



УКРАЇНА

(19) **UA**
(51) МПК

(11) **115460**

(13) **C2**

A61K 31/53 (2006.01)
A61K 33/26 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)
A61P 33/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

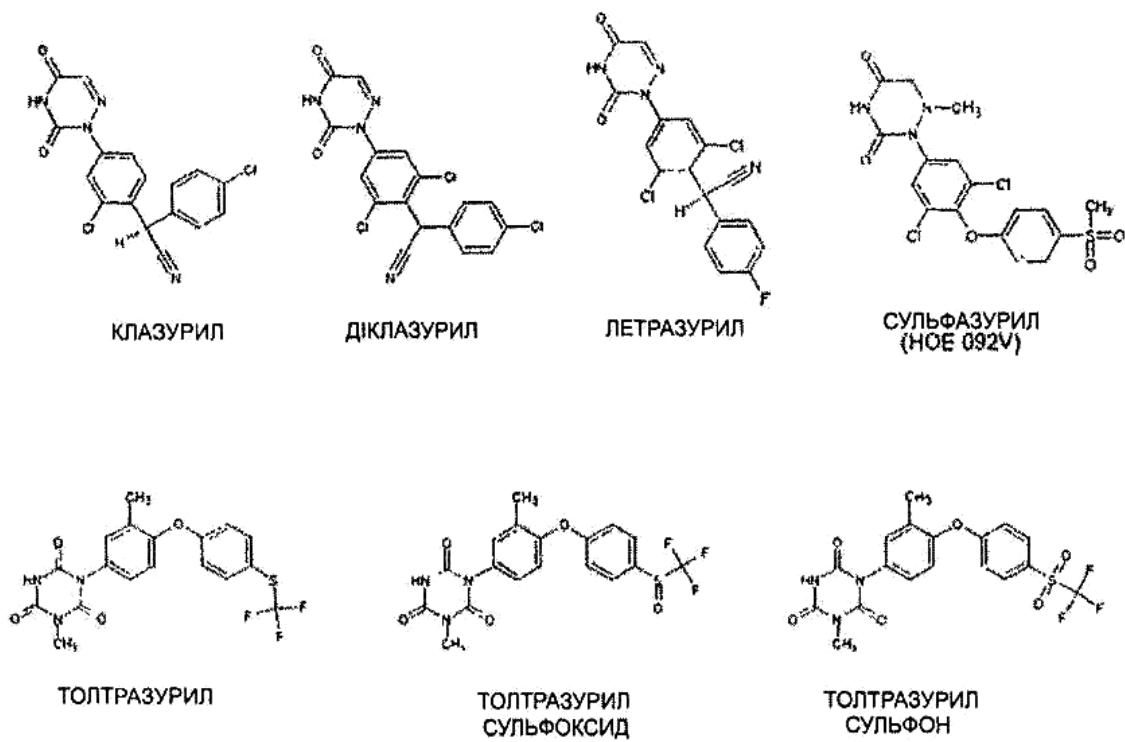
(21) Номер заявки: а 2015 06700	(72) Винахідник(и): Ле Мьор Ен Клер (FR), Гемберто Флоранс (FR)
(22) Дата подання заявки: 06.12.2013	(73) Власник(и): СЕВА САНТЕ АНІМАЛЬ, 10 avenue de la Ballastière, F-33500, Libourne, France (FR)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.11.2017	(74) Представник: Слободянюк Оксана Олександрівна, реєстр. №216
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 12306548.4	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: CN 101904858 A, 08.12.2010 CN 102000100 A, 06.04.2011 DE 102007025908 A1, 04.12.2008 WO 02/069911 A2, 12.09.2002
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 07.12.2012	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.12.2015, Бюл.№ 23	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.11.2017, Бюл.№ 21	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2013/075760, 06.12.2013	

(54) РЕЦЕПТУРА ТОЛТРАЗУРИЛУ З КОМПЛЕКСОМ ЗАЛІЗА І ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНОЮ РЕЧОВИНОЮ(МИ)

(57) Реферат:

Винахід стосується композиції, яка є водною суспензією та містить толтразурил, комплекс заліза та одну або декілька поверхнево-активних речовин з показником HLB між 1 і 8, вибраних з групи, що складається з сорбіту моноолеату, пропіленглікольмонолаурату, силіконової емульсії і симетиконової емульсії.

UA 115460 C2



Фіг. 1

Галузь техніки, до якої відноситься винахід

Даний винахід відноситься до рецептур триазину і їх застосування. Конкретніше, винахід відноситься до нових водних суспензій триазину, які містять одну або кілька поверхнево-активних речовин, що мають певний показник HLB (гідрофільно-ліпофільного балансу). Винахід також відноситься до композицій, які містять щонайменше один триазин, бажано толтразурил, і додатковий активний інгредієнт (наприклад, антибіотик, протизапальний засіб, глистогінний засіб, ендектоцид, мінеральну речовину або вітамін). Дані композиції бажано містять одну або кілька поверхнево-активних речовин, що мають показник HLB (гідрофільно-ліпофільного балансу) між 1 і 8. Композиції пристосовані для парентерального й/або перорального введення. Винахід також відноситься до наборів, способів приготування таких композицій, а також до їхнього призначення тваринам (не людині), таким як свині, вівці, корови, собаки, кішки або птахи, для захисту від інфекційних хвороб, таких як діареї, викликаних найпростішими.

Рівень техніки

Триазини зазвичай використовуються у ветеринарній промисловості для лікування тварин (не людини) від різних захворювань. Триазини є антимікробними засобами широкого спектра, які інгібують як грампозитивні, так і грамнегативні бактерії, а також деяких найпростіших, таких як кокцидії.

Триазини, такі як толтразурил і поназурил, є схваленими засобами для лікування й контролю кокцидіозу, який об'єднує розповсюджені паразитарні інфекційні хвороби, викликані найпростішими, такими як, наприклад, *Eimeria* або *Isospora*. Триазини також ефективні проти інших протозойних паразитів, наприклад, токсоплазми, криптоспоридії або саркоцисти. Переважно вони вводяться тваринним пероральним шляхом. У зв'язку з цим EP116175 відноситься до розчину триазину, що змішується з водою, для перорального прийому. DE19603954 пропонує гранули триазину для перорального прийому, а DE19824483 відноситься до напівтвердих препаратів, які застосовуються перорально. EP2164496 відноситься до комбінованих продуктів триазину із залізом. Сполуки триазину застосовуються перорально у вигляді суспензії.

WO01/26660 і US 6 465 460 належать до натрієвої солі сполук триазину й до композицій для перорального або парентерального введення. Згідно із цим патентом, натрієва сіль уможливорює застосування більш низьких доз сполуки. Хоча згадуються різні шляхи введення, увесь експериментальний розділ обмежений внутрішньовенним і пероральним введенням. Крім того, даний патент указує, що для підтримки необхідних рівнів вмісту в крові потрібні кілька введення й/або доза з безперервним вивільненням. Зокрема, даний патент пропонує стартову дозу й кілька підтримуючих доз, які повинні застосовуватися протягом декількох днів.

Незважаючи на попередні дослідження різних шляхів введення (наприклад, трансдермального), пероральний прийом в цей час усе ще вважається кращим, оскільки, як уважаються, воно забезпечує найбільш придатний фармакокінетичний профіль лікарського засобу, особливо в молодих тварин. Зокрема, при тому, що призначена для орального застосування рецептура вимагає істотних маніпуляцій і не може забезпечувати чіткого контролю за дозуванням, вона, як уважаються, гарантує належну біологічну доступність і терапевтичну ефективність сполук триазину.

Пероральний прийом може, однак, спричиняти деякі недоліки. Дійсно, пероральний прийом не може зручно комбінуватися з іншими терапіями, які здійснюються за допомогою ін'єкцій (наприклад, антибіотиків, протизапальних засобів, глистогінних засобів, ендектоцидів, мінеральних речовин або вітамінів), на ранніх стадіях росту тварину й тому включає додаткові маніпуляції із тваринами. Пероральний прийом також може не забезпечувати чіткого контролю за дозуванням у випадку з кожною твариною.

У даній галузі було запропоноване об'єднання триазину із залізом з метою одночасного лікування й кокцидіозу, і анемії в поросят. Однак таке об'єднання призводить до необхідності вирішення проблем введення й рецептури. Дійсно, триазин зазвичай застосовується перорально, у той час як сполуки заліза, як правило, ін'єктуються. EP2164196 пропонує пероральні композиції обох препаратів, але в той самий час визнає, що сполуки заліза при пероральному введенні демонструють низьку біологічну доступність і повинні застосовуватися в межах 8-10 годин після народження, зумовлюючи необхідність роздільного режиму введення для обох сполук. Крім того, було відкрито, що залежно від дозування або рецептури сполуки заліза, що вводиться за допомогою ін'єкцій, вона може викликати побічні ефекти.

Відповідно, у даній галузі існує потреба оптимізованих рецептур/протоколів введення триазину, особливо оптимізованих рецептур триазин/залізо, які були б ефективними й зручними. Такі оптимізовані композиції повинні бажано містити триазин (наприклад, толтразурил) і комплексні сполуки заліза в одному і тому ж рецепті, придатному для об'єданого

введення, з дозуваннями, кількостями й фармакокінетикою, пристосованими для забезпечення ефективного захисту тварин навіть відразу після народження.

Даний винахід вирішує зазначені вище технічні проблеми, пропонуючи нові композиції триазину у формі стійких водних суспензій із протипінними властивостями, які відповідають умовам фармацевтичного застосування і які адаптовані для перорального й парентерального введення.

Розкриття винаходу

Одна з цілей даного винаходу стосується композиції, яка містить сполуки триазину, при цьому зазначена композиція є водною суспензією й містить одну або кілька поверхнево-активних речовин, що мають показник HLB (гідрофільно-ліпофільного балансу) між 1 і 8.

Інша ціль винаходу полягає в представленні композиції, яка містить щонайменше одну сполуку триазину й інший активний інгредієнт (бажано обраний, наприклад, з антибіотиків, протизапальних засобів, глистогінних засобів, ендектоцидів, мінеральних речовин або вітамінів), при цьому зазначена композиція є водною суспензією, яка містить щонайменше одну поверхнево-активну речовину.

Ще однією ціллю даного винаходу є представлення композиції, яка містить щонайменше одну сполуку триазину й інший активний інгредієнт (бажано обраний, наприклад, з поміж антибіотиків, протизапальних засобів, глистогінних засобів, ендектоцидів, мінеральних речовин або вітамінів), при цьому зазначена композиція є водною суспензією, яка містить одну або кілька поверхнево-активних речовин, що мають показник HLB між 1 і 8.

Композиції запропоновані винаходом за необхідності можуть, крім того, містити щонайменше один гідрофільний розчинник, і/або одну або кілька додаткових поверхнево-активних речовин, і/або один або кілька прийнятних інертних наповнювачів або носіїв. Дані композиції переважно є пристосованими для перорального або парентерального введення, переважно для ін'єкцій, таких як підшкірна, внутрішньом'язова, шкірна або внутрішньовенна ін'єкція.

Кращою сполукою триазину є триазинтрион, а ще кращою - толтразурил.

Додатковий активний інгредієнт може бути обраний з антибіотиків, глистогінних засобів, ендектоцидів, протизапальних засобів, вітамінів і/або мінеральних речовин. Бажано додатковий активний інгредієнт є комплексом заліза, таким як, без винятку, комплекси декстрану заліза, заліза й декстранглюкогептонової кислоти, ізомальтозиду заліза й карбоксимальтози заліза. Ще краще щоб комплекс заліза включав водний колоїдний розчин бета-оксигідроксиду тривалентного заліза й декстранглюкогептонової кислоти (глептоферон, що серійно випускається під торгівельною маркою Gleptosil® або Ursoferran®).

Бажаною метою винаходу є представлення композиції у формі водної суспензії, яка містить (i) сполуки триазину, (ii) комплекс заліза й (iii) одну або кілька поверхнево-активних речовин, що мають HLB між 1 і 8.

Кращими є поверхнево-активні речовини, що мають HLB між 1 і 8, включають, без винятку, лецитини сої, складні ефіри сорбіту, складні ефіри багатоатомного спирту, силіконові емульсії, симетиконові емульсії, пропіленглікольмонолаурат, пропіленглікольмонокаприлат, гліцерилмоноолеат, фосфоліпіди, лауроїлполіоксилгліцериди, лінолеїлполіоксилгліцериди, олеоїлполіоксилгліцериди або алкільні ефіри поліетиленоксиду. Найкращими поверхнево-активними речовинами є сорбітанмоноолеат, монолаурат пропіленгліколю й симетиконова емульсія.

Кращими гідрофільними розчинниками є гідрофільні розчинники від напівполярних до полярних, такі як, без виключення, моноетиловий ефір диетиленгліколю (Transcutol®), гліцерин, поліетиленгліколь і пропіленгліколь.

Композиції запропоновані винаходом можуть готуватися або зберігатися в різних контейнерах, бажано в скляних або пластмасових контейнерах. Пластмасові контейнери переважно виготовляються (без виключення) з поліпропілену, поліетилену, поліетилену високої щільності (HDPE), поліетилентерефталату, полівінілхлориду, поліетиленвінілацетату, поліолефінів, поліефірів, поліаміду або полімерів. Як правило, композиції запропоновані винаходом зберігаються в пляшках або флягах. В одному конкретному втіленні композиції винаходи зберігаються в багатошаровому пластмасовому контейнері з полімеру, що містить щонайменше один поліолефін.

Іншою метою винаходу є набір, що містить контейнер, бажано пляшку або флягу, що містить зазначену вище композицію і інструкцію. Такий контейнер у типовому випадку містить усі інгредієнти в суміші. Як варіант, в одному з бажаних втілень контейнер містить два (або більше) окремих відділення, кожне з яких містить окремий інгредієнт(-и) композиції, які в типовому випадку змішуються перед уведенням.

Інша мета винаходу стосується набору, який містить два контейнери, при цьому перший контейнер містить сполуки триазину, наприклад, у вигляді порошку, а другий контейнер містить інший інгредієнт у водній суспензії з однією або кількома поверхнево-активними речовинами, що мають HLB між 1 і 8. Уміст цих двох контейнерів у типовому випадку перед уведенням

5

змішується.

Інша мета винаходу стосується способу приготування зазначеної вище композиції, що включає забезпечення триазину, додаткового активного інгредієнта й поверхнево-активної речовини, що має HLB між 1 і 8, і змішування зазначених інгредієнтів, зазвичай в придатному наповнювачі або носії. Як правило, цей спосіб передбачає (i) забезпечення сполуки триазину, бажано у формі порошку, (ii) забезпечення додаткового активного інгредієнта у водній суспензії з однією або кількома поверхнево-активними речовинами, що мають HLB між 1 і 8, і (iii) змішування зазначених інгредієнтів у придатному контейнері. Композиції запропоновані винаходом можуть бути приготовані заздалегідь і можуть зберігатися в будь-якому придатному контейнері (фляга, пляшка тощо). Як варіант, композиції можуть готуватися без попередньої

10

15

підготовки, наприклад, змішуванням інгредієнтів незадовго до введення.

Наступною метою винаходу є зазначена вище композиція або набір, призначені для застосування з метою терапії (наприклад, попередження, гальмування, захисту, ослаблення або лікування) інфекційної хвороби у тварини, переважно паразитарної інфекційної хвороби, викликані найпростішими.

20

Наступною метою винаходу є спосіб терапії (наприклад, попередження, гальмування, захисту, ослаблення або лікування інфекційної хвороби у тварини, переважно паразитарної інфекційної хвороби, викликані найпростішими, який включає введення, ефективної кількості зазначеної вище композиції. Уведення може бути одноразовим. Як варіант, можливе здійснення повторного введення. Як зазначалося вище, композиція може міститися в одному контейнері або у двох (або більше) контейнерах, уміст яких змішується без попередньої підготовки, наприклад, незадовго перед уведенням.

25

Винахід зокрема, підходить для захисту від паразитарних інфекційних хвороб, які викликані найпростішими, свиней, овець, корів, собак, кішок або птахів. Він найбільш придатний для терапії молоді таких ссавців, як корови або свині, а краще новонароджених поросят у віці до 10 днів, бажано новонароджених у віці до 3 днів, а ще краще новонароджених у віці до 48 годин.

30

Короткий опис креслення

Фігура 1 представляє структуру кращих сполук триазину.

Втілення винаходу

Даний винахід пропонує нові композиції, які містять щонайменше одну молекулу із родини триазину й бажано ще один активний інгредієнт, який перебуває у формі водної суспензії, які не піняться й підходять для терапії паразитарних інфекційних хвороб, викликаних найпростішими. Конкретніше, даний винахід забезпечує композицію триазину(-ів) і іншого активного інгредієнта, такого як комплекс заліза, а також поверхнево-активної речовини, що відрізняється наявністю показника HLB (гідрофільно-ліпофільного балансу) між 1 і 8.

35

40

Крім того, винахід пропонує створення композицій із триазинів і інших активних інгредієнтів (наприклад, антибіотиків, протизапальних засобів, глистогінних засобів, ендектоцидів, мінеральних речовин або вітамінів) у вигляді водних суспензій, які забезпечують ефективний фармакокінетичний профіль. Суспензії є дисперсією твердих часток діючого агента(-ів) (нерозчинного або практично нерозчинного) у рідкому середовищі. Зазвичай розмір твердих часток варіює від одного або декількох нанометрів до 50 мікронів. Таким чином, це – гетерогенна суміш, що складається із зовнішньої суцільної рідкої фази й внутрішньої твердої фази. Застосування фармацевтичних або ветеринарних композицій у формі водних суспензій має численні переваги, наприклад, поглинання активних інгредієнтів, що перебувають у формі суспензій, зазвичай відбувається швидше в порівнянні із твердою формою (наприклад, таблетки), у суспензії поліпшена хімічна стійкість деяких активних інгредієнтів (у порівнянні з розчином). Однак суспензії складні в приготуванні, оскільки фізична стабільність суспензій піддається впливу безлічі факторів. Як правило, щільність кристалів активного інгредієнта неоднакова із щільністю суцільної фази суспензії, внаслідок чого спостерігається розшарування або седиментації, коли суспензія залишається в спокої. Дійсно, після закінчення певного часу активні частки осаджуються. Таким чином, перед застосуванням необхідно перемішувати суспензію для розосередження часток активного інгредієнта по всій рідкій фазі й одержання тим самим гомогенного зразка. Однією з основних проблем водних суспензій є утворення піни при відновленні рідких лікарських форм після перемішування або в ході виробничих процесів. Таке піноутворення (розосередження в рідині газових пухирців) є дуже небажаним. При цьому водні суспензії, що містять триазини, мають тенденцію утворювати велику кількість піни, яка крім

45

50

55

60

проблем зовнішнього вигляду не дозволяє забезпечити точне дозування й може представляти потенційний ризик газової емболії у випадку ін'єктування пухирців повітря.

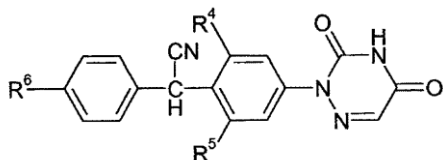
Даний винахід показує, що ефективна суспензія триазину й іншого активного інгредієнта можуть бути приготовані за допомогою додавання до композиції певних поверхнево-активних речовин, бажано поверхнево-активних речовин з низьким HLB (бажано між 1 і 8). При використанні придатних поверхнево-активних речовин згідно з винаходом можливе приготування водних суспензій триазину, у яких піна (якщо і утворюється) зникає дуже швидко.

Автори даного винаходу несподівано виявили, що додавання поверхнево-активної речовини, яка має низький HLB до водної суспензії триазину з іншим активним інгредієнтом, таким як комплекс заліза, призводить до значного зниження пінення або до повного припинення піноутворення.

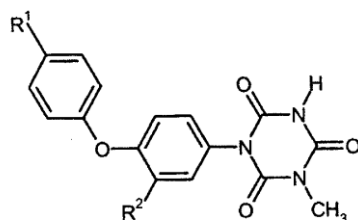
Таким чином, даний винахід забезпечує водну суспензію однієї або декількох сполук триазину й одного або декількох додаткових активних інгредієнтів у рідкому середовищі, що містить одну або кілька поверхнево-активних речовин з низьким HLB. Композиції можуть, крім того, містити один або кілька гідрофільних розчинників, і/або одну або кілька додаткових поверхнево-активних речовин, і/або один або кілька інертних наповнювачів або носіїв.

Сполуки триазину.

Термін "триазин(-и)" визначає добре відомий клас активних речовин, особливо ефективних проти інфекцій кокцидіями. Типові для застосування в способі або композиції запропоновані винаходом триазини є сполуками з наведеною нижче формулою А або В, будь-якої чистоти, переважно, що мають чистоту щонайменше 90 %, а також будь-які їх солі, ефіри, рацемати, ізомери або проліки:



(формула А)



(формула В)

де

$R^1 \in R^3-SO_2-$ або $-S-$;

R^2 є алкілом, алкоксилем, галогеном або $SO_2N(CH_3)_2$;

R^3 є галогеналкілом;

R^4 і R^5 незалежним один від одного чином представлені атомом водню або Cl; і

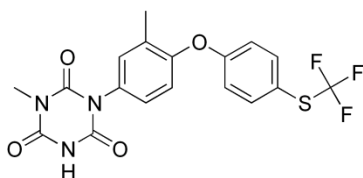
R^6 є фтором або хлором.

Сполуки триазину бажано включають триазиндіони (формула А) і триазинтріони (формула В). Приклади триазиндіонів включають, без виключення, клазурил (у формулі А R^4 є Cl, R^5 є H, R^6 є Cl), диклазурил (у формулі А R^4 є Cl, R^5 є Cl, R^6 є Cl), або летразурил (у формулі А R^4 є Cl, R^5 є Cl, R^6 є F). Кращими 1,2,4-триазиндіонами є диклазурил і сулазурил.

Призначені для застосування в даному винаході триазини переважно є триазинтріонами формули В, бажано такими, у яких R^2 представлений алкільною або алкоксильною групою C1-C4 (наприклад, метилом, етилом або n-пропілом) і/або R^3 є перфторалкільною групою C1-C3 (наприклад, трифторметильною).

Конкретні найкращі триазини винаходу – це толтразурил ($R^1=R^3-S-$, $R^2=CH_3$, $R^3=CF_3$ у формулі В) і поназурил ($R^1=R^3-SO_2-$, $R^2=CH_3$, $R^3=CF_3$ у формулі В).

Толтразурил (1-метил-3-[3-метил-4-[4-(трифторметил)тіо]феноксил]феніл]-1,3,5-триазин(1H, 3H, 5H)-2,4,6-тріон) широко застосовується пероральним шляхом уведення для профілактики й терапії кокцидіозу у свиней, овець, корів і птахів. У цей час він доступний на ринку як Cevazuril® або Baухох®. Способи приготування толтразурилу розкриті в різних патентах, таких як US 4 219 552, US 5 219 853, EP 0 201 030 і EP 0 879 057. Хімічна структура толтразурилу представлена формулою (С) нижче



(Формула С)

Хімічні структури інших прикладів сполук триазину, що підходять для застосування в даному винаході, відображено на Фігурі 1.

Триазин(-и) є присутнім у композиції запропонованій винаходом переважно в кількості від 1 мас. % до 10 мас. % від загальної маси композиції. Переважно композиції містять від 1 % до 6 % одного або декількох сполук триазину, а ще краще від 2 % до 5 % одного або декількох сполук триазину. Дані композиції переважно містять тільки один триазин. Найкраще сполуки триазину згідно з винаходом є толтразурилом, відсоткова частка якого в композиції запропонованій винаходом становить між 1 мас. % і 6 мас. % і ще краще між 2 і 5 мас. %.

Триазин(-и), як вони визначені в даному винаході, включають їх солі, такі як, наприклад, натрієві солі.

Інший активний інгредієнт(-и).

Як зазначено вище, композиції даного винаходу переважно поєднують триазин і інший активний засіб, який може бути обраним з антибіотиків, протизапальних засобів, глистогінних засобів, ендектоцидів, мінеральних речовин або вітамінів.

Протибактеріальні антибіотики зазвичай класифікуються на основі механізму їх дії, хімічної структури або спектру активності. Більшість націлена на функції або процеси росту бактерій. Ті, які націлені на оболонку бактеріальної клітини (пеніциліни й цефалоспорины) або клітинну мембрану (поліміксини), або ж інгібують суттєво важливі бактеріальні ферменти (рифаміцини, ліпіарміцини, хінолони й сульфаміди), мають бактерицидну активність. Ті, які націлені на білковий синтез (аміноглікозиди, макроліди й тетрацикліни), зазвичай є бактериостатичними. Крім того, класифікація ґрунтується на їхній специфічності. Антибактеріальні антибіотики вузького спектра дії спрямовані на бактерій певного типу, таких як грамнегативні або грампозитивні бактерії, тоді як антибіотики широкого спектра дії впливають на самих різних бактерій. Після 40-річної перерви у виявленні нових типів протибактеріальних сполук у клінічну практику були введено чотири нові класи протибактеріальних антибіотиків: циклічні ліпопептиди (такі як даптоміцин), гліцилцикліни (такі як тигециклін), оксазолидінони (такі як лінезолід) і ліпіарміцини (такі як фідаксоміцин). Кращими антибіотиками є аміноглікозиди, такі як неоміцин, бета-лактамі антибіотики, такі як ампіцилін і амоксицилін, макроліди, такі як спіраміцин і тилозин, поліміксини, такі як колістин, і родина хлорамфеніколу, такі як хлорамфенікол, тіамфенікол і флорфенікол.

Протизапальні засоби належать до субстанцій або до терапій, здатних знижувати запалення, і представлені, наприклад, але не виключно, стероїдами (наприклад, глюкокортикоїди, кортикостероїди), нестероїдними протизапальними препаратами (NSAID) або імунними селективними протизапальними похідними (Imsaids).

Глистогінні засоби – препарати, які застосовуються для лікування інфекцій паразитичними червами. Останні включають як плоских червів, наприклад, трематод і солітерів, так і круглих червів, тобто нематод. Препарати розділені на класи на основі подібної хімічної структури й способу дії, на такі як, наприклад, але не виключно, піперазин, флубендазол, бензімідазол, оксбендазол, агоністи нікотинового рецептора (левамізол, пірантел і морантел), алкалоїдом оксиндолом (парагерквіамід А і маркфортин А), макроциклічні лактони й мільбеміцини, циклодепептидні молекули (емодепсид) та інгібітором піруват-фередоксин оксидоредуктази (нітазоксанид).

Ендектоциди застосовуються в терапії й стримуванні внутрішніх (ендо-) і зовнішніх (екто-) паразитів у деяких тварин. Ендектоциди містять дві групи близько зв'язаних сполук, авермектинів, таких як, але не обов'язково, дорамектин, еприномектин і івермектин, і мільбеміцин, такі як, але не виключно моксидектин.

Вітаміни – це органічні сполуки, які необхідні тваринам, як життєво важливі поживні речовини в обмежених кількостях, такі як, але не виключно вітамін А, вітамін В₁-В₁₂, вітамін С тощо.

Мінеральні речовини є мікроелементами, поживними мікроелементами або іонами, такими як, але не виключно кальцій, мідь, магній, селен або залізо. Загалом мінеральні речовини є елементами, відомими фахівцям в галузі ветеринарії як такі, що залежать від потреб кожної тварини, що не є людиною, яка одержує терапію. В даному винаході бажаною для застосування мінеральною речовиною є комплекс заліза.

Комплекси заліза.

Оскільки солі заліза у високих концентраціях можуть бути токсичними, кращим джерелом заліза є комплекс у вигляді макромолекули, такої як вуглевод або полімер. Можна згадати, наприклад, декстран заліза 1, комплекс декстрана заліза й глюкогептонової кислоти, ізомальтозид заліза, карбоксимальтозид заліза, залізо-сахарозні, залізо-олігосахарозні й залізо-глюконатні сполуки. Приклади інших бажаних комплексів заліза включають без виключення водний колоїдний розчин бета-оксигідроксиду тривалентного заліза (або гідроксиду тривалентного заліза) і декстранглюкогептонової кислоти (гептоферон, який промислово випускається під торгівельною маркою Gleptosil® або Ursoferran®), або гідроксид тривалентного заліза з низькомолекулярним декстраном (який промислово випускається під торгівельною маркою Uniferron® або Dexafer®), або гідроксид тривалентного заліза з макромолекулярним декстраном (який промислово випускається під торгівельною маркою Ferroforte®), або сполуки тривалентного заліза типу I.

Залізо (у вигляді комплексної сполуки) переважно складає від 10 мас. % до 25 мас. % від загальної маси композиції. Бажано композиції запропоновані винаходом містять від 10 % до 20 % заліза (у вигляді комплексної сполуки(-к)) і ще краще від 12 % до 20 % заліза (у вигляді комплексної сполуки(-к)). Найкращим для застосування в даному винаході комплексом заліза є колоїдний розчин бета-оксигідроксиду тривалентного заліза (або гідроксиду тривалентного заліза) і декстранглюкогептонової кислоти (гептоферон, Gleptoferron), при цьому відсоткова частка заліза (у вигляді комплексної сполуки) у композиціях винаходу може становити між 12 мас. % і 20 мас. %. Переважно використовуваний комплекс заліза містить ефективну кількість прискорювачів поглинання негемового заліза, таких як, але не виключно, вітамін С (аскорбінова кислота), похідні аскорбінової кислоти, такі як аскорбілпальмітат, ефірні синтетичні сполуки пальмітинової кислоти з L-аскорбіновою кислотою (пальмітат вітаміну С, або ериторбінова кислота).

Поверхнево-активні речовини.

Термін "поверхнево-активна речовина" визначає засіб, який змінює поверхневий натяг рідини, зокрема, води.

Кращими поверхнево-активними речовинами винаходу є поверхнево-активні речовини, які мають низький показник HLB (гідрофільно-ліпофільного балансу), ще краще з HLB у межах від 1 до 8. Винахід показує, що такий особливий клас поверхнево-активних речовин уможливорює одержання суспензій триазину й іншого активного інгредієнта, які не утворюють піну після перемішування або в яких піна (якщо й утворюється) зникає дуже швидко.

Молекула поверхнево-активної речовини може бути описана як гідрофобний ланцюжок (спорідненість до неполярних розчинників), пов'язана з гідрофільним ланцюгом (спорідненість до полярних розчинників). Відповідно, поверхнево-активні речовини проявляють антагоністичні властивості й при складанні рецепту у воді гідрофобна частина виштовхує молекулу на поверхню, а її гідрофільна частина виявляє тенденцію заглиблюватись усередину рідини.

HLB застосовується для визначення гідрофільного або гідрофобного домінуючого характеру даної поверхнево-активної речовини. Показники HLB були запропоновані в 1949 р. Griffin (Griffin WC, Surface-Active Classification of Agents by HLB, Newspaper of the Society of Cosmetic Chemists 1 (1949): 31). Цей спосіб дозволяє визначати контрольні точки, які виражають існуючий кількісний баланс між гідрофільною частиною й ліпофільною частиною молекули поверхнево-активної речовини і які співвідносяться з розчинністю у воді. Діапазон шкали від 0 до 40: чим більший показник HLB, тим більша розчинність у воді.

В 1957 р. Davies запропонував спосіб, що ґрунтується на обчисленні величини, яка базується на хімічних групах молекули. Перевага цього способу полягає в тому, що він враховує ефект більш сильних і більш слабких гідрофільних груп. Згідно зі способом Davies:

$$HLB = \sum HLB_{groupes\ hydrophiles} - \sum HLB_{groupes\ hydrophobes} + 7.$$

Кращі поверхнево-активні речовини винаходу є гідрофобними з низьким HLB, що у кращому варіанті становить від 1 до 8, у типовому випадку 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8. Придатні для застосування в композиціях винаходу поверхнево-активні речовини вибираються, але не виключно, з поміж лецитинів сої, складних ефірів сорбіту, складних ефірів багатоатомного спирту, силіконовими емульсіями, симетиконовими емульсіями, пропіленглікольмонолауратом, пропіленглікольмонокаприлатом, гліцерилмоноолеатом, фосфоліпідами, лауроїлполіоксилгліцеридами, лінолеїлполіоксилгліцеридами, олеоїлполіоксилгліцеридами або алкільними ефірами поліетиленоксиду. Найкращими поверхнево-активними речовинами є сорбітанмоноолеат, пропіленглікольмонолаурат і симетиконна емульсія.

В одному з кращих втілень бажаною поверхнево-активною речовиною є симетиконна

емульсія, яка в типовому випадку містить від близько 25 до 35 мас. % симетикону USP. В одному конкретному прикладі симетиконна емульсія містить наступні складові: полідиметилсилоксан, октаметилциклотетрасилоксан, метилцелюлозу, декаметилциклопентасилоксан, метильований діоксид кремнію й сорбінову кислоту.

5 Бажана сумарна кількість поверхнево-активної речовини(-н), яка є присутньою у композиціях є від 0,01 до 5 мас. % від загальної маси композиції. Бажано композиції містять від 0,05 до 3 % поверхнево-активної речовини з низьким HLB і ще краще від 0,05 до 1 %.

10 Поверхнево-активні речовини винаходу є ефективними для запобігання утворенню піни завдяки зниженню поверхневого натягу й здатності до когезійного зв'язуванню рідкої фази. Вони також сумісні із триазинами й іншими активними інгредієнтами й придатні для одержання спеціально адаптованих стійких водних суспензій.

У зв'язку з цим інша мета винаходу полягає в застосуванні поверхнево-активної речовини, що має HLB між 1 і 8, для запобігання піненню водної суспензії триазину й комплексу заліза.

15 Ще однією метою винаходу є спосіб зменшення пінення у водній суспензії триазину з іншим активним інгредієнтом, бажано комплексом заліза, який полягає в додаванні до суспензії ефективною кількістю поверхнево-активної речовини, що має HLB між 1 і 8.

Поняття "запобігання піненню" і "зменшення пінення" визначає водну суспензію, яка не утворює піну після перемішування або в якій піна (якщо і утворюється) зникає дуже швидко.

Необов'язковими є поверхнево-активні речовини з високим HLB.

20 У деяких конкретних втіленнях додатково до зазначеної вище поверхнево-активної речовини з низьким HLB композиції запропоновані винаходом також містять додаткову поверхнево-активну речовину, зокрема, поверхнево-активну речовину з високим HLB. Додавання до суспензії такої поверхнево-активної речовини з високим HLB може додатково поліпшити введення триазину в кінцеву рецептуру. Поверхнево-активна речовина з високим HLB – це поверхнево-активна речовина, що має HLB строго вище 8.

25 Кращі поверхнево-активні речовини з високим HLB вибираються, але не виключно похідними поліетилену й касторової олії, алкільними ефірами поліетиленоксиду, поліоксиетиленовими ефірами сорбіту й жирної кислоти, стеаратом поліетиленоксиду, лаурилсульфатом натрію, докузатом натрію, цетримідом, фосфоліпідами або цетилпідірінхлоридом.

Зазвичай поверхнево-активна речовина(-и) з високим HLB становить від 0 мас. % до 5 мас. % до загальної маси композиції. Бажано, у випадку її присутності, поверхнево-активна речовина(-и) з високим HLB становить від 0,05 % до 5 % композиції, бажано від 0,05 % до 1 %.

Розчинники.

35 Композиція згідно з винаходом може за необхідності містити один або кілька додаткових гідрофільних розчинників. Гідрофільні співрозчинники застосовуються, наприклад, для скорочення часу змочування й часу диспергування водної суспензії.

40 Кращими розчинниками є гідрофільні розчинники від напівполярних до полярних. Бажано розчинники вибираються, але не виключно простим моноетиловим ефіром диетиленгліколем, гліцерином, поліетиленгліколем і пропіленгліколем.

Зазвичай гідрофільний розчинник(-и) становить від 0 мас. % до 30 мас. % від загальної маси композиції. Переважно, у випадку його присутності, розчинник(-и) складає від 1 % до 30 % композиції, бажано від 1 % до 20 %, ще краще від 1 % до 15 %.

Солі.

45 Композиція згідно з винаходом може за необхідності містити одну або кілька солей. Солі застосовуються для підвищення ефективності поверхнево-активної речовини.

50 Переважно солі вибираються, але не обов'язково, з поміж глюконату кальцію, фосфату кальцію, хлориду кальцію, сульфату кальцію, карбонату кальцію, глюконату магнію, фосфату магнію, хлориду магнію, сульфату магнію, карбонату магнію, фосфату калію, глюконату калію, хлориду калію, сульфату калію, карбонату калію, глюконату натрію, хлориду натрію, карбонату натрію, фосфату натрію, цитрату натрію, сульфату натрію, хлориду амонію або карбонату амонію.

55 Зазвичай сіль(-и) складає від 0 мас. % до 10 мас. % від загальної маси композиції. Бажано, у випадку присутності, сіль(-и) складає від 0,1 % до 10 % композиції, бажано від 0,5 % до 4 %, ще краще від 0,5 % до 2 %.

Консерванти.

60 Композиція згідно з винаходом може за необхідності містити один або кілька консервуючих засобів. Переважно консерванти вибираються, але не обов'язково з поміж етанолу, бензойної кислоти і її натрієвої або калієвої солей, хлорбутанолу, бензилового спирту, фенілетанолу, метил-, етил- пропіл- або бутіл-п-гідроксибензоатаму, фенолу, м-крезолу, хлор-м-крезолу або

бензалконим хлориду.

Зазвичай консерванти, складають від 0 мас. % до 10 мас. % композиції. Бажано, у випадку його присутності консервант(и), складає від 0,05 % до 5 %, бажано від 0,1 % до 3 %.

Згущуючі агенти.

- 5 Композиція згідно з винаходом може за необхідності містити один або кілька згущувачів. Бажано згущувачі вибираються, але не обов'язково з поміж октилдеканолу, моностеарату алюмінію, фосфату кальцію, фосфату натрію, хітозану, декстрану, гліцерилбегенату, гліцерилмоноолеату, гліцерилмоностеарату, колоїдного діоксиду кремнію, целюлози і її похідних, крохмалю, пропіленкарбонату, гідроксипропілметилцелюлози, полівінілпіролідону, сорбіту, трегалози або сахарози.

Зазвичай згущувачі складають від 0 мас. % до 10 мас. % композиції. Бажано, у випадку його присутності, згущувач(и) складає від 0,05 % до 5 %, бажано від 0,05 % до 2 %.

Кращі композиції запропоновані винаходом.

- 15 Даний винахід забезпечує оптимізовані об'єднані композиції, що містять триазин з іншим активним інгредієнтом, обидва суспензовані у водному середовищі, що містить один або кілька особливих поверхнево-активних речовин. Крім того, винахід забезпечує оптимальні дозування й шляхи введення для всіх сполук для того, щоб у ході процедур терапії забезпечувати найкращу захисну дію.

- 20 Кращі композиції запропоновані винаходом містять один триазин і один комплекс заліза, які можуть бути об'єднані з однією або кількома, бажано однією поверхнево-активними речовинами, що мають низький показник HLB. Більшість бажаних композицій містять додатковий гідрофільний розчинник.

Однією конкретною метою даного винаходу є надання придатної для перорального прийому або ін'єкцій композиції, яка містить:

- 25 - від 1 мас. % до 10 мас. % триазину, бажано триазинтріону, ще краще толтразурилу;
 - від 10 мас. % до 25 мас. % заліза (у вигляді комплексної сполуки), бажано глептоферону;
 - від 0,01 мас. % до 5 мас. % однієї або декількох поверхнево-активних речовин, бажано сорбітанмоноолеату, пропіленглікольмонолаурату або симетиконової емульсії;
 30 - від 0 мас. % до 30 мас. % одного або декількох гідрофільних розчинників;
 - від 0 мас. % до 10 мас. % однієї або декількох солей; і
 - від 0 мас. % до 5 мас. % однієї або декількох поверхнево-активних речовин з високим показником HLB.

В одному бажаному втіленні композиція, крім того, містить:

- 35 - від 0 мас. % до 10 мас. % одного або декількох згущуючих агентів; і
 - від 0 мас. % до 10 мас. % одного або декількох консервантів.

Наведені вище масові відсотки представляються у відношенні до загальної маси композиції.

Іншою конкретною метою даного винаходу є надання придатної для перорального прийому або ін'єкцій композиції, яка містить:

- 40 - від 1 мас. % до 6 мас. % триазину, бажано триазинтріону, ще краще толтразурилу;
 - від 10 мас. % до 20 мас. % заліза (у вигляді комплексної сполуки), бажано глептоферону;
 - від 0,05 мас. % до 3 мас. % однієї або декількох поверхнево-активних речовин, бажано обраних із сорбітанмоноолеату, пропіленглікольмонолаурату або симетиконової емульсії;
 - від 0 мас. % до 20 мас. % одного або декількох гідрофільних розчинників, як правило, від 1 мас. % до 20 мас. %;
 45 - від 0 мас. % до 4 мас. % однієї або декількох солей, як правило, від 0,5 мас. % до 4 мас. %;
 - від 0 мас. % до 4 мас. % поверхнево-активної речовини з високим показником HLB, як правило, від 0,05 мас. % до 4 мас. %;
 - від 0 мас. % до 5 мас. % одного або декількох згущувачів, як правило, від 0,05 мас. % до 5 мас. %; і

- 50 - від 0 мас. % до 5 мас. % одного або декількох консервантів.

Наведені вище масові відсотки представляються у відношенні до загальної маси композиції.

У ще одному бажаному втіленні композиція згідно з винаходом є водною суспензією, що містить:

- 55 - від 2 мас. % до 5 мас. % толтразурилу;
 - від 12 мас. % до 20 мас. % комплексу заліза (у формі глептоферону);
 - від 0,05 мас. % до 1 мас. % однієї або декількох поверхнево-активних речовин, бажано обраних із сорбітанмоноолеату, пропіленглікольмонолаурату або симетиконової емульсії;
 - за необхідності від 1 мас. % до 15 мас. % одного або декількох гідрофільних розчинників;
 - від 0 мас. % до 2 мас. % однієї або декількох солей;
 60 - від 0 мас. % до 2 мас. % поверхнево-активної речовини з високим HLB;

- від 0 мас. % до 2 мас. % одного або декількох згущуючих агентів; і
- від 0 мас. % до 3 мас. % одного або декількох консервантів.

Наведені вище масові відсотки представляються у відношенні до загальної маси композиції.

Один конкретний приклад композиції запропонованої винаходом містить 2,9 % толтразурилу, 18,8 % заліза (у формі глептоферону), 0,3 % сорбітанмоноолеату, 0,1 % співполімеру поліоксилу-35 з гідрогенізованою касторовою олією, 1,5 % хлориду натрію й воду.

Інший конкретний приклад композиції запропонованої винаходом містить 4,2 % толтразурилу, 13,5 % заліза (у формі глептоферону), 0,3 % сорбітанмоноолеату, 0,1 % співполімеру поліоксилу-35 з гідрогенізованою касторовою олією, 1,5 % хлориду натрію й воду.

Ще один конкретний приклад композиції запропонованої винаходом містить 4,2 % толтразурилу, 13,5 % заліза (у формі глептоферону), 1 % хлориду натрію, 1 % полівінілпіролідону, 0,6 % фенолу, 0,5 % колоїдного діоксида кремнію, 0,1 % докузата натрію, 0,1 % симетиконної емульсії й воду.

Подальші конкретні приклади кращих композицій винаходу представлені композиціями, що розкриваються в прикладах, 2-14.

Такі композиції містять триазин і інший активний інгредієнт у кількостях, які необхідні для одержання мінімальної ефективної дози, що забезпечує ефективний захист.

Композиції запропоновані винаходом зазвичай містять воду в кількостях, достатніх для досягнення 100 %. Вони можуть також містити додаткові інертні наповнювачі або носії, які буде розкрито нижче.

Кращий шлях введення й інертні наповнювачі.

Композиції даного винаходу є придатними для перорального або парентерального введення.

У зв'язку з цим композиції можуть, крім того, містити додатковий ветеринарно прийнятний інертний наповнювач(-и), такий як поверхнево-активна речовина з низьким HLB, розріджувачі, розчинники, солі, солюбілізатори, допоміжні засоби, стабілізатори, поверхнево-активні речовини, такі, що мають високий показник HLB, антиоксиданти, консерванти, згущуючі агенти.

Зручними лікарськими формами для перорального або парентерального введення є порошки, диспергуючі порошки або гранули, що підходять для приготування водної суспензії при додаванні води. Рецептатура у формі суспензії забезпечує активний інгредієнт у суміші з поверхнево-активною речовиною й, за необхідності, з диспергуючою або змочувальною речовиною, суспендуєчим агентом і одним або кількома консервантами.

Композиції запропоновані винаходом можуть також вводитися парентерально за допомогою ін'єкцій (наприклад, внутрішньом'язових, підшкірних, внутрішньовених або інших подібних), інфузією або імплантацією в лікарські форми, рецептури, або через придатні засоби доставки або імпланти, що містять загальноприйнятні, нетоксичні фармацевтично прийнятні носії й допоміжні засоби.

Кращим шляхом введення композицій винаходу введення за допомогою ін'єкцій. Найкращим є внутрішньом'язовий шлях введення.

Композиції запропоновані винаходом можуть вводитись за допомогою ін'єкції(-й), за допомогою методик і/або обладнань, відомих per se (як такі) у даній галузі. При цьому ін'єкція, така як внутрішньом'язова ін'єкція, може виконуватися за допомогою шприца, пневмошприца, обладнання для ін'єкцій мікроголками, безголковим ін'єкційним обладнанням, імпульсним обладнанням тощо. В одному кращому втіленні ін'єкція виконується голковим ін'єктором або шприцом. В іншому бажаному втіленні ін'єкція виконується безголковим ін'єкційним обладнанням, таким як імпульсна безголова система, конкретніше, пружинно-поршневого обладнання, з батарейним живленням або яке працює під дією стисненого газу. Конкретні приклади безголкових технологій описані, наприклад, в WO2006/058426, WO2007/140610 або WO2009/111794. Кращим для застосування в даному винаході обладнанням є запропонована безголова ін'єкційна технологія Acushot™, описана в міжнародних заявках WO2006/058426 і WO2007/140610.

Внутрішньом'язова ін'єкція може виконуватися в будь-який м'яз. Для домашньої худоби, такої як рогата худоба, внутрішньом'язова ін'єкція бажано здійснюється в область шиї або за вухом, а не в мускулатуру задньої кінцівки/стегна або в пахову складку.

У зв'язку з цим однією з конкретних цілей винаходу є застосування описаної вище композиції в терапії кокцидіозу у тварини, при цьому зазначена композиція вводиться внутрішньом'язовою ін'єкцією в шию або за вухом ссавців й у суміжну із грудною кісткою мускулатуру дорослого птаха.

Іншою конкретною метою винаходу є застосування описаної вище композиції в терапії кокцидіозу в птахів, зокрема, молодих птахів, при якій зазначена композиція вводиться

підшкірною ін'єкцією.

Композиції запропоновані винаходом переважно вводяться тварині одноразовою ін'єкцією.

Доза триазину може варіювати залежно від виду тварини й природи триазину. Може застосовуватися стандартне дозування, що варіює від 1 до 60 мг триазину на 1 кг маси тіла (мг/кг) ссавців, бажано від 5 до 50 мг/кг і ще краще від 10 до 30 мг/кг. Модельні дозування в композиціях винаходу становлять 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг або 60 мг толтразурилу в дозі.

У контексті даного винаходу термін "ефективна кількість" переважно визначає дозу активного засобу, яка забезпечує клінічний результат у тварин, що одержують терапію. Зокрема, ефективну кількість, яка є достатньою для того, щоб послабити інфекцію, розвиток захворювання або для поліпшення симптомів.

Нижче розкриваються бажані дозування внутрішньом'язового введення толтразурилу деяким модельним видам тварин:

свині: 20 мг/кг маси тіла/обробку (бажано одноразове введення);

велика рогата худоба: 15 мг/кг маси тіла/обробку (бажано одноразове введення);

вівці: 20 мг/кг маси тіла/обробку (бажано одноразове введення);

домашні птахи: 25 мг/кг маси тіла/обробку (бажано одноразове введення).

Застосування композицій винаходу.

Композиції запропоновані винаходом можуть застосовуватися для терапії будь-яких тварин (не людини). Термін "терапія" включає, зокрема, профілактичну обробку тварини проти захворювання. Профілактична обробка тварини проти захворювання означає обробку, виконувану перш, ніж тварина піддається впливу або контакту зі збудником захворювання (наприклад, патогеном, вірусом, найпростішим, клітиною тощо), або ж після зазначеного впливу/контакту, але перед розвитком симптомів або на ранній стадії розвитку захворювання. Крім того, термін "профілактична обробка" стосовно популяції тварин означає всіх членів популяції навіть у випадках, коли захворювання знаходять лише у деяких членів, з метою обмеження або запобігання поширенню й зараженню інших членів популяції. Термін "терапія" або "профілактична обробка" також включає полегшення симптомів, а також уповільнення, послаблення або лікування існуючої інфекції.

Термін "терапія" також включає поліпшення стану підданих обробці тварин, що виражається наприклад, у збільшенні продукції м'яса, молока, вовни тощо.

Даний винахід може застосовуватися для терапії (наприклад, захисту, профілактики, уповільнення, ослаблення або лікування) інфекційної хвороби у тварин, бажано протозойного або бактеріального захворювання. Винахід, зокрема, підходить для терапії протозойних захворювань крові й тканин (таких як бабезіоз, саркоцистоз або токсоплазмоз) або травного тракту (такого як кокцидіоз).

Винахід може застосовуватися, зокрема, для терапії кокцидіозу, зокрема, для профілактики або захисту тварин від кокцидіозу.

В одному з кращих втілень, захворювання, які можуть ефективно лікуватися композиціями винаходу, є кокцидіозом і протозойними захворюваннями, які є широко розповсюдженими паразитарними інфекційними хворобами, і викликаються кокцидними найпростішими, такими як, наприклад, *Eimeria*, *Isospora*, *Neospora*, *Sarcosporidia*, *Cryptosporidium*, *Hammondia*, *Besnoitia*, *Hepatozoon* і *Toxoplasma*. Кокцидіоз є поширеним захворюванням. Найпростіші, що належать до даного роду викликають, наприклад, кокцидіози й протозойні захворювання у всьому світі.

Поширеним симптомом кокцидіозу є діарея, яка зазвичай триває протягом 4-6 днів. Фекалії можуть варіювати від білого до жовтого кольору й від рідкої до пастоподібної консистенції, зазвичай без наявності крові. Кокцидіоз піддає тварину ризику захворювання вторинними бактеріальними інфекціями й можливої загибелі важко ураженої тварини.

Хоча частота захворювань зазвичай висока, летальність є варіабельною, імовірно, внаслідок відмінностей у кількості поглинених ооцист, відмінностей у оточуючому середовищі й у наявності проблем, пов'язаних з іншими паралельно існуючими захворюваннями. Хоча деякі захворювання можуть спричиняти лише незначний вплив на летальність, на практиці вони впливають на наявність супутніх інфекцій і на кількість антибіотиків, необхідних для їхнього контролю. Захворювання також істотно впливає на розвиток тварин, щоденний приріст ваги в інфікованих тварин зменшується в порівнянні з неінфікованими тваринами, приводячи до того, що стадо у віці відлучення має слабку однорідність. Присутні помітна кахексія й зупинка росту. Кокцидіоз зменшує ріст у середньому приблизно до 15 %, тобто мінімум на 500 г у віці відлучення, що спричиняє відповідний стан молодняку стада у віці відлучення, яке виявляється дуже неоднорідним.

Композиції запропоновані винаходом можуть бути застосовані, зокрема, для лікування кокцидіозу й протозойних захворювань, викликаних різними найпростішими, такими як,

конкретніше, джгутикові (хоанофлагеляти), саркомастигофори (ризоподи), мікроспоридії, мікроспоридії або пневмоцисти *Pneumocystis carinii*. Конкретні приклади джгутиконосців включають трипаносом, таких як, але не виключно *Trypanosoma brucei*, *T. gambiense*, *T. rhodesiense*, *T. congolense*, *T. cruzi*, *T. evansi*, or *T. equinum*. Конкретними прикладами саркомастигофор (ризопод) є *Entamoebidae* і *Apicomplexa* (споровики), такі як *Eimeridae*, наприклад, *E. acervulina*, *E. adenoides*, *E. alabamensis*, *E. anatis*, *E. anseris*, *E. arloingi*, *E. ashata*, *E. auburnensis*, *E. bovis*, *E. brunetti*, *E. canis*, *E. chinchillae*, *E. clupearum*, *E. columbae*, *E. contorta*, *E. crandallii*, *E. deblickei*, *E. dispersa*, *E. ellipsoides*, *E. falciformis*, *E. faurei*, *E. flavescens*, *E. gallopavonis*, *E. hagani*, *E. intestinalis*, *E. iroquoiana*, *E. irrisidua*, *E. labbeana*, *E. leucarti*, *E. magna*, *E. maxima*, *E. media*, *E. meleagridis*, *E. meleagritidis*, *E. mitis*, *E. necatrix*, *E. ninakohlyakimovae*, *E. ovis*, *E. parva*, *E. pavonis*, *E. perforans*, *E. phasani*, *E. piriformis*, *E. praecox*, *E. residua*, *E. scabra*, *E. spec.*, *E. stiedai*, *E. suis*, *E. tenella*, *E. truncata*, *E. truttae*, *E. zuernii*, *Globidium spec.*, *Isospora belli*, *L. canis*, *L. felis*, *L. ohioensis*, *L. rivolta*, *L. spec.*, *L. suis*, *Neospora caninum*, *N. hugesi*, *Cystispora spec.*, *Toxoplasma gondii*, *Sarcocystis bovicanis*, *S. bovis*, *Leucozytozoon simondi*, *Plasmodium berghei*, *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovate*, *P. vivax*, *P. spec.*, *Babesia argentina*, *B. bovis*, *B. canis*, *B. spec.*, *Theileria parva*, *Theileria spec.*, такі як *Adeleina*, наприклад, *Hepatozoon canis*, *H. spec.*

Особливо слід виділити роди й види найпростіших, які у свиней викликають субклінічні або клінічні інфекції, зокрема: *Eimeria deblickei*, *E. suis*, *E. scabra*, *E. perminuta*, *E. spinosa*, *E. polita*, *E. porci*, *E. neodeblickei*, *Isospora suis*, *Cryptosporidium*, *Toxoplasma gondii*, *Sarcocystis miescheriana*, *S. suis*, *Babesia trautmanni*, *B. perroncitoi*, *Balantidium coli*. Конкретні приклади економічно істотних кокцидіозів включають інфекції свиней кокцидіями роду *Isospora* або рогатої худоби кокцидіями роду *Eimeria*.

Композиції згідно з винаходом є ефективними проти всіх стадій розвитку патогену.

Одна з конкретних цілей винаходу полягає в застосуванні описаних вище композицій для терапії будь-якого захворювання тварини, бажано бактеріального захворювання.

Інша конкретна мета винаходу полягає в застосуванні описаних вище композицій з метою захисту тварини від кокцидіозу, при цьому зазначені композиції вводяться перорально.

Однією з конкретних цілей винаходу є застосування описаних вище композицій для захисту тварини від кокцидіозу за допомогою парентерального введення й бажано внутрішньом'язові або підшкірні ін'єкції.

Зберігання композицій винаходу.

Композиції запропоновані винаходом можуть забезпечуватися в окремих дозованих формах (наприклад, в ампулах з одноразовою дозою), у віалах, що містять кілька доз, або в різноманітних контейнерах, таких як пляшки (у які може бути доданий необхідний консервант). Контейнери (наприклад, пляшки) можуть бути виготовленими зі скла або пластмаси, наприклад, поліетилену й бажано поліетилену високої щільності (HDPE). Такі HDPE пляшки можуть бути, наприклад, номінального об'єму 100 мл, 250 мл, 500 мл, 750 мл або 1000 мл, і закриватися, відповідно, поліпропіленовими ковпачками, що закручуються, з наклейкою для захисту від несанкціонованого розкриття. Також для зберігання композицій винаходу можуть застосовуватися й інші матеріали й контейнери. Такі контейнери повинні відповідати строгим нормативам і вимогам відносно зберігання фармацевтичних композицій.

Наприклад, композиції запропоновані винаходом бажано зберігаються в багатощарових полімерних стабільних контейнерах, описаних у патентній заявці № FR2917381. Такі контейнери можуть бути стерилізованими опроміненням з або без композиції й уможливають постійне зберігання зазначеної композиції протягом тривалого періоду часу за стерильних умов. Зазначені вище контейнери в цілому утворені поєднанням декількох шарів матеріалів (листіків), що поліпшує тим самим властивості упакування, яке в результаті стає, зокрема, менш твердим, менш крихким й більш стійким до нагрівання, світла, до газу й хімічних впливів. Ці багатощарові контейнери виготовляються з таких матеріалів як поліаміди, поліолефіни (PO) (поліпропілен (PP), поліетилен (PE)), поліетилентерефталат (PET), поліхлорвініл (PVC), поліетиленвінілацетат, що з'єднані з газонепроникним шаром, виготовленим зі співполімеру етилену й вінілацетату (співполімер EVOH), етилвінілацетату (EVA) і поліамідів, щоб забезпечити бар'єр посиленого захисту проти кисню й водяної пари й обмежити будь-які можливі зміни фармацевтичної композиції. В одному з конкретних втілень, композиції запропоновані винаходом зберігаються в багатощаровому пластмасовому контейнері з полімеру, що містить щонайменше один поліолефін, як описано в патентній заявці № FR2917381.

Деякі композиції, такі як композиції, які ін'єктуються, мають бути стерилізованими перед введенням. Ці композиції, таким чином, зазвичай виготовляються й зберігаються за стерильних

умов. Контейнер може стерилізуватися в порожньому або в заповненому композицією стані. Як варіант, контейнер і композиція можуть бути стерилізованими окремо, а потім контейнер може заповнюватися за стерильних умов згідно відомим у даній галузі способам.

5 Контейнер для зберігання композиції запропонованої винаходом переважно зберігає властивості стійкості після стерилізації, а також стабільність, механічну міцність, прозорість і непроникність для факторів зовнішнього середовища, стійкість до хімічних продуктів або різних обробок; при цьому протиставлюваним матеріалом є скляний матеріал.

Матеріал для упакування або контейнера повинен бути фармацевтично/ветеринарно прийнятним і тому не повинен змінювати якість фармацевтичних композицій. Крім того, 10 композиції, бажано, не повинні змінювати природу й композицію контейнера або упакування, що перебуває в контакт з нею. Такі зміни можуть призвести до міграції реагентів з і в упакування або контейнер і в композицію. Такі реагенти можуть бути домішками, продуктами розкладання, які з'являються із часом під дією кисню, світла й температури або внаслідок обробки контейнера або упакування, наприклад, у процесі стерилізації опроміненням. Ці взаємодії можуть змінювати 15 із часом хімічні властивості композиції, такі як стабільність активного інгредієнта й/або контейнера або упакування, прозорість і/або колір композиції або контейнера, знижуючи, таким чином, довговічність контейнера або упакування. Крім того, такі взаємодії можуть знижувати стерильність, безпеку й ефективність композиції.

Контейнер може містити всі інгредієнти композицій у суміші. Зокрема, контейнер (наприклад, 20 фляга, пляшка тощо) може містити у вигляді суспензії сполуки триазину, додатковий активний засіб(-и), поверхнево-активну речовину(-и) і, у випадку їх присутності, розчинник(-и) і/або інертний наповнювач(-и).

Як варіант, композиції інгредієнтів можуть перебувати в окремих контейнерах або в окремих комірках того самого контейнера. У зв'язку з цим, в одному з бажаних втілень даний винахід 25 використовує два контейнери, при цьому перший контейнер містить сполуки триазину, наприклад, у вигляді порошку, а другий контейнер містить інший інгредієнт(-и) у водній суспензії з одною або кількома поверхнево-активними речовинами, що мають HLB між 1 і 8. Вміст цих двох контейнерів у типовому випадку перед уведенням змішується.

В іншому бажаному втіленні винахід застосовує один контейнер, що містить першу і другу 30 комірку, при цьому зазначені комірки відділені одна від одної, наприклад, мембраною або стінкою, при цьому перша комірка містить сполуки триазину, наприклад, у вигляді порошку, а друга комірка містить інший інгредієнт(-и) у водній суспензії з однією або кількома поверхнево-активними речовинами, що мають показник HLB між 1 і 8. Уміст цих двох комірок у типовому випадку змішується до введення, наприклад, руйнуванням або видаленням розділової 35 мембрани або стінки.

Інша мета винаходу стосується способу приготування зазначеної вище композиції, який включає забезпечення триазину, додаткового активного інгредієнта й поверхнево-активної речовини, що має HLB між 1 і 8, і змішування зазначених інгредієнтів, зазвичай в придатному наповнювачі або носії. Як правило, даний спосіб передбачає (i) забезпечення сполуки триазину, 40 бажано у формі порошку, (ii) забезпечення додаткового активного інгредієнта у водній суспензії з однією або кількома поверхнево-активними речовинами, що мають HLB між 1 і 8, і (iii) змішування зазначених інгредієнтів у придатному контейнері. Композиції запропоновані винаходом можуть бути приготовані заздалегідь і можуть зберігатися в будь-якому придатному контейнері (фляга, пляшка тощо). Як варіант, композиції можуть готуватися без попередньої 45 підготовки, наприклад, змішуванням інгредієнтів незадовго до введення.

Наступною метою даного винаходу є набір, що містить один або кілька зазначених вище контейнерів.

Тварини, що можуть піддаватись терапії композиціями винаходу.

Композиції даного винаходу можуть застосовуватися для терапії будь-яких тварин (не 50 людей), включаючи свиней, овець, корів, собак, кішок або птахів, і бажано сільськогосподарських тварин, племінних тварин, птахів, тварин-компаньйонів і лабораторних тварин.

Сільськогосподарські тварини і племінні тварини включають таких ссавців, як, наприклад, велика рогата худоба, коні, вівці, свині, кози, верблюди, азіатські буйволи, осли, кролики, лані, 55 північні олені, хутрові звірі, такі як, наприклад, норка, шиншила або єнот.

Птахи включають, наприклад, курчат, курей, качок, індиків, цесарок, перепілок, гусей, голубів, страусів або папуг і види птахів для утримання в домашніх умовах і в зоопарках.

Тварини-компаньйони включають таких тварин, як, наприклад, коні, собаки й кішки.

Лабораторні й експериментальні тварини включають таких тварин, як, наприклад, миші, 60 пацюки, морські свинки або золотисті хом'ячки.

Композиції запропоновані винаходом зокрема, придатні для лікування свиней, овець, корів, коней, баранів, великої рогатої худоби, собак, кроликів або кішок.

Композиції запропоновані винаходом можуть застосовуватися для дорослих або молодих тварин, таких як новонароджені тварини у віці до 10 днів.

5 Наступні об'єкти й переваги даного винаходу будуть розкриті в наступному ілюстративному експериментальному розділі.

Приклади

А – Приготування композицій.

Були приготовані наступні композиції:

10 Рецепт 1.

Інгредієнт	г/100 мл
Толтразурил	3,5
Залізо (у формі глептоферону)	18,3
Вода	До мітки

Рецепт 2.

Інгредієнт	г/100 мл
Сорбітанмоноолеат	0,3
Толтразурил	3,5
Залізо (у формі глептоферону)	19,4
Вода	До мітки

15

Рецепт 3.

Інгредієнт	г/100 мл
Сорбітанмоноолеат	0,3
Простий моноетиловий ефір диетиленгліколю	10
Толтразурил	3,5
Залізо (у формі глептоферону)	17,8
Вода	До мітки

Рецепт 4.

20

Інгредієнт	г/100 мл
Сорбітанмоноолеат	0,3
Простий моноетиловий ефір диетиленгліколю	10
Співполімер поліоксиду-35 і гідрогенізованої касторової олії	0,1
Толтразурил	3,5
Залізо (у формі глептоферону)	17,8
Вода	До мітки

Рецепт 5.

Інгредієнт	г/100 мл
Сорбітанмоноолеат	0,3
Співполімер поліоксиду-35 і гідрогенізованої касторової олії	0,1
Толтразурил	3,5
Залізо (у формі глептоферону)	19,4
Вода	До мітки

25

Рецепт 6.

Інгредієнт	г/100 мл
Сорбітанмоноолеат	0,1
Хлорид натрію	1,0
Простий моноетиловий ефір диетиленгліколю	10
Толтразурил	3,5
Залізо (у формі глептоферону)	17,8
Вода	До мітки

Рецептура 7.

Інгредієнт	г/100 мл
Пропіленглікольмонолаурат	0,3
Хлорид натрію	1,0
Співполімер поліоксилу-35 і гідрогенізованої касторової олії	0,1
Толтразурил	3,5
Залізо (у формі глептоферону)	19,3
Вода	До мітки

5

Рецептура 8.

Інгредієнт	г/100 мл
Сорбітанмоноолеат	0,3
Співполімер поліоксила-35 і гідрогенізованої касторової олії	0,1
Толтразурил	3,5
Залізо (у формі декстрану)	19,4
Вода	До мітки

Рецептура 9.

10

Інгредієнт	г/100 мл
Докузат натрію	0,1
Силіконова емульсія	0,1
Хлорид натрію	1,5
Залізо (у формі глептоферону)	13,5
Толтразурил	4,2
Вода	До мітки

Рецептура 10.

Інгредієнт	г/100 мл
Докузат натрію	0,1
Силіконова емульсія	0,1
Хлорид натрію	1,0
Простий моноетиловий ефір диетиленгліколю	5,0
Залізо (у формі глептоферону)	13,5
Толтразурил	4,2
Вода	До мітки

15

Рецептура 11.

Інгредієнт	г/100 мл
Докузат натрію	0,2
Симетиконова емульсія	0,1
Хлорид натрію	0,5
Повідон	1,0
Колоїдний діоксид кремнію	0,5
Фенол	0,6
Залізо (у формі глептоферону)	13,5
Толтразурил	4,2
Вода	До мітки

Рецептура 12.

Інгредієнт	г/100 мл
Докузат натрію	0,2
Симетиконова емульсія	0,1
Хлорид натрію	1,0
Повідон	1,0
Колоїдний діоксид кремнію	0,5
Фенол	0,6
Залізо (у формі глептоферону)	13,5
Толтразурил	4,2
Вода	До мітки

5

Рецептура 13.

Інгредієнт	г/100 мл
Докузат натрію	0,1
Симетиконова емульсія	0,1
Хлорид натрію	1,0
Повідон	1,0
Колоїдний діоксид кремнію	0,5
Фенол	0,6
Залізо (у формі глептоферону)	13,5
Толтразурил	4,2
Вода	До мітки

Рецептура 14.

10

Інгредієнт	г/100 мл
Докузат натрію	0,1
Симетиконова емульсія	0,1
Хлорид натрію	1,0
Повідон	1,0
Колоїдний діоксид кремнію	0,5
Фенол	0,6
Залізо (у формі глептоферону)	18,8
Толтразурил	2,9
Вода	До мітки

В – Оцінка піноутворюючих властивостей композицій.

Аспект пінення рецептур оцінювався за наступною методикою:

- Заповнення градуйованої пробірки 7 г продукту;
- Енергійне перемішування пробірки протягом 45 секунд.
- Утворення піни вимірювалось, протягом наступних інтервалів часу:
- безпосередньо після перемішування,
- через 1 хвилину після перемішування,

15

- через 3 хвилини після перемішування,
 - через 5 хвилин після перемішування,
 - через 10 хвилин після перемішування.
- Результати представлені в наступній таблиці.

5

Час	Рецептура													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
	Висота піни (мм)													
0 хв.	32	3	2,5	2	3	2	4	3	15	15	20	19	20	6
1 хв.	34	3	2	2	2	2	1	2	1	0	17	17	9	4
3 хв.	34	3	1,5	1,5	2	2	1	2	0	0	15	2	3	2
5 хв.	33	3	1	1	1,5	2	1	2	0	0	5	1	2	2
10 хв.	33	2,5	0,5	0,5	1	1	0	2	0	0	1	0	0	0

Рецептура 1, яка не містить поверхнево-активної речовини з низьким HLB згідно з винаходом, показує високу піну після 10 хвилин після перемішування. На противагу, рецептури 2-8 мають висоту піни через 10 хвилин нижче 3 мм і тому мають чудові протипінні властивості.

10 Рецептури 3, 4, 7 і 11-14 гарні тим, що вони відрізняються швидким зниженням товщини піни, яка майже повністю зникла через 10 хвилин після перемішування.

Рецептури 9 і 10 є найкращими, оскільки вони відрізняються дуже швидким зниженням товщини піни, яка майже повністю зникла в проміжку часу від 1 до 3 хвилин після перемішування.

15 Утворення піни при відновленні рідких дозованих рецептур є небажаним, і таким, що створює перешкоди. Тому гарна здатність рецептур винаходу запобігати й/або швидко припиняти утворення піни у водній суспензії після відновлення є особливо бажаною, тому що вона дозволяє користувачеві швидко вводити суспензію за допомогою шприца в оптимальному режимі, забезпечуючи толтразурил і залізо в необхідних дозуваннях, і мінімізувати явище, що спостерігається після перемішування ресуспендування.

20

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

25 1. Композиція, яка містить толтразурил та комплекс заліза, яка є водною суспензією, що містить одну або кілька поверхнево-активних речовин з показником HLB між 1 і 8, вибраних з групи, що складається з сорбіту моноолеату, пропіленглікольмонолаурату, силіконової емульсії і симетиконової емульсії.

2. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що у ній комплекс заліза є колоїдним водним розчином бета-оксигідроксиду тривалентного заліза й декстранглюкогептонової кислоти.

30 3. Композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що у ній комплекс заліза є колоїдним водним розчином бета-оксигідроксиду тривалентного заліза й декстранглюкогептонової кислоти із прискорювачем поглинання негемового заліза.

4. Композиція за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що додатково містить щонайменше один гідрофільний розчинник і/або щонайменше одну сіль, і/або щонайменше одну поверхнево-активну речовину з високим HLB, і/або щонайменше один згущуючий агент, і/або щонайменше один консервант.

5. Композиція за будь-яким з пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що містить:

від 1 до 10 мас. % толтразурилу;

від 10 до 25 мас. % комплексу заліза;

40 від 0,01 до 5 мас. % однієї або декількох поверхнево-активних речовин, що мають HLB між 1 і 8, вибраних з групи, що складається з сорбіту моноолеату, пропіленглікольмонолаурату, силіконової емульсії і симетиконової емульсії;

від 0 до 30 мас. % одного або декількох гідрофільних розчинників;

від 0 до 10 мас. % однієї або декількох солей;

45 від 0 до 5 мас. % однієї або декількох поверхнево-активних речовин з високим HLB;

від 0 до 10 мас. % одного або декількох згущуючих агентів; і

від 0 до 10 мас. % одного або декількох консервантів відносно загальної маси композиції.

6. Композиція за будь-яким з пп. 1-5, яка **відрізняється** тим, що у ній вказані одна або кілька поверхнево-активних речовин з показником HLB між 1 і 8 є симетиконовою емульсією.

50 7. Композиція за п. 6, яка **відрізняється** тим, що у ній симетиконова емульсія містить від близько 25 до 35 % симетикону USP.

8. Композиція за п. 6 або 7, яка **відрізняється** тим, що у ній симетиконова емульсія містить

полідиметилсилоксан, октаметилциклотетрасилоксан, метилцелюлозу, декаметилциклопентасилоксан, метильований діоксид кремнію й сорбінову кислоту.

9. Композиція за будь-яким з пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що додатково містить фармацевтично прийнятний носій або інертний наповнювач.

5 10. Композиція за будь-яким з пп. 1-9, яка **відрізняється** тим, що готується або зберігається в скляному або пластмасовому контейнері, бажано пляшці або флязі.

11. Композиція за будь-яким з пп. 1-10, яка **відрізняється** тим, що єдиний контейнер містить усі інгредієнти композиції в суміші або в окремих комірках або інгредієнти містяться в окремому контейнері(ах) і змішуються перед введенням.

10 12. Композиція за будь-яким з пп. 1-11, яка **відрізняється** тим, що вона призначена для застосування в терапії інфекційного захворювання у тварини, що не є людиною.

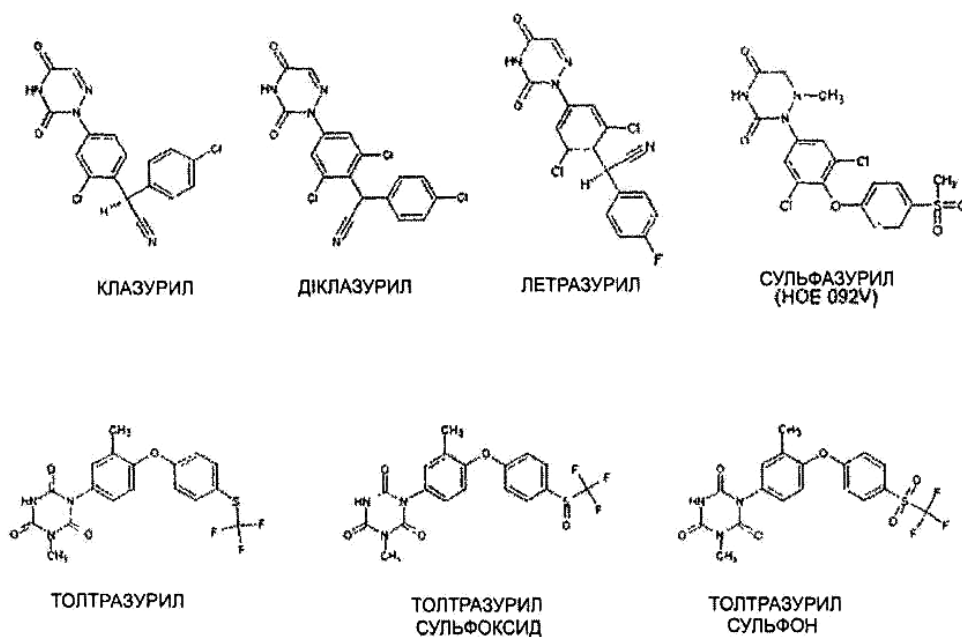
13. Композиція за будь-яким з пп. 1-12, яка **відрізняється** тим, що вона призначена для застосування з метою терапії кокцидіозу у свиней, бажано в поросят.

14. Композиція, яка призначена для застосування за п. 13, яка містить між 1 і 60 мг толтразурилу й комплекс заліза й водиться внутрішньом'язовою ін'єкцією.

15 15. Спосіб приготування композиції за будь-яким з пп. 1-9, який передбачає забезпечення толтразурилу, комплексу заліза та поверхнево-активної речовини, що має показник HLB між 1 і 8, вибраної з групи, що складається з сорбіту моноолеату, пропіленглікольмонолаурату, силіконової емульсії і симетиконової емульсії, і змішування зазначених інгредієнтів у придатному контейнері.

20 16. Застосування поверхнево-активної речовини, що має показник HLB між 1 і 8, вибраної з групи, що складається з сорбіту моноолеату, пропіленглікольмонолаурату, силіконової емульсії і симетиконової емульсії, з метою запобігання утворенню піни водною суспензією толтразурилу з комплексом заліза.

25 .



Фіг. 1

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601