprašymo 6 pavyzdyje (žr. 6 pavyzdį, 3 bandymą). Tokiu būdu, į 1 litro talpos stiklinę 20-22°C temperatūroje buvo pridėta 0,5 g aukščiau nurodytų miltelių mišinio, kas 5-10 min. maišoma stikline lazdele, ir nustatytas laikas, per kurį milteliai pilnai ištirpo.

Pagal išradimą, kompozicija veterinarijai buvo tikrinama taip pat. Tokiu būdu, į 1 litro talpos stiklinę 20-22°C temperatūroje buvo pridėta 3,0 g kompozicijos, paruoštos pagal išradimo 3 pavyzdį, tada vanduo maišomas stikline lazdele ir nustatytas laikas, per kurį milteliai pilnai ištirpo.

Gautų rezultatų duomenys pateikti 1 lentelėje.

1 Lentelė

20

Paruošimas		Tirpumo laikas
US Patento Nr. 4 470 978	6 Pavyzdys	90 minučių
Pateikto išradimo 3 Pavyzdys		1,5 minutės

Iš 1 lentelės duomenų matoma, kad pateikto išradimo aprašyta kompozicija veterinarijai tirpsta 60 kartų greičiau, negu žinoma kompozicija, su kuria buvo lyginama.

Toliau išradimas paaiškinamas šiais pavyzdžiais.

1 Pavyzdys

30

1,5 g citrinos rūgšties, 2,0 g trimetoprimo ir 8,0 ml demineralizuoto vandens supilama į 100 ml talpos stiklinę, ir turinys maišomas, palaikant 75°C, kol

ištirpsta. 81 g bevandenė gliukozė maišoma su trimetoprino citrato vandeniniu tirpalu, ir šlapia masė praleidžiama per sietelį, kurio akučių dydis - 1,0 mm. Gautos šlapios granulės yra džiovinamos ant padėklo
5 60°C temperatūroje, kol vandens kiekis masėje sumažėja iki 1 %. Sausos granulės praleidžiamos per sietelį, kurio akučių dydis 0,5 mm, tada sumaišoma su 10 g natrio sulfachlorpiridazino, ir gautas mišinys vėl praleidžiamas per tą patį sietelį.

10

Pridėjus 1 g kompozicijos į 1 litrą vandens, ji ištirpsta per 1 minutę, ir gaunamas skaidrus tirpalas.

15 Produktas buvo saugojamas 90 dienų 40°C temperatūroje: nei išorė, nei tirpumas ir aktyvios medžiagos sudėtis nepasikeitė.

2 Pavyzdys

20 240 g bevandenės gliukozės ir 270 g manito sudedama į mikserį (MS tipo, LÖdige gamybos) ir 5 minutes homogenizuojama. Į homogeninį miltelių mišinį 70-75°C temperatūroje porcijomis maišant supilamas 12,0 g trimetoprino ir 9,0 g citrinos rūgšties tirpalas,
25 paruoštas 50 ml distiliuoto vandens. Toliau mišinys 10 min. minkomas, po to, granulės yra džiovinamos skysčio džiovinimo aparatu (Uniglatt gamybos), oro įėjimo temperatūra - 70°C. Džiovinama apie 30 minučių, kol vandens kiekis granulėse sumažėja iki 1,0 %. Sausos
30 granulės yra nusijojamos per vibruojantį granuliavimo aparatą (pagamintą Erweka), panaudojant rūgščiai atsparų tinklėlį, kurio akučių dydis 0,5 mm.

35 57,5 g natrio sulfachlorpiridazino ir 3,0 g koloidinio kvarco sumaišoma su 510 g anksčiau gautų granulių, kuriose yra 11,5 g trimetoprino. Miltelių mišinys yra

sumalamas LU 100 tipo malūne, panaudojant tinklėlį, kurio akučių dydis 2 mm.

5 Gauto produkto stabilumo ir tirpumo duomenys tokie patys, kaip ir produkto, aprašyto 1 Pavyzdyje.

3 Pavyzdys

10 830 g manito ir 30 g poli(vinilpirolidono) (K-30 tipo) įdedama į laboratorinį mikserį (M5 tipo, LÖdige gamybos) ir homogenizuojama 3 minutes. Į homogeninį mišinį 65-70°C temperatūroje, pastoviai maišant, pridedamas 20 g trimetoprino ir 15 g citrinos rūgšties monohidrato tirpalas, paruoštas 150 ml vandens. Maišoma
15 5 minutes ir masė paduodama į granuliavimo mašiną (pagamintą Erweka) per sietelį, kurio akučių dydis 1,0 mm. Šlapios granulės džiovinamos džiovinimo aparato padėkluose, kaitinant garu. Džiovinama prie 60°C, kol granulėse vandens kiekis tampa mažesnis negu 1 %. Tada
20 sausos granulės praleidžiamos per sietelį, kurio akučių dydis 0,6 mm. Į gautas granules pridedama 100 g sulfachlorpiridazino ir 5 g koloidinio kvarco, mišinys 5 min. homogenizuojamas mikseryje (LÖdige gamybos), tada sumalama malūne (Alpin gamybos), panaudojant
25 sietelį, kurio akučių dydis 3 mm.

Produktas buvo saugomas 90 dienų 40°C: nei išorė, nei tirpumas ir aktyvios medžiagos sudėtis nepasikeitė.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Stabili, kieta, tirpi vandenyje kompozicija veterinarijai, kurios aktyvi medžiaga susideda iš
5 natrio sulfachlorpiridazino ir trimetoprimo santykiu 5:1, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad tai yra mišinys:
- a) 1,6 - 3,3 masės % trimetoprimo citrato, užnešto ant
10 vandenyje tirpaus kieto nešiklio dalelių paviršiaus,
- b) 8,4 - 16,7 masės % natrio sulfachlorpiridazino ir, pasitinktinai
- 15 c) farmacijai tinkamų priedų, susidedančių iš poli(vinilpirolidono) ir/arba kvarco.
2. Kompozicija veterinarijai pagal 1 punktą, b e -
s i s k i r i a n t i tuo, kad vandenyje tirpus
20 nešiklis yra mono- arba disacharidas arba cukraus alkoholis, arba jų mišinys.
3. Kompozicija veterinarijai pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad vandenyje tirpaus
25 nešiklio santykis su trimetoprimu lygus (25-50):1.
4. Kompozicija veterinarijai pagal 2 punktą, b e -
s i s k i r i a n t i tuo, kad monosacharidas yra gliukozė.
- 30 5. Kompozicija veterinarijai pagal 2 punktą, b e -
s i s k i r i a n t i tuo, kad disacharidas yra laktozė.
- 35 6. Kompozicija veterinarijai pagal 2 punktą, b e -
s i s k i r i a n t i tuo, kad cukraus alkoholis yra manitas.

- 5 7. Stabilios, kietos ir tirpios kompozicijos veteri-
narijai, kur aktyvi medžiaga yra natrio sulfachlor-
piridazinas ir trimetoprimas masių santykiu 5:1,
paruošimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad
1,6 - 3,3 masės % trimetoprino veikia citrinos rūgštimi
vandenyje, gautą trimetoprino citratą suriša su
vandenyje tirpaus nešiklio dalelių paviršiumi, daleles
išdžiovina, po to sumaišo su natrio sulfachlor-
10 piridazinu.
- 15 8. Paruošimo būdas pagal 7 punktą, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad 1 masės dalį trimetoprino 40 -
80°C temperatūroje paveikia 0,5 - 2,5 masės dalimis
citrinos rūgšties ir 10 - 50 masės dalių vandens.
- 20 9. Paruošimo būdas pagal 7 arba 8 punktą, b e s i s -
k i r i a n t i s tuo, kad vandenyje tirpus nešiklis
yra prieš tai paveikiamas poli(vinilpirolidonu).
- 25 10. Paruošimo būdas pagal 7 arba 9 punktą, b e s i s -
k i r i a n t i s tuo, kad vandenyje tirpus nešiklis
yra mono- arba disacharidas arba alkoholio cukrus arba
jų mišinys.
11. Paruošimo būdas pagal bet kurią iš 7 - 10 punktų,
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vandenyje tirpus
nešiklis, apvilktas trimetoprino citratu, yra sumaišytas su
sulfachlorpiridazinu arba kvarcu.