



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **102565** (13) **C2**  
(51) МПК (2013.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)  
**A61P 33/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2011 05519</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Джонсон Роланд Х. (US),</b> <b>Хеплер Дуглас І. (US),</b> <b>Палма Кетлін Г. (US),</b> <b>Кемпбелл Вільям Р. (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>30.09.2009</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>БАЙЄР Б.В.,</b> Energieweg 1, NL-3641 RT Mijdrecht, The Netherlands (NL)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.07.2013</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Гренчук Сергій Рудольфович, реєстр. №170</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>61/102,774</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2006/0057178 A1, 16.03.2006 EP 0 966 961 A1, 04.06.1999 US 2005/0158367 A1, 21.07.2005 EP 1 634 584 A1, 15.03.2006 CN 1 386 420 A, 25.12.2002 US 2005/158367 A1, 21.07.2005 US 2006/057178 A1, 16.03.2006 JP 2003 081719 A, 19.03.2003 DRYDEN ET AL.: 'Comparative Speed of Kill of Selamectin, Imidacloprid, and Fipronil(S)-Methoprene Spot-On Formulations against Fleas on Cats?' VETERINARY THERAPEUTICS vol. 6, no. 3, 30 September 2005
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>03.10.2008</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>10.06.2011, Бюл.№ 11</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.07.2013, Бюл.№ 14</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/US2009/059111, 30.09.2009</b>	

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ЛІКУВАННЯ ІНВАЗІЇ ПАРАЗИТІВ, ЩО ССУТЬ КРОВ АБО КОРМЛЯТЬСЯ КРОВ'Ю, ЩО ЯК АНТИПАРАЗИТИЧНИЙ ПРЕПАРАТ МІСТИТЬ ІМІДАКЛОПРИД**

**(57) Реферат:**

Фармацевтично прийнятні композиції на основі єдиного антипаразитичного агента імідаклоприду для орального введення ссавцям з метою системного контролю певних паразитів, які ссуть кров або кормляться кров'ю, таких як блохи, кліщі, а також певні види гельмінтів і збудників кроости.

UA 102565 C2



## Галузь техніки

Даний винахід стосується орального введення антипаразитичних препаратів. Більш конкретно, даний винахід стосується введення антипаразитичного препарату, такого як неонікотиніод, ссавцям для боротьби із зовнішніми паразитами, що ссуть кров і кормляться кров'ю, і з певними внутрішніми паразитами, що ссуть кров і кормляться кров'ю.

## Рівень техніки

За виключенням люфенурону, регулятора росту комах, на ринку засобів для контролю ектопаразитів у ссавців тривалий час домінували композиції для місцевого застосування. Останні включають два препарати, що продаються найкраще, для контролю бліх і кліщів - ADVANTAGE® (імідаклоприд) з ефективністю проти бліх (але не проти кліщів), який продається для застосування у собак і кішок, і FRONTLINE® (фіпроніл) з ефективністю проти бліх, кліщів і збудників корости, який також продається для застосування у собак і кішок. Відомо також, що фіпроніл викликає блювоту, коли дається орально для контролю бліх, тоді як щодо оральної ефективності імідаклоприду проти цільових паразитів повідомлень немає. В дійсності повідомлялось, що, навіть коли він застосовується місцево, імідаклоприд сам по собі не впливає чи мало впливає на кліщів. До нього необхідно додавати додаткову активну речовину, таку як перметрин, який використовується у препараті ADVANTIX®, що володіє певною ефективністю проти кліщів.

Хоча вказані препарати володіють ефективністю щонайменше проти бліх, коли застосовуються місцево, цей шлях введення викликає занепокоєність у відношенні потенційно токсичної дії активних сполук на людей. У відношенні обох препаратів загалом рекомендується, щоб люди не контактували з місцем їх нанесення впродовж кількох годин після застосування препаратів. Дотримуватись цієї рекомендації при обробці домашніх тварин може бути важко, особливо дітям. Крім того, носії, використовувані для таких місцевих препаратів, часто містять віск, олію чи інші добавки, що посилюють розтікання, і тому залишаються на шкірі обробленої тварини впродовж часу, достатнього для створення ризику контамінації оточуючого середовища чи рознесення плям. Більш того, певні препарати, що містять ці активні сполуки, включають інші агенти, які є токсичними для інших видів. Наприклад, перметрин є придатним для використання у собак, але є потенційно летальним для кішок, що робить місцеве застосування таких препаратів проблематичним у середовищі, де присутніми є кілька видів.

Відповідно, було б бажано мати таку сполуку для контролю паразитів-мішеней, яка вводиться оральним шляхом. Особливо бажано було б мати таку сполуку в лікарській формі, яку легко використовувати.

## Суть винаходу

Цей винахід базується на неочікуваному відкритті того, що імідаклоприд, коли він вводиться орально у відносно низьких субтоксичних дозах, системно вбиває паразитів, що ссуть кров і кормляться кров'ю ссавців ("паразитів-мішеней"), швидко і в повному об'ємі та може робити це за відсутності інших антипаразитичних агентів.

Відповідно, даний винахід пропонує фармацевтично прийнятні антипаразитичні композиції імідаклоприду для орального введення ссавцям з метою контролю паразитів-мішеней. Антипаразитичні композиції за цим винаходом можуть готуватись у будь-якій доцільній оральній формі; наприклад, у формі жувального частування.

В одному варіанті здійснення цього винаходу паразитами-мішенями є дорослі блохи, дорослі кліщі чи личинки кліщів. В іншому варіанті здійснення цього винаходу паразитами-мішенями є личинки чи яйця бліх чи кліщів.

В ще іншому варіанті здійснення цього винаходу паразитами-мішенями є блохи, і імідаклоприд пропонується на єдиному рівні дози 10 мг/кг чи менше, причому дози всього близько 0,25 мг/кг є достатніми для ліквідації інвазії обробленої тварини в межах 1-24 годин після введення. Факультативно, введення можна повторити в тій самій чи більш високій дозі (до 10 мг/кг) для контролю чи попередження повторного зараження.

В ще іншому варіанті здійснення цього винаходу паразитами-мішенями є кліщі, лялечки кліщів чи яйця кліщів, і імідаклоприд пропонується на єдиному рівні дози 30 мг/кг чи менше, причому дози всього близько 3,0 мг/кг є достатніми для ліквідації інвазії цих паразитів у обробленої тварини в межах 1-72 годин після введення. Факультативно, введення можна повторити в тій самій чи більш високій дозі (до 30 мг/кг) для контролю чи попередження повторного зараження.

В ще іншому варіанті здійснення цього аспекту даного винаходу композицію імідаклоприду вводять орально так часто, як це необхідно для контролю паразитів. Можна обґрунтовано сподіватись, що принаймні близько 60 % всіх дорослих кліщів і лялечок кліщів загинуть в межах 1-24 годин після введення однієї дози у відповідності до цього винаходу.

Даний винахід стосується також використання фіпронілу в якості орального антипаразитичного препарату, коли він вводиться орально в дозах, що є субтоксичними для оброблюваних тварин; він швидко і в повному об'ємі вбиває паразитів-мішеней і не

викликає блювоти, якщо застосовується в певних оральних лікарських формах. Відповідно, цей винахід пропонує фармацевтично прийнятні композиції фіпронілу для орального введення ссавцям з метою контролю паразитів-мішеней.

В іншому варіанті здійснення цього аспекту даного винаходу паразитами-мішенями є дорослі блохи, дорослі кліщі чи лялечки кліщів. В ще іншому варіанті здійснення цього винаходу паразитами-мішенями є личинки чи яйця бліх чи кліщів.

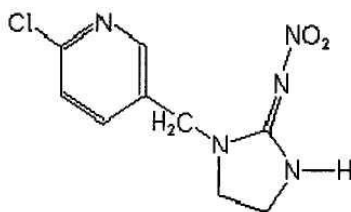
В ще іншому варіанті здійснення цього аспекту даного винаходу антипаразитичним агентом, присутнім в фармацевтичній композиції, є фіпроніл, без використання похідних чи модифікації цієї сполуки. В іншому аспекті цього варіанту здійснення активна сполука фіпроніл є єдиним антипаразитичним агентом, присутнім в фармацевтичній композиції.

В ще іншому варіанті здійснення цього винаходу паразитами-мішенями є гельмінти, що ссуть кров чи кормляться кров'ю.

Опис винаходу

А. Активні інгредієнти Фармацевтично прийнятних антипаразитичних композицій за цим винаходом

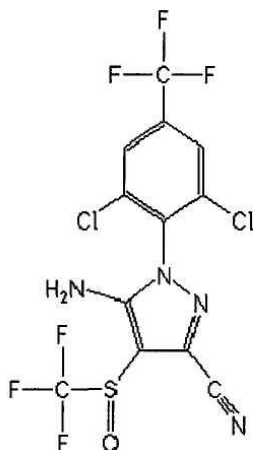
Терміни "фармацевтично прийнятна антипаразитична композиція" і "антипаразитична композиція" означають, що присутній в них активний антипаразитичний агент є призначеним для оральної доставки у спосіб, який робить такий композиційний продукт прийнятним для введення теплокровним ссавцям (людям чи тваринам). Кращими антипаразитичними активними агентами є активні у відношенні центральної нервової системи неонікотиніди - клас, який включає ацетаміприд, клотіанідин, динотефуран, імідаклоприд, нітенпірам, тіаклоприд і тіаметоксам. Наразі перевагу віддають такому активному неонікотиніду, як імідаклоприд, що має наступну хімічну формулу:



Імідаклоприд: Е або Z ізомер (переважно Е) 1-[(6-хлор-3-піридиніл)метил]-N-нітро-2-імідазолідиніміну.

Спеціалістам в цій галузі буде зрозумілим, що можливими є модифікації неонікотинідних сполук, такі як отримувані шляхом пегілювання. В таку сполуку можуть вводиться також заміщення. Однак введення заміщень, включаючи, зокрема, галогени, групи алкокси, алкіли та інші, в 5 позицію піридинового кільця імідаклоприду може знизити нейроблокуючу активність імідаклоприду. Введення груп алкокси в цій позиції також може бути несприятливим для активності. Відповідно, імідаклоприду без модифікації заміщеннями в 5 позиції піридинового кільця було б бажано уникати в даному винаході. Немодифікований, недериватизований імідаклоприд є високоефективним, якщо він використовується у відповідності до цього винаходу, і тому краще застосовувати саме його.

Ще одним класом активних сполук, використання яких охоплюється даним винаходом, є фенілпіразоли, такі як фіпроніл чи його десульфінільні, сульфінільні, сульфідні чи сульфонові метаболіти. Хімічна структура фіпронілу має наступний вигляд:



Фіпроніл: 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-4-[(трифторметил)сульфініл]-1Н-піразол-3-карбонітрил. Як вже зазначалось, певні метаболіти фіпронілу також можуть використовуватись у відповідності до цього винаходу. Однак в кращому варіанті здійснення немає необхідності модифікувати саму активну сполуку, щоб уникнути несприятливих ефектів у оброблюваного хазяїна, таких як блювота.

Так само, немає необхідності включати в фармацевтично прийнятні композиції неонікотинοїдів чи фенілпіразолів інші активні агенти з метою досягнення бажаного рівня ефективності.

#### В. Ектопаразити-мішені

Активні сполуки в препаратах за цим винаходом є придатними для контролю паразитів, які ссуть чи споживають кров і можуть траплятись у людей і тварин-ссавців, включаючи домашніх тварин, продуктивну худобу, тварин в звіринцях, лабораторних тварин, експериментальних тварин і кімнатних тварин, і мають сприятливу токсичність для ссавців при використанні доз, передбачуваних цим винаходом. Продуктивна худоба і племінні тварини включають таких ссавців, як, наприклад, велика рогата худоба, коні, вівці, свині, кози, верблюди, буйволи, осли, кролі, лані, олені, хутрові звірі, такі як, наприклад, норка, шиншила, єнот, птиця, така як, наприклад, кури, гуси, індички і качки. Лабораторні і експериментальні тварини включають мишей, щурів, гвінейських свинок, золотистих хом'яків, собак і кішок. Кімнатні тварини включають собак і кішок.

Фармацевтична композиція за цим винаходом є активною в антипаразитичному відношенні проти всіх стадій розвитку паразитів, що ссуть кров чи кормляться кров'ю, включаючи личинки, лялечки і яйця. Паразитами-мішенями є ті, що кусають хазяїна чи якимось по-іншому отримують доступ до його крові під час інвазії і включають ряд Siphonaptera (блохи), поширюючись, наприклад, на роди Ctenocephalides, Echidnophaga, Pulex і Ceratophyllus; ряд Ixodida (кліщі), включаючи всі нижчі підкласи, з акцентом на родину Ixodidae, поширюючись, наприклад, на роди Ixodes, Dermacentor, Rhipicephalus, Amblyomma, Haemaphysalis і Boophilus, а також родину Argasidae, поширюючись, наприклад, на роди Argasinae, Ornithodorinae, Otobinae, Antricolinae і Nothoaspiinae; ряд Anoplura (воші, що ссуть кров), поширюючись, наприклад, на роди Haematopinus, Linognathus, Solenopotes, Pediculus і Rhirus; ряд Mallophaga (воші, що кормляться кров'ю), поширюючись, наприклад, на роди Trimenopon, Menopon, Eomenacanthus, Menacanthus, Trichodectes, Felicola, Damalinae і Bovicola; ряд Diptera, поширюючись, наприклад, на види, які кормляться кров'ю, такі як види роду Ceratopogonidae; ряд Astigmata, поширюючись, наприклад, на рід Sarcoptes (в присутності крові); і ряд Strongiloidae, поширюючись на види, які кусають та/або ссуть кров, такі як глисти, стрічкові черв'яки і серцеві гельмінти.

#### С. Лікарські форми для антипаразитичних композицій за цим винаходом

##### 1. Межі дози

У відповідності до даного винаходу, антипаразитичний контроль може здійснюватись як профілактично, так і терапевтично. При цьому ерадикація блошиної інвазії може бути досягнута єдиною дозою неонікотинοїду в межах від 0,01 до 10 мг/кг, переважно від приблизно 0,25 до приблизно 0,5 мг/кг, а факультативно 1, 3, 6 чи 10 мг/кг, включаючи всі дози всередині вказаних меж. Як показано в Прикладах, єдина доза антипаразитичної композиції, що містить 0,25 мг/кг імідаклоприду, була на 100 % ефективною проти блошиної інвазії у оброблених тварин в межах всього однієї години після введення дози.

Для попередження повторної інвазії без введення тварині додаткових доз більш ефективним є використання підвищеної початкової дози неонікотинοїду, причому максимальний рівень 10

мг/кг для імідаклоприду має найбільший ефект через один тиждень після введення, як видно з Таблиці 3 в Прикладі II. Однак подібну ефективність, але без ризику токсичності, буде мати повторне введення знижених рівнів препарату. Відповідно, антипаразитичні композиції за цим винаходом для застосування проти бліх можуть пропонуватись в упаковці, розрахованій на одну чи кілька доз, причому ці дози можуть бути однаковими чи різними для досягнення результатів лікування, які найкраще підходять до конкретного випадку.

Далі, ерадикація інвазії кліщів чи лялечок кліщів може бути досягнута однією дозою в межах від 0,01 до 30 мг/кг в день. Трапляються і явно аномальні результати, як показано в Таблицях 3 і 4 в Прикладі II, коли введення на рівні близько 3 мг/кг було достовірно більш ефективним проти інвазії кліщів, ніж введення на рівні 10 мг/кг, і більш ефективним, ніж введення на рівні 15 мг/кг. Коли введення досягло максимального субтоксичного рівня 30 мг/кг, ефективність підвищилась приблизно до того самого рівня, який досягався при використанні 3 мг/кг. Відповідно, одна доза антипаразитичної композиції, що забезпечує 3 мг/кг імідаклоприду, була щонайменше на 60 % ефективною проти інвазії кліщів у оброблених тварин в межах всього 24-48 годин після введення дози.

Можна очікувати, що, як спостерігалось у відношенні бліх, підвищені дози будуть забезпечувати більш тривалий період напівжиття і, відповідно, більш високий ступінь ефективності проти повторної інвазії впродовж більш тривалого часу, ніж низькі дози. По суті, можна передбачити введення препарату на рівні 15, 22 чи 30 мг/кг (і на всіх рівнях всередині цих меж), щоб уникнути потреби в додатковій дозі, або можна вводити кілька доз на більш низькому рівні (наприклад, 3 мг/кг) без ризику токсичності. Відповідно, антипаразитичні композиції за цим винаходом для застосування проти кліщів можуть пропонуватись в упаковці, розрахованій на одну чи кілька доз, причому ці дози можуть бути однаковими чи різними для досягнення результатів лікування, які найкраще підходять до конкретного випадку.

Ефективні дози фармацевтичних препаратів зі сполуки фенілпіразол, таких як композиція на основі фіпронілу для орального введення, знаходяться в межах від 0,01 до 0,3 мг/кг на день, переважно від приблизно 0,05 до приблизно 0,3 мг/кг на день.

Після орального введення фармацевтичних композицій за цим винаходом активний агент проходить через бар'єри слизової оболонки шлунково-кишкового тракту і всмоктуються в кровоток, де його можна визначити в плазмі суб'єктів. Рівень активного агента в кровотоці, визначений у плазмі, залежить від дози. Фармацевтична композиція забезпечує всмоктування лікарської речовини (активного агента), яка вводиться з нею (в тій самій лікарській формі чи одночасно з нею) або послідовно (в будь-якому порядку, оскільки активний агент і лікарська речовина вводяться в межах часу, який забезпечує їх одночасне знаходження в тому самому місці, наприклад у шлунку). Шляхом визначення концентрації у плазмі і вивчення залежності доза-реакція можна модифікувати добову дозу імідаклоприду за цим винаходом для менш частого введення.

## 2. Лікарські форми

Антипаразитичні композиції за цим винаходом можуть готуватись в будь-якій терапевтично прийнятній фармацевтичній формі. Наприклад, такі композиції для орального введення можуть готуватись у вигляді порошків, кристалів, гранул, дрібнодисперсних часточок (які включають часточки розміром порядку мікрометрів, такі як мікросфери і мікрокапсули), часток (які включають частки розміром порядку міліметрів), кульок, мікрокульок, пігулок, мікротаблеток, пресованих таблеток чи розтертих таблеток, формованих таблеток чи розтертих таблеток, а також у вигляді капсул, які можуть бути твердими чи м'якими і містять композицію як порошок, частки, кульки, розчин чи суспензію. Антипаразитичні композиції для орального введення можуть готуватись у вигляді розчину чи суспензії у водному середовищі і поміщатись в желатинові капсули чи будь-яку іншу доцільну форму для введення або для ректального введення, таку як супозиторій, клізма чи інша доцільна форма. Антипаразитичні композиції за цим винаходом можуть також готуватись як система для контрольованого вивільнення (дивись, наприклад, Langer, 1990, Science 249: 1527-1533).

Що стосується оральних лікарських форм за цим винаходом, які є твердими, то активний агент може просто поміщатись в желатинові капсули з факультативними допоміжними фармацевтичними речовинами чи без них. Придатні допоміжні фармацевтичні речовини є відомими спеціалістам в цій галузі і включають, крім тих, що вже згадувались у відношенні жувальної лікарської форми, наступні: підкислюючі агенти (оцтова кислота, льодяна оцтова кислота, лимонна кислота, фумарова кислота, соляна кислота, розведена соляна кислота, яблучна кислота, азотна кислота, фосфорна кислота, розведена фосфорна кислота, сірчана кислота, винна кислота); гази для розпилення аерозолів (бутан, дихлордифторметан, дихлортетрафторетан, ізобутан, пропан, трихлормонофторметан); витиснювачі повітря

(двоокис вуглецю, азот); денатуранти спирту (денаторію бензоат, метил ізобутил кетон, сахарози октацетат); агенти для підлугування (міцний розчин аміаку, амонію карбонат, диетаноламін, діізопропаноламін, гідроокис калію, натрію бікарбонат, натрію борат, натрію карбонат, гідроокис натрію, троламін); агенти проти утворення грудочок, такі як гліданти; агенти проти утворення піни (диметікон, симетікон); антимікробні консерванти (бензалконію хлорид, розчин бензалконію хлориду, бензелтонію хлорид, бензойна кислота, бензиловий спирт, бутилпарабен, цетилпіридинію хлорид, хлорбутанол, хлоркрезол, крезол, дегідрооцтова кислота, етилпарабен, метилпарабен, натрієва сіль метилпарабену, фенол, фенілетиловий спирт, фенілртутьацетат, фенілртутьнітрат, калію бензоат, калію сорбат, пропілпарабен, натрієва сіль пропілпарабену, натрію бензоат, натрію дегідроацетат, натрію пропіонат, сорбінова кислота, тімерозал, тімол); антиоксиданти (аскорбінова кислота, аскорбілпальмітат, бутилгідроксианізол, бутилгідрокситолуол, гіпофосфорна кислота, монотіогліцерин, пропіл галат, натрію формальдегід сульфоксилат, натрію метабісульфіт, натрію тіосульфат, двоокис сірки, токоферол, допоміжна речовина для токоферолів); буферні агенти (оцтова кислота, амонію карбонат, амонію фосфат, борна кислота, лимонна кислота, молочна кислота, фосфорна кислота, калію цитрат, калію метафосфат, калію фосфат одноосновний, натрію ацетат, натрію цитрат, розчин натрію лактату, натрію фосфат двоосновний, натрію фосфат одноосновний); лубриканти для капсул (дивись лубриканти для таблеток і капсул); хелатоутворюючі агенти (динатрію едетат, етилендіамінтетраоцтова кислота і солі, едетова кислота); матеріали для покриття (натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, ацетат целюлози, ацетат фталат целюлози, етилцелюлоза, желатин, фармацевтичний глазур, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, фталат гідроксипропілметилцелюлози, сополімер метакрилової кислоти, метилцелюлоза, поліетилен гліколь, полівініл ацетат фталат, шелак, сахароза, двоокис титану, карнаубський віск, мікрокристалічний віск, зеїн); барвники (карамель, червоний, жовтий, чорний або суміші, окис заліза); агенти для утворення комплексів (етилендіамінтетраоцтова кислота і солі (EDTA), едетова кислота, гентизинової кислоти етаноламід, оксигіноліну сульфат); десиканти (кальцію хлорид, кальцію сульфат, двоокис кремнію); емульгатори та/або агенти для солюбілізації (камедь, холестерол, диетаноламін (допоміжна речовина), гліцерину моностеарат, ланолінові спирти, лецитин, моно- і дигліцериди, моноетаноламін (допоміжна речовина), олеїнова кислота (допоміжна речовина), олеїловий спирт (стабілізатор), полоксамер, поліоксиетилен 50 стеарат, поліоксил 35 рицинова олія, поліоксил 40 гідрогенізована рицинова олія, поліоксил 10 олеїловий ефір, поліоксил 20 цетостеариловий ефір, поліоксил 40 стеарат, полісорбат 20, полісорбат 40, полісорбат 60, полісорбат 80, пропілен гліколь диацетат, пропілен гліколь моностеарат, натрію лаурил сульфат, натрію стеарат, сорбітан монолаурат, сорбітан моноолеат, сорбітан монопальмітат, сорбітан моностеарат, стеаринова кислота, троламін, віск-емульгатор); наповнювачі для фільтру (порошкоподібна целюлоза, очищений кремнезем); смакові добавки і ароматизатори (анетол, бензальдегід, етил ванілін, ментол, метил саліцилат, мононатрію глутамат, олія з квітів померанців, перцева м'ята, олія перцевої м'яти, перечно-м'ятний спирт, трояндова олія, насичена трояндова вода, тимол, настойка толуанського бальзаму, ваніль, настойка ванілі, ванілін); гліданти та/або агенти проти утворення грудочок (кальцію силікат, магнію силікат, колоїдний двоокис кремнію, тальк); зволожувачі (гліцерин, гексилен гліколь, пропілен гліколь, сорбіт); пластифікатори (рицинова олія, диацетильовані моногліцериди, диетил фталат, гліцерин, моно- і диацетильовані моногліцериди, поліетилен гліколь, пропілен гліколь, триацетин, триетил цитрат); полімери (наприклад, ацетат целюлози, алкілцелюлози, гідроксиалкілцелюлози, акрилові полімери і сополімери); розчинники (ацетон, спирт, розведений спирт, амілен гідрат, бензил бензоат, бутиловий спирт, тетрахлорид вуглецю, хлороформ, кукурудзяна олія, бавовникова олія, етилацетат, гліцерин, гексилен гліколь, ізопропиловий спирт, метиловий спирт, метилен хлорид, метил ізобутил кетон, мінеральна олія, арахісова олія, поліетилен гліколь, пропілен карбонат, пропілен гліколь, кунжутна олія, вода для ін'єкцій, стерильна вода для ін'єкцій, стерильна вода для зрошення, очищена вода); сорбенти (порошкоподібна целюлоза, деревне вугілля, очищений кремнезем); сорбенти двоокису вуглецю (вапно на основі гідроокису барію, натронне вапно); агенти для загущення (гідрогенізована рицинова олія, цетостеариловий спирт, цетиловий спирт, цетилієві ефіри воску, твердий жир, парафін, поліетиленовий наповнювач, стеариновий спирт, емульсований віск, білий віск, жовтий віск); агенти для суспендування та/або підвищення в'язкості (камедь, агар, альгінова кислота, алюмінію моностеарат, бентоніт, очищений бентоніт, пастоподібна водна суспензія бентоніту, карбомер 934р, кальцієва сіль карбоксиметилцелюлози, натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, 12, карагінан, мікрокристалічна целюлоза і натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, декстрин, желатин, гуарова камедь, гідроксиетилцелюлоза,

гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропіл-метилцелюлоза, магнію алюмінію силікат, метилцелюлоза, пектин, поліетилен оксид, полівініловий спирт, повідон, пропілен гліколь альгінат, двоокис кремнію, колоїдний двоокис кремнію, натрію альгінат, трагакантова камедь, ксантинова камедь); підсолоджувачі (аспартам, декстрати, декстро́за, декстрозний наповнювач, 5 фруктоза, манітол, сахарин, кальцію сахарин, натрію сахарин, сорбіт, розчин сорбіту, сахароза, цукор, що пресується, кондитерський цукор, сироп); зв'язувальні речовини для таблеток (камедь, альгінова кислота, натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, мікрокристалічна целюлоза, декстрин, етилцелюлоза, желатин, рідка глюкоза, гуарова камедь, гідроксипропілметилцелюлоза, метилцелюлоза, поліетилен оксид, повідон, прежелатинізований 10 крохмаль, сироп); розріджувачі для таблеток та/або капсул (кальцію карбонат, двохосновний кальцію фосфат, трьохосновний кальцію фосфат, кальцію сульфат, мікрокристалічна целюлоза, порошкоподібна целюлоза, декстрати, декстрин, декстрозний наповнювач, фруктоза, каолін, лактоза, манітол, сорбіт, крохмаль, прежелатинізований крохмаль, сахароза, цукор, що пресується, кондитерський цукор); дезінтегратори для таблеток (альгінова кислота, 15 мікрокристалічна целюлоза, натрієва сіль кроскармелози, кросповідон, полакрілін калію, натрію гліколят крохмалю, крохмаль, прежелатинізований крохмаль); лубриканти для таблеток та/або капсул (кальцію стеарат, гліцерин бегенат, магнію стеарат, легка мінеральна олія, поліетилен гліколь, натрію стеарил фумарат, стеаринова кислота, очищена стеаринова кислота, тальк, гідрогенізована рослинна олія, цинку стеарат); агенти для регулювання тонічності (декстро́за, 20 гліцерин, манітол, калію хлорид, натрію хлорид); смакові носії, включаючи смакові та/або підсолоджуючі рідини (ароматичний еліксир, комбінований бензальдегідний еліксир, ізоалкогольний еліксир, вода перцевої м'яти, розчин сорбіту, сироп, сироп з толуанського бальзаму); олійні носії, (мигдалева олія, кукурудзяна олія, бавовникова олія, етил олеат, ізопропіл мірістат, ізопропіл пальмітат, мінеральна олія, легка мінеральна олія, мірістиловий 25 спирт, октилдодеканол, оливкова олія, арахісова олія, олія з кісточок плодів персика, кунжутна олія, соєва олія, сквален); носії (цукрові сфери); агенти для підвищення в'язкості (дивись агенти для суспендування); гідрофобні добавки (циклометікон, диметікон, симетікон); і зволожуючі агенти та/або агенти для солюбілізації (бензалконію хлорид, бензетонію хлорид, цетилпіридинію хлорид, натрієва сіль докузату, ноноксинол 9, ноноксинол 10, октоксинол 9, 30 поллоксамер, поліоксил 35 рицинова олія, поліоксил 40, гідрогенізована рицинова олія, поліоксил 50 стеарат, поліоксил 10 олеїловий ефір, поліоксил 20, цетостеариловий ефір, поліоксил 40 стеарат, полісорбат 20, полісорбат 40, полісорбат 60, полісорбат 80, натрію лаурил сульфат, сорбітан монолаурат, сорбітан моноолеат, сорбітан монопальмітат, сорбітан моностеарат, тілоксапол). Цей перелік не є вичерпним і включає тільки показові класи допоміжних речовин і ті 35 конкретні допоміжні речовини, які можуть бути використані в будь-яких оральних лікарських формах за цим винаходом.

Антипаразитичні композиції за цим винаходом можуть також готуватись так, щоб мати ентеросолюбільне покриття разом з іншим фармацевтично прийнятним носієм. Наприклад, 40 таблетка може виготовлятись пресуванням композиції, без допоміжних речовин, до фармацевтично прийнятної твердості і крихкості, факультативно з лубрикантом (наприклад, магнію стеаратом), з наступним нанесенням ентеросолюбільного покриття.

Полімери, які можуть використовуватись для отримання ентеросолюбільного покриття, включають, не обмежуючись ними, шелак, фталати крохмалю і амілози ацетату, сополімери 45 коричневого спирту і малеїнової кислоти, ацетат сукцинат целюлози, ацетат фталат целюлози (CAP), полівінілацетат фталат (PVAP), фталат гідроксипропілметилцелюлози (класів HP-50 і HP-55), етилцелюлозу, жири, бутіл стеарат та сополімери метакрилової кислоти і ефіру метакрилової кислоти з кислотними іоногенними групами ("EUDRAGIT.TM."), такі як "EUDRAGIT.TM. L 30D", "EUDRAGIT.TM. RL 30D", "EUDRAGIT.TM. RS 30D", "EUDRAGIT.TM. L 100-55" і "EUDRAGIT.TM. L 30D-55".

Дезінтеграція ентеросолюбільного покриття здійснюється під дією гідролізу ферментами 50 кишечника або під дією емульгування і диспергування жовчними солями - в залежності від типу використовуваного покриття. Наприклад, естерази гідролізують бутиловий ефір стеаринової кислоти до бутанолу і стеаринової кислоти, і, коли бутанол розчиняється, стеаринова кислота відшаровується від медикаменту. Щодо жовчних кислот, то вони емульгують і диспергують 55 етилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, жири і похідні жирів. Інші типи покриття видаляються в залежності від тривалості контактування з вологою. Наприклад, покриття з порошкоподібного карнаубського воску, стеаринової кислоти і рослинних волокон з агару і кори в'язу розриваються після того, як ці рослинні волокна поглинають вологу і набухають. Час, необхідний для дезінтеграції покриття, залежить від товщини покриття і співвідношення між 60 рослинними волокнами і воском.



Нанесення ентросолюбільного покриття на антипаразитичну композицію може здійснюватись будь-яким методом, відомим в цій галузі. Наприклад, але не обмежуючись цим, ентросолюбільні полімери можуть наноситись з використанням розчинів на основі органічного розчинника, що містить від 5 до 10 % в/в полімеру для нанесення напилюванням і до 30 % в/в полімеру для нанесення в барабані. Розчинники, які звичайно використовуються, включають, не обмежуючись ними, ацетон, суміші ацетону і етилацетату, суміші метилену хлориду і метилового спирту та третинні суміші, що містять ці розчинники. Певні ентросолюбільні полімери, такі як сополімери метакрилової кислоти і ефіру метакрилової кислоти, можуть наноситись з використанням води в якості диспергатору. Летючість системи розчинників повинна підбиратись такою, щоб попередити приклеювання через липкість і уникнути високої пористості покриття через передчасне висушування аерозолі чи преципітацію полімеру, коли розчинник випариться.

До того ж, до ентросолюбільного покриття можуть додаватись пластифікатори з метою попередження розтріскування покривної плівки. Придатні пластифікатори включають фталатні ефіри з низькою молекулярною вагою, такі як диметил фталат, ацетильовані моногліцериди, триетил цитрат, поліетил гліколь трибутил цитрат і триацетин. Загалом, пластифікатори додаються в концентрації 10 ваг. % від ваги полімеру ентросолюбільного покриття. Інші добавки, такі як емульгатори, наприклад детергенти і симетікон, і порошки, наприклад тальк, можуть додаватись до покриття для поліпшення його міцності і гладкості. Крім цього, до покриття можуть додаватись пігменти для надання забарвлення фармацевтичній композиції.

Загалом, антипаразитичні композиції за цим винаходом можуть готуватись також в гранульованій чи порошкоподібній формі (наприклад, для використання в схемі введення через корм) із застосуванням будь-якого методу, відомого в цій галузі, такого як, без обмеження ними, кристалізація, сушка розпилюванням чи будь-який спосіб перетворення на порошок, включаючи вологу і суху грануляцію. Агенти для грануляції, які можуть бути використані для отримання гранул антипаразитичної композиції, включають, не обмежуючись ними, похідні целюлози (включаючи карбоксиметилцелюлозу, метилцелюлозу і етилцелюлозу), желатин, глюкозу, полівінілпіролідон (PVP), крохмальну пасту, сорбіт, сахарозу, декстрозу, меляс, лактозу, аравійську камедь, натрію альгінат, екстракт ірландського моху, панварську камедь, камедь гхатті, рослинний клей з лущайок ізополу, в і гум і модриновий арабіногалактан, поліетилен гліколь і воски. Агенти для грануляції можуть додаватись в концентрації від 1 до 30 % від маси часток чи гранул.

Гранули чи частки порошку антипаразитичної композиції можуть також суспендуватись в розчині для орального введення у вигляді рідини. Таку суспензію можна приготувати з водних розчинів, до яких додаються згущувачі і захисні колоїди для підвищення в'язкості розчину з метою попередження швидкого осідання покритих часток порошку чи гранул. Будь-який матеріал, який підвищує міцність шару гідратації, утвореного навколо суспендованих часток внаслідок молекулярних взаємодій, і який є фармацевтично сумісним з даною антипаразитичною композицією, може бути використаний в якості згущувача. Наприклад, це можуть бути, не обмежуючись ними, желатин, природні камеді (такі як трагакантова, ксантанова, гуарова, аравійська, панвар, гхатті і т.п.) і похідні целюлози (такі як натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза і т.п.), Факультативно, може додаватись сурфактант, такий як твін, для поліпшення дії згущувача.

Антипаразитичні композиції за цим винаходом можуть також готуватись чи вводиться з речовиною, що не є антипаразитичною, яка інактивує чи пригнічує дію ферментів шлунку, таких як пепсин. Як варіант, фармацевтична композиція, що містить антипаразитичну композицію, вводиться одночасно або послідовно з введенням фармацевтичної композиції, здатної інактивувати чи пригнітити дію шлункових ферментів. Наприклад, але не для обмеження, для інактивації шлункових ферментів можуть бути використані інгібітори протеази, такі як апротин. В іншому варіанті здійснення антипаразитична композиція готується чи вводиться зі сполукою чи сполуками, які пригнічують секрецію шлункової кислоти. Такі сполуки, які використовуються для пригнічення секреції шлункової кислоти, включають, не обмежуючись ними, ранітидин, нізатидин, фамотидин, циметидин і мізопростол.

Особливо зручною для тварин формою доставки активної речовини є м'які (що легко розкришуються під тиском) жувальні ласощі для поїдання. Переважно, для отримання їстівних м'яких препаратів для доставки антипаразитичних композицій за цим винаходом використовується технологічний процес, в якому домішування активних інгредієнтів до жувальної суміші здійснюється без генерації тепла до такого рівня, який міг би викликати часткове чи повне розкладання цих активних інгредієнтів. Такий процес переважно здійснюється так, щоб не піддавати жувальну суміш і сформований препарат температурам, які

генеруються під час напруги пресування та/або зсуву, характерної для екструзії, і які можна визначити засобами, відомими спеціалістам в цій галузі (дивись, наприклад, Vermeulen et al., Chemical Engineering Science (1971) 26: 1445-1455; Chung et al., Polymer Engineering and Science (1977) 17: 9-20; Mount et al., Polymer Engineering and Science (1982) 22(12): 729-737; Lindt, J.T., Conference Proceedings, ANTEC '84, Society of Plastics Engineers (1984) 73-76; Rauwendael, C., Conference Proceedings, ANTEC '93, Society of Plastics Engineers (1993) 2232-2237; Miller et al., Conference Proceedings, ANTEC '74, Society of Plastics Engineers (1974) 243-246; Derezinski, S.J., Conference Proceedings, ANTEC '88, Society of Plastics Engineers (1988) 105-108; Derezinski, S.J., Journal of Materials Processing & Manufacturing Science (1997) 6(1): 71-77; Derezinski, S.J., Conference Proceedings, ANTEC '96, Society of Plastics Engineers (1996) 417-421).

У відповідності до одного аспекту кращого процесу отримання м'яких їстівних препаратів, жувальна суміш і отримані препарати не піддаються температурам, які перевищують кімнатну температуру (20 °C) не більше, ніж на 10 °C, можуть піддаватись температурам всього від 0 до приблизно 10 °C нижчим, ніж кімнатна температура, а найкраще, коли температура підтримується на рівні кімнатної впродовж етапів змішування і формування. Фактично, активні інгредієнти в жувальній суміші і отриманих препаратах не піддаються тепловим впливам при температурах, вищих чи нижчих за ті, що встановлені для етапів змішування і формування, шляхом введення інгредієнтів з температурами, що виходять за встановлені межі, шляхом застосування тепла, генерованого джерелом нагрівання чи компресією, або іншими засобами. Завдяки цьому зберігається стабільність активних інгредієнтів під час змішування і формування їстівних м'яких препаратів і забезпечується добре змішана, м'яка текстура.

Загалом, їстівні м'які жувальні препарати і ласощі для домашніх тварин включають в якості неактивних інгредієнтів такі речовини, як агенти для зв'язування, вітаміни і барвники для поліпшення технологічності, текстури і зовнішнього вигляду продукту. Спеціалістам в цій галузі знайомі такі неактивні інгредієнти, які не обов'язково включають воду для використання за цим винаходом. Жодних неїстівних інгредієнтів в описаних м'яких препаратах немає.

Жодний неактивний інгредієнт їстівних м'яких жувальних препаратів не повинний мати якість, нижчу за харчовий клас, і кожний неактивний інгредієнт може мати більш високу якість (наприклад, у відповідності до ФСША чи Національного формуляру). В цьому контексті, "харчовий клас" стосується матеріалу, який не містить і не призводить до утворення хімічних сполук чи агентів, небезпечних для здоров'я. Отже, смакова добавка харчового класу, якщо вона має тваринне походження, має бути такою, що приготовлена з урахуванням суттєвого зменшення чи усунення присутності в ньому інфекційного агента чи контамінантів; наприклад шляхом використання таких процесів, як пастеризація, підтримання тиску в герметизованій системі чи опромінення.

Зокрема, останній процес може ефективно усувати інфекційні агенти, такі як E. coli O157:H7, Salmonella і Campylobacter, з широкого кола харчових продуктів і речовин тваринного походження, таких як сирі м'ясні продукти, овочі, зернові продукти і фрукти. Переважно, однак, їстівні м'які препарати за цим винаходом не будуть містити жодних інгредієнтів тваринного походження і, краще за все, не будуть містити жодних смакових добавок тваринного походження. Всі інгредієнти мають бути фармацевтично прийнятними (наприклад, харчового класу, ФСША чи НФ, в залежності від ситуації).

Переважно, в препаратах для тварин є присутніми смакові добавки щонайменше харчового класу за якістю і найкраще, щоб смакові добавки тваринного походження виключались, коли це прийнятно для оброблюваного виду. Кращими смаковими добавками нетваринного походження є рослинні білки, такі як соєвий білок, до яких можуть додаватись їстівні штучні добавки, що нагадують корм (наприклад, соєвий бекон). В залежності від тварини-мішені інші добавки нетваринного походження могли б включати анісову олію, плоди стручкового дерева, арахіс, фруктові добавки, підсолоджені, такі як мед, цукор, кленовий сироп і фруктоза, трави, такі як петрушка, листя селери, перцева м'ята, м'ята кучерява, часник, чи їх комбінації.

Особлива перевага для використання за цим винаходом надається смаковій добавці Provesta™ 356, яка виготовляється фірмою Ohly, Inc. Це світло-жовтувато-коричневий порошок, який базується на властивостях дріжджових екстрактів і смаках, які проявляються внаслідок реакції, і має приємний смак копченого, підсоленого бекону. Добавка Provesta™ 356 не містить жодних інгредієнтів тваринного походження.

Для введення коням та іншим жуйним тваринам, а також дрібним тваринам, таким як кролі, хом'яки, піщанки і гвінейські свинки, зерно і насіння є особливо привабливими додатковими смаковими агентами. Зерно може бути присутнім в будь-якій формі, що узгоджується з продукцією жуйки, включаючи муку, висівки, круп'яні продукти, необроблене зерно і мелені продукти, включаючи глютену муку, і може бути плющеним на пластівці, плющеним на

рифлених вальцях, товченим, дегідратованим чи меленим. В якості смакових добавок можуть вводиться також мінерали, такі як сіль, та інші спеції. Переважно, використовуване зерно є дегідратованим, змеленим чи плющеним на вальцях. Овочі, такі як де гідратована морква, і насіння, таке як насіння соняшника чи насіння сорго, є особливо привабливими для дрібних тварин і також можуть включатись в препарати.

До того ж, агенти, які поліпшують технологічність і текстуру їстівної м'якої жуйки, можуть включати пом'якшуючі агенти (яким може бути агент проти склеювання), агент проти утворення грудочок чи лубрикант, а також утримуючий вологу чи зволожуючий агент. Показові приклади лубрикантів чи агентів проти утворення грудочок, які можуть бути використані за цим винаходом, включають магнію стеарат, кальцію стеарат, тверді поліетилен гліколі. Якщо ці агенти розплавлені, їх повертають до кімнатної температури  $\pm 10^{\circ}\text{C}$  перед змішуванням з активним інгредієнтом, натрію лаурил сульфатом чи їх сумішами. Магнію стеарат особливо добре підходить як лубрикант і як компонент, який допомагає отвердінню їстівних м'яких препаратів після формування.

Інші добавки і допоміжні речовини також описуються тут. Наприклад, гліцерин є кращим агентом для утримання вологи, використовуваним для підтримання м'якості їстівної м'якої жуйки впродовж терміну зберігання цього продукту. Гліцерин являє собою прозору, безбарвну, в'язку, гігроскопічну рідину без запаху.

Агент проти утворення грудочок, переважно поліетилен гліколь, а найкраще PEG 3350 (Dow Chemical), звичайно буде включатись в їстівну м'яку жувальну суміш перед формуванням в об'ємі від приблизно 1,0 до 3,0 % в/в. Після формування їстівним м'яким препаратом з доданим агентом проти утворення грудочок дають стверднути, звичайно впродовж 8-24 годин у випадку використання PEG 3350. PEG 3350 швидко застигає, пом'якшує жувальну суміш і перешкоджає склеюванню їстівних м'яких жувальних одиниць після формування.

Використовувані пом'якшуючі агенти є такими, що обмежують щільність і твердість їстівного м'якого жувального продукту. Такі агенти можуть включати полісахариди і волокно. Полісахарид може включатись у формі комплексного корму, такого як фрукти, рослинний крохмаль, такий як картопляний крохмаль чи крохмаль з тапіоки. Полісахарид може також забезпечуватись окремо, наприклад у формі хондроїтину сульфату чи глюкозаміну HCl.

Волокно може вводиться також як наповнювач чи як агент, утворюючий об'єм, а також для забезпечення чи підтримання пористості в їстівній м'якій жуйці. Волокна, використовувані з цією метою, можуть отримуватись з плодів, зерна, бобів, овочів чи насіння або забезпечуватись у такій формі, як деревне волокно, волокно з виробництва паперу чи целюлозне волокно. В якості наповнювача для використання за цим винаходом особливо підходять висівки, такі як вівсяні висівки.

Зв'язувальні речовини, використовувані в їстівних м'яких препаратах можуть бути клейкою речовиною, але переважно будуть давати продукт з текстурою, що нагадує корм. Для використання за цим винаходом особливо підходить зв'язувальна речовина Starch 1500, що являє собою прежелатинізований крохмаль, який виготовляє фірма Colorcon Corporation. Прежелатинізований крохмаль - це крохмаль, який було хімічно та/або механічно модифіковано, щоб зруйнувати всі або частину його гранул і у такий спосіб зробити крохмаль текучим. Він містить 5 % вільної амілази, 15 % вільного амілопектину і 80 % не модифікованого крохмалю. Джерелом такого крохмалю є кукурудза.

Порошкоподібний цукор (сахароза) слугує і як підсолоджувач, і як зв'язувальна речовина. Сахароза отримується з цукрової тростини чи з цукрових буряків. Сіль та/або інші спеції можуть додаватись, коли це слушно, причому солі віддається особлива перевага у відношенні посилення смаку.

Консервант, такий як калію сорбат, натрію бензоат чи кальцію пропіонат, може включатись для пригнічення росту мікроорганізмів і грибів. Тепох 4 є комбінацією антиоксидантів ВНА і ВНТ, яку виготовляє фірма Eastman Chemicals. Він є кращою і зручною системою зберігання.

Вітаміни можуть передбачатись у відповідності до живильних потреб тварини-мішені і можуть забезпечуватись як елюент використовуваних олій. Вітаміни є присутніми також в різних оліях, які можуть додаватись в якості пом'якшуючих агентів; наприклад, каноловій олії, кукурудзяній олії, соєвій олії і рослинній олії.

Для формування суспензії активного інгредієнту, а також в якості підсилювача смаку і агента для пом'якшення використовуються олії. Рослинні олії (такі як кукурудзяна, соняшникова, бавовникова, соєва і оливкова) є особливо доцільними, а найкращою з них є соєва олія.

Допоміжні речовини, які можуть використовуватись, включають крохмаль, целюлозу або їх похідні чи суміші. Вони додаються в кількості, наприклад, від приблизно 1 до приблизно 60 % (в/в), переважно від приблизно 2 до приблизно 50 %, краще від приблизно 15 до приблизно

50 %. Наприклад, така допоміжна речовина може являти собою натрію крохмаль гліколят, прежелатинізований кукурудзяний крохмаль (Starch 1500), кросповідон (Polypasdone XL™, International Specialty Products) і натрієву сіль кроскармелози (Ac-Di-Sol™, FMC Corp.), а також їх похідні.

Для отримання тритурації активного інгредієнту можуть використовуватись допоміжні речовини. Наприклад, для отримання 10 % тритурації 100 грамів активного інгредієнту змішують з 900 грамів допоміжної речовини, такої як краща допоміжна речовина Starch 1500. В ідеалі, здійснюється геометричне розведення активного інгредієнту, для чого його спочатку розчиняють у відповідному спиртовому розчиннику, наприклад в етиловому спирті. Розчинений активний інгредієнт потім об'єднують з допоміжною речовиною, а спирту дають випаритись. Цей етап дає можливість повністю і рівномірно змішати активний інгредієнт з крохмалем. Суху суміш просіюють через сито грохота, суспендують, після чого переважно наносять покриття.

Коли передбачається нанесення покриття (щоб захистити стабільність активного інгредієнта і замаскувати його смак), перевага віддається покриттям харчового класу, таким як водне плівкове покриття від фірми Colorcon Corporation, що продається як OPADRY™. OPADRY - це продукт на основі метилцелюлози з пластифікатором і пігментом. Оскільки таке покриття має водну основу, під час виготовлення їстівної м'якої жуйки немає потреби в жодних спеціальних заходах перестороги. Однак, після введення, таке водне плівкове покриття почне руйнуватись та/або розчиняється в межах хвилин під дією води чи інших рідин у шлунку. Відповідно, дезінтеграція і розчинення їстівної м'якої жуйки не будуть затримуватись після її введення суб'єкту.

Склад, описаний для показового продукту, можна легко модифікувати для доставки активних інгредієнтів іншому виду. Наприклад, їстівні м'які препарати для коней можуть мати за основу той самий базовий склад із заміною бекону мелясою, вівсяними висівками і яблуками. Смакові добавки, особливо привабливі для кішок, включають штучні сполуки на основі сої зі смаком, що нагадує рибу. Коли реципієнтом є людина, перевага може віддаватись підсолоджувачам, таким як цукор чи меляса.

### 3. Процеси для отримання основи жувального препарату

Переважно, жувальну суміш описаного вище складу, яка включає активні і неактивні інгредієнти, вводять в ємність змішувача, здатного змішувати матеріал і розподіляти його по стінках ємності. Така обробка забезпечує хороше і однакове змішування інгредієнтів без застосування нагрівання чи додавання до суміші води фармацевтичної чистоти.

Придатні змішувачі включають горизонтальні змішувачі, які загалом включають змішувальну камеру, видовжений горизонтальний змішувальний вал, який обертається, і певну кількість змішувальних елементів, що загалом перпендикулярно відходять від горизонтального валу і обертаються всередині камери (дивись, наприклад, патент США № 5,735,603, опис якого включено сюди за посиланням). Змішувальні елементи мають такі конфігурації і розміри, які забезпечують, щоб процес змішування здійснювався у відповідності до форми стінок камери, коли елементи обертаються, для адекватного перемішування всього присутнього матеріалу. Певні з таких змішувальних камер мають циліндричну форму, тоді як інші - коритоподібну, такі як змішувачі, які звичайно називають місильними машинами з двома місильними органами чи стрічковими змішувачами.

Загалом, горизонтальний змішувач має горизонтальний змішувальний вал, який проходить через камеру від кінця в кінець. В моторизованому змішувачі на одному кінці цього валу, який називають приводним кінцем, вал функціонально з'єднаний з приводним двигуном для обертання валу. На привідному кінці вал типово з'єднується через опору, розміщену між приводним двигуном і камерою. Ця опора слугує підтримкою для привідного кінця валу і також забезпечує плавне обертання. Окрема ущільнююча структура часто передбачається по довжині валу для ущільнення його проти просочення матеріалу в змішувальну камеру і з неї.

Особливо доцільним змішувачем для використання за цим винаходом є стрічковий змішувач плужного типу з факультативними лопатями для перемішування, який продається під торговою маркою FXM Series™ фірмою Littleford Day Corporation. Змішувач ємністю 200 кг може бути використаний для отримання продукції у промисловому масштабі і здатний виробляти всього 50 кг жувальної суміші в експериментальному режимі. Під час змішування тепло не підводиться, і отримуваний змішаний продукт має стабільну вагу, розподіл інгредієнтів і текстуру від партії до партії.

Переважно, спочатку змішують сухі інгредієнти жувальної суміші, потім домішують суспензію активного інгредієнту в олії, після чого додають рідкі інгредієнти (наприклад, зволожувачі і агенти для пом'якшення) і отримують ретельно змішану суміш. Після змішування жувальну

суміш вивантажують без використання тиску через вікно у змішувачі у відповідний контейнер для переробки на індивідуальні стандартні лікарські форми на машині для формування.

Широке коло устаткування для формування може бути використане за цим винаходом, але особливу перевагу забезпечують машини для формування, розроблені для використання у виробництві формованих харчових продуктів, таких як брикети з м'ясного фаршу і кусочки курки, обсмажені в сухарях. Наприклад, машини для формування, описані в патентах США №№ 3,486,186; 3,887,964; 3,952,478; 4,054,967; 4,097,961; 4,182,003; 4,334,339; 4,338,702; 4,343,068; 4,356,595; 4,372,008; 4,535,505; 4,597,135; 4,608,731; 4,622,717; 4,697,308; 4,768,941; 4,780,931; 4,818,446; 4,821,376; 4,872,241; 4,975,039; 4,996,743; 5,021,025; 5,022,888; 5,655,436 і 5,980,228 (описи яких включені сюди за посиланням), є показовими для устаткування для формування, яке може бути використане за цим винаходом.

Кращим формувальним устаткуванням для використання за цим винаходом, є машини для формування, які не застосовують тепло пресування до жувальної суміші, такі як формувальна машина Formax F6™, яка виготовляється фірмою Formax Corporation. Машина F6 спроможна робити 60 робочих ходів за хвилину. Квадратна формувальна голівка 6 × 6 дюймів може бути використана для формування приблизно 16 їстівних м'яких жувальних одиниць, що нагадують батончики, за один робочий хід, кожна з яких важить 4 грами і має розміри 5/8 × 5/8 дюйма. Можуть також використовуватись голівки для отримання їстівної м'якої жуйки іншої форми (наприклад, ласощів для домашніх тварин у формі кістки).

В такій машині після відкривання поворотного клапана жувальна суміш через розміщені внизу отвори для наповнення попадає в перший ряд гнізд прес-форми. Плита прес-форми просувається вперед, щоб заповнити жувальною сумішшю другий ряд прес-форм. Після цього плита відводиться, і цикл може повторюватись знову. Механізм формування є гідравлічним і працює шляхом легкого натискання на плиту прес-форми, без застосування нагріву.

Механізм виштовхування представлений встановленими під гніздами прес-форми чашками і забезпечує одночасну виїмку сформованої суміші зі всіх гнізд прес-форми. В разі формування їстівних м'яких препаратів за цим винаходом така машина може виготовляти приблизно 57600 одиниць за годину в припущенні використання змішувача суміші, який дає 50000 одиниць як одну частину партії. Кожна партія препаратів може пакуватись навалом або, краще, кожна жуйка упаковується окремо для зберігання.

Тепер, повністю описаний винахід, практика його здійснення будуть проілюстровані (без обмеження) наступними прикладами. У всіх прикладах використовуються стандартні скорочення і одиниці вимірювання, якщо не наводиться інша дефініція.

#### Приклад I

Піддослідні тварини і протоколи тестування

Система тестування

Вид бліх: *Ctenocephalides felis*

Кількість: ~100 не кормлених дорослих особин на собаку на одне зараження при співвідношенні статей ~ 50/50

Джерело бліх: Колонія бліх від Stillmeadow, Inc., Sugarland, Texas (США)

Вид кліщів: *Rhipicephalus sanguineus*

Кількість: ~50 не кормлених дорослих особин на собаку на одне зараження (~25 самців і ~25 самок) Джерело кліщів: Ecto Services, Inc., Henderson, NC (США)

Тварини-хазяї

Вид / Лінія / Джерело: Собаки / коротконога гонча / колонія собак Stillmeadow, Inc.

Обґрунтування виду: Собака є цільовою твариною

Вік тварин: Дорослі

Вага тіла (до тестування): Від 7,2 до 17,6 кг

Ідентифікація: Татування і картка клітки

Утримання тварин

Тип клітки: Алюмінієвий загін 3-4 м x 4 м

Утримання: Індивідуальне

Регулятори параметрів оточуючого середовища виставлені на підтримання:

Температура: 20±3 °C

Вологість: 30-70 %

12-годинний цикл світла/темряви

10-12 змін повітря за годину

Корм: Раціон високої щільності для собак PMI 5L18

Тип води: Міська мережа водопостачання, доступна ad libitum, аналізується відділенням водопостачання Техаської комісії з якості оточуючого середовища (TCEQ)

Система водопостачання: Поїлка  
Протоколи

Вага тіла реєструвалась у період, що передував тестуванню. Для дослідження відбирали 6 собак, зважували і випадковим чином розподіляли на дві групи по 3 особини, одну з яких заражали 100 блохами, а другу - 50 кліщами. В дослідженні інвазії бліх, результати якого наведені в Таблиці 3, повторні зараження 100 блохами здійснювали в День 2 і День 5, без додаткового введення препарату. Для всіх досліджень собаки Групи I слугували необробленим контролем. Всі тварини, крім тварин Групи II цього дослідження, результати для яких наведені в Таблиці 1, отримували орально тестовий препарат в желатинових капсулах. Тварини Групи II (Таблиця 1) отримували 5 мг активного інгредієнту імідаклоприду в носієві для доставки жувального препарату.

Взяту у тварин кров поміщали в пробірки з бузковою кришкою Vacutainer®. Пробірки піддавали центрифугуванню, плазмі відділяли і заморожували при температурі біля -20 °C в очікуванні можливого майбутнього транспортування до замовника для аналізу на рівень тестового препарату у плазмі. Визначення кількості паразитів на гребінці і на килимку проводили так, як зазначено в Таблицях, після введення тестового препарату. Кількість живих бліх і кліщів, видалених під час підрахунку на гребінці, реєстрували, як і, де це вказано в Таблицях, кількість мертвих кліщів.

Приклад II

Ефективність орального імідаклоприду проти інвазії бліх і кліщів

Загалом, орально введений імідаклоприд був на 100 % ефективним проти вже існуючої інвазії *C. felis*, коли вводився на рівні всього 0,25 мг/кг. Відповідно, підвищення дози не збільшувало ефективність проти початкової інвазії. Однак підвищення рівня початкової дози суттєво поліпшувало резистентність до повторного зараження, особливо через 5 днів після введення препарату.

При застосуванні проти кліщів *R. sanguineus* підвищення дози вище тестованого граничного рівня (3 мг/кг) мало парадоксальний ефект відсутності поліпшення ефективності (при 22 і 30 мг/кг) чи навіть зниження ефективності (при 10 і 15 мг/кг), хоча ефективність могла дещо поліпшуватись впродовж днів після початкового введення препарату. Відповідно, відносно низькі дози орального імідаклоприду (наприклад, 3 мг/кг) є достатніми, щоб суттєво контролювати інвазії кліщів, тоді як більш високі (але все ще субтоксичні) дози можуть використовуватись факультативно, коли ризик повторного зараження є значним.

Таблиця 1

Підрахунки бліх і результати (доза всього 0,25 мг/кг)

			Підрахунок	
Номер тварини	1 година	3 година	на гребінці	Середня
	Підрахунки на килимку	Підрахунки на килимку	День 1	ефективність
Група I - Необроблені тварини				
4113-M	1	0	19	
4115-M	0	0	65	
4144-F	0	0	70	
Середнє	0,0	0,0	56,3	NA
С.В.	0,0	0,0	14,4	
Група II - Імідаклоприд оральний 0,25 мг/кг				
3652-M	0	2	0	
3949-M	0	9	0	
Середнє	0,0	5,5	0,0	100,0
С.В.	0,0	17,1	0,0	
Група II - Імідаклоприд жувальний (5,0 мг тваринам від 2-10 кг)				
4114-M	0	14	0	
4141-F	0	25	0	
4142-F	1	18		

Продовження таблиці 1

Середнє	0,3	19,0	0,0	100,0
С.В.	0,6	5,6	0,0	

NA = Даних немає

Таблиця 2

Підрахунки бліх і результати (доза 0,5 і 10 мг/кг)

Номер тварини	4 година	Кількість живих	6 година	Кількість живих	Середня ефективність
	Підрахунки на килимку	Видалені блохи	Підрахунки на килимку	Видалені блохи	
Група I - Необроблені тварини					
4163-M	0	56	0	52	
4164-M	2	50	0	35	
4174-F	0	51	0	49	
Середнє	0,0	52,3	0,0	45,3	NA
С.В.	0,0	0,0	0,0	9,1	
Група II – Імідаклоприд оральний 0,5 мг/кг					
4162-M	5	31	39	0	
4166-M	45	2	33	0	
4173-F	15	35	47	0	
Середнє	0,0	22,7	39,7	0,0	100,0
С.В.	0,0	18,0	7,0	0,0	
Група II - Імідаклоприд оральний 1,0 мг/кг					
4161-M	44	4	35	0	
4171-F	41	12	44	0	
4177-F	40	11	53	0	
Середнє	41,7	9,0	44,0	0,0	100,0
С.В.	2,1	4,4	9,0	0,0	

NA = Даних немає

Таблиця 3

Підрахунки бліх і результати (доза 3,6 5 і 10 мг/кг)

Номер тварини	Середнє 1 година	Середнє 3 година	Підрахунок на гребінці	Підрахунок на гребінці	Підрахунок на гребінці
	Підрахунки на килимку	Підрахунки на килимку	День 1	День 2 (повторне зараження)	День 5 (повторне зараження)
Група I - Необроблені тварини					
3767-M	1	0	70	19	19
4086-M	0	0	65	65	65
3886-F	0	0	40	70	70
Середнє	0,0	0,0	58,3	56,3	56,3
			NA	NA	NA
Група II - Імідаклоприд оральний 3,0 мг/кг					
2859-M	2	7	0	15	32
3880-M	1	9	0	40	80
3045-F	1	11	0	12	42

Продовження таблиці 3

Середня	1,3	9,0	0,0	22,3	25,3
ефективність	--	--	100,0	68,1	42,1
Група II - Імідаклоприд оральний 6,0 мг/кг					
3184-M	5	13	0	0	7
3895-F	6	L 22	0	0	17
3896-F	12	27	0	0	31
Середня	7,6	19,6	0,0	0,0	12,1
ефективність	--	--	100,0	100,0	79,3
Група IV - Імідаклоприд оральний 10,0 мг/кг					
3171-F	10	14	0	0	0
3175-F	16	25	0	0	5
3897-F	8	18	0	0	1
Середня	11,3	19,0	0,0	0,0	2,0
ефективність	--	--	100,0	100,0	97,7

NA = Даних немає

Таблиця 4

Підрахунки кліщів і результати (доза 3 і 10 мг/кг)

	Кліщі	додані		живі	мертві	живі	мертві	Ефектив- ність
	видалені	мертві	Середня ефектив- ність	додані	додані	жодних	жодних	
Номер	День 2	День 2		День 6	День 6	День 6	День 6	
Група I - Необроблені тварини								
2923	21	0		9	1	0	0	
3176	25	0		33	0	0	0	
3180	17	1		17	0	0	0	
Середнє	21	0		20	0	0,0	0,0	
С.В.	4	1	NA	12	1	0,0	0,0	NA
Група II - Імідаклоприд оральний 3,0 мг/кг								
2922	17	1		6	2	1	0	
2942	8	1		4	2	0	0	
3196	28	0		13	0	0	0	
Середнє	18	1		8	0	0	0,0	
С.В.	10	1	15,9	5	1	1	0,0	61,0
Група III - Імідаклоприд оральний 10 мг/кг								
2849	16	2		14	1	1	0	
3943	22	0		8	0	0	0	
3194	23	6		28	0	0	0	
Середнє	20	3		17	0	0	0	
С.В.	4	3	3,2	10	1	1	0	15,3

NA = Даних немає



Таблиця 5

Підрахунки кліщів і результати на День 1 (دوزи 15. 22 і 30 мг/кг)

Група I - Необроблені тварини			
Тварина	Живі кліщі	Мертві кліщі	Середня ефективність
3172	26	0	
3582	30	0	
3583	32	0	
Середнє	29	0	
С.В.	3	0	NA
Група II - Імідаклоприд оральний 15 мг/кг			
3170	33	0	
3201	2	3	
3581	10	1	
Середнє	15	1	
С.В.	16	2	48,9
Група II - Імідаклоприд оральний 22 мг/кг			
3356	3	2	
3357	12	1	
3529	13	0	
Середнє	9	1	
С.В.	6	2	68,2
Група II - Імідаклоприд оральний 30 г/кг			
3197	10	7	
3200	12	0	
3210	11	0	
Середнє	11	2	
С.В.	1	4	62,5

NA = Даних немає

Таблиця 6

Підрахунки кліщів і результати на День 2 і 3 (доза 30 мг/кг)

Група I - Необроблені тварини				
Тварина	Ручний підрахунок День 2	Підрахунок на гребінці День 3 живих	Підрахунок на гребінці День 3 мертвих	Середня ефективність
3353-M	Не робився	27	0	
3172-M	Не робився	28	0	
3582-F	Не робився	18	0	
Середнє	--	24	0	
С.В.	--	6	0	NA
Група II - Імідаклоприд оральний 30 мг/кг				
3197-M	8	6	0	
3200-M	13	5	2	
3201-F	7	4	0	
Середнє	9	5	1	
С.В.	3	1	1	79,5

NA = Даних немає

- 5 Тепер, коли винахід є повністю описаним, спеціалістам в цій галузі буде зрозуміло він поширюється на еквіваленти і модифікації без відходження від об'єму винаходу, як його визначено у формулі винаходу, що додається.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтично прийнятна композиція, що містить імідаклоприд на рівні разової дози від 0,01 мг/кг до 30 мг/кг, для орального введення ссавцям з метою контролю у них інвазії паразитів, що
- 5 ссуть кров або кормляться кров'ю, де імідаклоприд є єдиним антипаразитичним агентом, присутнім в цій фармацевтичній композиції.
2. Композиція за пунктом 1, яка забезпечує імідаклоприд на рівні разової дози від 0,01 мг/кг до 10 мг/кг.
3. Композиція за пунктом 1, де імідаклоприд забезпечується на рівні разової дози 0,25 мг/кг.
- 10 4. Композиція за пунктом 1, яка приготована як жувальне м'яке частування.
5. Композиція за пунктом 2, яка додатково містить упаковку і її етикетку, де етикетка містить інструкцію щодо застосування композиції для лікування від бліх.
6. Композиція за пунктом 1, де рівень разової дози є достатнім, щоб вбивати дорослих бліх.
7. Композиція за пунктом 1, де імідаклоприд забезпечується на рівні разової дози 3 мг/кг.
- 15 8. Композиція за пунктом 1, яка додатково містить упаковку і її етикетку, де етикетка містить інструкцію щодо застосування композиції для лікування від кліщів.
9. Композиція за пунктом 1, де рівень разової дози є достатнім, щоб вбивати дорослих кліщів і лялечок кліщів.
10. Композиція за пунктом 1, де рівень разової дози є достатнім, щоб вбивати гельмінтів, які
- 20 ссуть кров або кормляться кров'ю.
11. Композиція за пунктом 1, де рівень разової дози є достатнім, щоб вбивати збудників корости, які ссуть кров або кормляться кров'ю.
12. Спосіб контролю паразитів, що ссуть кров або кормляться кров'ю, на ссавцях, який включає
- 25 оральне введення ссавцеві фармацевтично прийнятої композиції, що містить імідаклоприд на рівні разової дози від 0,01 мг/кг до 30 мг/кг, де імідаклоприд є єдиним антипаразитичним агентом, присутнім в цій фармацевтичній композиції.
13. Спосіб за пунктом 12, де композиція забезпечує імідаклоприд на рівні разової дози від 0,01 мг/кг до 10 мг/кг.
14. Спосіб за пунктом 12, де імідаклоприд забезпечується на рівні разової дози 0,25 мг/кг.
- 30 15. Спосіб за пунктом 12, де композиція приготована як жувальне м'яке частування.
16. Спосіб за пунктом 13, де композицію вводять для лікування від бліх.
17. Спосіб за пунктом 13, де рівень разової дози є достатнім, щоб вбивати дорослих бліх.
18. Спосіб за пунктом 12, де імідаклоприд забезпечується на рівні разової дози 3 мг/кг.
19. Спосіб за пунктом 12, в якому композиція додатково містить упаковку та її етикетку, де
- 35 етикетка містить інструкцію щодо застосування композиції для лікування від кліщів.
20. Спосіб за пунктом 12, де рівень разової дози є достатнім, щоб вбивати дорослих кліщів і лялечок кліщів.
21. Спосіб за пунктом 12, де рівень разової дози є достатнім, щоб вбивати гельмінтів, які ссуть
- 40 кров або кормляться кров'ю.
22. Спосіб за пунктом 12, де рівень разової дози є достатнім, щоб вбивати збудників корости, які ссуть кров або кормляться кров'ю.
23. Спосіб за пунктом 16, де композицію вводять для попередження повторного зараження ссавця блохами.
24. Спосіб за пунктом 19, де композицію вводять для попередження повторного зараження
- 45 ссавця кліщами.

---

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

---

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