

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390739 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.02

(22) Дата подачи заявки
2021.09.02

(51) Int. Cl. A61K 9/26 (2006.01)
A61K 31/365 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)

(54) ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ С ПРИЯТНЫМ ВКУСОМ

(31) 63/075,055

(32) 2020.09.04

(33) US

(86) PCT/US2021/048842

(87) WO 2022/051478 2022.03.10

(71) Заявитель:
ЭЛАНКО ЮЭС ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Пател Раджеш (US)

(74) Представитель:
Костюшенкова М.Ю., Угрюмов В.М.,
Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М.,
Строкова О.В., Джермакян Р.В. (RU)

(57) Представлены пероральные лекарственные формы с приятным вкусом, включающие эффективное количество паразитицидного средства изоксазолина, авермектина и пиразиноизохинолина, и необязательно один или более дополнительных активных ингредиентов, таких как тетрагидропиримидин.

A1

202390739

202390739

A1

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ С ПРИЯТНЫМ ВКУСОМ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее раскрытие относится к ветеринарным композициям с приятным вкусом, способам их получения и к способам их применения, например, для лечения паразитарных инфекций.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Эктопаразиты, такие как блохи, вши, мухи, комары, клещи и микроскопические клещи, а также эндопаразиты, такие как нематоды желудочно-кишечного тракта, сосальщики и филарии представляют опасность как для человека, так и для животных. Такие паразиты серьезно влияют на продуктивность домашнего животноводства, снижая прибавку в весе, вызывая низкое качество шкуры, шерсти и мяса, а в некоторых случаях приводя к смерти. Паразиты также частично несут ответственность за распространение болезней и дискомфорт у млекопитающих, в том числе у пищевых животных и животных-компаньонов. В частности, известно, что эктопаразиты являются убежищем и переносчиками различных микробных патогенов, включая бактерии, вирусы и простейшие паразиты, многие из которых являются патогенными для человека, других теплокровных млекопитающих и птиц. Эктопаразиты вызывают ряд заболеваний, включая, например, малярию, лимфатический и гемотрансмиссивный филяриатоз, трахому, трипаносомоз, лейшманиоз, пятнистую лихорадку Скалистых гор, болезнь Лайма, бабезиоз и болезни пищевого происхождения, вызванные *Salmonella*, *E. coli* и *Campylobacter*, а также другие.

Значительные последствия паразитарных инвазий для здоровья стимулировали разработку реагентов, способных контролировать паразитов и паразитарные инвазии у растений и животных. Общие способы борьбы с заражением паразитами обычно сосредоточены на способах, включающих один или более инсектицидов, которые во многих ситуациях могут оказаться безуспешными или неудовлетворительными по ряду причин, включая, например, (1) несоблюдение требований введения (требуется частое введение владельцем); (2) поведенческая или физиологическая непереносимость животного к пестицидному продукту или средствам введения; (3) появление резистентных к реагенту эктопаразитов; и (4) негативное воздействие на окружающую среду и/или токсичность.

В области ветеринарии необходимо пероральное введение лекарственных средств, поскольку оно часто может осуществляться без участия ветеринара. Тем не менее, создание пероральных ветеринарных продуктов, включающих несколько активных средств, требует

рассмотрения нескольких переменных, включая растворимость лекарственного средства, биодоступность лекарственного средства, вкусовые качества, стабильность активного средства, токсичность, безопасность, эффективность (эффективность и продолжительность действия), устойчивость, вопросы, связанные с любыми побочными эффектами и соблюдением пациентом/владельцем графика приема.

В WO/2002/045693A1 раскрыт препарат с активным ингредиентом, по существу равномерно диспергированным в матрице наполнителя, состоящей из одного или более наполнителей, выбранных из группы жирного спирта, триглицерида, неполного глицерида и сложного эфира жирной кислоты. В WO/2003/075895 A1 раскрыт лекарственный препарат для животных в форме для применения, которая содержит активный ингредиент в стабилизированной форме, маскирующей вкус, и которая легко принимается животным перорально. В WO/2005/079759A2 раскрыта фармацевтическая композиция для перорального применения, содержащая i) антигельминтное средство; ii) первое вспомогательное вещество, имеющее пористую структуру с внутренней поверхностью от около 500 до 1500 м²/г и площадью поверхности по БЭТ до около 5000 м²/г. В WO/2006/036624A2 раскрыта система на основе липидов для выделения компонентов в фармацевтическом препарате. В WO/2006/036625A2 раскрыты фармацевтические препараты на основе липидов, содержащие ивермектин, празиквантел и пирантела памоат, и способы получения препаратов. В WO/2008/148484 A1 раскрыты экструдаты, которые содержат одно или более фармацевтически активных веществ и имеют максимальный диаметр полосы 0,5 мм. В WO/2009/023013A1 раскрыта многокомпонентная композиция кормовой добавки, включающая празиквантел или его соль и циметидин или его соль. В WO/2010/063387A1 раскрыты экструдаты, содержащие по меньшей мере одно фармацевтически активное вещество в форме стержней, причем отношение размеров частиц игольчатого фармацевтически активного вещества к диаметру нити составляет не менее 1:15. В WO/2020/051106A1 раскрыта твердая жевательная композиция с приятным вкусом, содержащая по меньшей мере один приемлемый для ветеринарии изоксазолин, стабилизированный макроциклический лактон, приемлемую форму соли пирантела, по меньшей мере один натуральный палатант животного происхождения и по меньшей мере одно приемлемое для ветеринарии вспомогательное вещество.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фиг. 1 показан иллюстративный вариант осуществления для получения раскрытых

композиций.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем раскрытии предлагаются пероральные лекарственные формы, содержащие эффективное количество изоксазолинового паразитицидного средства, авермектина, пиразиноизохинолина и, необязательно, одного или более дополнительных активных ингредиентов, таких как тетрагидропиримидин. Составы и способы не только обеспечивают альтернативы существующим в настоящее время, но и преодолевают одно или более ограничений, связанных с существующими составами, таких как растворимость препарата, биодоступность препарата, вкусовые качества, стабильность активного средства, токсичность, безопасность, эффективность (активность и продолжительность), спектр паразитицидной активности, устойчивость, проблемы, связанные с любыми побочными эффектами, или соблюдение пациентом/владельцем режима приема.

В одном аспекте настоящее раскрытие относится к лекарственным формам для перорального применения, включая изоксазолин, моксидектин, празиквантел и, необязательно, пирантел или его соль. Празиквантел является активным веществом с горьким и неприятным запахом, что может привести к отказу пациента от лекарственной формы. Моксидектин является лабильным активным веществом, чувствительным к воздействию кислот, щелочей, света и условий окисления, и, таким образом, может представлять проблемы со стабильностью при включении его в лекарственную форму для перорального применения. Кроме того, оба активных вещества плохо растворяются в воде, что создает проблемы с биодоступностью.

Было обнаружено, что вкус/запах празиквантела можно успешно маскировать, ограничивая празиквантел дискретными областями в матрице лекарственной формы для перорального применения. Это достигается посредством приготовления смеси гранул празиквантела для получения первой гранулы; необязательно первую гранулу покрывают физиологически приемлемой полимерной матрицей (например, сополимерной матрицей на основе полиметакрилата); подготовка гранул одного или более дополнительных активных веществ для получения второй гранулы; объединение первой и второй гранул и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества для получения третьей смеси (которая также может называться "третьей гранулой"); и прессование данной смеси ("конечная смесь" или "готовая к прессованию смесь") в таблетку.

Кроме того, было обнаружено, что совместное гранулирование моксидектина с

празиквантелом позволяет получить гранулят, в котором моксидектин достаточно стабилен для настоящих целей. Это достигается посредством приготовления смеси гранул празиквантела и моксидектина для получения первого гранулята; необязательно покрытие первого гранулята физиологически приемлемой полимерной матрицей (например, сополимерной матрицей на основе полиметакрилата); приготовление гранул изоксазолина и необязательно одного или более дополнительных активных веществ для получения второй гранулы; объединение первого и второго гранулята и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества для получения третьей смеси; и прессование готовой к прессованию смеси в таблетку.

1. Определения

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют значения, обычно понимаемые специалистом в данной области техники. В случае противоречий преимущество имеет настоящий документ, включая определения. Предпочтительные способы и материалы описаны ниже, хотя при практической реализации или тестировании настоящего изобретения можно применять способы и материалы, сходные или эквивалентные с описанными в данном документе. Все публикации, патентные заявки, патенты и другие литературные источники, упоминаемые в данном документе, в полном своем объеме включены посредством ссылки. Описанные в данном документе материалы, способы и примеры являются исключительно иллюстративными и не подразумевают ограничения.

Термин "введение субъекту" включает без ограничения кожное, подкожное, внутримышечное, слизистое, подслизистое, трансдермальное, пероральное или интраназальное введение. Введение может включать инъекции или местное применение.

Термин "жевательный" относится к твердой форме, которую можно принимать через рот и измельчать на мелкие кусочки перед проглатыванием.

Используемые в данном документе термины «содержат(ит)», «включают(ет)», «имеющий», «имеет», «может», «включают(ет) в себя» и их варианты являются неограничивающими переходными выражениями, терминами или словами, которые не исключают возможности наличия дополнительных действий или структур. Слова в единственном числе означают также и множественное число, если контекст явно не диктует иное. В настоящем изобретении также предусмотрены другие варианты осуществления, «содержащие»,

«состоящие из» и «состоящие преимущественно из» вариантов осуществления или элементов, представленных в данном документе, вне зависимости от того, явно это указано или нет.

Термин «соль» относится к солям ветеринарных или фармацевтически приемлемых органических кислот и оснований или неорганических кислот и оснований. Такие соли хорошо известны в данной области и включают те, которые описаны в Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977).

Специалистам в данной области будет понятно, что некоторые соединения по настоящему изобретению существуют в виде изомеров. Все стереоизомеры соединений по настоящему изобретению, включая геометрические изомеры, энантиомеры и диастереомеры, в любом соотношении, входят в объем настоящего изобретения.

Специалистам в данной области техники также понятно, что некоторые соединения по данному изобретению существуют в виде таутомеров. Все таутомерные формы соединений по данному изобретению входят в объем данного изобретения.

Соединения по настоящему изобретению также включают все изотопные варианты, в которых по меньшей мере один атом преобладающей атомной массы замещен атомом, имеющим тот же атомный номер, но атомную массу, отличную от преобладающей атомной массы. Применение изотопных вариантов (*например*, дейтерия, ^2H) может обеспечивать большую метаболическую стабильность. Кроме того, некоторые изотопные варианты соединений по настоящему изобретению могут включать радиоактивный изотоп (*например*, тритий, ^3H или ^{14}C), который может быть полезен в исследованиях распределения лекарств и/или субстратов в тканях. Замещение позитронно-излучающими изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может быть полезно в исследованиях позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

Термины "соединения по настоящему изобретению" и "соединение по настоящему изобретению" и "соединения согласно настоящему изобретению" и тому подобное включают химические соединения, в частности, активные ингредиенты (также называемые "активными веществами"), описанные в настоящем документе, и иллюстративные соединения, описанные в настоящем документе, и соль каждого из данных вариантов осуществления.

Термины «лечить», «лечить», «лечить» или «лечение» включают без ограничения сдерживание, замедление, остановку или обращение вспять прогрессирования или тяжести

существующего симптома или заболевания.

Термины «контроль», «контролирование» или «сдерживание» включают без ограничения уменьшение, снижение или ослабление риска симптома, расстройства, патологического состояния или заболевания и защиту животного от симптома, расстройства, патологического состояния или заболевания. Контроль может относиться к терапевтическому, профилактическому или превентивному введению. Например, инфекция личинкой или незрелым сердечным червем будет контролироваться посредством воздействия на личинку или незрелого паразита, предотвращая прогрессирование инфекции до заражения зрелыми паразитами.

Термин «профилактика» означает предотвращение развития симптома или заболевания у животного.

Термины «субъект» и «пациент» включают людей и отличных от людей млекопитающих животных, таких как собаки, кошки, мыши, крысы, морские свинки, кролики, хорьки, коровы, лошади, овцы, козы и свиньи. Подразумевается, что более конкретным субъектом является человек. Кроме того, более конкретным объектом являются млекопитающие домашние животные или животные-компаньоны, такие как собаки и кошки, а также мыши, морские свинки, хорьки и кролики.

Термин «эффективное количество» относится к количеству, которое обеспечивает необходимую пользу для субъекта, и включает введение для лечения или контроля.

Указанное количество варьирует в зависимости от конкретного субъекта и зависит от ряда факторов, включая общее физическое состояние субъекта и тяжесть первопричины патологического состояния, подлежащего лечению, сопутствующее лечение и количество соединения по настоящему изобретению, используемое для поддержания требуемого ответа на эффективном уровне.

Эффективное количество может быть без труда установлено лечащим врачом-диагностом как специалистом в данной области, с использованием известных технологий и посредством наблюдения за результатами, полученных при аналогичных обстоятельствах. При определении эффективного количества, дозы, лечащий врач учитывает ряд факторов, включая без ограничения вид пациента, его размер, возраст и общее состояние здоровья; конкретное состояние, расстройство, инфекцию или заболевание; степень вовлечения или тяжесть состояния, расстройства или заболевания, реакция конкретного пациента;

конкретное вводимое соединение; способ введения; характеристики биодоступности вводимого препарата; выбранный режим дозирования; использование сопутствующих препаратов; и другие соответствующие обстоятельства. Эффективное количество по настоящему раскрытию, лечебная доза активного ингредиента, может составлять, например, от 0,5 мг до 100 мг. Конкретные количества могут быть определены специалистом. Несмотря на то, что указанные дозы представлены для субъекта с массой от около 1 кг до около 20 кг, диагност может определить соответствующую дозу для субъекта, масса которого не входит в указанный диапазон массы. Эффективное количество по настоящему раскрытию, лечебная доза активного ингредиента, может составлять, например, от 0,1 мг до 10 мг/кг субъекта. Предполагается, что режим дозирования будет ежедневным, еженедельным или ежемесячным.

Используемые в данном документе фразы «пероральная биодоступность» и «биодоступность при пероральном приеме» относятся к системной доступности (т.е. уровню в крови/плазме) данного количества активного вещества, вводимого пациенту.

Используемый в данном документе термин «клиренс» относится к удалению вещества из крови, например, посредством почечной экскреции, выраженному в терминах объемного потока крови или плазмы, который будет содержать количество удаленного вещества за единицу времени.

Термин «период полувыведения», используемый в настоящем документе, означает период времени, необходимый для потери половины количества вещества в результате биологических процессов.

Термин «биодоступность», используемый в настоящем документе, относится к физиологической доступности определенного количества препарата, в отличие от его химической активности. Данный термин также может относиться к доле введенной дозы, которая всасывается в кровоток.

Термин «животное» используется в настоящем документе для включения всех позвоночных животных, включая людей, животных-компаньонов и домашний скот. Оно также включает отдельное животное на всех стадиях развития, включая эмбриональную и фетальную стадии. К животным-компаньонам относятся без ограничения собаки и кошки. К домашнему скоту относятся без ограничения крупный рогатый скот, верблюды, свиньи, овцы, козы и лошади.

Термин «паразит», используемый в настоящем документе, относится к вредителю, который

живет в животном-хозяине или на нем и извлекает выгоду, получая питательные вещества за счет животного-хозяина. Данный термин охватывает все стадии жизненного цикла вредителя. «Эндопаразит» представляет собой паразита, который живет в животном-хозяине. «Эктопаразит» представляет собой паразита, который живет на животном-хозяине.

Термин «масс./масс.» или «вес/вес» означает вес/вес, термин «вес/об.» означает вес/объем, а термин «мг/кг» означает миллиграмм на килограмм веса тела. Термин «% масс./масс.» представляет собой процентное содержание по весу ингредиента в рецептуре композиции.

В случае перечисления в данном документе числовых диапазонов с той же степенью точности явным образом предусмотрено каждое промежуточное числовое значение.

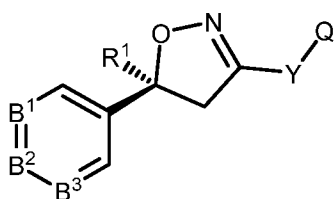
Например, в случае диапазона 6-9 предусмотрены числа 7 и 8 в дополнение к 6 и 9, а в случае диапазона 6,0-7,0 явным образом предусмотрены числа 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9 и 7,0.

2. Композиции

Активные вещества

Композиции по настоящему раскрытию включают паразитицид класса изоксазолина, авермектин (например, ивермектин, селамектин, дорамектин, эприномектин, моксидектин и абамектин) и пиразиноизохинолин (например, празиквантел). Композиции необязательно включают одно или более дополнительных активных веществ, таких как, например, мильбемицин (например, оксим мильбемицина), бензимидазол (например, фенбендазол, альбендазол и триклабендазол), салициланилид (например, клозантел и оксиклозанид), замещенный фенол (например, нитроксинил), тетрагидропиримидин (например, пирантел, морантел, оксантел), имидазотиазол (например, левамизол) или циклооктадепсипептид (например, эмодепсид).

Паразитицид класса изоксазолина может иметь следующую формулу:



где каждый из B¹, B², B³ независимо представляют собой C—R или N; каждый R независимо представляет собой H, галоген, циано, —NO₂, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси,

алкилтио, галогеналкилтио, алкилсульфинил, галогеналкилсульфинил, алкилсульфонил, галогеналкилсульфонил, алкиламино, диалкиламино или алкоксикарбонил; R^1 представляет собой C_1 - C_3 алкил или C_1 - C_3 галогеналкил; Y представляет собой необязательно замещенный фенилен, нафтилен, инданилен, 5- или 6-членный гетероарилен или 8-10-членный слитый гетеробициклилен, причем необязательные заместители выбраны из группы, включающей галоген, алкил, галогеналкил, циклоалкил, галогенциклоалкил, алкокси, галогеналкокси, алкилтио, галогеналкилтио, алкилсульфинил, галогеналкилсульфинил, алкилсульфонил, галогеналкилсульфонил, алкиламино, диалкиламино, $—CN$ или $—NO_2$ и $NH_2—C(=S)—$; Q представляет собой T- NR^2R^3 , группу $(—CH_2—)(—CH_2—)N—R^3$, OH, NH_2 , алкокси, галогеналкокси, алкиламино, галогеналкиламино, диалкиламино, галогендиалкиламино, тиол, алкилтио, галогеналкилтио, алкилсульфинил, галогеналкилсульфинил, алкилсульфонил, галогеналкилсульфонил, или необязательно замещенный 5- или 6-членное карбоциклическое, гетероциклическое или гетероарильное кольцо; T представляет собой $(CH_2)_n$, $CH(CH_3)$, $CH(CN)$, $C(=O)$ или $C(=S)$; R^2 представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, алкилциклоалкил, циклоалкилалкил, алкилкарбонил или алкоксикарбонил; R^3 представляет собой H, OR^7 , NR^8R^9 или Q^1 ; или алкил, галогеналкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил, галогеналкинил, циклоалкил, алкилциклоалкил, циклоалкилалкил, алкилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил или диалкиламинокарбонил, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из R^4 ; или R^2 и R^3 , взятые вместе с атомом азота, к которому они прикреплены, образуют кольцо, содержащее от 2 до 6 атомов углерода, и необязательно один дополнительный атом, выбранный из группы, включающей N, S и O, при этом указанное кольцо, необязательно замещенное 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей алкил, галоген, $—CN$, $—NO_2$ и алкокси; каждый R^4 независимо представляет собой галоген; алкил, циклоалкил, алкокси, алкилтио, галогеналкилтио, алкилсульфинил, галогеналкилсульфинил, алкилсульфонил, галогеналкилсульфонил, алкиламино, галогеналкиламино, диалкиламино, дигалогеналкиламино, циклоалкиламино, алкилкарбонил, алкоксикарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, галогеналкилкарбонил, галогеналкоксикарбонил, галогеналкиламинокарбонил, дигалогеналкиламинокарбонил, гидроксильный, $—NH_2$, $—CN$ или $—NO_2$; или Q^2 ; each R^5 независимо представляет собой галоген, алкокси, галогеналкокси, алкилтио, галогеналкилтио, алкилсульфинил, галогеналкилсульфинил, алкилсульфонил, галогеналкилсульфонил, алкиламино,

диалкиламино, алкоксикарбонил, —CN или —NO_2 ; каждый R^6 независимо представляет собой галоген, алкил, галогеналкил, циклоалкил, галогенциклоалкил, алкокси, галогеналкокси, алкилтио, галогеналкилтио, алкилсульфинил, галогеналкилсульфинил, алкилсульфонил, галогеналкилсульфонил, алкиламино, диалкиламино, —CN , —NO_2 , фенил или пиридинил; R^7 представляет собой H ; или алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, алкилциклоалкил или циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или более галогенами; R^8 представляет собой H , алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, алкилциклоалкил, циклоалкилалкил, алкилкарбонил или алкоксикарбонил; R^9 представляет собой H ; Q^3 ; или алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, алкилциклоалкил или циклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из R^4 ; или R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом азота, к которому они прикреплены, образуют кольцо, содержащее 2-6 атомов углерода и необязательно один дополнительный атом, выбранный из группы, включающей N , S и O , причем указанное кольцо необязательно замещено 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей алкил, галоген, —CN , —NO_2 и алкокси; Q^1 представляет собой фенильное кольцо, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо или 8-, 9- или 10-членную слитую бициклическую кольцевую систему, необязательно содержащую от одного до трех гетероатомов, выбранных из не более 1 O , не более 1 S и не более 3 N , при этом каждое кольцо или кольцевая система необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из R^5 ; Q^2 независимо представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, при этом каждое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из R^6 ; Q^3 представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, при этом каждое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из R^6 ; и n равняется 1, 2 или 3; причем звездочка означает, что атом углерода представляет собой четвертичный атом углерода. Иллюстративные паразитициды класса изоксазолинов включают афоксоланер, флураланер, лотиланер и сароланер.

В некоторых вариантах осуществления композиции включают инсектицид или акарицид. Примеры инсектицидов и акарицидов включают, например, ацефат, ацетамиприд, ацетопрол, амитраз, амидофлумет, авермектин, азадирахтин, азинфос-метил, бифентрин, бифеназат, бупрофезин, бистрифлурон, бупрофезин, карбофуран, картап, хлорфенапир, хлорфлуазурон, хлорантранилипрол, хлорпирифипрол, хлорпирифос-метил, хромафенозид, клотианидин,

цифлуметофен, цифлутин, β -цифлутрин, цигалотрин, γ -цигалотрин, λ -цигалотрин, циперметрин, циромазин, дельтаметрин, диафентиурон, диазинон, дильдрин, дифлубензурон, димефлутрин, диметоат, динотефуран, дифенолан, эмаектин, эндосульфат, эсфенвалерат, этипрол, фенотиокарб, феноксикарб, фенпропатрин, фенвалерат, фипронил, флониамид, флубендиамид, флуцитринат, тау-флувалинат, флуфенерим, флуфеноксурон, фонофос, галофенозид, гексафлумурон, гидраметилнон, имидаклоприд, индоксикарб, изофенфос, луфенурон, малатион, метафлумизон, метальдегид, метамидофос, метидатион, метомил, метопрен, метоксиклор, метофлутрин, монокротофос, метоксифенозид, монокротофос, нитенпирам, нитиазин, новалурон, новифлумурон, оксамил, паратион, паратиориметил, перметрин, фонат, фосалон, фосмет; фосфамидори, пиримикарб, профенофос, профлутрин, протрифенбут, пиметрозин, пирафлупрол, пиретрин, пиридил, пирифлюхинон, пирипрол, пирипроксифен, ротенон, рианодин, спинеторам, спиносид, спироциклофен, спиромезифен, спиротетрамат, сульфоксифен, тебуфенозид, тефлубензурон, тефлутрин, тербуфос, тетрагидропиридин, тиаклоприд, тиаметоксам, тиодикарб, тиосульфат-натрия, толфенпират, тралометрин, триазамат, трихлорфон и трифлумурон.

В некоторых вариантах осуществления композиции включают активный(-ые) ингредиент(-ы) в количестве от 0,005% до 80% (масс./масс.) в пересчете на общий вес лекарственной формы.

В определенных вариантах осуществления композиции включают активный(-ые) ингредиент(-ы) в количестве от 1% до 50% (масс./масс.), 5% до 50% (масс./масс.), от 10% до 50% (масс./масс.), от 15% до 50% (масс./масс.), от 20% до 50% (масс./масс.), от 25% до 50% (масс./масс.), от 30% до 50% (масс./масс.), от 35% до 50% (масс./масс.), от 40% до 50% (масс./масс.), от 45% до 50% (масс./масс.), от 1% до 40% (масс./масс.), от 1% до 35% (масс./масс.), от 1% до 30% (масс./масс.), от 1% до 25% (масс./масс.), от 1% до 20% (масс./масс.), от 1% до 15% (масс./масс.), от 1% до 10% (масс./масс.), от 1% до 5% (масс./масс.), от 10% до 40% (масс./масс.), от 10% до 30% (масс./масс.), от 10% до 25% (масс./масс.), от 10% до 20% (масс./масс.), от 10% до 15% (масс./масс.), от 15% до 30% (масс./масс.), от 15% до 25% (масс./масс.), от 15% до 20% (масс./масс.), от 1% до 60% (масс./масс.), от 10% до 60% (масс./масс.), от 20% до 60% (масс./масс.), от 30% до 60% (масс./масс.) или от 40% до 60% (масс./масс.) в пересчете на общую массу дозированной формы.

В некоторых вариантах осуществления композиции обеспечивают, независимо для каждого активного ингредиента, дозу от 0,001 мг до 1000 мг на кг тела субъекта, предпочтительно от

0,01 мг до 100 мг на кг тела субъекта, более предпочтительно от 0,1 мг до 50 мг на кг тела субъекта и еще более предпочтительно от 0,1 мг до 10 мг на кг тела субъекта.

В некоторых вариантах осуществления композиции включают, независимо для каждого активного ингредиента, от 0,01 мг до 1000 мг активного ингредиента, предпочтительно от 0,1 до 500 мг активного ингредиента, более предпочтительно от 0,5 мг до 100 мг активного ингредиента. В следующих вариантах осуществления композиции может включать, независимо для каждого активного ингредиента, от 0,03 мг до 1000 мг активного ингредиента или от 0,06 мг до 500 мг активного ингредиента.

В предпочтительном варианте осуществления композиции включают комбинацию паразитицидов класса изоксазолинов (например, флураланер, афоксоланер, сароланер или лотиланер), паразитицид класса макроциклических лактонов (например, милбемицин оксим, моксидектин, дорамектин или селамектин) и паразитицид класса пиразиноизохинолинов (например, празиквантел). В другом предпочтительном варианте осуществления композиции включают комбинацию паразитицидов класса изоксазолинов (например, флураланер, афоксоланер, сароланер или лотиланер), паразитицид класса макроциклических лактонов (например, милбемицин оксим, моксидектин или селамектин), паразитицид класса пиразиноизохинолинов (например, празиквантел) и паразитицид класса тетрагидропиримидинов (например, пирантел памоат, пирантел тартрат, морантел тартрат или оксантел эмбонат).

В другом предпочтительном варианте осуществления композиции включают комбинацию лотиланера, моксидектина и празиквантела. В другом предпочтительном варианте осуществления композиции включают комбинацию лотиланера, милбемицин оксима и празиквантела. В другом предпочтительном варианте осуществления композиции включают комбинацию лотиланера, моксидектина, празиквантела и пирантел или их соль. В другом предпочтительном варианте осуществления композиции включают комбинацию лотиланера, милбемицин оксима, празиквантела и пирантела или их соль.

В другом предпочтительном варианте осуществления композиции включают комбинацию от 0,5% до 40% (масс./масс.) изоксазолина (например, лотиланера, сароланера, флураланера или афоксоланера), от 0,005% до 1% (масс./масс.) макроциклического лактона (например, моксидектина, милбемицин оксима, дорамектина или селамектина) и от 1% до 10% (масс./масс.) пиразиноизохинолина (например, празиквантел) в пересчете на общую массу

дозированной формы.

В другом предпочтительном варианте осуществления композиции обеспечивают дозировку от 1 мг/кг до 100 мг/кг изоксазолина (например, лотиланера, сароланера, флураланера или афоксоланера), от 0,001 мг/кг до 15 мг/кг макроциклического лактона (например, моксидектина, милбемицин оксима, дорамектина или селамектина) и от 1 мг/кг до 100 мг/кг пиразиноизохинолина (например, празиквантела).

В другом предпочтительном варианте осуществления композиции включают комбинацию 0,5% до 40% (масс./масс.) изоксазолина (например, лотиланера, сароланера, флураланера или афоксоланера), от 0,005% до 1% (масс./масс.) макроциклического лактона (например, моксидектина, милбемицин оксима, дорамектина или селамектина), от 1% до 10% (масс./масс.) пиразиноизохинолина (например, празиквантела) и от 5% до 30% (масс./масс.) тетрагидропиримидина (например, пирантела памоата, пирантела тартрата, морантела тартрат или оксантела эмбоната) в пересчете на общую массу дозированной формы.

В другом предпочтительном варианте осуществления композиции обеспечивают дозировку от 1 мг/кг до 100 мг/кг изоксазолина (например, лотиланера, сароланера, флураланера или афоксоланера), от 0,001 мг/кг до 15 мг/кг макроциклического лактона (например, моксидектина, милбемицин оксима, дорамектина или селамектина), от 1 мг/кг до 100 мг/кг пиразиноизохинолина (например, празиквантела) и от 1 мг/кг до 100 мг/кг тетрагидропиримидина (например, пирантела памоата, пирантела тартрата, морантела тартрата или оксантела эмбоната).

В другом предпочтительном варианте осуществления композиции включают комбинацию от 0,5% до 40% (масс./масс.) изоксазолина (например, лотиланера, сароланера, флураланера или афоксоланера), от 0,005% до 1% (масс./масс.) моксидектина и от 1% до 10% (масс./масс.) празиквантела в пересчете на общую массу дозированной формы.

В другом предпочтительном варианте осуществления композиции обеспечивают дозировку от 1 мг/кг до 100 мг/кг изоксазолина (например, лотиланера, сароланера, флураланера или афоксоланера), от 0,001 мг/кг до 5 мг/кг моксидектина и от 1 мг/кг до 30 мг/кг празиквантела.

В другом предпочтительном варианте осуществления композиции включают комбинацию от 0,5% до 40% (масс./масс.) лотиланера, от 0,005% до 1% (масс./масс.) моксидектина и от 1% до 10% (масс./масс.) празиквантела в пересчете на общую массу дозированной формы. В другом предпочтительном варианте осуществления композиции включают комбинацию 30-

40% (масс./масс.) лотиланера, от 0,025% до 0,045% (масс./масс.) моксидектина и 8-10% (масс./масс.) празиквантела в пересчете на общую массу дозированной формы.

В другом предпочтительном варианте осуществления композиции обеспечивают дозировку от 1 мг/кг до 100 мг/кг лотиланера, от 0,001 мг/кг до 5 мг/кг моксидектина и 1 мг/кг до 30 мг/кг празиквантела. В другом предпочтительном варианте осуществления композиции обеспечивают дозировку от 15 мг/кг до 45 мг/кг лотиланера, от 0,025 мг/кг до 0,50 мг/кг моксидектина и от 1 мг/кг до 15 мг/кг празиквантела. В другом предпочтительном варианте осуществления композиции обеспечивают дозировку от 20 мг/кг до 40 мг/кг лотиланера, от 0,05 мг/кг до 0,10 мг/кг моксидектина и от 5 мг/кг до 10 мг/кг празиквантела. В другом предпочтительном варианте осуществления композиции обеспечивают дозировку от 20 мг/кг до 40 мг/кг лотиланера, от 0,02 мг/кг до 0,04 мг/кг моксидектина и от 5 мг/кг до 10 мг/кг празиквантела.

В другом предпочтительном варианте осуществления композиции включают 20-1000 мг лотиланера, 0,001-200 мг моксидектина и 5-250 мг празиквантела. В другом предпочтительном варианте осуществления композиции включают 55-57 мг лотиланера, 0,1-0,2 мг моксидектина и 13-15 мг празиквантела. В другом предпочтительном варианте осуществления композиции включают 111-113 мг лотиланера, 0,2-0,3 мг моксидектина и 28-30 мг празиквантела. В другом предпочтительном варианте осуществления композиции включают 224-226 мг лотиланера, 0,5-0,6 мг моксидектина и 56-58 мг празиквантела. В другом предпочтительном варианте осуществления композиции включают 449-451 мг лотиланера, 1,1-1,2 мг моксидектина и 113-115 мг празиквантела. В другом предпочтительном варианте осуществления композиции включают 899-901 мг лотиланера, 2,2-2,3 мг моксидектина и 227-229 мг празиквантела.

В другом предпочтительном варианте осуществления композиции включают комбинацию от 0,5% до 40% (масс./масс.) изоксазолина (например, лотиланера, сароланера, флуранланера или афоксоланера), от 0,005% до 1% (масс./масс.) моксидектина, от 1% до 10% (масс./масс.) празиквантела и 5% до 30% (масс./масс.) пирантела памоата в пересчете на общую массу дозированной формы.

В другом предпочтительном варианте осуществления композиции включают комбинацию 20-40% (масс./масс.), предпочтительно 20-30% (масс./масс.) лотиланера, 0,02-0,045%, предпочтительно 0,02-0,03 (масс./масс.) моксидектина и 5-10% (масс./масс.),

предпочтительно 5-7% (масс./масс.) празиквантела и 5% до 30% (масс./масс.), предпочтительно 10% до 20% (масс./масс.) пирантела памоата в пересчете на общую массу дозированной формы.

В другом предпочтительном варианте осуществления композиции обеспечивают дозировку от 1 мг/кг до 100 мг/кг изоксазолина (например, лотиланера, сароланера, флуранланера или афоксоланера), от 0,001 мг/кг до 5 мг/кг моксидектина, от 1 мг/кг до 30 мг/кг празиквантела и от 1 мг/кг до 30 мг/кг пирантела памоата.

В другом предпочтительном варианте осуществления композиции обеспечивают комбинацию от 0,5% до 40% (масс./масс.) лотиланера, от 0,005% до 1% (масс./масс.) моксидектина, от 1% до 10% (масс./масс.) празиквантела и от 5% до 30% (масс./масс.) пирантела памоата в пересчете на общую массу дозированной формы.

В другом предпочтительном варианте осуществления композиции обеспечивают дозировку от 1 мг/кг до 100 мг/кг лотиланера, от 0,001 мг/кг до 5 мг/кг моксидектина, от 1 мг/кг до 30 мг/кг празиквантела и от 1 мг/кг до 30 мг/кг пирантела памоата. В другом предпочтительном варианте осуществления композиции обеспечивают дозировку от 15 мг/кг до 45 мг/кг лотиланера, от 0,025 мг/кг до 0,50 мг/кг моксидектина, от 1 мг/кг до 15 мг/кг празиквантела и от 1 мг/кг до 15 мг/кг пирантела памоата. В другом предпочтительном варианте осуществления композиции обеспечивают дозировку от 20 мг/кг до 40 мг/кг лотиланера, от 0,05 мг/кг до 0,10 мг/кг моксидектина, от 5 мг/кг до 10 мг/кг празиквантела и от 5 мг/кг до 10 мг/кг пирантела памоата. В другом предпочтительном варианте осуществления композиции обеспечивают дозировку от 20 мг/кг до 40 мг/кг лотиланера, от 0,02 мг/кг до 0,04 мг/кг моксидектина, от 5 мг/кг до 10 мг/кг празиквантела и от 5 мг/кг до 10 мг/кг пирантела памоата.

В другом предпочтительном варианте осуществления композиции включают 20-1,000 мг лотиланера, 0,001-200 мг моксидектина, 5-250 мг празиквантела и 5-250 мг пирантела памоата.

Защищенные активные ингредиенты

В некоторых вариантах осуществления один или более активных веществ в композициях могут быть введены в дозированную форму в виде гранулята с покрытием. Активные вещества могут быть введены в дозированные формы в виде гранулятов с покрытием, например, для маскирования вкуса ингредиентов с неприятным вкусом или защиты

нестабильного активного ингредиента от других активных веществ или вспомогательных веществ матрице дозированной формы.

Грануляты с покрытием могут быть покрыты, например, физиологически приемлемой полимерной матрицей. Физиологически приемлемая полимерная матрица может включать один или более полимеров и необязательно один или более пластификаторов.

Подходящие классы полимеров включают без ограничения шеллак, полимер на основе целлюлозы, акриловой кислоты или метакриловой кислоты, ангидрида малеиновой кислоты, поливинилпирролидона или поливинилового спирта. Можно рассмотреть и другие полимеры, например, полимеры на основе целлюлозы, например, полученные из фталата ацетата целлюлозы или ацетата целлюлозы-N,N-ди-н-бутилгидроксипропилэфира. Исходными материалами для полимеров на основе акриловой кислоты или метакриловой кислоты могут быть сополимер метакрилата/метакриловой кислоты, сополимер 2-метил-5-винилпиридина/метакрилата/метакриловой кислоты, сополимер метилметакрилата/метакриловой кислоты, сополимер метилметакрилата/метакриловой кислоты, сополимер ангидрида метилметакрилата/малеиновой кислоты или сополимер ангидрида метилметакрилата/малеиновой кислоты.

Предпочтительно использовать полимеры на основе акриловой или метакриловой кислоты, например, продукты полимеризации акриловой кислоты и эфиры акриловой кислоты с низким содержанием четвертичных аммониевых групп, например, коммерчески доступные под названиями Eudragit® E, L или S от компании Röhm, (сейчас Evonik) Дармштадт, Германия. Eudragit® E представляет собой катионный полимер диметиламиноэтилметакрилата и нейтрального эфира метакриловой кислоты. Eudragit® L и S представляют собой анионные сополимеры метакриловой кислоты и метилэфира метакриловой кислоты. Eudragit® E 100 представляет собой pH-зависимый катионный полимер, который растворяется в желудочном соке при кислом значении pH до pH 5,0. Он способен набухать при pH выше 5,0. В виде порошка он известен и коммерчески доступен как Eudragit® EPO. Преимущество Eudragit® EPO заключается в том, что процесс можно проводить в водной среде и необязательно без органических растворителей.

В предпочтительном варианте осуществления физиологически приемлемая полимерная матрица включает поли(мет)акрилатный полимер, такой как Eudragit® RL 100, Eudragit® RL PO, Eudragit® RL 30D, Eudragit® RL 12.5, Eudragit® RS 100, Eudragit® RS PO, Eudragit® RS

30D, Eudragit® RS 12.5, Eudragit® NE 30D или Eudragit® NE 40D, все из которых доступны от Evonik.

В еще более предпочтительном варианте осуществления физиологически приемлемая полимерная матрица включает Eudragit® RL (который, например, может использоваться в виде водной дисперсии Eudragit® RL 100 с 30% сухого вещества: Eudragit® RL 30D). Eudragit® RL представляет собой сополимер акрилового и метакрилового эфиров с низким содержанием четвертичных аммониевых групп, при этом молярное отношение аммониевых групп к остальным нейтральным (мет)акриловым эфирам составляет 1:20 в Eudragit® RL. Средняя молекулярная масса составляет около 32000. Кодовое обозначение RL относится к светозамедляющим свойствам средства.

Подходящие пластификаторы для включения в физиологически приемлемую полимерную матрицу включают, например, триэтилцитрат, полиэтиленгликоль, дибутилфталат, диэтилфталат и триацетин. В некоторых вариантах осуществления пластификатор предоставляется в виде 20% водной эмульсии, включающей моностеарат глицерина, триэтилцитрат и полисорбат 80 (например, PlasACRYL® HTP20; Evonik Corporation). В предпочтительном варианте осуществления PlasACRYL® HTP20 составлен с EUDRAGIT® RL 30 D для обеспечения физиологически приемлемой полимерной матрицы, покрывающей гранулированные материалы.

Покрытие в контексте настоящего документа включает полное или частичное покрытие материала; поэтому, согласно одному варианту осуществления, материал с покрытием, как описано в настоящем документе, может относиться к агломерату с частичным покрытием.

На покрытие содержащего активное вещество гранулята можно воздействовать посредством распыления раствора или суспензии содержащего полимер материала на гранулят. Летучие компоненты (например, вода или органический растворитель) могут быть впоследствии удалены (например, посредством применения тепла и/или под вакуумом). После процесса сушки гранулы с покрытием могут быть просеяны.

Подходящими растворителями для растворения полимера являются, например, относительно легко летучие растворители, например один или более из следующих: метанол, этанол, изопропанол, бутанол, бензиловый спирт, этиленгликоль, пропиленгликоль, фенол, ацетон, уксусная кислота, ангидрид уксусной кислоты, нитрометан, этилендиамин, целлозольв уксусной кислоты, например смесь ацетона и этанола, например в соотношении 1:1. Можно

использовать водные суспензии или растворы, например, покрытие может быть выполнено с использованием Eudragit® EPO или Eudragit® RL 30D из водной дисперсии. В соответствии с данным процессом оптимально сочетаются аспекты безопасности, защиты окружающей среды и экономические преимущества.

Вспомогательные вещества

Композиции необязательно включают одно или более приемлемых вспомогательных веществ. Термин «приемлемый эксципиент» относится к тем, которые обычно используются при получении ветеринарных и фармацевтических композиций и предпочтительно являются чистыми и нетоксичными в используемых количествах. Обычно они представляют собой твердые, полутвердые или жидкие материалы, которые в совокупности могут служить носителем или средой для активного ингредиента. Некоторые примеры приемлемых вспомогательных веществ приведены в Remington's Pharmaceutical Sciences и Handbook of Pharmaceutical Excipients и включают разбавители, транспортные средства, носители, мазевые основы, связующие вещества, дезинтегранты, лубриканты, глиданты, подсластители, ароматизаторы, гелевые основы, матрицы устойчивого высвобождения, стабилизирующие средства, консерванты, растворители, суспендирующие средства, буферы, эмульгаторы, красители, пропелленты, средства для покрытия и другие.

В состав настоящей композиции могут входить один или более ароматизаторов для улучшения вкусовых качеств. В частности, композиции могут содержать мясной ароматизатор. Примерные ароматизаторы включают без ограничения ароматизаторы Flavorpal®, Desiccated Pork Liver Powder™, Provesta® 356, Provesta® 400, PC-0125, ароматизаторы Symtripal®, например, сухой ароматизатор со вкусом приготовленной курицы Symtripal®, сухой ароматизатор со вкусом рубленого мяса Symtripal®, сухой ароматизатор со вкусом печени Symtripal® и сухой ароматизатор со вкусом куриной кожи и мяса Symtripal®. В качестве дополнительного примера можно привести Diana Pet Food "D'TECH 8P0910748 VEGGIE", который рекламируется как "усилитель вкусовых качеств". Мясные или говяжьи ароматизаторы, используемые в иллюстративных вариантах осуществления, могут быть получены естественным или искусственным способом и иметь мясной или говяжий вкус. Натуральные ароматизаторы часто состоят из высушенного, измельченного или порошкообразного мяса, которое может быть получено от домашних мясных животных, включая крупный рогатый скот, такой как коровы или быки, свиньи, олени, овцы, козы, домашняя птица, которая может включать индейку, курицу, утку и т.п. Ароматизаторы

неживотного происхождения, часто растительного происхождения, включают сою, арахис, фрукты, подсластители, мед, сахар, кленовый сироп и фруктозу, петрушку, сельдерей, мяту, мяту перечную, чеснок и т.п. В иллюстративных вариантах осуществления ароматизаторы могут необязательно быть включены в композиции, например, в концентрациях от 0,5% до 40% (масс./масс.) в пересчете на общую массу дозированной формы. В предпочтительном варианте осуществления ароматизатор представляет собой сухой ароматизатор со вкусом мяса Symtripal® или сухой ароматизатор со вкусом печени Symtripal®. В другом предпочтительном варианте осуществления ароматизатор представляет собой сухой ароматизатор со вкусом печени Symtripal® в комбинации с D'TECH 8P0910748 VEGGIE. В предпочтительном варианте осуществления композиция содержит от 0,5 до 20% (масс./масс.), предпочтительно от 5 до 15% (масс./масс.) ароматизатора, который может представлять собой один ароматизатор или комбинацию по меньшей мере двух ароматизаторов.

В состав настоящей композиции может входить поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активное вещество (также известное как поверхностно-активное средство) представляет собой компонент, который снижает поверхностное натяжение на границе раздела между двумя жидкостями или между жидкостью и твердым телом. Подходящие поверхностно-активные вещества можно найти в REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (20th ed., Mack Publishing Co., 2001). Примеры поверхностно-активных веществ включают без ограничения глицерилмоноолеат, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот, сложные эфиры сорбитана, включая моноолеат сорбитана (Span® 20), поливиниловый спирт, полисорбаты, включая полисорбат 20 и полисорбат 80, d-α-токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцинат (TPGS), TPGS витамина E (D-α-токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцинат), лаурилсульфат натрия (SLS), сополимеры этиленоксида и пропиленоксида (например, полуксамеры, такие как полуксамер 124, 188, 338 и 407, и LUTROL® F87 и т.п.), производные полиэтиленгликолевого касторового масла, включая полиоксил 35 касторового масла (Cremophor® EL), полиоксил 40 гидрогенизированного касторового масла (Cremophor® RH 40), полиоксил 60 гидрогенизированное касторовое масло (Cremophor® RH60); монолаурат пропиленгликоля (LAUROGLYCOL®); сложные эфиры глицерина, включая каприлат/капрат глицерина (CAPMUL® MCM), полигликолизированные глицериды (GELUCIRE®, например Gelucire® 44/14), ПЭГ 300 каприловый/каприновый глицериды (Softigen® 767), ПЭГ 400

каприловый/каприновый глицериды (Labrasol®), ПЭГ 300 олеиновые глицериды (Labrafil® M-1944CS), ПЭГ 300 линолевые глицериды (Labrafil® M-2125CS); стеараты полиэтиленгликоля и гидроксистеараты полиэтиленгликоля, включая стеарат полиоксил-8 (моностеарат ПЭГ 400), стеарат полиоксил-40 (моностеарат ПЭГ 1750), ПЭГ3350 и т.п. Стеараты полиэтиленгликоля (синонимы включают стеараты макрогола, полиоксилстеараты, полиоксиэтиленстеараты, этоксилированные стеараты; CAS № 9004-99-3, 9005-08-7) представляют собой смеси моно- и дистеаратных эфиров смешанных полиоксиэтиленовых полимеров. Гидроксистеарат полиэтиленгликоля представляет собой смесь моно- и диэфиров гидроксистеариновой кислоты с полиэтиленгликолями. Одним из гидроксистеаратов полиэтиленгликоля, который можно использовать в композиции, является 12-гидроксистеарат полиэтиленгликоля. Композиция может включать поверхностно-активное вещество полиэтиленгликоль 15 12-гидроксистеарат (Solutol® HS 15 от BASF), смесь моно- и диэфиров 12-гидроксистеариновой кислоты с 15 молями этиленоксида. Композиции могут включать касторовое масло полиоксил 35 (Cremophor® EL) в качестве поверхностно-активного вещества. Композиция может включать гидрогенизированное касторовое масло полиоксил 40 (Cremophor® RH 40) или гидрогенизированное касторовое масло полиоксил 60 (Cremophor® RH60) в качестве поверхностно-активных веществ. В иллюстративных вариантах осуществления поверхностно-активные вещества необязательно могут быть включены в композицию, например, в концентрациях от около 0,1% до около 10% (масс./масс.), или от 0,005% до около 5% (масс./масс.), или от 0,01% до около 1% (масс./масс.) в пересчете на общую массу дозированной формы. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит от 0,5 до 5% (масс./масс.) или от 0,01% до около 5% (масс./масс.), от около 0,01% до около 1% (масс./масс.) лаурилсульфата натрия.

Настоящие композиции могут содержать растворитель. Иллюстративные растворители включают без ограничения безводный глицерин (CAS 56-81-5), различные сорта жидкого полиэтиленгликоля (ПЭГ), включая ПЭГ 200, ПЭГ 300, ПЭГ 400 и ПЭГ 540; пропиленкарбонат; пропиленгликоль; триглицериды, включая без ограничения каприловый/каприновый триглицерид, каприловый/каприновый/линолевый триглицерид (например, MIGLYOL® 810 и 812), каприловый/каприновый/янтарный триглицерид, дикаприлат/дикапрат пропиленгликоля и т.п.; вода, раствор сорбита, каприлат/капрат глицерина и полиглицеролизированные глицериды (GELUCIRE®) или их комбинацию. Другие иллюстративные растворители включают триглицериды со средней длиной цепи (MCT) и

растительные масла, называемые триглицеридами с длинной цепью (LCT). Триглицериды жирных кислот со средней длиной цепи, известные как триглицериды со средней длиной цепи или МСТ, могут быть синтезированы посредством этерификации глицерина жирными кислотами с длиной углеродной цепи C8 или C10. МСТ обычно имеются в продаже в виде смеси глицериновых эфиров жирных кислот C8 (октановая или каприловая кислота) и жирных кислот C10 (декановая или каприновая кислота) жирных кислот с небольшими количествами (менее 1% каждой) глицериновых эфиров жирных кислот C6 (гексановая кислота или капроновая кислота) и жирных кислот C12 (додекановая кислота или лауриновая кислота). В иллюстративных вариантах осуществления растворители могут быть необязательно включены в композицию, например, в концентрациях от около 1 до около 50% (масс./масс.) в пересчете на общую массу дозированной формы. В соответствии с еще одним вариантом осуществления настоящая композиция по существу не содержит растворителей (причем «по существу не содержит» означает, что растворители не добавляются в качестве ингредиента как такового, но композиция может содержать следы растворителей, которые могут присутствовать в различных компонентах или могут оставаться от любых стадий производства).

Настоящая композиция может содержать наполнитель. Иллюстративные наполнители включают без ограничения кукурузный крахмал, прежелатинизированный кукурузный крахмал, мелкодисперсный соевый белок, кукурузные початки, кукурузную глютеную муку, двухосновный фосфат кальция, водный или безводный, микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ) и лактозу, водную или безводную. В иллюстративных вариантах осуществления наполнители могут быть необязательно включены в композицию, например, в концентрациях от около 5% до около 80% (масс./масс.).

Настоящие композиции могут содержать связующее вещество. Связующее вещество представляет собой компонент, повышающий когезию. Подходящие связующие вещества можно найти в REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (20th ed., Mack Publishing Co., 2001). Иллюстративные связующие включают без ограничения поливинилпирролидон (например Povidone и Plasdone® K-29/32) или K30), сшитый поливинилпирролидон (кросповидон), полиэтиленгликоли различных марок, включая ПЭГ 3350, ПЭГ 4000, ПЭГ 6000, ПЭГ 8000 и даже ПЭГ 20000, и т.п.; сополимеры винилпирролидона и винилацетата (например, коповидон), такие как продукт, продаваемый BASF под торговым названием Kollidon® VA 64 и т.п.; крахмал, такой как картофельный

крахмал, крахмал тапиоки или кукурузный крахмал; патока, кукурузный сироп, мед, кленовый сироп и сахар разных видов; гидроксипропилцеллюлоза (НРС), гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС) и альгинат. В иллюстративных вариантах осуществления связывающие вещества необязательно могут быть включены в композицию, например, в концентрациях от около 1% до около 30% (масс./масс.) или от 0,1% до около 10% (масс./масс.), предпочтительно от 0,1% до около 5% (масс./масс.), более предпочтительно от 0,2% до около 3% (масс./масс.). В предпочтительном варианте присутствует одно из вышеупомянутых поливинилпирролидоновых связующих веществ (например, PVP K30).

Настоящие композиции могут содержать антиоксидант. «Антиоксиданты» представляют собой компоненты, которые служат консервантами для повышения стабильности активных ингредиентов, которые не являются стабильными при воздействии кислорода. Подходящие антиоксиданты можно найти в REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (20th ed., Mack Publishing Co., 2001). Подходящие антиоксиданты включают без ограничения Tenox® 2; Tenox® PG; Tenox® s-1; ВНА (2-трет-бутил-4-метоксифенол); ВНТ (2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол); восстановители метабисульфита натрия; антиоксидантные синергисты, такие как токоферолы (альфа, бета или дельта-токоферол, сложные эфиры токоферола, альфа-токоферола ацетат), алкилгаллаты, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, лимонную кислоту безводную и водную, эдетовую кислоту и ее соли, лецитин, винную кислоту, аскорбиновую кислоту, аскорбилпальмитат, фумаровую кислоту, яблочную кислоту, аскорбат натрия, метабисульфат натрия, н-пропилгаллат, монотиоглицерин, ресвератрол, кверцетин, бензойную кислоту, диметилтиомочевину (DMTU), гесперетин, тетрагидрокуркумин, тетрагидродеметоксикуркумин и тролокс (N-ацетилцистеин, 6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоновую кислоту). В предпочтительном варианте осуществления антиоксидант представляет собой ВНА. В иллюстративных вариантах осуществления антиоксиданты могут быть необязательно включены в композиции, например, в концентрациях от около 0,01 до около 2,0% (масс./масс.), предпочтительно от 0,01 до около 0,1% (масс./масс.) в пересчете на общую массу дозированной формы. В следующем варианте осуществления композиция содержит от 0,01 до 0,2% (масс./масс.) ВНА. В следующем варианте осуществления композиция содержит от 0,01 до 0,2% (масс./масс.) ВНТ, предпочтительно от 0,01 до 0,1% (масс./масс.) ВНТ.

Настоящие композиции могут содержать смазывающее средство. Иллюстративные

смазочные средства включают без ограничения полиэтиленгликоли с различными диапазонами молекулярной массы, включая ПЭГ 3350 (Dow Chemical) и ПЭГ 4000, кукурузное масло, минеральное масло, гидрогенизированные растительные масла (STEROTEX или LUBRITAB), арахисовое масло и/или касторовое масло. В некоторых вариантах осуществления смазывающее средство представляет собой нейтральное масло, содержащее триглицерид со средней длиной цепи (МСТ) или сложные эфиры пропиленгликоля и жирных кислот, включая каприловые/каприновые триглицериды. Неограничивающие примеры нейтральных масел известны под торговыми названиями MIGLYOL®, включая MIGLYOL® 810, MIGLYOL® 812, MIGLYOL® 818, MIGLYOL® 829 и MIGLYOL® 840. Другие лубриканты включают растительные масла, называемые длинноцепочечными триглицеридами (LCT), стеарат магния (MgSt), стеариновую кислоту и стеарилфумарат натрия. В иллюстративных вариантах осуществления смазывающие вещества необязательно могут быть включены в композицию, например, в концентрациях от около 1% до около 50% (масс./масс.), или от 0,1% до около 10% (масс./масс.), предпочтительно от 1% до около 5% (масс./масс.) в пересчете на общую массу дозированной формы.

Настоящие композиции могут содержать вещество, способствующее скольжению. Иллюстративные вещества, способствующие скольжению, или вещества, усиливающие скольжение, включают без ограничения диоксид кремния (например, CARBOSIL или Aerosil) или силикагель (SYLOID), тальк, крахмал, кальций, стеарат, стеарат магния и силикат алюминия-магния (NEUSILIN). В иллюстративных вариантах осуществления вещества, способствующие скольжению, могут быть необязательно включены в композиции, например, в концентрациях от около 0,01 до около 25% в пересчете на общую массу композиции.

Настоящие композиции могут содержать один или более усилителей вкуса.

Настоящие композиции могут содержать подсластитель для дополнительного улучшения вкусовых качеств. Можно использовать любой натуральный сахар, включая кондитерский сахар, мальтит, ксилит, сорбит, маннит, лактозу, декстрозу, сахарозу, глюкозу или фруктозу или любую их смесь. Также могут использоваться искусственные подсластители, в том числе сахарины, аспартам, ацесульфам-к и Rebaten®.

Настоящие композиции могут содержать краситель. Краситель может быть выбран из азокрасителей, органических или неорганических пигментов или красителей природного

происхождения. Композиция может содержать от 0,05 до 0,25% (масс./масс.) красителя в пересчете на общую массу дозированной формы.

Настоящие композиции могут содержать разрыхлитель. Примерные разрыхлители включают без ограничения целлюлозу, карбоксиметилцеллюлозу кальция, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полакрилин калия, крахмал, гидроксипропилкрахмал, кукурузный крахмал, бентонит, вигум, прежелатинизированный крахмал, модифицированный крахмал, моногидрат лактозы, кроскармеллоза натрия, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, глицин, кросповидон, силикат алюминия магния, гликолят крахмала натрия, гуаровую камедь, коллоидный диоксид кремния, поливинилпирролидон (повидон), альгиновую кислоту, альгинат натрия, альгинат кальция, метилцеллюлозу и хитозан. В иллюстративных вариантах осуществления разрыхлители могут быть дополнительно включены в композиции, например, в концентрации от 0,1% (масс./масс.) до около 10% (масс./масс.), исходя из общего веса лекарственной формы.

3. Способ получения композиций

В другом аспекте предусмотрены способы получения раскрытых композиций. В одном иллюстративном варианте осуществления, показанном на ФИГ. 1, композиции могут быть получены посредством получения первого гранулята, включающего пиразиноизохинолин и активные вещества авермектина; необязательно покрытие первого гранулята физиологически приемлемой полимерной матрицей (например, сополимером на основе полиметакрилата); получения второй гранулы, включающей паразитициды класса изоксазолинов; объединение первой и второй гранул и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества до получения конечной смеси; и прессование готовой к прессованию смеси в таблетку.

В соответствии со следующим иллюстративным вариантом осуществления, композиции по настоящему изобретению могут быть получены посредством получения покрытого первого гранулята, содержащего активные вещества пиразиноизохинолин (например празиквантел) и авермектин (например моксидектин) в соответствии с описанием выше, получения второго гранулята, содержащего паразитициды класса изоксазолинов (например лотиланер) и пирантел или их соль (например, пирантела памоат), объединения первого и второго гранулята и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного

вещества с получением конечной смеси; и прессования готовой к прессованию смеси в таблетку.

4. Свойства

Раскрытые композиции могут отличаться одним или более свойствами. Например, композиции могут характеризоваться разложением, текучестью, твердостью и вкусовыми качествами. «Ph. Eur.» означает «Европейская фармакопея». Если версия не указана, данная аббревиатура относится к Европейской фармакопее 10.0.

Разложение

Разложение раскрытой композиции может быть оценено в соответствии со способом разложения 2.9.1 (испытание А для маленьких таблеток и В для больших таблеток) Европейской фармакопеи 6.0. В качестве альтернативы, разложение может быть оценено в соответствии с USP <701> РАЗЛОЖЕНИЕ.

Предпочтительные композиции настоящего раскрытия распадаются менее чем за 15 минут в воде при 37°C, что определено посредством способа разложения 2.9.1 (испытание А и В) Европейской фармакопеи 8.0. Более предпочтительные композиции настоящего раскрытия распадаются менее чем за 10 минут в воде при 37°C, что определено посредством способа разложения 2.9.1 (испытание А и В) Европейской фармакопеи 8.0. Еще более предпочтительные композиции настоящего раскрытия распадаются менее чем за 5 минут в воде при 37°C, что определено посредством способа разложения 2.9.1 (испытание А и В) Европейской фармакопеи. Еще более предпочтительные композиции настоящего раскрытия распадаются менее чем за 2 минут в воде при 37°C, что определено посредством способа разложения 2.9.1 (испытание А и В) Европейской фармакопеи.

Композиции могут иметь время разложения не более 15 минут, не более 10 минут, не более 5 минут, не более 4 минут, не более 3 минут, не более 2 минут или не более 1 минуты, при измерении в воде при 37°C, что определено посредством способа разложения 2.9.1 (испытание А и В) Европейской фармакопеи 6.0.

Рыхлость

Текучесть раскрытой композиции может быть оценена в соответствии с Европейской фармакопеей 10.0, Ph. Eur.2.9.7 или предпочтительно USP <1216> ТЕКУЧЕСТЬ ТАБЛЕТОК

(.

Композиции могут иметь текучесть 1% или менее, 0,5% или менее, 0,1% или менее или 0,05% или менее, в соответствии с USP <1216>. Композиции могут иметь текучесть 1,0%, 0,5%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02% или 0,01%, в соответствии с USP <1216>.

Твердость

Твердость раскрытой композиции может быть оценена в соответствии с Ph. Eur. 2.9.8.

Сопротивление перед дроблением или предпочтительно USP <1217> УСИЛИЕ ДЛЯ РАЗРУШЕНИЯ ТАБЛЕТКИ.

Композиции могут иметь твердость 6-9 килоПаскаль (кПа), 6-8 кПа или 6-7 кПа, в соответствии с USP <1217>. Композиции могут иметь твердость 6 кПа, 7 кПа, 8 кПа или 9 кПа, в соответствии с USP <1217>. Согласно еще одному варианту реализации настоящая композиция может иметь твердость 1-50 килоПаскалей (кПа), 1 - 40 кПа или 1- 35 кПа в соответствии с USP <1217>.

Вкусовые качества

Вкусовые качества раскрытой композиции могут быть оценены в соответствии с Руководством по демонстрации вкусовых качеств ветеринарных лекарственных препаратов, вступившим в силу в феврале 2015 года [EMA/CVMP/EWP/206024/2011 (2014)], Комитета по лекарственным средствам для ветеринарного применения (CVMP).

Композиции могут иметь вкусовые качества не менее 60%, не менее 65%, не менее 70%, не менее 75%, не менее 80%, не менее 85%, не менее 90%, не менее 95%, не менее 50%, или не менее 55% в соответствии с Руководством по демонстрации вкусовых качеств ветеринарных лекарственных препаратов, вступившим в силу в феврале 2015 года [EMA/CVMP/EWP/206024/2011 (2014)], Комитета по лекарственным средствам для ветеринарного применения (CVMP). Композиции могут иметь вкусовые качества около 60%, около 61%, около 62%, около 63%, около 64%, около 65%, около 66%, около 67%, около 68%, около 69%, около 70%, около 71%, около 72%, около 73%, около 74%, около 75%, около 76%, около 77%, около 78%, около 79%, около 80%, около 81%, около 82%, около 83%, около 84%, около 85%, около 86%, около 87%, около 88%, около 89%, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или около 100%, в соответствии с Руководством по демонстрации вкусовых качеств ветеринарных

лекарственных препаратов, вступившим в силу в феврале 2015 года [EMA/CVMP/EWP/206024/2011 (2014)], Комитета по лекарственным средствам для ветеринарного применения (CVMP).

5. Способы применения

Композиции по настоящему раскрытию можно применять для лечения и/или контроля инфекций или инвазий эктопаразитами у животного. Композиции могут использоваться в качестве эктопаразитоцида, в частности, в качестве акарицида и инсектицида. Они могут, в частности, использоваться в ветеринарии, животноводстве и здравоохранении: против акарид, насекомых и копепод, паразитирующих на позвоночных, особенно теплокровных позвоночных, включая животных-компаньонов, домашний скот, птицу и холоднокровных позвоночных, таких как рыба. Неограничивающие примеры эктопаразитов включают следующие: клещи (например, *Ixodes* spp., (например, *I. ricinus*, *I. hexagonus*), *Rhipicephalus* spp. (например, *R. sanguineus*), *Boophilus* spp., *Amblyomma* spp. (например, *A. americanum*, *A. maculatum*, *A. triste*, *A. parvum*, *A. cajennense*, *A. ovale*, *A. oblongoguttatum*, *A. aureolatum*, *A. cajennense*), *Hyalomma* spp., *Haemaphysalis* spp., *Dermacentor* spp. (например, *D. variabilis*, *D. andersoni*, *D. marginatus*), *Ornithodoros* spp. и т.п.); микроскопические клещи (например, *Dermanyssus* spp., *Sarcoptes* spp. (например, *S. scabiei*), *Psoroptes* spp. (например, *P. bovis*), *Otodectes* spp., *Chorioptes* spp., *Demodex* spp., (например, *D. folliculorum*, *D. canis*, and *D. brevis*) и т.п.); жующие и сосущие вши (например, *Damalinea* spp., *Linognathus* spp., *Cheyletiella* spp., *Haematopinus* spp., *Solenoptes* spp., *Trichodectes* spp., *Felicola* spp. и т.п.); блохи (например, *Siphonaptera* spp., *Ctenocephalides* spp. и т.п.); кусающие мухи, мошки и комары (например, *Tabanidae* spp., *Haematobia* spp., *Musca* spp., *Stomoxys* spp., *Dematobia* spp., *Cochliomyia* spp., *Simuliidae* spp., *Ceratopogonidae* spp., *Psychodidae* spp., *Aedes* spp., *Culex* spp., *Anopheles* spp., *Lucilia* spp., *Phlebotomus* spp., *Lutzomyia* spp. и т.п.); постельные клопы (например, насекомые внутри рода *Cimex* и семейства *Cimicidae*); и личинки (например, *Hypoderma bovis*, *H. lineatum*); и копеподы (например, морские вши в порядке *Siphonostomatoidea*, включая роды *Lepeophtheirus* и *Caligus*).

Композиции по настоящему изобретению можно использовать для лечения и/или борьбы с эндопаразитами, например, гельминтами (например, трематодами, цестодами и нематодами),

включая сердечного червя, круглого червя, анкилостомы, власоглава, двуустки и ленточных червей. К желудочно-кишечным аскаридам относятся, например, *Ostertagia ostertagi* (в том числе ингибированные личинки), *O. lyrata*, *Haemonchus placei*, *H. similis*, *H. contortus*, *Toxocara canis*, *T. leonina*, *T. cati*, *Trichostrongylus axei*, *T. colubriformis*, *T. longispicularis*, *Cooperia oncophora*, *C. pectinata*, *C. punctata*, *C. surnabada* (син. *mcmasteri*), *C. spatula*, *Ascaris suum*, *Hyostomylus rubidus*, *Bunostomum phlebotomum*, *Capillaria bovis*, *B. trigonocephalum*, *Strongyloides papillosus*, *S. ransomi*, *Oesophagostomum radiatum*, *O. dentatum*, *O. columbianum*, *O. quadrispinulatum*, *Trichuris* spp. и т.п. Другие паразиты включают следующие: анкилостомы (например, *Ancylostoma caninum*, *A. tubaeforme*, *A. braziliense*, *Uncinaria stenocephala*); легочные черви (например, *Dictyocaulus viviparus* и *Metastrongylus* spp); глазные черви (например, *Thelazia* spp.); личинки паразитической стадии (например, *Hypoderma bovis*, *H. lineatum*, *Dermatobia hominis*); почечные черви (например, *Stephanurus dentatus*); личинка мясной мухи (например, *Cochliomyia hominivorax* (личинка); филяриатозные нематоды надсемейства Filarioidea и семейства Onchocercidae. Неограничивающие примеры филяриатозных нематод в семействе Onchocercidae включают род *Brugia* spp. (т.е., *B. malayi*, *B. pahangi*, *B. timori* и т.п.), *Wuchereria* spp. (т.е., *W. bancrofti* и т.п.), *Dirofilaria* spp. (*D. immitis*, *D. repens*, *D. ursi*, *D. tenuis*, *D. spectans*, *D. lutrae* и т.п.), *Dipetalonema* spp. (т.е., *D. reconditum*, *D. repens*, и т.п.), *Onchocerca* spp. (т.е., *O. gibsoni*, *O. gutturosa*, *O. volvulus* и т.п.), *Elaeophora* spp. (*E. bohmi*, *E. elaphi*, *E. poeli*, *E. sagitta*, *E. schneideri*, and the like), *Mansonella* spp. (т.е., *M. ozzardi*, *M. perstans* и т.п.) и *Loa* spp. (т.е., *L. loa*).

Композиции по настоящему раскрытию пригодны для лечения и/или контроля, в частности гельминтов, при которых эндопаразитарные нематоды и трематоды могут быть причиной серьезных заболеваний млекопитающих и домашней птицы. Типичными нематодами для данного показания являются следующие: *Filariidae*, *Setariidae*, *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Charbertia*, *Trichuris*, *Strongylus*, *Trichonema*, *Dictyocaulus*, *Capillaria*, *Heterakis*, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxyuris*, *Ancylostoma*, *Uncinaria*, *Toxascaris* и *Parascaris*. Трематоды включают, в частности, семейство Fasciolidae, в частности, *Fasciola hepatica*.

Некоторые паразиты вида *Nematodirus*, *Cooperia* и *Oesophagostomum* заражают кишечный тракт животного-хозяина, в то время как другие виды *Haemonchus* и *Ostertagia* паразитируют в желудке, а виды *Dictyocaulus* паразитируют в легочной ткани. Паразиты семейств могут

быть обнаружены во внутренней клеточной ткани и в органах, *например*, в сердце, кровеносных сосудах, лимфатических сосудах и подкожной клетчатке. Особенно заметным паразитом является сердечный червь собаки, *Dirofilaria iminitis*.

Паразиты, которых можно лечить и/или контролировать посредством композиции по настоящему изобретению, включают паразитов из класса *Cestoda* (ленточные черви), *например*, семейств *Mesocestoidae*, в частности, рода *Mesocestoides*, в частности, *M. lineatus*; *Dipylidiidae*, особенно *Dipylidium caninum*, *Joyeuxiella* spp., в частности, *Joyeuxiella pasquali*, и *Diplopylidium* spp., и *Taeniidae*, особенно *Taenia pisiformis*, *Taenia cervi*, *Taenia ovis*, *Taenia hydatigena*, *Taenia multiceps*, *Taenia taeniaeformis*, *Taenia serialis* и *Echinococcus* spp., прежде всего *Taenia hydatigena*, *Taenia ovis*, *Taenia multiceps*, *Taenia serialis*; *Echinococcus granulosus* и *Echinococcus multilocularis*.

Кроме того, композиции по настоящему раскрытию подходят для лечения и/или контроля патогенных паразитов человека. Из них типичными представителями, которые появляются в пищеварительном тракте, являются представители рода *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Trichuris* и *Enterobius*. Композиции по настоящему раскрытию также подходят для борьбы с паразитами рода *Wuchereria*, *Brugia*, *Onchocerca* и *Loa* из семейства *Dracunculus* и паразитов рода *Strongyloides* и *Trichinella*, которые, в частности, инфицируют желудочно-кишечный тракт.

Конкретным паразитом, которого можно лечить и/или контролировать с использованием композиций по настоящему раскрытию, является сердечный червь (*Dirofilaria immitis*). Конкретными объектами для такого лечения являются собаки и кошки.

В определенных вариантах осуществления композиция настоящего раскрытия подходит для лечения и/или контроля против клещевых инвазий (*Ixodes hexagonus*, *Ixodes ricinus* и *Rhipicephalus sanguineus*, *Dermacentor reticulatus*), для лечения и/или борьбы с блошиными инвазиями (*Ctenocephalides felis* и *Ctenocephalides canis*),

В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению подходит для лечения и/или контроля взрослых блох и профилактики новых заражений блохами (*Ctenocephalides felis*): лечение и/или борьба с клещевой инвазией [*Dermacentor variabilis* (иксодовый клещ собачий), *Ixodes scapularis* (клещ собачий черноногий), *Rhipicephalus sanguineus* (коричневый собачий клещ), *Amblyomma americanum* (клещ амблиомма американский), *Dermacentor reticulatus*, *Ixodes ricinus* и *Ixodes hexagonus*]; лечения и/или

контроля нематод: дирофиляриоз сердца (*Dirofilaria immitis*), ангиостронгилез, за счет снижения уровня инфицирования неполовозрелых взрослых (L5) *Angiostrongylus vasorum*, взрослый анкилостомоз (*Ancylostoma caninum*), заражение взрослыми аскаридами (*Toxocara canis* *Toxascaris leonina*) и взрослыми власоглавами (*Trichuris vulpis*), и заражение цестодами (*Dipylidium caninum*, *Taenia pisiformis*, *Echinococcus multilocularis* и *Echinococcus granulosus*) у собак возрастом 8 недель и старше и весом 4,4 фунта (2 кг) или более.

Композиции по настоящему изобретению можно комбинировать с одним или более других активных соединений или терапевтических средств для лечения одного или более нарушений, заболеваний или состояний, включая лечение паразитов. Композиции по настоящему изобретению можно вводить одновременно, последовательно или раздельно в сочетании с одним или более соединений или терапевтических средств для лечения паразитов или других заболеваний.

Для полноты различные аспекты данного изобретения изложены в следующих пронумерованных пунктах.

1. Ветеринарная лекарственная форма с приятным вкусом, содержащая

паразителиды класса изоксазолинов (например, лотиланер, сароланер, афоксоланер, флураланер);

моксидектин; и

празиквантел,

причем празиквантел и необязательно моксидектин ограничены отдельными областями внутри лекарственной формы.

2. Ветеринарная лекарственная форма с приятным вкусом по п. 1, дополнительно содержащая пирантел или его соль.

3. Ветеринарная лекарственная форма с приятным вкусом по п. 1 или 2, в которой моксидектин и празиквантел содержатся в гранулах, покрытых физиологически приемлемой полимерной матрицей (например, гранулах, покрытых сополимером на основе полиметакрилата).

4. Ветеринарная лекарственная форма с приятным вкусом по любому из пп. 1-3, причем ветеринарная лекарственная форма с приятным вкусом представляет собой твердую жевательную таблетку.

5. Ветеринарная лекарственная форма с приятным вкусом по любому из пп. 1-4, причем ветеринарная лекарственная форма с приятным вкусом имеет твердость 6-9 килоПаскалей (кПа), 6-8 кПа или 6-7 кПа в соответствии с USP <1217>.

6. Ветеринарная лекарственная форма с приятным вкусом по любому из пунктов 1-5, причем ветеринарная лекарственная форма с приятным вкусом распадается в течение не более 15 минут, не более 10 минут, не более 5 минут, не более 4 минут, не более 3 минут или не более 2 минут в воде при 37°C в соответствии со способом разложения 2.9.1 (испытание В) Европейской фармакопеи 8.0.

7. Ветеринарная лекарственная форма с приятным вкусом по любому из пп. 1-6, причем ветеринарная лекарственная форма с приятным вкусом имеет текучесть 1% или менее, 0,5% или менее, 0,1% или менее или 0,05% или менее в соответствии с USP <1216>.

8. Ветеринарная лекарственная форма с приятным вкусом по любому из пп. 1-7, причем ветеринарная лекарственная форма с приятным вкусом имеет вкусовые качества не менее 60%, не менее 65%, не менее 70%, не менее 75%, не менее 80%, не менее 85%, не менее 90% или не менее 95% в соответствии с Руководством по демонстрации вкусовых качеств ветеринарных лекарственных препаратов, вступившим в силу в феврале 2015 года [EMA/CVMP/EWP/206024/2011 (2014)], Комитета по лекарственным средствам для ветеринарного применения (CVMP).

9. Ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом по любому из пп. 1-8, содержащая 30-40% (масс./масс.) лотиланера, от 0,025% до 0,045% (масс./масс.) моксидектина и 8-10% (масс./масс.) празиквантела в пересчете на общую массу дозированной формы.

10. Ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом по любому из пп. 1-8, дополнительно содержащая по меньшей мере одно из разбавителя (например, микрокристаллическая целлюлоза); антиоксидант (например, бутилгидрокситолуол); разрыхлитель (например, кроскармеллоза натрия); смачивающее средство (например, лаурилсульфат натрия); связующее вещество (например, повидон К30); полимер, маскирующий вкус (например, Eudragit RL 30D); пластификатор (например, Plasacryl HTP20); ароматизатор (например, Dtech 8P0910748 Veggie, сухой ароматизатор со вкусом печени Symtripal); вещество, способствующее скольжению (например, коллоидный диоксид кремния); или смазывающее средство (например, стеарат магния).

11. Ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом по п. 10, содержащая микрокристаллическую целлюлозу; моногидрат лактозы; бутилгидрокситолуол; кросскармеллозу натрия; лаурилсульфат натрия; повидон K30; Eudragit RL 30D; Plasacryl НТР20; ароматизатор (например, Dtech 8P0910748 Veggie, или сухой ароматизатор со вкусом печени Symtripal); коллоидный диоксид кремния; и стеарат магния.

12. Ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом по п. 11, содержащая от 25% до 30% (масс./масс.) микрокристаллической целлюлозы; от 5% до 6% (масс./масс.) моногидрата лактозы; от 0,05% до 0,06% (масс./масс.) бутилгидрокситолуола; от 3% до 5% (масс./масс.) кросскармеллозы натрия; от 0,4% до 0,5% (масс./масс.) лаурилсульфата натрия; от 1% до 3% (масс./масс.) повидона K30; от 1% до 2% (масс./масс.) Eudragit RL 30D; от 0,1% до 0,5% (масс./масс.) Plasacryl НТР20; от 5% до 20% ароматизатора (например, Dtech 8P0910748 Veggie, или сухого ароматизатора со вкусом печени Symtripal); от 0,5% до 1,5% (масс./масс.) коллоидного диоксида кремния; и от 0,5% до 1,5% (масс./масс.) стеарата магния.

13. Ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом по любому из пп. 1-12, полученная посредством способа, включающего получение первого гранулята, содержащего празиквантел и необязательно моксидектин; необязательное покрытие первого гранулята физиологически приемлемой полимерной матрицей (например, сополимерной матрицей на основе полиметакрилата) с получением первого гранулята с покрытием; получение второго гранулята, содержащего паразитициды класса изоксазолинов; объединение первого гранулята или первого гранулята с покрытием со вторым гранулятом и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества с получением третьего гранулята; и прессование третьего гранулята в таблетку.

14. Ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом по п. 13, причем первый гранулят или покрытый первый гранулят содержит празиквантел, моксидектин, разбавитель, антиоксидант, разрыхлитель, смачивающее средство и связующее вещество; физиологически приемлемая полимерная матрица включает сополимер на основе полиметакрилата; второй гранулят содержит лотиланер, разбавитель, смачивающее средство, разрыхлитель и связующее вещество; и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество включает разбавитель, ароматизатор, разрыхлитель, вещество, способствующее скольжению и смазывающее вещество.

15. Ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом по п. 14, причем первый

гранулят или покрытый первый гранулят содержит празиквантел, моксидектин, моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу, бутилгидрокситолуол, кросскармеллозу натрия, лаурилсульфат натрия и повидон К30; физиологически приемлемая полимерная матрица содержит Eudragit RL 30D и Plasacryl НТР20; второй гранулят содержит лотиланер, микрокристаллическую целлюлозу, лаурилсульфат натрия, кросскармеллозу натрия и повидон К30; и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество содержит микрокристаллическую целлюлозу, ароматизатор, кросскармеллозу натрия, коллоидный диоксид кремний и стеарат магния.

16. Ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом по любому из пп. 13-15, причем грануляты по существу сохраняются в гранулированной форме во время прессования.

17. Способ лечения паразитарной инфекции, включающий введение отличному от человека млекопитающему, нуждающемуся в этом, ветеринарной дозированной формы с приятным вкусом, обеспечивающей дозировку около 20 мг/кг лотиланера, от около 0,01 до около 0,05 мг/кг моксидектина и около 5 мг/кг празиквантела, причем празиквантел и необязательно моксидектин ограничены отдельными областями внутри лекарственной формы.

18. Способ по п. 17, причем ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом дополнительно обеспечивает около 5 мг/кг пирантела или его соли.

19. Способ по п. 17 или 18, причем ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом обеспечивает от 0,01 до 0,02 мг/кг моксидектина.

20. Способ по любому из пп. 17-19, причем ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом представляет собой твердую жевательную таблетку.

21. Способ получения вкусной ветеринарной таблетки, включающий обеспечение первого гранулята, содержащего празиквантел и необязательно моксидектин; необязательно покрытие первого гранулята с физиологически приемлемой полимерной матрицей (например, сополимерной матрицей на основе полиметакрилата) с получением покрытого первого гранулята; обеспечение второго гранулята, содержащего паразитициды класса изоксазолинов; объединение первого гранулята или покрытого первого гранулята со вторым гранулятом и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества с

получением третьего гранулята; и

прессование третьего гранулята в таблетку.

22. Способ по п. 21, причем грануляты по существу сохраняются в гранулированной форме во время прессования.

23. Способ по п. 21 или п. 22, причем по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество содержит по меньшей мере 15%, предпочтительно около 15-30%, микрокристаллической целлюлозы.

24. Способ по любому из пп. 21-23, причем второй гранулят дополнительно содержит пирантел или его соль.

25. Способ по любому из пп. 21-24, причем покрытие первого гранулята физиологически приемлемой полимерной матрицей (например, сополимерная матрица на основе полиметакрилата) проводят с использованием реактора с псевдооживленным слоем, сконфигурированного для нанесения покрытия сверху.

26. Способ по любому из пп. 21-24, причем покрытие первого гранулята физиологически приемлемой полимерной матрицей (например, сополимерная матрица на основе полиметакрилата) проводят с использованием реактора с псевдооживленным слоем, сконфигурированного для нанесения покрытия снизу.

27. Способ по любому из пп. 21-24, причем покрытие первого гранулята физиологически приемлемой полимерной матрицей (например, сополимерная матрица на основе полиметакрилата) проводят с использованием реактора с псевдооживленным слоем, сконфигурированного для тангенциального нанесения покрытия.

28. Ветеринарная лекарственная форма с приятным вкусом, содержащая паразитициды класса изоксазолинов (например, лотиланер, сароланер, афоксоланер, флураланер); паразитицид класса макроциклических лактонов (например милбемицин оксим, моксидектин, дорамектин селамектин); и паразитицид класса пиразиноизохинолинов (например, празиквантел), причем паразитицид класса пиразиноизохинолинов, предпочтительно празиквантел, и необязательно паразитицид класса макроциклических лактонов, предпочтительно

моксидектин, ограничены отдельными областями внутри лекарственной формы.

29. Ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом по п. 28, дополнительно содержащая паразитицид класса тетрагидропиримидинов, предпочтительно, пирантел или его соль.

30. Ветеринарная лекарственная форма с приятным вкусом по п. 28 или 29, в которой моксидектин и празиквантел содержатся в гранулах, покрытых физиологически приемлемой полимерной матрицей (например, гранулах, покрытых сополимером на основе полиметакрилата).

31. Ветеринарная лекарственная форма с приятным вкусом по любому из пп. 28-30, причем ветеринарная лекарственная форма с приятным вкусом представляет собой твердую жевательную таблетку.

32. Ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом по любому из пп. 28 - 31, причем ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом распадается в течение не более 15 минут в воде при 37°C, в соответствии со способом разложения 2.9.1 (испытание А и В) Европейской фармакопеи 8.0.

33. Ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом по любому из пп. 28-32, причем ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом имеет текучесть 1% или менее в соответствии с USP <1216>.

34. Ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом по любому из пп. 28-33, содержащая 20-40% (масс./масс.) лотиланера, от 0,020% до 0,045% (масс./масс.) моксидектина и 5-10% (масс./масс.) празиквантела в пересчете на общую массу дозированной формы.

35. Ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом по любому из пп. 28-34, дополнительно содержащая по меньшей мере одно из разбавителя (например, микрокристаллическая целлюлоза); антиоксидант (например, бутилгидрокситолуол); разрыхлитель (например, кроскармеллоза натрия); смачивающее средство (например, лаурилсульфат натрия); связующее вещество (например, повидон К30); полимер, маскирующий вкус (например, Eudragit RL 30D); пластификатор (например, Plasacryl НТР20); ароматизатор (например, Dtech 8P0910748 Veggie, сухой ароматизатор со вкусом печени Symtripal); вещество, способствующее скольжению (например, коллоидный диоксид кремния); или смазывающее средство (например, стеарат магния).

36. Ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом по п. 35, содержащая микрокристаллическую целлюлозу; моногидрат лактозы; бутилгидрокситолуол; кросскармеллозу натрия; лаурилсульфат натрия; повидон K30; Eudragit RL 30D; Plasacryl НТР20; ароматизатор (например, Dtech 8P0910748 Veggie, или сухой ароматизатор со вкусом печени Symtripal); коллоидный диоксид кремния; и стеарат магния.

37. Ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом по п. 36, содержащая от 25% до 30% (масс./масс.) микрокристаллической целлюлозы; от 3% до 6% (масс./масс.) моногидрата лактозы; от 0,05% до 0,06% (масс./масс.) бутилгидрокситолуола; от 3% до 5% (масс./масс.) кросскармеллозы натрия; от 0,4% до 0,6% (масс./масс.) лаурилсульфата натрия; от 1% до 3% (масс./масс.) повидона K30; от 1% до 2% (масс./масс.) Eudragit RL; от 0,1% до 0,5% (масс./масс.) Plasacryl НТР20; от 5% до 20% ароматизатора (например, Dtech 8P0910748 Veggie и/или сухого ароматизатора со вкусом печени Symtripal); от 0,5% до 1,5% (масс./масс.) коллоидного диоксида кремния; и от 0,5% до 1,5% (масс./масс.) стеарата магния.

38. Ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом по любому из пп. 28-37, полученная посредством способа, включающего получение первого гранулята, содержащего празиквантел и необязательно моксидектин; необязательное покрытие первого гранулята физиологически приемлемой полимерной матрицей (например, сополимерной матрицей на основе полиметакрилата) с получением первого гранулята с покрытием; получение второго гранулята, содержащего паразитициды класса изоксазолинов; объединение первого гранулята или первого гранулята с покрытием со вторым гранулятом и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества с получением конечной смеси; и прессование готовой для прессования смеси в таблетку.

39. Ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом по п. 38, причем первый гранулят или покрытый первый гранулят содержит празиквантел, моксидектин, разбавитель, антиоксидант, разрыхлитель, смачивающее средство и связующее вещество; физиологически приемлемая полимерная матрица включает сополимер на основе полиметакрилата; второй гранулят содержит лотиланер, разбавитель, смачивающее средство, разрыхлитель и связующее вещество; и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество включает разбавитель, ароматизатор, разрыхлитель, вещество, способствующее скольжению и смазывающее вещество.

40. Ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом по п. 39, причем первый

гранулят или покрытый первый гранулят содержит празиквантел, моксидектин, моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу, бутилгидрокситолуол, кросскармеллозу натрия, лаурилсульфат натрия и повидон К30; физиологически приемлемая полимерная матрица содержит Eudragit RL 30D и Plasacryl НТР20; второй гранулят содержит лотиланер, микрокристаллическую целлюлозу, лаурилсульфат натрия, кросскармеллозу натрия и повидон К30; и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество содержит микрокристаллическую целлюлозу, ароматизатор, кросскармеллозу натрия, коллоидный диоксид кремний и стеарат магния.

41. Ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом по любому из пп. 38-40, причем второй гранулят дополнительно содержит паразитицид класса тетрагидропиримидинов, предпочтительно пирантел или его соль, более предпочтительно пирантела памоат.

42. Ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом по любому из пп. 38-41, причем грануляты по существу сохраняются в гранулированной форме во время прессования.

43. Способ лечения паразитарной инфекции, включающий введение отличному от человека млекопитающему, нуждающемуся в этом, ветеринарной дозированной формы с приятным вкусом, обеспечивающей дозировку около 20 мг/кг лотиланера, от около 0,01 до около 0,05 мг/кг моксидектина и около 5 мг/кг празиквантела, причем празиквантел и необязательно моксидектин ограничены отдельными областями внутри лекарственной формы.

44. Ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом по любому из пп. 28-42 для применения в контроле паразитов в организме и/или на животном.

45. Способ по п. 43, причем ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом дополнительно обеспечивает около 5 мг/кг пирантела или его соли.

46. Способ по п. 43 или 45, причем ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом обеспечивает от 0,01 до 0,02 мг/кг моксидектина.

47. Способ получения вкусной ветеринарной таблетки, включающий обеспечение первого гранулята, содержащего празиквантел и необязательно моксидектин; необязательно покрытие первого гранулята с физиологически приемлемой полимерной матрицей (например, сополимерной матрицей на основе полиметакрилата) с получением

покрытого первого гранулята;

обеспечение второго гранулята, содержащего паразитициды класса изоксазолинов;

объединение первого гранулята или покрытого первого гранулята со вторым гранулятом и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества с получением конечной смеси; и

прессование готовой для прессования смеси в таблетку.

48. Способ по п. 47, причем грануляты по существу сохраняются в гранулированной форме во время прессования.

49. Способ по п. 47 или 48, причем по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество содержит по меньшей мере 15%, предпочтительно около 15-30%, микрокристаллической целлюлозы.

50. Способ по любому из пп. 47-49, причем второй гранулят дополнительно содержит пирантел или его соль.

51. Способ по любому из пп. 47-50, причем покрытие первого гранулята физиологически приемлемой полимерной матрицей (например, сополимерная матрица на основе полиметакрилата) проводят с использованием реактора с псевдооживленным слоем, сконфигурированного для нанесения покрытия сверху.

52. Способ по любому из пп. 47-50, причем покрытие первого гранулята физиологически приемлемой полимерной матрицей (например, сополимерная матрица на основе полиметакрилата) проводят с использованием реактора с псевдооживленным слоем, сконфигурированного для нанесения покрытия снизу.

6. Примеры

Следующие примеры приведены для иллюстрации настоящего изобретения и никоим образом не предназначены для его ограничения.

Пример 1

Таблетка лотиланера/моксидектина/празиквантела

В таблице 1 показана таблетированная композиция, полученная с лотиланером, моксидектином и празиквантелом в качестве активных фармацевтических ингредиентов. В таблице 2 представлены иллюстративные параметры способа, соответствующие параметрам,

используемым для получения гранулята празиквантела/моксидектина и покрытия из таблицы 1. Лотиланер гранулировали вместе с идентифицированными вспомогательными веществами в грануляторе с высоким усилием сдвига, сушили и сортировали. Празиквантел и моксидектин гранулировали в грануляторе с высоким усилием сдвига, сушили и сортировали. Гранулы празиквантела и моксидектина определенного размера покрывали Eudragit RL 30D в аппарате для нанесения покрытий с псевдооживленным слоем (распыление сверху или снизу) до заданного уровня покрытия. Гранулы с покрытием просеивали. Гранулы лотиланера и покрытого празиквантела и моксидектина смешивали с дополнительным количеством гранулированных вспомогательных веществ и смазывали для прессования. Смазанную смесь прессовали на компрессионной машине в расчете на вес выбранных параметров лекарственного препарата, как показано в таблице 3. Таблетки представляли собой круглые двояковыпуклые таблетки светло-коричневого цвета с коричневатыми пятнами без тиснения для перорального применения. Таблетки упаковывали в блистерную упаковку.

Таблица 1. Таблетированная композиция

Отдельная операция	Ингредиент	Функция	Таблетированная композиция (% масс./масс.)
Гранулят моксидектина (1,97 мг/г)/ празиквантела (500 мг/г)	Моксидектин	API	0,036
	Празиквантел	API	9,120
	Моногидрат лактозы (Granulac 200)	Разбавитель	5,472
	Микрокристаллическая целлюлоза (тип 101)	Разбавитель	2,077
	Бутилгидрокситолуол (BHT)	Антиоксидант	0,055
	Кроскармеллоза натрия	Разрыхлитель	0,912
	Лаурилсульфат натрия	Смачивающее средство	0,021
	Повидон K30	Связующее вещество	0,547
	Очищенная вода	Технологическая добавка	-
Моксидектин (1,79 мг/г)/празиквантел (454,5 мг/г) Гранулы для маскировки вкуса	Eudragit RL 30D	Полимер для маскировки вкуса	1,330
	Plasacyl HTP20	Пластификатор для Eudragit RL30D	0,266
	Очищенная вода	Технологическая	-

		добавка	
Гранулят лотиланер (800 мг/г)	Лотиланер	API	36,000
	Микрокристаллическая целлюлоза (тип 101)	Разбавитель	6,600
	Лаурилсульфат натрия	Смачивающее средство	0,450
	Кроскармеллоза натрия	Разрыхлитель	0,600
	Повидон К30	Связующее вещество	1,350
	Очищенная вода	Технологическая добавка	-
Сухая смесь	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel 200)	Разбавитель	18,664
	Dtech 8P0910748 Veggie	Ароматизатор	5,000
	Сухой ароматизатор со вкусом печени Symtripal	Ароматизатор	7,500
	Кроскармеллоза натрия	Разрыхлитель	2,000
	Коллоидный диоксид кремния	Вещество, способствующее скольжению	1,000
	Стеарат магния	Смазывающее вещество	1,000
	Всего		100,00

Таблица 2. Параметры способа для гранулята и покрытия празиквантела/моксидектина

Гранулят:	размер партии 16,3 кг
Сухая предварительная смесь (празиквантел + моксидектин}	2 мин. на очень низкой скорости в качестве предварительного смешивания
Сухая смесь	2 мин. на средней скорости при смешивании
Добавление воды	4 мин. на высокой скорости
Грануляция влажной массы	на высокой скорости в течение 0,5-1,0 мин.
Мокрое просеивание	на низкой скорости с размером сита 3 мм (круглое)

Высушивание:	размер партии 16,3 кг
Предварительное нагревание	до 300 м ³ /ч. при 75°C
Объем входящего воздуха	до 300 м ³ /ч.
Температура на входе	75°C
Конечная температура получения	35°C
Сухое просеивание	на низкой скорости с размером сита 1,0 мм
Потери при высушивании (LOD) целевое	≤ 2,0% (при 100°C критерий 3 [1 мг/50 с])
Покрытие (распыление СНИЗУ):	размер партии 6 кг
предварительное нагревание I	115 м ³ /ч. при 35°C без материала
предварительное нагревание II	115 м ³ /ч. при 50°C с материалом
Объем входящего воздуха при покрытии	115 м ³ /ч.
Температура на входе	50°C
температура получения Покрытие	30°C или менее
Давление распыления	1,8 бар
Скорость распыления	20 г/мин. или менее
температура получения Высушивание	35°C или менее
Температура получения с охлаждением	30°C с температурой воздуха на входе 20°C
Целевая LOD:	≤ 2,0% (при 100°C критерий 3 [1 мг/50 с])
Покрытие (распыление СВЕРХУ):	размер партии 6 кг

предварительное нагревание I	150 м3/ч. при 35°C без материала
предварительное нагревание II	150 м3/ч. при 50°C с материалом
Объем входящего воздуха при покрытии	150 м3/ч.
Температура на входе	60°C
температура получения Покрытие	30°C или менее
Давление распыления	1,2 бар
Скорость распыления	40 г/мин. или менее
температура получения Высушивание	35°C или менее
Температура получения с охлаждением	30°C с температурой воздуха на входе 20°C

Таблица 3. Таблетированные лекарственные формы по весовым группам животных

Весовая группа животного	Лотиланер (мг)	Моксидектин (мг)	Празиквантел (мг)	Вес таблетки (мг)	Размеры таблеток (мм)
4,4-6,0 фунтов (2-2,7 кг)	56,25	0,05625	14,25	156,25	7,25
6,1-12,0 фунтов (2,8-5,4 кг)	112,50	0,1125	28,50	312,50	9,5
12,1-25 фунтов (5,5-11,25 кг)	225,00	0,225	57,00	625,00	12
25,1 – 50 фунтов (11,3-22,5 кг)	450,00	0,450	114,00	1250,00	15,2
50,1-100 фунтов (22,6-45 кг)	900,00	0,900	228,00	2500,00	19,2

Пример 2

Таблетка лотиланера/моксидектина/празиквантела

Таблетки, имеющие композицию, показанную в таблице 4, получали в соответствии с описанием в примере 1.

Таблица 4. Таблетированная композиция

Отдельная операция	Ингредиент	Функция	Таблетированная композиция (% масс./масс.)
Гранулят моксидектина (1,97 мг/г)/ празиквантела (500 мг/г)	Моксидектин	API	0,036
	Празиквантел	API	9,120
	Моногидрат лактозы (Granulac 200)	Разбавитель	5,472
	Микrokристаллическая целлюлоза (тип 101)	Разбавитель	2,077
	Бутилгидрокситолуол (БНТ)	Антиоксидант	0,055
	Кроскармеллоза натрия	Разрыхлитель	0,912
	Лаурилсульфат натрия	Смачивающее средство	0,021
	Повидон К30	Связующее вещество	0,547
	Очищенная вода	Технологическая добавка	-
Моксидектин (1,79 мг/г)/празиквантел (454,5 мг/г) Гранулы для маскировки вкуса	Eudragit RL 30D	Полимер для маскировки вкуса	1,520
	Plasacryl HTP20	Пластификатор для Eudragit RL30D	0,304
	Очищенная вода	Технологическая добавка	-
Гранулят лотиланер (800 мг/г)	Лотиланер	API	36,000
	Микrokристаллическая целлюлоза (тип 101)	Разбавитель	6,600

	Лаурилсульфат натрия	Смачивающее средство	0,450
	Кроскармеллоза натрия	Разрыхлитель	0,600
	Повидон К30	Связующее вещество	1,350
	Очищенная вода	Технологическая добавка	-
Сухая смесь	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel 200)	Разбавитель	18,436
	Dtech 8P0910748 Veggic	Ароматизатор	5,000
	Сухой ароматизатор со вкусом печени Symtropical	Ароматизатор	7,500
	Кроскармеллоза натрия	Разрыхлитель	2,000
	Коллоидный диоксид кремния	Вещество, способствующее скольжению	1,000
	Стеарат магния	Смазывающее вещество	1,000
	Всего		100,00

Пример 3.

Таблетка лотиланера/моксидектина/празиквантела/пирантела

Композиция таблетки лотиланера/моксидектина/празиквантела/пирантела памоата приведена в таблице 5. Гранулы моксидектина/празиквантела получают аналогично вышеупомянутому способу грануляции (см., в частности, пример 1). После этого выполняют стадию покрытия.

Для вторых гранул лотиланер и пирантел памоат гранулировали в грануляторе с большими сдвиговыми усилиями, сушили и просеивали. Обе гранулы и последующую смесь объединяли при перемешивании. Полученную конечную смесь затем прессовали в таблетки разных размеров (например, с общей массой 236 мг, 472 мг, 945 мг, 1889 мг или 3778 мг на таблетку). Таблетки светло-коричневого цвета, круглые, двояковыпуклые, с коричневатыми пятнами. Таблетки упаковывали в блистерную упаковку.

Таблица 5. Композиция таблетки лотиланера/моксидектина/празиквантела/пирантела памоата

Отдельная операция	Ингредиент	Таблетированная композиция (% масс./масс.)
Гранулят моксидектина (2,46 мг/г)/ празиквантела (500 мг/г)	Моксидектин	0,024
	Празиквантел	6,035
	Моногидрат лактозы (Granulac 200)	3,621
	микрокристаллическая целлюлоза (Type 101) Granulact (Basel) oder Vivapur (Huningue)	1,374
	Бутилированный гидрокситолуол (БНТ)	0,036
	Кроскармеллоза натрия	0,603
	Лаурилсульфат натрия (SLS)	0,014
	Повидон К30	0,362
	Очищенная вода*	-
Часть непокрытых гранул в конечной смеси		12,06882
Гранулы моксидектина/празиквантела, покрытые 10% RL30D	Eudragit RL 30D	1,006
	Plasacryl HTP20	0,201
	Очищенная вода*	-
Часть покрытых гранул в конечной смеси		13,2758
Грануляция лотиланер пирантел (800 мг/г)	Лотиланер	23,822
	Пирантела памоат	17,392
	Микрокристаллическая целлюлоза (тип 101)	7,815
	Лаурилсульфат натрия (SLS)	0,518
	Кроскармеллоза натрия	0,690
	Повидон К30	1,554
	Очищенная вода*	-
Часть гранул лотиланера пирантела в конечной смеси		51,7910

Сухая смесь	Микрокристаллическая целлюлоза (тип 200)**	17,436
	Dtech 8P0910748 Veggie	5,000
	Сухой ароматизатор со вкусом печени Symtripal	7,500
	Кроскармеллоза натрия	3,000
	Коллоидный диоксид кремния	1,000
	Стеарат магния	1,000
Часть гранул сухой смеси в конечной смеси		34,9360
	<i>Всего</i>	<i>100,00</i>

* Испаряется в процессе сушки, поэтому исключено из расчета

Понятно, что вышеприведенное подробное описание и прилагающиеся примеры являются всего лишь иллюстративными, и их не следует воспринимать как ограничение объема настоящего изобретения, который определяется исключительно прилагаемой формулой изобретения и ее эквивалентами.

Для специалистов в данной области очевидно существование различных изменений и модификаций описанных вариантов осуществления. Такие изменения и модификации, включая без ограничения относящиеся к химическим структурам, заместителям, производным, промежуточным соединениям, синтезу, композициям, составам или способам применения изобретения, можно осуществлять без отступа от его сущности и объема.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом, содержащая паразитициды класса изоксазолинов (например, лотиланер, сароланер, афоксоланер, флураланер);

паразитицид класса макроциклических лактонов (например милбемицин оксим, моксидектин, дорамектин селамектин); и

паразитицид класса пиразиноизохинолинов (например, празиквантел),

причем паразитицид класса пиразиноизохинолинов, предпочтительно празиквантел, и необязательно паразитицид класса макроциклических лактонов, предпочтительно моксидектин, ограничены отдельными областями внутри дозированной формы.

2. Ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом по п. 1, дополнительно содержащая паразитицид класса тетрагидропиримидинов, предпочтительно, пирантел или его соль.

3. Ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом по п. 1 или 2, в которой моксидектин и празиквантел содержатся в гранулах, покрытых физиологически приемлемой полимерной матрицей (например, гранулах, покрытых сополимером на основе полиметакрилата).

4. Ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом по любому из пп. 1-3, причем ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом представляет собой твердую жевательную таблетку.

5. Ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом по любому из пп. 1 - 4, причем ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом распадается в течение не более 15 минут в воде при 37°C, в соответствии со способом разложения 2.9.1 (испытание А и В) Европейской фармакопеи 8.0.

6. Ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом по любому из пп. 1-5, причем ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом имеет текучесть 1% или менее в соответствии с USP <1216>.

7. Ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом по любому из пп. 1-6, содержащая 20-40% (масс./масс.) лотиланера, от 0,020% до 0,045% (масс./масс.)

моксидектина и 5-10% (масс./масс.) празиквантела в пересчете на общую массу дозированной формы.

8. Ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом по любому из пп. 1-7, дополнительно содержащая по меньшей мере одно из разбавителя (например, микрокристаллическая целлюлоза); антиоксидант (например, бутилгидрокситолуол); разрыхлитель (например, кроскармеллоза натрия); смачивающее средство (например, лаурилсульфат натрия); связующее вещество (например, повидон К30); полимер, маскирующий вкус (например, Eudragit RL 30D); пластификатор (например, Plasacryl НТР20); ароматизатор (например, Dtech 8P0910748 Veggie, сухой ароматизатор со вкусом печени Symtripal); вещество, способствующее скольжению (например, коллоидный диоксид кремния); или смазывающее средство (например, стеарат магния).

9. Ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом по п. 8, содержащая микрокристаллическую целлюлозу; моногидрат лактозы; бутилгидрокситолуол; кроскармеллозу натрия; лаурилсульфат натрия; повидон К30; Eudragit RL 30D; Plasacryl НТР20; ароматизатор (например, Dtech 8P0910748 Veggie, или сухой ароматизатор со вкусом печени Symtripal); коллоидный диоксид кремния; и стеарат магния.

10. Ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом по п. 9, содержащая от 25% до 30% (масс./масс.) микрокристаллической целлюлозы; от 3% до 6% (масс./масс.) моногидрата лактозы; от 0,05% до 0,06% (масс./масс.) бутилгидрокситолуола; от 3% до 5% (масс./масс.) кроскармеллозы натрия; от 0,4% до 0,6% (масс./масс.) лаурилсульфата натрия; от 1% до 3% (масс./масс.) повидона К30; от 1% до 2% (масс./масс.) Eudragit RL; от 0,1% до 0,5% (масс./масс.) Plasacryl НТР20; от 5% до 20% ароматизатора (например, Dtech 8P0910748 Veggie и/или сухого ароматизатора со вкусом печени Symtripal); от 0,5% до 1,5% (масс./масс.) коллоидного диоксида кремния; и от 0,5% до 1,5% (масс./масс.) стеарата магния.

11. Ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом по любому из пп. 1-10, полученная посредством способа, включающего получение первого гранулята, содержащего празиквантел и необязательно моксидектин; необязательное покрытие первого гранулята физиологически приемлемой полимерной матрицей (например, сополимерной матрицей на основе полиметакрилата) с получением первого гранулята с покрытием; получение второго гранулята, содержащего паразитициды класса изоксазолинов; объединение первого гранулята или первого гранулята с покрытием со вторым гранулятом и по меньшей мере одного

фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества с получением конечной смеси; и прессование готовой для прессования смеси в таблетку.

12. Ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом по п. 11, причем первый гранулят или покрытый первый гранулят содержит празиквантел, моксидектин, разбавитель, антиоксидант, разрыхлитель, смачивающее средство и связующее вещество; физиологически приемлемая полимерная матрица включает сополимер на основе полиметакрилата; второй гранулят содержит лотиланер, разбавитель, смачивающее средство, разрыхлитель и связующее вещество; и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество включает разбавитель, ароматизатор, разрыхлитель, вещество, способствующее скольжению и смазывающее вещество.

13. Ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом по п. 12, причем первый гранулят или покрытый первый гранулят содержит празиквантел, моксидектин, моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу, бутилгидрокситолуол, кросскармеллозу натрия, лаурилсульфат натрия и повидон К30; физиологически приемлемая полимерная матрица содержит Eudragit RL 30D и Plasacryl НТР20; второй гранулят содержит лотиланер, микрокристаллическую целлюлозу, лаурилсульфат натрия, кросскармеллозу натрия и повидон К30; и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество содержит микрокристаллическую целлюлозу, ароматизатор, кросскармеллозу натрия, коллоидный диоксид кремний и стеарат магния.

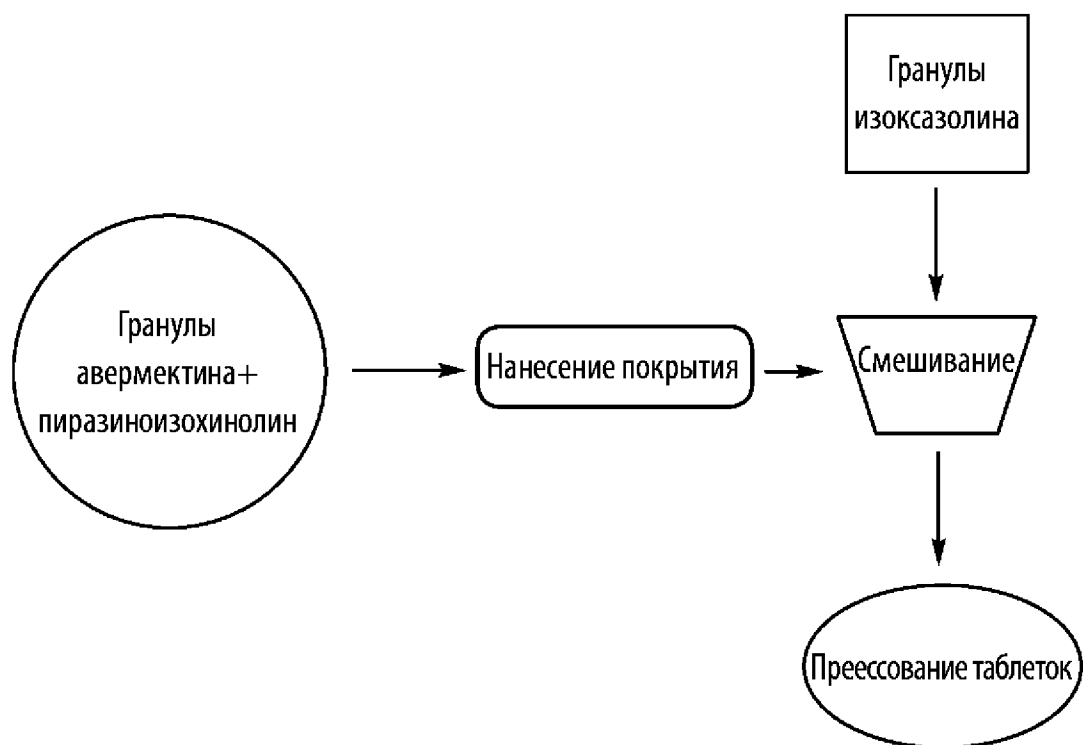
14. Способ лечения паразитарной инфекции, включающий введение отличному от человека млекопитающему, нуждающемуся в этом, ветеринарной дозированной формы с приятным вкусом, обеспечивающей дозировку около 20 мг/кг лотиланера, от около 0,01 до около 0,05 мг/кг моксидектина и около 5 мг/кг празиквантела, причем празиквантел и необязательно моксидектин ограничены отдельными областями внутри дозированной формы.

15. Ветеринарная дозированная форма с приятным вкусом по любому из пп. 1-13 для применения в контроле паразитов в организме и/или на животном.

16. Способ получения ветеринарной таблетки с приятным вкусом, включающий обеспечение первого гранулята, содержащего празиквантел и необязательно моксидектин; необязательно покрытие первого гранулята с физиологически приемлемой полимерной матрицей (например, сополимерной матрицей на основе полиметакрилата) с получением покрытого первого гранулята;

обеспечение второго гранулята, содержащего паразитициды класса изоксазолинов;
объединение первого гранулята или покрытого первого гранулята со вторым гранулятом и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества с получением конечной смеси; и
прессование готовой для прессования смеси в таблетку.

17. Способ по п. 16, причем второй гранулят дополнительно содержит пирантел или его соль.



Фиг. 1