



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 103025

(13) C2

(51) МПК

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 31/4152 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/662 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 38/15 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21)	Номер заявки:	а 2010 14638	(56)	Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
(22)	Дата подання заявки:	23.04.2009		WO 2005/044271 A1, 19.05.2005
(24)	Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.09.2013		EP 0 545 209 A1, 09.06.1993
(31)	Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	10 2008 022 520.7		DE 195 31 684 A1, 06.03.1997
(32)	Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	07.05.2008		EP 0 439 858 A1, 07.08.1991
(33)	Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву:	DE		WO 02/00202 A1, 03.01.2002
(41)	Публікація відомостей про заяву:	10.01.2011, Бюл.№ 1		DE 10 2006 044694 A1, 27.03.2008
(46)	Публікація відомостей про видачу патенту:	10.09.2013, Бюл.№ 17		WO 03/005951 A2, 23.01.2003
(86)	Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2009/002951, 23.04.2009		WO 2008/013197 A1, 31.01.2008
(72)	Винахідник(и): Каніканті Венката-Рангарао (IN/DE), Бах Томас (DE), Тройбель Міхаель (DE), Альтройтер Гертраут (DE), Рехаген Мартіна (DE), Шмідт Аксель (DE)			EP 2 050 438 A1, 22.04.2009
(73)	Власник(и): БАСР ІНТЕЛЛЕКЧУЕЛ ПРОПЕРТІ ГМБХ, Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim, Germany (DE)			WO 2004/014346 A1, 19.02.2004
(74)	Представник: Шамріна Олена Олексіївна, реєстр. №141			DE 199 20 415 A1, 09.11.2000
				US 2005/032718 A1, 09.11.2000
				US 6 068 859 A, 30.05.2000
				US 2005/053658 A1, 10.03.2005
				WO 99/51201 A1, 14.10.1999
				WO 93/21907 A1, 11.11.1993
				US 2004/208925 A1, 21.10.2004
				HARDY ET AL: "Modulation of drug release kinetics from hydroxypropyl methyl cellulose matrix tablets using polyvinyl pyrrolidone" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER BV, NL LNKD- DOI:10.1016/J.IJP.2007.01.026, Bd. 337, Nr. 1-2, 19. Mai 2007 (2007-05-19), Seiten 246-253.
				SHAO Z J ET AL: "EFFECTS OF FORMULATION VARIABLES AND POST-COMPRESSION CURING ON DRUG RELEASE FROM A NEW SUSTAINED-RELEASE MATRIX MATERIAL: POLYVINYLAETATE-POVIDONE" PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND TECHNOLOGY, NEW YORK, NY, US LNKD- DOI:10.1081/PDT-100002201, Bd. 6, Nr. 2, 1. Januar 2001 (2001-01-01), Seiten 247-254.
				GULDE C ET AL: "Pharmaceutical and biologic availability of chlorpromazine from macromolecule-containing tablets" DIE PHARMAZIE, GOVI VERLAG PHARMAZEUTISCHER VERLAG GMBH, ESCHBORN, DE, Bd. 38, Nr. 8, 1. August 1983 (1983-08-01), Seiten 542-546.
				FIONA MCINNIS ET AL: "In Vivo Performance of an Oral MR Matrix Tablet Formulation in the Beagle Dog in the Fed and Fasted State: Assessment of Mechanical Weakness" PHARMACEUTICAL RESEARCH, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS- PLENUM PUBLISHERS, NL, Bd. 25, Nr. 5, 5. Oktober 2007 (2007-10-05), Seiten 1075-1084.

(54) ТВЕРДА КОМПОЗИЦІЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ УПОВІЛЬНЕНОГО ВИВІЛЬНЕННЯ

UA 103025 C2

(57) Реферат:

Винахід стосується твердої композиції лікарського засобу із уповільненим вивільненням активних речовин, придатної, зокрема, до застосування для лікування тварин.

Винахід стосується твердої композиції лікарського засобу із уповільненим вивільненням активних речовин, зокрема придатної до застосування для лікування тварин.

У ветеринарії, і насамперед при лікуванні кішок і собак, не є загальноприйнятим застосування ліків із уповільненим вивільненням активної речовини (композиції з регульованим вивільненням активної речовини, англ. controlled release, композиції пролонгованої дії), хоча для лікування людей існують численні лікарські препарати пролонгованої дії, виготовлені за різними технологіями. Однією з головних причин цього є те, що тривалість перебування препаратів у шлунково-кишковому тракті (gastro-intestinal transit times [GITT]), вплив харчових продуктів та харчових звичок, вид, розмір, значення pH у шлунку, кишкові ферменти, проникність слизових оболонок шлунково-кишкового тракту і ділянки, на яких абсорбуються активні речовини [S.C. Sutton, Adv. Drug delivery reviews, 56 (2004), стор. 1383 - 1398] у тварин, насамперед кішок та собак, відрізняються від аналогічних параметрів у людей. Відмінності фізіологічних особливостей собак і людей докладно описані в літературі [Dressman, Pharm Res., 3 (1986), стор. 123 - 131; Schneider et al., J. Med. Chem., 42 (1999), стор. 5072]. Якщо тварина при пероральному прийомі розжовує чи в якийсь інший спосіб подрібнює звичайну таблетку дюррантного препарату, вивільнення активної речовини відбувається дуже швидко, і головна ціль застосування таблетки, що містить препарат пролонгованої дії, не може бути досягнута. Процес надходження активної речовини до організму, або, інакше кажучи, фармакокінетичний профіль може бути значно змінений внаслідок розжовування таблетки твариною. Метою є розроблення для таких випадків композиції, в разі застосування якої подрібнення справлятиме якомога менший вплив на надходження активної речовини до організму. Тому розроблення подібної композиції, придатної до застосування для лікування тварин, є складною технічною проблемою для фахівців. При цьому слід враховувати також, що механічне навантаження, наприклад, у шлунку собаки, суттєво перевищує механічне навантаження в шлунку людини.

У публікації WO 2004/014346 описані таблетки препарату карпрофен (Carprofen) із уповільненим вивільненням активної речовини, в яких застосовані гідрофільні полімери метоцел (Methocel) (гідроксипропілметилцелюлоза, ГПМЦ), поліокс (Polyox) та карбопол (Carbopol). Принцип дії таблеток пояснюється тим, що вони містять мікрочастинки, які самі мають властивості "регульованого вивільнення" (англ. controlled-release). Виготовлення таких композицій потребує великих витрат, окрім цього, залишається нез'ясованим, чи може бути досягнутий відповідний профіль вивільнення в шлунково-кишковому тракті тварини без втрати біодоступності.

Іншою проблемою для фахівців, що розробляють галенові препарати, є те, що тривалість перебування препаратів у шлунку та травному тракті може значно варіювати. Тривалість перебування препаратів у шлунково-кишковому тракті негодованих та годованих собак породи бігль (Beagle) варіює в широких межах [див., наприклад, фіг. 7 та 8 у вже цитованій вище публікації Sutton]. Сюттон (Sutton) пише, що близько 80 % таблеток перебувають у травному тракті понад 24 години. Це означає, що в разі застосування композицій пролонгованої дії, тривалість процесу вивільнення активних речовин із яких *in vitro* становить менше 24 годин, у звичайному випадку вся доза може бути повністю засвоєна собакою і не буде виділена з організму передчасно. Тривалість перебування препарату в шлунку залежить також від розміру конкретної препаративної форми, а також виду і породи відповідної тварини [див., наприклад, публікацію Fix et al., Pharm. Res., 10 (1993), стор. 1087 - 1089]. Метою є розроблення композиції, придатної до застосування для різних видів і порід тварин.

Інша складна проблема для фахівців, що розробляють галенові препарати, пов'язана з тим, що активна речовина часто може бути адсорбована взагалі лише на певних обмежених ділянках шлунково-кишкового тракту. Якщо активна речовина, наприклад, адсорбується лише в тонкому кишечнику, вивільнення активної речовини з композиції в разі можливості також має відбуватися повністю у тонкому кишечнику. Коливання тривалості перебування композиції в шлунково-кишковому тракті може впливати на біодоступність. Травний тракт, наприклад, собак, через певні проміжки часу виконує перистальтичний рух, який називають також "перистальтичною хвилею" (англ. housekeeper wave); ця "перистальтична хвиля" впливає на тривалість перебування композиції в шлунково-кишковому тракті, оскільки тривалість перебування композиції в шлунково-кишковому тракті залежить від того, чи вже почалася "перистальтична хвиля" в даний момент, чи почнеться пізніше. Тривалість перебування композиції в шлунку також значною мірою залежить від виду і кількості спожитої їжі та навіть від розміру отвору пілоруса шлунка.

Ці складності є можливою причиною того, що сьогодні, наскільки відомо авторам, на ринку немає лікарських препаратів із регульованим вивільненням активних речовин, придатних до перорального застосування для лікування собак. У будь-якому разі розроблення композиції з

регульованим вивільненням активної речовини, придатної до застосування, наприклад, для лікування кішок та/або собак, є складною задачею, рішення якої не може бути просто запозичене з літератури.

Відомі численні можливі способи забезпечення уповільненого вивільнення активних речовин. У звичайному випадку фахівці віддають перевагу матричним таблеткам, що містять полімер, такий як, наприклад, етер целюлози (гідроксипропілцелюлоза або гідроксипропілметилцелюлоза), який утворює гідрофільний гель, оскільки такі таблетки можуть бути виготовлені за допомогою звичайних застосовуваних у фармацевтичній промисловості машин, до того ж вони нечутливі до умов виготовлення. Навіть якщо, наприклад, собака розжовує таку таблетку, уламки таблетки набухають внаслідок наявності гелеутворюючого полімеру, завдяки чому швидкий процес безпосереднього вивільнення активної речовини уповільнюється.

Розміри та маса тварин, наприклад собак, може варіювати залежно від виду. Тому препаратів із точно узгодженим із конкретним розміром тварини дозуванням на ринку немає, оскільки це потребувало б надто великих витрат на виробництво і збут. Унаслідок цього, як правило, таблетки, призначені для дрібніших тварин, дають також великим тваринам. У таких випадках більшим тваринам доводиться давати дві чи більше таблеток. Якщо застосовують описану вище традиційну технологію виготовлення гідрофільних матричних таблеток, що містять гелеутворюючі полімери, такі як етери целюлози, таблетки набухають у водному середовищі шлунково-кишкового тракту, причому утворюється оточуюча їх гелева оболонка. В процесі досліджень авторами було виявлено, що гелеві оболонки таких таблеток склеюються між собою, внаслідок чого в шлунково-кишковому тракті утворюються великі грудки. Площа поверхні такої грудки суттєво менше, ніж сумарна площа поверхні окремих набухлих таблеток. Це призводить до того, що швидкість вивільнення активної речовини з таких грудочок виявляється суттєво меншою, ніж із окремих таблеток. У такому випадку процес вивільнення активної речовини *in vivo* з гелевої матриці виявляється невідтворним.

Згідно з рекомендаціями відповідно до рівня техніки прийнятна тривалість вивільнення активної речовини з таблеток пролонгованої дії для собак має становити до 24 годин, оскільки тривалість перебування в шлунково-кишковому тракті (GITT) приблизно для 80 % таблеток становить щонайменше 24 години. Проте, несподівано було встановлено: навіть якщо негодованим тваринам дають таблетки на основі етерів целюлози, із яких понад 80 % активної речовини вивільняється *in vitro* протягом приблизно 12 годин, у випорожненнях виявляють лише частково набухлі таблетки, ядро яких залишається сухим. Це призводить до зменшення біодоступності. Проблеми додатково посилюються, якщо тварині дають кілька таблеток, що зазвичай практикують для більших тварин для забезпечення належного дозування. В цьому випадку у випорожненнях виявляють також грудки злиплених таблеток.

У публікації McInnes et al., (Pharm Res., Oct 2007) описані результати досліджень двох різних матричних таблеток із різними швидкостями вивільнення *in vitro* в організмі годуваних і негодуваних собак. У цих дослідженнях авторам не вдалося знайти просту кореляцію між процесами вивільнення *in vitro* та *in vivo*. Це підкреслює, що не так просто розробити таблетку з уповільненим вивільненням активної речовини, причому забезпечити не лише вивільнення всієї активної речовини з таблетки до її виведення з організму тварини разом із випорожненнями, але й відсутність негативних наслідків у тому випадку, коли тварині доводиться давати більше однієї таблетки.

Тому задача винаходу полягає в розробленні таблетки із уповільненим вивільненням активної речовини, яка в разі можливості повністю розчинялася б у шлунково-кишковому тракті та в разі можливості повністю вивільняла б активну речовину протягом певного часу, а саме незалежно від того, годуваний чи негодуваний тварині дали цю таблетку. Це є важливим також тому, що власник тварини чи ветеринар може втратити віру в ефективність продукту, якщо виявить у випорожненнях тварини нерозчинені частинки таблеток. Зокрема, задача полягала в створенні матричної системи, з якої вивільнення принаймні 80 % усієї активної речовини тривало б протягом 1 - 6 годин, і яка унеможливила б аглютинацію двох чи більше таблеток у водному середовищі шлунково-кишкового тракту. Насамкінець, необхідно було забезпечити можливість простого виготовлення таких таблеток за допомогою машин, традиційно застосовуваних у фармацевтичній промисловості.

Винахід стосується композиції у вигляді твердої лікарської форми з уповільненим вивільненням активної речовини, яка містить:

- a. принаймні одну фармацевтичну активну речовину,
- b. полівінілпіролідон, константа Фікентчера якого становить щонайменше 17,
- c. принаймні один наповнювач.

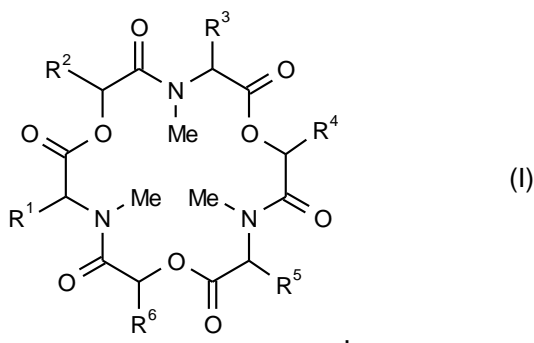
Як фармацевтично активні речовини в принципі можуть бути застосовані всі придатні для цього фармацевтично активні хімічні сполуки.

Згідно з переважною формою виконання винаходу ці речовини є протиглісними активними речовинами.

5 Як переважну групу протиглісних активних речовин слід назвати депсипептиди:

Депсипептиди аналогічні пептидам і відрізняються від них тим, що один чи кілька модулів α -амінокислот заміщені модулями α -гідроксикарбонових кислот. Згідно з винаходом переважно застосовують циклічні депсипептиди, що містять від 18 до 24 атомів у циклі, зокрема 24 атоми в циклі.

10 До депсипептидів, які містять 18 атомів у циклі, належать сполуки загальної формули (I):



в якій

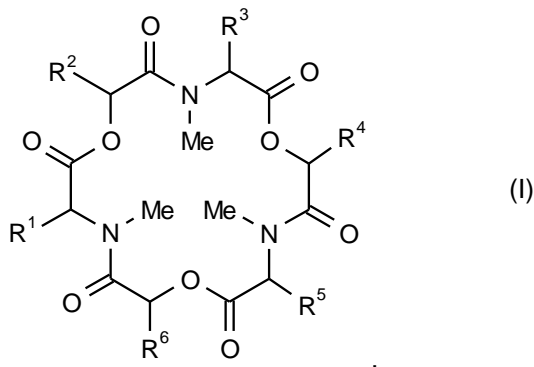
15 R^1 , R^3 та R^5 незалежно один від одного означають водень, нерозгалужений або розгалужений алкіл, що містить до 8 атомів вуглецю, гідроксіалкіл, алканоліоксіалкіл, алкоксіалкіл, арилоксіалкіл, меркаптоалкіл, алкілтіоалкіл, алкілсульфінілалкіл, алкілсульфонілалкіл, карбоксіалкіл, алкоксикарбонілалкіл, арилалкоксикарбонілалкіл, карбамоїлалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, гуанідіноалкіл, який необов'язково може бути заміщений одним чи двома бензилоксикарбонільними залишками або

20 одним, двома, трьома або чотирма алкільними залишками, алкоксикарбоніламіноалкіл, 9-флуореніл-метоксикарбоніл(Фмос)аміноалкіл, алкеніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, а також необов'язково заміщений арилалкіл, причому як замісники слід назвати галоген, гідрокси, алкіл та алкокси.

25 R^2 , R^4 та R^6 незалежно один від одного означають водень, нерозгалужений або розгалужений алкіл, що містить до 8 атомів вуглецю, гідроксіалкіл, меркаптоалкіл, алканоліоксіалкіл, алкоксіалкіл, арилоксіалкіл, алкілтіоалкіл, алкілсульфінілалкіл, алкілсульфонілалкіл, карбоксіалкіл, алкоксикарбонілалкіл, арилалкоксикарбонілалкіл, карбамоїлалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, алкоксикарбоніламіно-алкіл, алкеніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, необов'язково заміщений арил або арилалкіл, причому як

30 замісники слід назвати галоген, гідрокси, алкіл, алкокси, а також їх оптичні ізомери та рацемати.

Переважними є сполуки формули (I),



в якій

35 R^1 , R^3 та R^5 незалежно один від одного означають нерозгалужений або розгалужений C_1 - C_8 -алкіл, зокрема метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, ізопентил, втор-пентил, гексил, ізогексил, втор-гексил, гептил, ізо-гептил, втор-гептил, трет-

гептил, октил, ізооктил, втор-октил, гідрокси-С₁-С₆-алкіл, зокрема гідроксиметил, 1-гідроксіетил, С₁-С₄-алканоїлокси-С₁-С₆-алкіл, зокрема ацетоксиметил, 1-ацетоксіетил, С₁-С₄-алкокси-С₁-С₆-алкіл, зокрема метоксиметил,

1-метоксіетил, арил-С₁-С₄-алкілокси-С₁-С₆-алкіл, зокрема бензилоксиметил, 1-бензилоксіетил, меркапто-С₁-С₆-алкіл, зокрема меркаптометил, С₁-С₄-алкілтіо-С₁-С₆-алкіл, зокрема метилтіоетил, С₁-С₄-алкілсульфініл-С₁-С₆-алкіл, зокрема метилсульфінілетил, С₁-С₄-алкілсульфоніл-С₁-С₆-алкіл, зокрема метилсульфонілетил, карбокси-С₁-С₆-алкіл, зокрема карбокси-метил, карбоксіетил, С₁-С₄-алкоксикарбоніл-С₁-С₆-алкіл, зокрема метокси-карбонілметил, етоксикарбонілетил, С₁-С₄-арилалкоксикарбоніл-С₁-С₆-алкіл, зокрема бензилоксикарбонілметил, карбамоїл-С₁-С₆-алкіл, зокрема карбамоїлметил, карбамоїлетил, аміно-С₁-С₆-алкіл, зокрема амінопропіл, амінобутил, С₁-С₄-алкіламіно-С₁-С₆-алкіл, зокрема метиламінопропіл, метиламінобутил, С₁-С₄-діалкіламіно-С₁-С₆-алкіл, зокрема диметиламінопропіл, диметиламінобутил, гуанідо-С₁-С₆-алкіл, зокрема гуанідопропіл, С₁-С₄-алкоксикарбоніламіно-С₁-С₆-алкіл, зокрема трет-бутоксикарбоніламінопропіл, трет-бутоксикарбоніламінобутил, 9-флуореніл-метокси-карбоніл(Fmoc)аміно-пропіл, зокрема 9-флуореніл-метоксикарбоніл(Fmoc)аміно-пропіл, 9-флуореніл-метокси-карбоніл(Fmoc)амінобутил, С₂-С₈-алкеніл, зокрема вініл, аліл, бутеніл, С₃-С₇-циклоалкіл, зокрема циклопентил, циклогексил, циклогептил, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₄-алкіл, зокрема циклопентилметил, циклогексилметил, циклогептилметил, феніл-С₁-С₄-алкіл, зокрема фенілметил, який необов'язково може бути заміщений залишками, вибраними з групи, що включає галоген, зокрема фтор, хлор, бром або йод, гідрокси, С₁-С₄-алкокси, зокрема метокси або етокси, С₁-С₄-алкіл, зокрема метил,

R², R⁴ та R⁶ незалежно один від одного означають нерозгалужений або розгалужений С₁-С₈-алкіл, зокрема метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, ізопентил, втор-пентил, гексил, ізогексил, втор-гексил, гептил, ізо-гептил, втор-гептил, трет-гептил, октил, ізооктил, втор-октил, гідрокси-С₁-С₆-алкіл, зокрема гідроксиметил, 1-гідроксіетил, С₁-С₄-алканоїлокси-С₁-С₆-алкіл, зокрема ацетоксиметил, 1-ацетоксіетил, С₁-С₄-алкокси-С₁-С₆-алкіл, зокрема метоксиметил,

1-метоксіетил, арил-С₁-С₄-алкілокси-С₁-С₆-алкіл, зокрема бензилоксиметил, 1-бензилоксіетил, меркапто-С₁-С₆-алкіл, зокрема меркаптометил, С₁-С₄-алкілтіо-С₁-С₆-алкіл, зокрема метилтіоетил, С₁-С₄-алкілсульфініл-С₁-С₆-алкіл, зокрема метилсульфінілетил, С₁-С₄-алкілсульфоніл-С₁-С₆-алкіл, зокрема метилсульфонілетил, карбокси-С₁-С₆-алкіл, зокрема карбоксиметил, карбоксіетил, С₁-С₄-алкоксикарбоніл-С₁-С₆-алкіл, зокрема метоксикарбонілметил, етоксикарбонілетил, С₁-С₄-арилалкоксикарбоніл-С₁-С₆-алкіл, зокрема бензилоксикарбонілметил, карбамоїл-С₁-С₆-алкіл, зокрема карбамоїлметил, карбамоїлетил, аміно-С₁-С₆-алкіл, зокрема амінопропіл, амінобутил, С₁-С₄-алкіламіно-С₁-С₆-алкіл, зокрема метиламінопропіл, метиламінобутил, С₁-С₄-діалкіламіно-С₁-С₆-алкіл, зокрема диметиламінопропіл, диметиламінобутил, С₂-С₈-алкеніл, зокрема вініл, аліл, бутеніл, С₃-С₇-циклоалкіл, зокрема циклопентил, циклогексил, циклогептил, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₄-алкіл, зокрема циклопентилметил, циклогексилметил, циклогептил-метил, феніл, феніл-С₁-С₄-алкіл, зокрема фенілметил, який необов'язково може бути заміщений залишками, вибраними з групи, що включає галоген, зокрема фтор, хлор, бром або йод, гідрокси, С₁-С₄-алкокси, зокрема метокси або етокси, С₁-С₄-алкіл, зокрема метил, а також їх оптичні ізомери та рацемати.

Особливо переважними є сполуки формули (I), в якій

R¹, R³ та R⁵ незалежно один від одного означають нерозгалужений або розгалужений С₁-С₈-алкіл, зокрема метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, пентил, ізопентил, втор-пентил, гексил, ізогексил, втор-гексил, гептил, ізо-гептил, втор-гептил, октил, ізооктил, втор-октил, гідрокси-С₁-С₆-алкіл, зокрема гідроксиметил, 1-гідроксіетил, С₁-С₄-алканоїлокси-С₁-С₆-алкіл, зокрема ацетоксиметил, 1-ацетоксіетил, С₁-С₄-алкокси-С₁-С₆-алкіл, зокрема метоксиметил, 1-метоксіетил, арил-С₁-С₄-алкілокси-С₁-С₆-алкіл, зокрема бензилоксиметил, 1-бензилоксіетил, С₁-С₄-алкоксикарбоніламіно-С₁-С₆-алкіл, зокрема трет-бутоксикарбоніламінопропіл, трет-бутоксикарбоніламінобутил, С₂-С₈-алкеніл, зокрема вініл, аліл, С₃-С₇-циклоалкіл, зокрема циклопентил, циклогексил, циклогептил, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₄-алкіл, зокрема циклопентилметил, циклогексилметил, циклогептилметил, феніл-С₁-С₄-алкіл, зокрема фенілметил, який необов'язково може бути заміщений одним чи кількома однаковими чи різними наведеними вище залишками.

R², R⁴ та R⁶ незалежно один від одного означають нерозгалужений або розгалужений С₁-С₈-алкіл, зокрема метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, ізопентил, втор-пентил, гексил, ізогексил, sec.-Hexyl, гептил, ізо-гептил, втор-гептил, трет-гептил, октил, ізооктил, втор-октил, гідрокси-С₁-С₆-алкіл, зокрема гідроксиметил, арил-С₁-С₄-

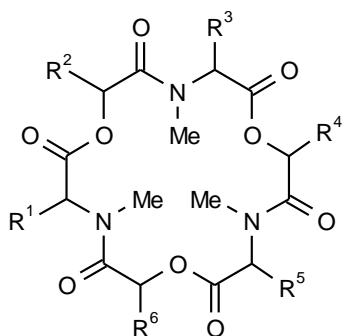
алкілокси-С₁-С₆-алкіл, зокрема бензилоксиметил, 1-бензилоксіетил, карбокси-С₁-С₆-алкіл, зокрема карбоксиметил, карбоксіетил, С₁-С₄-алкоксикарбоніл-С₁-С₆-алкіл, зокрема метоксикарбонілметил, етоксикарбонілетил, С₁-С₄-арил-алкоксикарбоніл-С₁-С₆-алкіл, зокрема бензилоксикарбонілметил, С₁-С₄-алкіламіно-С₁-С₆-алкіл, зокрема метиламінопропіл, метиламінобутил, С₁-С₄-діалкіламіно-С₁-С₆-алкіл, зокрема диметиламінопропіл, диметиламінобутил, С₂-С₈-алкеніл, зокрема вініл, аліл, бутеніл, С₃-С₇-циклоалкіл, зокрема цикlopентил, циклогексил, циклогептил, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₄-алкіл, зокрема цикlopентилметил, циклогексилметил, циклогептилметил, феніл, феніл-С₁-С₄-алкіл, зокрема фенілметил, який необов'язково може бути заміщений одним чи кількома однаковими чи різними наведеними вище залишками, а також їх оптичні ізомери та рацемати.

Цілкоом переважними є сполуки формули (I), в якій

R¹, R³ та R⁵ незалежно один від одного означають нерозгалужений або розгалужений С₁-С₈-алкіл, зокрема метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, пентил, ізопентил, втор-пентил, гексил, ізогексил, втор-гексил, гептил, ізо-гептил, втор-гептил, октил, ізооктил, втор-октил, С₂-С₈ алкеніл, зокрема аліл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₄-алкіл, зокрема циклогексилметил, феніл-С₁-С₄-алкіл, зокрема фенілметил,

R², R⁴ та R⁶ незалежно один від одного означають нерозгалужений або розгалужений С₁-С₈-алкіл, зокрема метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, пентил, ізопентил, втор-пентил, гексил, ізогексил, втор-гексил, гептил, ізо-гептил, втор-гептил, октил, ізооктил, втор-октил, С₂-С₈-алкеніл, зокрема вініл, аліл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₄-алкіл, зокрема циклогексилметил, феніл-С₁-С₄-алкіл, зокрема фенілметил, який необов'язково може бути заміщений одним чи кількома однаковими чи різними наведеними вище залишками, а також їх оптичні ізомери та рацемати.

Окремо слід назвати наведені далі сполуки загальної формули (I), в якій залишки R¹ - R⁶ мають таке значення:



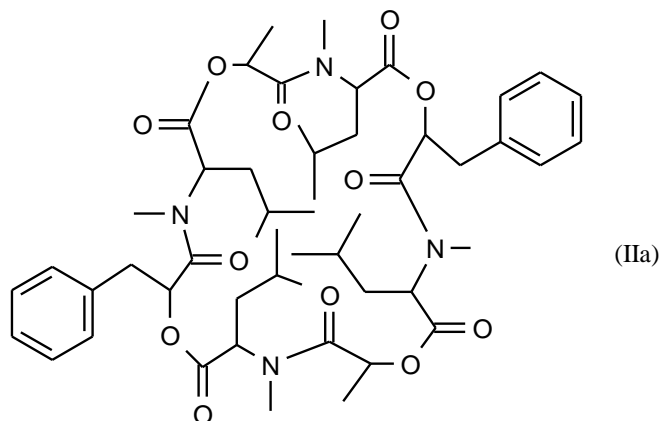
(I)

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
-CHMeCH ₂ Me	-циклогексил	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me
-CHMeCH ₂ Me	-циклогексил	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-циклогексил
-CHMeCH ₂ Me	-CH ₂ -Phe	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me
-CHMeCH ₂ Me	-CH ₂ -Phe	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-CH ₂ -Phe
-CHMeCH ₂ Me	-(CH ₂) ₃ -Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me
-CHMeCH ₂ Me	-(CH ₂) ₃ -Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-(CH ₂) ₃ -Me
-CHMe ₂	-CH ₂ -Phe	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me
-CH ₂ -Phe	-CHMe ₂	-CH ₂ -Phe	-CHMe ₂	-CHMeCH ₂ Me	-CHMe ₂
-CH ₂ CHMe ₂	-CH ₂ -Phe	-CH ₂ CHMe ₂	-Me	-CH ₂ CHMe ₂	-CH ₂ -Phe
-(CH ₂) ₃ -Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me
-CHMe ₂	-Me	-CHMe ₂	-Me	-CHMe ₂	-Me
-CH ₂ -Me	-Me	-CH ₂ -Me	-Me	-CH ₂ -Me	-Me
-(CH ₂) ₂ -Me	-Me	-(CH ₂) ₂ -Me	-Me	-(CH ₂) ₂ -Me	-Me
-(CH ₂) ₃ -Me	-Me	-(CH ₂) ₃ -Me	-Me	-(CH ₂) ₃ -Me	-Me
-CH ₂ -CH=CH ₂	-Me	-CH ₂ -CH=CH ₂	-Me	-(CH ₂)-CH=CH ₂	-Me
-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-CH ₂ -Me
-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-(CH ₂) ₂ -Me
-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-(CH ₂) ₃ -Me
-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CH ₂ Me	-Me
-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-(CH ₂) ₂ -Me	-Me

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
-Cyclohexyl	-Me	-циклогексил	-Me	-циклогексил	-Me
-CH ₂ CHMe ₂	-циклогексил	-CH ₂ CHMe ₂	-Me	-CH ₂ CHMe ₂	-циклогексил
-CH ₂ CHMe ₂	-циклогексил	-CH ₂ CHMe ₂	-Me	-CH ₂ CHMe ₂	-Me
-CHMeCH ₂ Me	-CHMe ₂	-CHMeCH ₂ Me	-CHMe ₂	-CHMeCH ₂ Me	-Me
-CH ₂ -Phe	-Me	-CH ₂ -Phe	-Me	-CH ₂ -Phe	-Me
-Cyclohexyl	-Me	-циклогексил	-Me	-циклогексил	-Me
-CHMe ₂	-CHMe ₂	-CHMe	-Me	-CHMe ₂	-Me
-CHMe ₂	-CHMe ₂	-CHMe ₂	-CHMe ₂	-CHMe ₂	-Me
-CH ₂ -Me	-CHMe ₂	-CH ₂ Me	-Me	-CH ₂ -Me	-Me
-CH ₂ -Me	-CHMe ₂	-CHMe ₂	-CHMe ₂	-CH ₂ -Me	-Me
-(CH ₂) ₂ -Me	-CHMe ₂	-(CH ₂) ₂ -Me	-Me	-(CH ₂) ₂ -Me	-Me
-(CH ₂) ₂ -Me	-CHMe ₂	-(CH ₂) ₂ -Me	-CHMe ₂	-(CH ₂) ₂ -Me	-Me
-(CH ₂) ₃ -Me	-CHMe ₂	-(CH ₂) ₃ -Me	-Me	-(CH ₂) ₃ -Me	-Me
-(CH ₂) ₃ -Me	-CHMe ₂	-(CH ₂) ₃ -Me	-CHMe ₂	-(CH ₂) ₃ -Me	-Me
-CH ₂ -CH=CH ₂	-CHMe ₂	-CH ₂ -CH=CH ₂	-Me	-CH ₂ -CH=CH ₂	-Me
-CH ₂ -CH=CH ₂	-CHMe ₂	-CH ₂ -CH=CH ₂	-CHMe ₂	-CH ₂ -CH=CH ₂	-Me
-Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CH ₂ -Me	-Me
-Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-(CH ₂) ₃ -Me	-Me

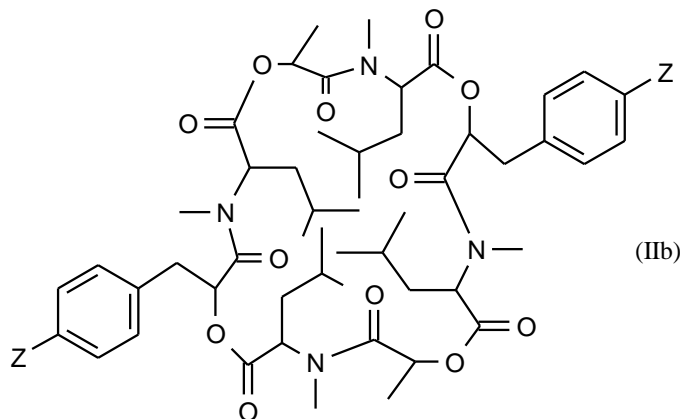
Me = метил; Phe = феніл

Окрім цього, як депсипептид слід назвати відому з публікації EP 0 382 173 сполуку PF 1022 наведеної далі формули (IIa):



5

Окрім цього, як депсипептиди слід назвати сполуки, відомі з публікації PCT WO 93/19053. Зокрема, слід назвати відомі з публікації WO 93/19053 сполуки формули (IIb):

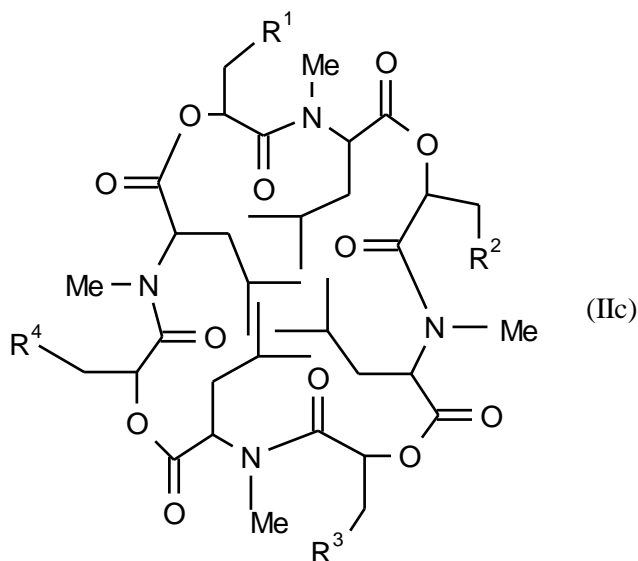


10

в якій

Z означає N-морфолініл, аміно, моно- або диметиламіно.

Окрім цього, слід назвати сполуки наведеної далі формули (IIc):



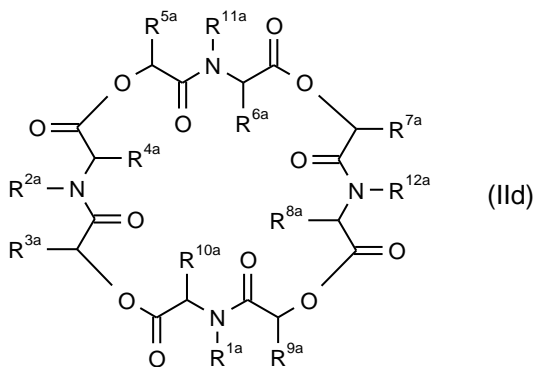
5

в якій

R^1, R^2, R^3, R^4 незалежно один від одного означають водень, C_1 - C_{10} -алкіл або арил, зокрема феніл, необов'язково заміщені гідрокси, C_1 - C_{10} -алкокси або галогеном.

10 Сполуки загальної формули (I), а також (IIa), (IIb) та (IIc) відомі і можуть бути одержані способами, описаними в публікаціях EP-A-382 173, DE-A 4 317 432, DE-A 4 317 457, DE-A 4 317 458, EP-A-634 408, EP-A-718 293, EP-A-872 481, EP-A-685 469, EP-A-626 375, EP-A-664 297, EP-A-669 343, EP-A-787 141, EP-A-865 498, EP-A-903 347, або аналогічними способами.

15 До циклічних депептидів, що містять 24 кільцевих атоми, належать також сполуки загальної формули (IId)



в якій

20 R^{1a}, R^{2a}, R^{11a} та R^{12a} незалежно один від одного означають C_{1-8} -алкіл, C_{1-8} -галогеналкіл, C_{3-6} -циклоалкіл, аралкіл, арил,

$R^{3a}, R^{5a}, R^{7a}, R^{9a}$ незалежно один від одного означають водень або нерозгалужений чи розгалужений C_{1-8} -алкіл, який необов'язково може бути заміщений гідрокси, C_{1-4} -алкокси,

25 карбокси, $(-COOH)$, карбоксамідом, $(-O-C(=O)-NH_2)$, імідазолілом, індолілом, гуанідино, -SH або C_{1-4} -алкілтію, а також означають арил або аралкіл, які можуть бути заміщені галогеном, гідрокси, C_{1-4} -алкілом, C_{1-4} -алкокси,

$R^{4a}, R^{6a}, R^{8a}, R^{10a}$ незалежно один від одного означають водень, нерозгалужений C_{1-5} -алкіл, C_{2-6} -алкеніл, C_{3-7} -циклоалкіл, які необов'язково можуть бути заміщені гідрокси, C_{1-4} -алкокси, карбокси, карбоксамідом, імідазолілом, індолілом, гуанідино, SH або C_{1-4} -алкілтію, а також означають арил або аралкіл, які можуть бути заміщені галогеном, гідрокси, C_{1-4} -алкілом, C_{1-4} -

алкокси, а також їх оптичні ізомери та рацемати.

Переважно застосовують сполуки формули (IId), в якій

R^{1a} , R^{2a} , R^{11a} та R^{12a} незалежно один від одного означають метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-, с-, т-бутил або феніл, необов'язково заміщений галогеном, C_{1-4} -алкілом, OH, C_{1-4} -алкокси, а також означають бензил або фенілетил, які необов'язково можуть бути заміщені наведеними для фенілу залишками;

R^{3a} - R^{10a} мають наведене вище значення.

Особливо переважними є сполуки формули (IId), в якій

R^{1a} , R^{2a} , R^{11a} та R^{12a} незалежно один від одного означають метил, етил, пропіл, ізопропіл або н-, с-, т-бутил,

R^{3a} , R^{5a} , R^{7a} , R^{9a} означають водень, нерозгалужений або розгалужений C_{1-8} -алкіл, зокрема метил, етил, пропіл, і-пропіл, н-, с-, т-бутил, які необов'язково можуть бути заміщені C_{1-4} -алкокси, зокрема метокси, етокси, імідазолілом, індолілом або C_{1-4} -алкілтію, зокрема метилтію, етилтію, також означають феніл, бензил або фенетил, які необов'язково можуть бути заміщені галогеном, зокрема хлором.

R^{4a} , R^{6a} , R^{8a} , R^{10a} незалежно один від одного означають водень, метил, етил, н-пропіл, н-бутил, вініл, циклогексил, які необов'язково можуть бути заміщені метокси, етокси, імідазолілом, індолілом, метилтію, етилтію, а також означають ізопропіл, с-бутил, також означають необов'язково заміщені галогеном феніл, бензил або фенілетил.

Сполуки формули (IId) можуть бути також одержані способами, описаними в публікаціях EP-A-382 173, DE-A 4 317 432, DE-A 4 317 457, DE-A 4 317 458, EP-A-634 408, EP-A-718 293, EP-A-872 481, EP-A-685 469, EP-A-626 375, EP-A-664 297, EP-A-669 343, EP-A-787 141, EP-A-865 498, EP-A-903 347.

Згідно з винаходом цілком переважними депсипептидами є PF 1022 A (див. формулу (IIa)) та емодепсиди (PF 1022-221, сполука формули (IIb), в якій обидва залишки Z означають морфолініловий залишок). Емодепсид INN означає сполуку із систематичним найменуванням: цикло[(R)-лактоіл-N-метил-L-лейцил-(R)-3-(p-морфолінофеніл)лактоіл-N-метил-L-лейцил-(R)-лактоіл-N-метил-L-лейцил-(R)-3-(p-морфолінофеніл)лактоіл-N-метил-L-лейцил].

Іншими застосовуваними протиглисними активними речовинами можуть бути празіквантел або епсірантел. Обидві речовини здавна відомі як активні речовини проти ендопаразитів (див., наприклад, публікації US 4 661 489 стосовно епсірантелу та US 4 001 411 стосовно празіквантелу). Продуктами, що містять празіквантел, можуть бути придбані в торговельній мережі, наприклад, за найменуванням Droncit®. У рамках цього винаходу переважним є застосування празіквантелу.

Згідно з особливо переважною формою виконання винаходу депсипептиди можуть бути застосовані в комбінації з празіквантелом або епсірантелом, причому як компонент композиції переважним є празіквантел.

Вказані вище як переважні депсипептиди є відповідно переважними чи особливо переважними також і в комбінаціях.

Згідно з цілком переважною формою виконання винаходу відповідні винаходові тверді лікарські форми містять комбінацію празіквантелу та PF 1022 A.

Згідно з іншою цілком переважною формою виконання відповідні винаходові тверді лікарські форми містять комбінацію празіквантелу та емодепсиду.

Іншими застосовуваними активними речовинами є макроциклічні лактони, а саме, зокрема, авермектини, дигідроавермектини (івермектини) або мільбеміцини. Вони справляють протиглисну дію, а також проявляють більш чи менш сильну дію проти ектопаразитів, наприклад проти комах або кліщів.

Авермектинами у вузькому смислі є, зокрема, вісім компонентів авермектинів A_{1a} , A_{1b} , A_{2a} , A_{2b} , B_{1a} , B_{1b} , B_{2a} та B_{2b} . На практиці застосовують, наприклад, називану абамектином суміш, яка містить в основному авермектин B_1 . Крім цього, до авермектинів відносять, наприклад, дорамектин та селамектин.

Продукт гідрування абамектину називають івермектином, йдеться відповідно про 22,23-дигідроавермектин B_1 .

Як мільбемектини слід назвати мільбемектин B41 D, немадектин, моксидектин.

Згідно з іншою цілком переважною формою виконання винаходу відповідні винаходові тверді лікарські форми містять комбінацію празіквантелу, емодепсиду та одного з вищенаведених макроциклічних лактонів. Цілком переважним серед них у цій формі виконання винаходу є івермектин.

Іншою групою застосовуваних активних речовин є анальгетики, такі як, наприклад, неопіюїдні або опіюїдні анальгетики. Як неопіюїдні анальгетики слід назвати, наприклад,

мелоксикам (Meloxicam), карпрофен (Carprofen) та метамізол (Metamizol). Як опіоїдні анальгетики слід назвати, наприклад, бупреморфін та фентаніл.

Як приклад переважно застосовуваного анальгетика слід назвати метамізол (Metamizol) (N-метил-N-(2,3-диметил-5-оксо-1-феніл-3-піразолін-4-іл)-амінометансульфо-нову кислоту, називану також дипіроном (Dipyrone)), який у звичайному випадку застосовують у формі солі натрію. Можуть бути використані також інші фармацевтично сумісні солі. Метамізол, точніше кажучи, слід називати промедикаментом (англ. Prodrug), який має чотири основних метаболіти. Два з них є активними, а саме, насамперед, 4-N-метиламінантипирин (4-MAA) та аміноантипирин (4-AA).

Окрім цього, як активні речовини лікарських засобів можуть бути застосовані фармакологічно сумісні похідні фосфонові кислоти, причому в звичайному випадку йдеться про органічні сполуки, придатні до застосування як засоби для стимулювання обміну речовин і тонізуючі засоби, зокрема для корисних і домашніх тварин. Як переважні приклади слід назвати здавна відомі сполуки толдімфос (Toldimfos) і, зокрема, бутафосфан (Butaphosphan) (наприклад, застосовуваний у продукті катозал (Catosal®), які, зокрема, призначають для поповнення раціону мінеральними речовинами (фосфор).

Активні речовини залежно від структури можуть бути присутні в формі стереоізомерів або сумішей стереоізомерів, наприклад енантіомерів або рацематів. Можуть бути застосовані як суміші стереоізомерів, так і чисті стереоізомери.

Крім цього, в разі необхідності можуть бути застосовані: солі активних речовин з фармацевтично прийнятними кислотами або лугами, а також сольвати, зокрема гідрати, активні речовини або їх солі.

Згідно з переважною формою виконання винаходу відповідні винаходові композиції виготовляють у формі таблеток.

Композиції містять уповільнювальні полімери, які набухають у воді. Оскільки здатні до набухання у воді полімери в присутності води утворюють гелі, їх можна називати також "гелеутворюючими полімерами". Як приклади слід назвати: хітозан, гуар і полівінілацетат. Переважно згідно з винаходом як полімери, що набухають у воді, застосовують полівінілпіролідон або його похідні; можливим є також застосування сумішей полівінілпіролідонів та похідних полівінілпіролідонів. Проте, особливо переважним є застосування полівінілпіролідонів.

Можливим є також застосування полівінілпіролідонів у комбінації з іншими придатними до цього полімерами; як приклади слід назвати колідон (Kollidon® SR) виробництва компанії BASF. При цьому йдеться про суміш, яка містить висушений розпилюванням полівінілацетат (із середньомолекулярною масою близько 450 000) та розчинний полівінілпіролідон (повідон, Povidon K 30) у співвідношенні 8 : 2.

Як приклад придатного до застосування похідного полівінілпіролідону слід назвати коповідон (Covovidon) (наприклад колідон, Kollidon VA 64 виробництва компанії BASF). При цьому йдеться про співполімер вінілпіролідону та вінілацетату у співвідношенні 6:4.

Полівінілпіролідонами (повідони, ПВП) є наявні в торгівельній мережі гідрофільні полімери, придатні до застосування у твердих лікарських формах із уповільненим вивільненням активних речовин. Різні види ПВП можуть бути придбані в торговельній мережі. ПВП з низькою молекулярною масою в звичайному випадку використовують як зв'язувальні речовини при виготовленні таблеток. У водному середовищі ПВП набухають та еродують. Проте, було виявлено, що таблетки, які містять ПВП, не утворюють липкого гелевого шару, як, наприклад, етери целюлози. Згідно з дослідженнями, проведеними авторами цього винаходу *in vitro*, таблетки, що містять ПВП, не склеюються між собою навіть у водному середовищі. У разі одержання твариною кількох таблеток разом ризик їх агломерування в шлунково-кишковому тракті є низьким. У разі застосування ПВП з різними молекулярними масами можна варіювати кінетику вивільнення активної речовини в певному діапазоні.

Застосовувані полівінілпіролідони або похідні полівінілпіролідонів є переважно водорозчинними. При цьому в звичайному випадку йдеться про лінійні зшиті полівінілпіролідони або похідні полівінілпіролідонів.

Константа Фікентчера полівінілпіролідонів або похідних полівінілпіролідонів у звичайному випадку становить щонайменше 17.

Константа Фікентчера полівінілпіролідонів або похідних полівінілпіролідонів пов'язана з в'язкістю та молекулярною масою і може бути визначена відомими методами. У разі виникнення сумнівів застосовують значення константи Фікентчера згідно з Європейською Фармакопеею (Ph. Eur.).

Переважають застосовують полівінілпіролідони та/або похідні полівінілпіролідонів, константа

Фікентчера яких становить від 17 до 90, особливо переважно від 25 до 90.

Готова композиція містить у звичайному випадку від 10 до 50 мас. %, переважно від 15 до 40 мас. %, особливо переважно від 25 до 35 мас. % полівінілпіролідонів або похідних полівінілпіролідонів, або їх суміші.

5 Згідно з переважною формою виконання винаходу застосовують один полівінілпіролідон та/або похідну полівінілпіролідону з меншою довжиною ланцюга та один полівінілпіролідон та/або похідну полівінілпіролідону з більшою довжиною ланцюга. Це дозволяє особливо точно регулювати процес вивільнення активної речовини, оскільки в разі застосування коротколанцюгових полівінілпіролідонів або похідних полівінілпіролідонів досягається відносно швидке вивільнення активної речовини, в той час як у разі застосування довголанцюгових полівінілпіролідонів або похідних полівінілпіролідонів процес вивільнення активної речовини уповільнюється. В звичайному випадку співвідношення між довголанцюговими та коротколанцюговими полівінілпіролідами або похідними полівінілпіролідонів варіює в діапазоні від 1:10 масових часток до виключного застосування довголанцюгових полівінілпіролідонів або похідних полівінілпіролідонів. Точне співвідношення слід встановлювати відповідно до дифузійної характеристики використовуваної активної речовини. Активні речовини, що добре розчиняються у воді, такі як, наприклад, метамізол, легко дифундують з гелю назовні. В такому випадку відповідна кінетика вивільнення активної речовини може бути забезпечена без застосування коротколанцюгового полівінілпіролідону або похідної полівінілпіролідону, або із застосуванням цих речовин у невеликій кількості. Тому масове співвідношення між довголанцюговим та коротколанцюговим полівінілпіролідонами або похідною полівінілпіролідону згідно з переважною формою виконання винаходу становить від щонайменше 5:1 до виключного застосування довголанцюгового полівінілпіролідону; переважно масове співвідношення становить щонайменше 10:1.

25 Активні речовини, що не так легко розчиняються у воді, такі як емодепсиди або празіквантел, повільніше дифундують із гелю назовні; в основному їх вивільнення відбувається в процесі ерозії гелю. Тому в цьому випадку рекомендовано застосовувати вищу частку коротколанцюгового полівінілпіролідону або похідної полівінілпіролідону для досягнення бажаної кінетики вивільнення активної речовини. Відповідно до цього в іншій переважній формі виконання винаходу масове співвідношення між довголанцюговим та коротколанцюговим полівінілпіролідонами або похідною полівінілпіролідону становить від 1:1 до 5:1, переважно від 2:1 до 4:1.

Константа Фікентчера коротколанцюгового полівінілпіролідону або похідної полівінілпіролідону в звичайному випадку становить від 17 до 40, переважно від 17 до 30, особливо переважно близько 25.

Константа Фікентчера довголанцюгового полівінілпіролідону або похідної полівінілпіролідону в звичайному випадку становить понад 40, переважно від 60 до 120, особливо переважно близько 90.

40 Деталізований опис вищенаведених полівінілпіролідонів, похідних полівінілпіролідонів і певних сумішей наведений у публікації: V. Bühler, "Kollidon, Polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry", 9-е виправлене видання, BASF Pharma Ingredients, Німеччина, 2008.

Для встановлення швидкості вивільнення активних речовин із відповідних винаходів композицій можуть бути застосовані водорозчинні допоміжні речовини, такі як, наприклад, поліетиленгліколь, лактоза (зокрема в формі моногідрату лактози) або багатоатомні спирти, наприклад манітол, сорбітол, ксилітол або суміші вищенаведених допоміжних речовин; вміст цих допоміжних речовин в разі необхідності становить в звичайному випадку від 1 до 20 % (м/м), переважно від 5 до 15% (м/м).

Характеристики вивільнення активної речовини з відповідних винаходів композицій можна додатково варіювати переважно шляхом уведення дезінтегрантів, наприклад крохмалю, зшитої карбоксиметилцелюлози натрію (кроскармелози натрію), крохмального гліколяту натрію, зшитого полівінілпіролідону (кроспровідону (Crosprovidone), наприклад марки ®Kollidon CL). Необхідності в застосуванні вищенаведених водорозчинних допоміжних речовин в такому випадку немає. Переважним дезінтегрантом є кроскармелоза натрію. Іншим переважним дезінтегрантом є кроспровідон. Кількість застосовуваних дезінтегрантів у звичайному випадку становить до 5 % (мас./мас.), переважно від 0,1 до 3 % (мас./мас.), особливо переважно від 0,5 до 1,5 % (мас./мас.).

У цілому за допомогою вищеописаних заходів можна досягти добре відтворюваної біодоступності, причому ризик виявлення у випорожненнях нерозкладених або частково розкладених таблеток є дуже низьким.

60 Як наповнювачі для твердих композицій (наприклад таблеток) застосовують традиційні

матеріали, наприклад карбонати, такі як карбонат кальцію, гідрокарбонати, хлористий натрій, оксиди алюмінію, кремнієві кислоти, глиноземи, фосфати (насамперед фосфат кальцію), або органічні наповнювачі, такі як лактоза або мікрокристалічна целюлоза. Переважно застосовують безводний гідрофосфат кальцію. Також переважно застосовують мікрокристалічну целюлозу.

5 Можна також комбінувати між собою різні наповнювачі. Загальна кількість наповнювачів становить в звичайному випадку від 5 до 80 % (м/м), переважно від 10 до 70 % (м/м), особливо переважно від 20 до 60 % (м/м).

Відповідні винаходів тверді лікарські форми, крім однієї чи кількох активних речовин та інших вищенаведених компонентів можуть містити також інші допоміжні речовини, такі як, наприклад: речовини, що надають ковзкості таблеткам, наприклад, колоїдний діоксид кремнію, зокрема аеросил (Aerosil®), гідровані рослинні олії, стеаринова кислота, тальк або їх суміші, кількість яких становить у разі необхідності в звичайному випадку від 0,1 до 2 % (м/м), переважно від 0,5 до 1 % (м/м). Лубриканти, наприклад стеарат магнію, в разі необхідності в звичайному випадку застосовують у кількості від 0,3 до 2 % (м/м), переважно від 0,5 до 1,5 % (м/м).

Для покращання апетитності згідно з переважною формою виконання винаходу застосовують ароматичні речовини та/або смакові речовини.

Придатними до застосування ароматичними речовинами для надання композиції м'ясного запаху є порошки, виготовлені з печінки великої рогатої худоби, птиці, овець або свиней, переважно птиці та свиней, а також інші композиції ароматичних речовин. Згідно з переважною формою виконання винаходу придатними до застосування є смакові та ароматичні речовини, виготовлені в формі сумішей протеїнів, жирів та вуглеводів, піддані спеціальній обробці, зокрема, слід назвати продукт Artificial Beef Flavor® компанії Pharma Chemie (Сиракузи, штат Небраска, США). Продукт Artificial Beef Flavor® є екстрактом із печінки свиней, до якого додані інші білки. Згідно з іншою переважною формою виконання винаходу можуть бути застосовані також порошки, виготовлені з печінки. У відповідних винаходах композиціях лікарських засобів застосовують смакові та ароматичні речовини у кількості 1 - 40 мас. % відносно загальної маси готової композиції, переважно 5 - 30 мас. %, зокрема 10 - 25 мас. %. Наведені у відсотках дані при цьому є масовими відсотками компонентів у готовій композиції.

Відповідні винаходів композиції можуть бути виготовлені, наприклад, шляхом змішування або гранулювання компонентів та наступного спресовування для одержання таблеток. Переважним є спосіб мокрого гранулювання. Переважно ароматичні або смакові речовини, засоби для розривання хімічних зв'язків, надання ковзкості лікарським формам та лубриканти додають після гранулювання, після чого виготовляють таблетки з суміші.

Характеристики процесу вивільнення активної речовини в лабораторних умовах *in vitro* із відповідної винаходів композиції можуть бути визначені за допомогою традиційних технологій, а саме тестом із застосуванням лопатевої мішалки ("Paddle-Test") згідно з Фармакопеею США (US Pharmacopeia, USP) в умовах незалежності швидкості розчинення від кількості розчинюваної речовини. Ці умови у фармацевтиці є звичайним поняттям, яке означає, що вид і кількість використовуваного середовища, з якого має відбуватися вивільнення активної речовини, вибирають таким чином, щоб у ній розчинялося втричі більша кількість відповідної активної речовини. Максимальний об'єм середовища, з якого має відбуватися вивільнення активної речовини, становить 900 мл. Суттєвим компонентом середовища є вода, до якої в разі необхідності додають поверхнево-активну речовину для покращання розчинності. За допомогою звичайних буферних речовин встановлюють значення рН, при якому відповідна активна речовина є найстабільнішою. Метою є вивільнення з відповідних винаходів композицій в лабораторних умовах *in vitro* щонайменше 80 %, переважно щонайменше 85 %, зокрема щонайменше 90 % активної речовини протягом 1 - 6 годин, переважно протягом 1 - 5 годин, особливо переважно протягом 1,5 - 5 годин. Вимірювання здійснюють при температурі 37 °C і швидкості 75 об./хв. У разі вивільнення депсипептидів, таких як емодепсид, із композицій, що містять депсипептид, значення рН середовища, з якого відбувається вивільнення активної речовини, становить 3.0 (буферний розчин динатрію гідрофосфат дигідрат/моногідрат лимонної кислоти), причому додавали 0,5 % лаурилсульфату натрію. Для композицій, що містять на кожну одиницю препаративної форми до 10 мг емодепсиду, об'єм становить 500 мл. Для одиниць препаративної форми (наприклад, таблеток) із вищим вмістом емодепсиду мають бути дотримані умови незалежності швидкості розчинення від кількості розчинюваної речовини. Отже, для одиниць препаративної форми масою 30 мг необхідно використовувати 900 мл середовища.

Для композицій, що містять метамізол, умови для визначення характеристик процесу

вивільнення в лабораторних умовах *in vitro* є такими: рН = 6,8 (фосфатний буферний розчин, кількість стандартного середовища, з якого відбувається вивільнення активної речовини, згідно з Фармакопеею США), становить 900 мл.

Відповідні винаходів композиції придатні до застосування для лікування людей, а також у галузі утримання тварин і тваринництва для лікування корисних, племінних, лабораторних, дослідних, домашніх тварин і тварин у зоопарках.

До корисних і племінних тварин належать ссавці, такі як, наприклад, велика рогата худоба, коні, вівці, свині, кози, верблюди, водяні буйволи, осли, кролики, лані, олені, хутрові тварини, такі як, наприклад, норки, шиншили, єноти, птахи, такі як, наприклад, кури, гуси, індики, качки, страуси.

До лабораторних і дослідних тварин належать миші, щури, морські свинки, золотистий хом'як, собаки та кішки.

До домашніх тварин належать собаки та кішки. Особливо переважним є застосування композицій для кішок і, зокрема, для собак.

Згідно з переважною формою виконання винаходу композиції містять протиглисні активні речовини, які були описані вище. Тому вони придатні для подолання патогенних ендopазитів, які перебувають в організмі людини, а також корисних, племінних, лабораторних, дослідних, домашніх тварин і тварин у зоопарках у галузі утримання тварин і тваринництва. При цьому, залежно від застосовуваної активної речовини, вони придатні для подолання шкідників на всіх чи окремих стадіях розвитку, а також резистентних видів і видів з нормальною чутливістю до конкретної активної речовини. Подолання патогенних ендopазитів має сприяти зменшенню захворювань, летальних кінців та запобігати зниженню продуктивності (наприклад у виробництві м'яса, молока, вовни, шкур, яєць, меду тощо), отже, завдяки застосуванню активних речовин можна підвищити економічність і спростити процес утримання тварин. До патогенних ендopазитів належать цестоди, трематоди, нематоди, акантоцефали:

Із ряду *Pseudophyllidea*, наприклад: *Diphyllobothrium* spp., *Spirometra* spp., *Schistocephalus* spp., *Ligula* spp., *Bothridium* spp., *Diphlogonoporus* spp.

Із ряду *Cyclophyllidea*, наприклад: *Mesocestoides* spp., *Anoplocephala* spp., *Paranoplocephala* spp., *Moniezia* spp., *Thysanosomus* spp., *Thysaniezia* spp., *Avitellina* spp., *Stilesia* spp., *Cittotaenia* spp., *Andrya* spp., *Bertiella* spp., *Taenia* spp., *Echinococcus* spp., *Hydatigera* spp., *Davainea* spp., *Raillietina* spp., *Hymenolepis* spp., *Echinolepis* spp., *Echinocotyle* spp., *Diorchis* spp., *Dipylidium* spp., *Joyeuxiella* spp., *Diplopylidium* spp.

Із підкласу *Monogenea*, наприклад: *Gyrodactylus* spp., *Dactylogyrus* spp., *Polystoma* spp..

Із підкласу *Digenea*, наприклад: *Diplostomum* spp., *Posthodiplostomum* spp., *Schistosoma* spp., *Trichobilharzia* spp., *Ornithobilharzia* spp., *Austrobilharzia* spp., *Gigantobilharzia* spp., *Leucochloridium* spp., *Brachylaima* spp., *Echinostoma* spp., *Echinoparyphium* spp., *Echinochasmus* spp., *Hypoderaeum* spp., *Fasciola* spp., *Fasciolides* spp., *Fasciolopsis* spp., *Cyclocoelum* spp., *Typhlocoelum* spp., *Paramphistomum* spp., *Calicophoron* spp., *Cotylophoron* spp., *Gigantocotyle* spp., *Fischoederius* spp., *Gastrothylacus* spp., *Notocotylus* spp., *Catatropis* spp., *Plagiorchis* spp., *Prosthogonimus* spp., *Dicrocoelium* spp., *Eurytrema* spp., *Troglostrongylus* spp., *Paragonimus* spp., *Collyriclum* spp., *Nanophyetus* spp., *Opisthorchis* spp., *Clonorchis* spp., *Metorchis* spp., *Heterophyes* spp., *Metagonimus* spp.

Із ряду *Enoplida*, наприклад: *Trichuris* spp., *Capillaria* spp., *Trichomosoides* spp., *Trichinella* spp.

Із ряду *Rhabditia*, наприклад: *Micronema* spp., *Strongyloides* spp.

Із ряду *Strongylida*, наприклад: *Strongylus* spp., *Triodontophorus* spp., *Oesophagodontus* spp., *Trichonema* spp., *Gyaloccephalus* spp., *Cylindropharynx* spp., *Poteriostomum* spp., *Cyclocercus* spp., *Cylicostephanus* spp., *Oesophagostomum* spp., *Chabertia* spp., *Stephanurus* spp., *Ancylostoma* spp., *Uncinaria* spp., *Bunostomum* spp., *Globocephalus* spp., *Syngamus* spp., *Cyathostoma* spp., *Metastrongylus* spp., *Dictyocaulus* spp., *Muellerius* spp., *protostrongylus* spp., *Neoststrongylus* spp., *Cystocaulus* spp., *Pneumoststrongylus* spp., *Spicocaulus* spp., *Elaphoststrongylus* spp., *Parelaphoststrongylus* spp., *Crenosoma* spp., *Paracrenosoma* spp., *Angiostrongylus* spp., *Aelurostrongylus* spp., *Filaroides* spp., *Parafilaroides* spp., *Trichostrongylus* spp., *Haemonchus* spp., *Ostertagia* spp., *Marshallagia* spp., *Cooperia* spp., *Nematodirus* spp., *Hyoststrongylus* spp., *Obeliscoides* spp., *Amidostomum* spp., *Ollulanus* spp.

Із ряду *Oxyurida*, наприклад: *Oxyuris* spp., *Enterobius* spp., *Passalurus* spp., *Syphacia* spp., *Aspicularis* spp., *Heterakis* spp.

Із ряду *Ascaridia*, наприклад: *Ascaris* spp., *Toxascaris* spp., *Toxocara* spp., *Parascaris* spp., *Anisakis* spp., *Ascaridia* spp.

Із ряду *Spirurida*, наприклад: *Gnathostoma* spp., *Physaloptera* spp., *Thelazia* spp., *Gongylonema* spp., *Habronema* spp., *Parabronema* spp., *Draschia* spp., *Dracunculus* spp.

Із ряду Gigantorhynchida, наприклад: Filicollis spp., Moniliformis spp., Macracanthorhynchus spp., Prosthenoorchis spp.

Особливо переважним є застосування відповідних винаходів засобів проти: Toxocara cati, Toxascaris leonina, Ancylostoma tubaeforme, Dipylidium caninum, Taenia taeniaeformis та Echinococcus multilocularis.

Композиції, що містять інші активні речовини, в принципі також придатні до застосування в тому разі, якщо відомо, що ці активні речовини є придатними до застосування для лікування хвороб за відповідними показаннями.

Анальгетики, такі як метамізол, можуть бути застосовані, наприклад, для полегшення легких, а також середньої тяжкості та тяжких больових синдромів, таких як, наприклад: посттравматичний біль (наприклад при забитті, дисторсії), периопераційний біль, постопераційний біль, біль, спричинений пухлиною, біль при остеоартриті, тендопатії, абдомінальний біль у м'яких тканинах, геріатричний зубний біль.

Застосування можна здійснювати як у профілактичних, так і в терапевтичних цілях.

15 Приклади

А. Приклади композицій

Для виготовлення композицій у наведенихдалі прикладах змішували безводний гідрофосфат кальцію, "Повідон 90" (Povidone 90) (а також необов'язково коповідон - Copovidon 64), частину загальної кількості "Повідону 25" (Povidone 25) і мікрокристалічну целюлозу, потім до суміші додають емодепсид та празіквантел. Суміш гранулюють із використанням водного розчину другої частини "Повідону 25" і висушують у грануляторі з псевдозрідженим шаром при температурі нижче 110 °C. Гранулят просіюють і змішують зі штучним ароматизатором із м'ясним запахом (Artificial Beef Flavour), кроскармелозою натрію, безводним колоїдним діоксидом кремнію та стеаратом магнію.

25 Із одержаного в такий спосіб матеріалу шляхом пресування можна виготовляти таблетки.

Приклад 1

3,00 мг	емодепсиду
15,00 мг	празіквантелу
19,20 мг	безводного гідрофосфату кальцію
37,80 мг	мікрокристалічної целюлози
	штучного ароматизатора з м'ясним запахом (PC 0125, компанія Pharma Chemie Inc., Сиракузи/США)
31,50 мг	"Повідону 90" (Povidone 90) (полівінілпіролідон, константа Фікентчера якого становить 90)
36,00 мг	"Повідону 25" (Povidone 25) (полівінілпіролідон, константа Фікентчера якого становить 25)
12,90 мг	емодепсиду
0,90 мг	безводного колоїдного діоксиду кремнію
1,20 мг	зшитої натрій-карбоксиметилцелюлози (кроскармелози натрію)
1,50 мг	стеарату магнію

Приклад 2

30

10,00 мг	емодепсиду
50,00 мг	празіквантелу
64,00 мг	безводного гідрофосфату кальцію
126,00 мг	мікрокристалічної целюлози
105,00 мг	штучного ароматизатора з м'ясним запахом (PC 0125, компанія Pharma Chemie Inc., Сиракузи/США)
120,00 мг	"Повідону 90" (полівінілпіролідон, константа Фікентчера якого становить 90)
43,00 мг	"Повідону 25" (полівінілпіролідон, константа Фікентчера якого становить 25)
3,00 мг	безводного колоїдного діоксиду кремнію
4,00 мг	зшитої натрій-карбоксиметилцелюлози (кроскармелози натрію)
5,00 мг	стеарату магнію

Приклад 3

10,00 мг	емодепсиду
50,00 мг	празіквантелу
64,00 мг	безводного гідрофосфату кальцію

126,00 мг	мікрокристалічної целюлози
37,50 мг	штучного ароматизатора з м'ясним запахом (PC 0125, компанія Pharma Chemie Inc., Сиракузи/США)
40,00 мг	"Повідону 90" (полівінілпіролідон, константа Фікентчера якого становить 90)
42,00 мг	"Повідону 25" (полівінілпіролідон, константа Фікентчера якого становить 25)
2,00 мг	безводного колоїдного діоксиду кремнію
4,00 мг	зшитої натрій-карбоксиметилцелюлози (кроскармелози натрію)
3,75 мг	стеарату магнію

Приклад 4

500,00 мг	метамізолу натрію
300,00 мг	мікрокристалічної целюлози
300,00 мг	"Повідону 90" (полівінілпіролідон, константа Фікентчера якого становить 90)
10,00 мг	безводного колоїдного діоксиду кремнію
10,00 мг	стеарату магнію

5 Приклад 5

1000,00 мг	метамізолу натрію
600,00 мг	мікрокристалічної целюлози
600,00 мг	"Повідону 90" (полівінілпіролідон, константа Фікентчера якого становить 90)
20,00 мг	безводного колоїдного діоксиду кремнію
20,00 мг	стеарату магнію
278,00 мг	порошку печінки

Приклад 6

10,00 мг	емодепсиду
50,00 мг	празіквантелу
64,00 мг	безводного гідрофосфату кальцію
126,00 мг	мікрокристалічної целюлози
105,00 мг	штучного ароматизатора з м'ясним запахом (PC 0125, компанія Pharma Chemie Inc., Сиракузи/США)
90,00 мг	"Повідону 90" (полівінілпіролідон, константа Фікентчера якого становить 90)
30,00 мг	"Коповідону 64" (Covovidon 64) (Kollidon® VA 64 компанії BASF, співполімеризат вінілпіролідону та вінілацетату в співвідношенні 6 : 4)
43,00 мг	"Повідону 25" (полівінілпіролідон, константа Фікентчера якого становить 25)
3,00 мг	безводного колоїдного діоксиду кремнію
4,00 мг	зшитої натрій-карбоксиметилцелюлози (кроскармелози натрію)
5,00 мг	стеарату магнію

10

Приклад 7

10,00 мг	емодепсиду
50,00 мг	празіквантелу
64,00 мг	безводного гідрофосфату кальцію
126,00 мг	мікрокристалічної целюлози
105,00 мг	штучного ароматизатора з м'ясним запахом (PC 0125, компанія Pharma Chemie Inc., Сиракузи/США)
30,00 мг	"Повідону 90" (полівінілпіролідон, константа Фікентчера якого становить 90)
90,00 мг	"Коповідону 64" (Covovidon 64) (Kollidon® VA 64 компанії BASF, співполімеризат вінілпіролідону та вінілацетату в співвідношенні 6 : 4)
43,00 мг	"Повідону 25" (полівінілпіролідон, константа Фікентчера якого становить 25)
3,00 мг	безводного колоїдного діоксиду кремнію
4,00 мг	зшитої натрій-карбоксиметилцелюлози (кроскармелози натрію)
5,00 мг	стеарату магнію

Порівняльний приклад (не є відповідною винаходів композицією)

15

5,00 мг	емодепсиду
50,00 мг	празіквантелу
30,00 мг	безводного гідрофосфату кальцію
63,00 мг	мікрокристалічної целюлози
35,00 мг	штучного ароматизатора з м'ясним запахом
92,00 мг	гідроксипропілцелюлози-М (HPC-M, компанія Nisso, Японія)
1,00 мг	безводного колоїдного діоксиду кремнію
3,00 мг	стеарату магнію

За результатами тесту для визначення параметрів процесу вивільнення активної речовини за Фармакопеею США вивільнення активної речовини з таблеток, виготовлених згідно з рецептурою порівняльного прикладу, перевищувало > 80% протягом 12 годин. У досліді на собаках у випорожненнях можна було виявити не повністю розчинені таблетки та залишки таблеток. Якщо собаки отримували кілька таблеток, спостерігалось склеювання і агломерування.

Вивільнення in vitro

Параметри процесу вивільнення активних речовин із відповідних винаходів композицій у лабораторних умовах in vitro визначали за допомогою тесту із застосуванням лопатевої мішалки ("Paddle-Test") згідно з Фармакопеею США (USP) в умовах незалежності швидкості розчинення від кількості розчинюваної речовини.

На фіг. 1 наведені результати для різних таблеток, що містили емодепсид/празіквантел:

"Низький" (відсоток вивільнення) відповідає таблеткам згідно з Прикладом 1

"Середній" відповідає таблеткам згідно з Прикладом 2

"Великий" відповідає більшим таблеткам, кожна з яких містила 30 мг емодепсиду та 150 мг празіквантелу. Відсотковий склад таблеток був тим самим, що й таблеток із Прикладів 1 та 2.

Умови вимірювання: 37 °C, 75 об./хв., водне середовище зі значенням pH = 3,0 (буферний розчин динатрію гідрофосфат дигідрат/моногідрат лимонної кислоти), лаурилсульфат натрію концентрацією 0,5 %. Для таблеток невеликого і середнього розміру використовували 500 мл середовища, з якого мала вивільнитися активна речовина, для більших таблеток - 900 мл.

На фіг. 1 показано, що відсоток вивільнення активної речовини з усіх таблеток через 1 - 5 годин перевищував 90 %.

А. Біологічні приклади

І. Фармакокінетичні досліді

Досліджуваний лікарський препарат давали негодованим собакам. Рівень активної речовини чи активних речовин у плазмі визначали в різні моменти часу.

На фіг. 2 показані результати після одержання собакою однієї таблетки згідно з Прикладом 2. Як для празіквантелу, так і, зокрема, для емодепсиду, спостерігалось явно уповільнене зменшення концентрації активної речовини у плазмі.

II. Порівняння композиції в формі таблеток метамізолу із наявним у продажу розчином для внутрішньовенного введення

6 собак (із масою тіла 9,9 - 11,1 кг) розділили на дві групи по 3 собаки в кожній. Собакам першої групи давали метамізол у формі наявної в торговельній мережі композиції для ін'єкцій метопірін (Metapyrin®) із дозуванням 500 мг/собаку внутрішньовенно. Собакам другої групи давали метамізол у формі композиції з Прикладу 4 також із дозуванням 500 мг/собаку перорально. Собаки одержували лікарські препарати натщесерце.

На фіг. 3 наведений рівень метамізолу в плазмі після введення, причому наведені значення концентрації метамізолу [4-MAA + 4-AA] є розрахунковими значеннями, визначеними як сума концентрації в сироватці обох активних основних метаболітів 4-MAA та 4-AA з урахуванням молярної маси цих обох метаболітів.

III. Концентрації активної речовини в плазмі після перорального введення однієї або двох таблеток метамізолу

На фіг. 4 наведена середня концентрація метамізолу [4-MAA + 4-AA] в сироватці негодованих собак після перорального введення однієї або двох таблеток метамізолу згідно з Прикладом 4. Видно, що рівні активної речовини в плазмі досить добре корелюються з уведеною дозою.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Тверда композиція лікарського засобу уповільненого вивільнення, яка містить:

a) принаймні одну фармацевтично активну речовину,

5 b) від 15 до 40 мас. % полівінілпіролідону та/або похідної полівінілпіролідону, який являє собою співполімер вінілпіролідону та вінілацетату у співвідношенні 6:4, причому полівінілпіролідон та/або похідна полівінілпіролідону являють собою суміш

i) одного коротколанцюгового полівінілпіролідону або похідної полівінілпіролідону, константа Фікентчера яких становить від 17 до 30, та

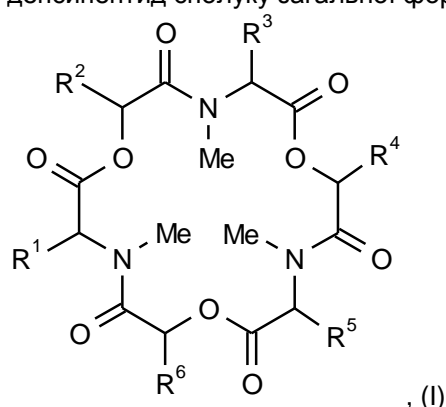
10 ii) одного довголанцюгового полівінілпіролідону або похідної полівінілпіролідону, константа Фікентчера яких становить понад 40,

c) принаймні один наповнювач.

2. Тверда композиція лікарського засобу за пунктом 1, яка додатково містить дезінтегрант.

15 3. Тверда композиція лікарського засобу за пунктом 2, яка містить дезінтегрант у кількості до 5 % (м/м).

4. Тверда композиція лікарського засобу за будь-яким із попередніх пунктів, яка містить як депсипептид сполуку загальної формули (I):



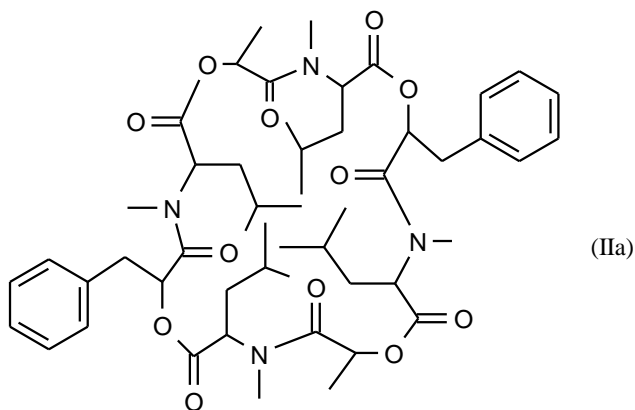
в якій

20 R¹, R³ та R⁵ незалежно один від одного означають водень, нерозгалужений або розгалужений алкіл, що містить до 8 атомів вуглецю, гідроксіалкіл, алканойлоксиалкіл, алкоксиалкіл, арилоксиалкіл, меркаптоалкіл, алкілтіоалкіл, алкілсульфінілалкіл, алкілсульфонілалкіл, карбоксиалкіл, алкоксикарбоніалкіл, арилалкоксикарбоніалкіл, карбамоїлалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, гуанідиноалкіл, який необов'язково може бути заміщений

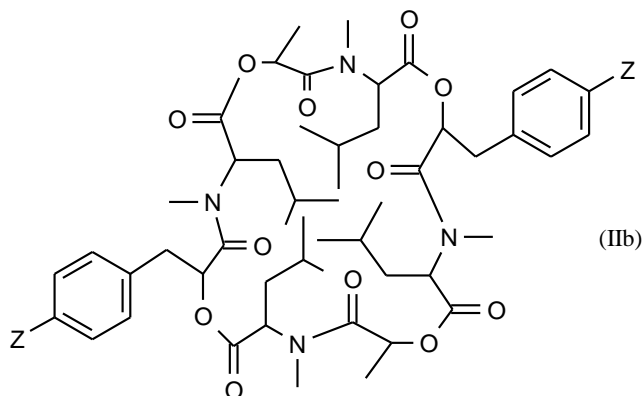
25 одним чи двома бензилоксикарбонільними залишками або одним, двома, трьома або чотирма алкільними залишками, алкоксикарбоніламіноалкіл, 9-флуореніл-метоксикарбоніл(Fmoc)аміноалкіл, алкеніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, а також необов'язково заміщений арилалкіл, причому замісниками можуть бути галоген, гідрокси, алкіл та алкокси,

30 R², R⁴ та R⁶ незалежно один від одного означають водень, нерозгалужений або розгалужений алкіл, що містить до 8 атомів вуглецю, гідроксіалкіл, меркаптоалкіл, алканойлоксиалкіл, алкоксиалкіл, арилоксиалкіл, алкілтіоалкіл, алкілсульфінілалкіл, алкілсульфонілалкіл, карбоксиалкіл, алкоксикарбоніалкіл, арилалкоксикарбоніалкіл, карбамоїлалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, алкоксикарбоніламіноалкіл, алкеніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, необов'язково заміщений арил або арилалкіл, причому

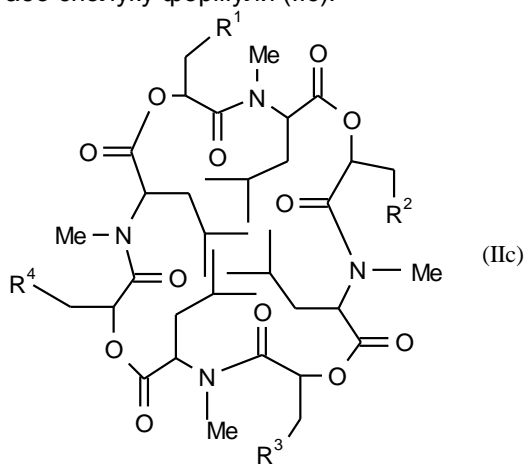
35 замісниками можуть бути галоген, гідрокси, алкіл, алкокси, або сполуку PF 1022 нижченаведеної формули (IIa):



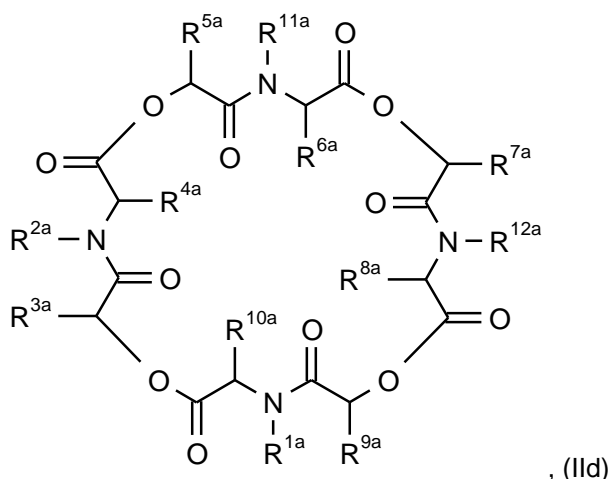
або сполуку формули (IIb):



- 5 в якій
Z означає N-морфолініл, аміно, моно- або диметиламіно
або сполуку формули (IIc):



- 10 в якій
R¹, R², R³, R⁴ незалежно один від одного означають водень, C₁-C₁₀-алкіл або арил, зокрема
феніл, необов'язково заміщені гідрокси, C₁-C₁₀-алкокси або галогеном;
або сполуку загальної формули (IIId):



в якій

R^{1a} , R^{2a} , R^{11a} та R^{12a} незалежно один від одного означають C_{1-8} -алкіл, C_{1-8} -галогеналкіл, C_{3-6} -циклоалкіл, аралкіл, арил,

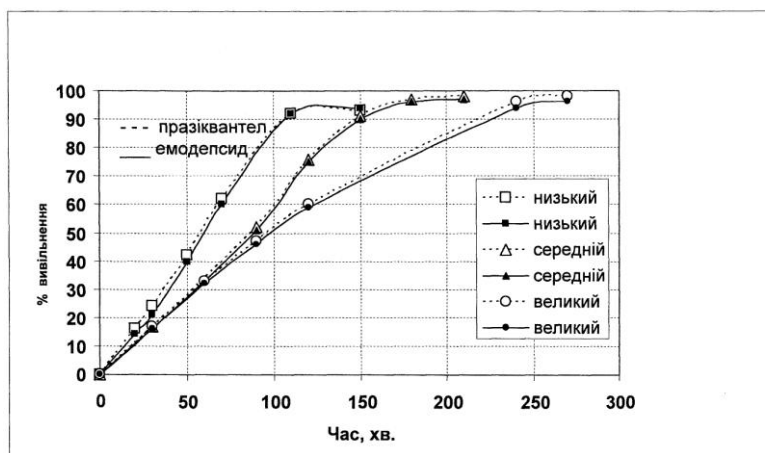
- 5 R^{3a} , R^{5a} , R^{7a} , R^{9a} незалежно один від одного означають водень або нерозгалужений чи розгалужений C_{1-8} -алкіл, який необов'язково може бути заміщений гідрокси, C_{1-4} -алкокси,

карбокси, $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ (-\text{COH}) \end{smallmatrix}$, карбоксамідом, $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ (-\text{O}-\text{C}-\text{NH}_2) \end{smallmatrix}$, імідазолілом, індолілом, гуанідино, -SH або C_{1-4} -алкілтію, а також означають арил або аралкіл, які можуть бути заміщені галогеном, гідрокси, C_{1-4} -алкілом, C_{1-4} -алкокси,

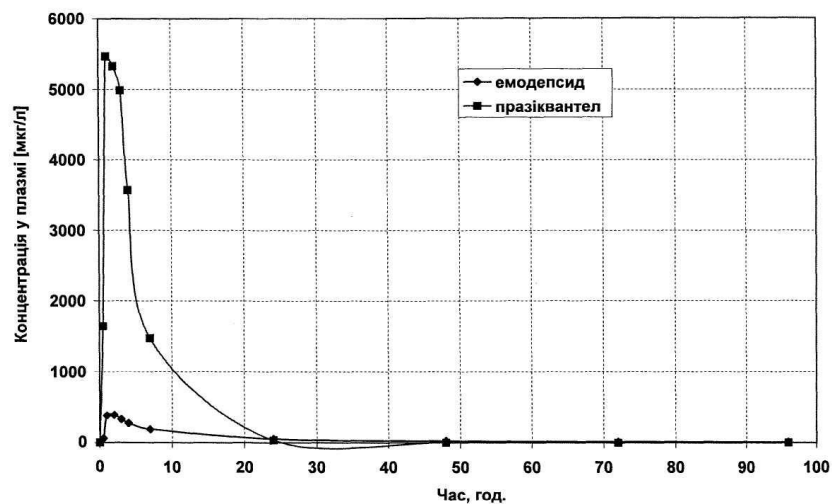
- 10 R^{4a} , R^{6a} , R^{8a} , R^{10a} незалежно один від одного означають водень, нерозгалужений C_{1-5} -алкіл, C_{2-6} -алкеніл, C_{3-7} -циклоалкіл, які необов'язково можуть бути заміщені гідрокси, C_{1-4} -алкокси, карбокси, карбоксамідом, імідазолілом, індолілом, гуанідино, SH або C_{1-4} -алкілтію, а також означають арил або аралкіл, які можуть бути заміщені галогеном, гідрокси, C_{1-4} -алкілом, C_{1-4} -алкокси, а також їх оптичні ізомери та рацемати.

- 15 5. Тверда композиція лікарського засобу за пунктом 4, яка містить емодепсид.
 6. Тверда композиція лікарського засобу за пунктом 5, яка містить емодепсид і празіквантел.
 7. Тверда композиція лікарського засобу за будь-яким із пунктів 1-3, яка містить анальгетик.
 8. Тверда композиція лікарського засобу за будь-яким із пунктів 1-6, яка містить макроциклічний лактон.
 20 9. Тверда композиція лікарського засобу за пунктом 8, який містить івермектин.
 10. Тверда композиція лікарського засобу за будь-яким із пунктів 1-3, яка містить фармакологічно сумісну похідну фосфорної кислоти, вибрану з толдимфосу та бутафосфану.
 11. Тверда композиція лікарського засобу за пунктом 10, яка містить бутафосфан.
 12. Тверда композиція лікарського засобу за будь-яким із пунктів 4, 5 або 6, яка **відрізняється**
 25 тим, що вивільняє 80 % депсипептиду в тесті із застосуванням лопатевої мішалки ("Paddle-Test") згідно з Фармакопеею США при температурі 37 °C та 75 обертах за хвилину як середовища, з якого має відбуватися вивільнення активної речовини в умовах незалежності швидкості розчинення від кількості розчинюваної речовини протягом 1-6 годин, причому як середовище, з якого має відбуватися вивільнення активної речовини використовують буфер
 30 динатрію гідрофосфат дигідрат/моногідрат лимонної кислоти зі значенням pH 3,0, причому додавали 0,5 % лаурилсульфату натрію.

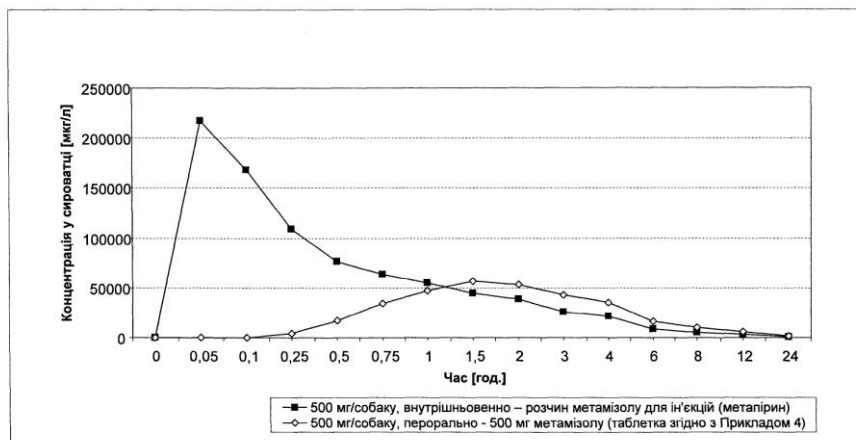
Фіг. 1:



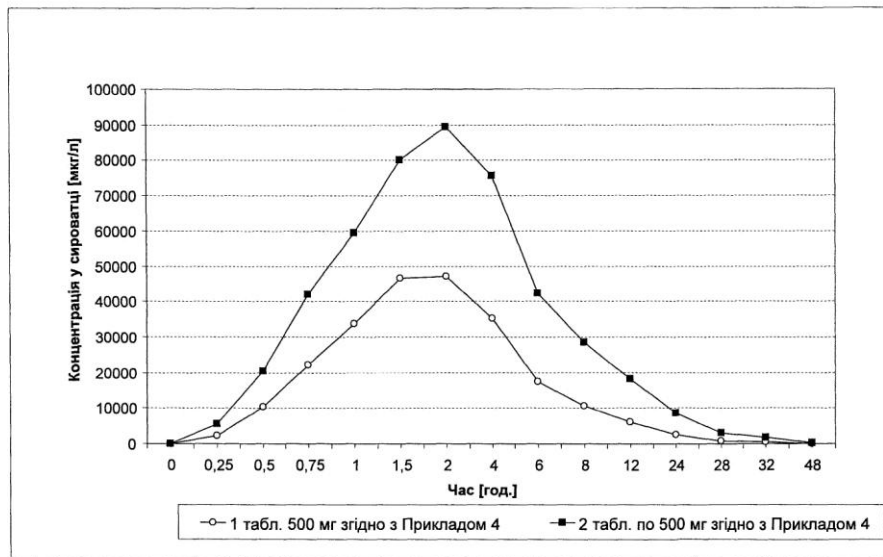
Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4



Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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