

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390768 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.26

(22) Дата подачи заявки
2021.09.01

(51) Int. Cl. A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/277 (2006.01)
A61K 31/365 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)

(54) ЖЕВАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

(31) 20305978.7

(32) 2020.09.03

(33) EP

(86) PCT/EP2021/074169

(87) WO 2022/049149 2022.03.10

(71) Заявитель:
ЭЛАНКО ТИРГЕЗУНДХАЙТ АГ (CH)

(72) Изобретатель:

Шевро Клеман Максим, Гренье
Паскаль, Райц Клаудия (CH)

(74) Представитель:

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

(57) Мягкие жевательные дозированные лекарственные формы, включающие активный ингредиент и карбонатное соединение в качестве разрыхлителя.

202390768

A1

A1

202390768

ЖЕВАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Настоящее изобретение относится к химии лекарств, фармакологии, ветеринарии и клинической медицине. Более конкретно, настоящее изобретение относится к жевательным композициям, которые могут быть использованы для доставки одного или более агентов, активных в отношении паразитов или болезней животных.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] В области медицины пероральное введение лекарственных средств является желательным, поскольку его часто можно проводить без участия клинического врача или ветеринара. Жевательные дозированные лекарственные формы особенно применимы для содействия принятию лекарственного средства людьми и животными. Однако некоторые жевательные фармацевтические препараты не обладают желаемыми физико-химическими характеристиками, например, подходящей распадаемостью и растворением активного ингредиента. Таким образом, несмотря на то, что мягкие жевательные формы известны, сохраняется потребность в мягких жевательных дозированных лекарственных формах, имеющих улучшенные физико-химические характеристики.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0003] На Фиг. 1 показано растворение лотиланера, милбемицина оксима и празиквантела из иллюстративной жевательной композиции.

[0004] На Фиг. 2 показано растворение лотиланера, моксидектина и празиквантела из иллюстративной жевательной композиции.

[0005] На Фиг. 3 показано растворение лотиланера, моксидектина, празиквантела и пирантела памоата из иллюстративной жевательной композиции.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0006] В настоящем раскрытии изобретения предлагаются жевательные композиции, обладающие улучшенными свойствами по сравнению с существующими композициями.

Описанные мягкие жевательные дозированные лекарственные формы включают по меньшей мере один активный ингредиент и карбонатное или бикарбонатное соединение в качестве разрыхлителя. Включение карбонатного или бикарбонатного соединения неожиданно способствует эффективной распадаемости лекарственной формы и терапевтически полезному растворению активных ингредиентов.

[0007] Обычные прессованные таблетки распадаются при контакте с растворяющей средой. Обычно в таблетку лекарственной формы добавляют разрыхлители для того, чтобы улучшить высвобождение лекарственного средства. Разрыхлители расширяются и растворяются при намокании, и при контакте таблетки с физиологической средой обеспечивают ее быстрый распад на более мелкие фрагменты, что облегчает растворение. Немедленное высвобождение лекарственного средства, вызванное быстрым распадом дозированной лекарственной формы, проявляет большую устойчивость к изменениям физических свойств таблетки. Большинство разрыхлителей эффективны только после сухого прессования, например, при производстве таблеток.

[0008] Поскольку мягкие жевательные дозированные лекарственные формы, как правило, не производятся прессованием и не обрабатываются в сухих условиях, трудно определить эффективное разрыхляющее средство для этого типа дозированной лекарственной формы. Мягкие жевательные дозированные лекарственные формы являются матричными. Свойства готового препарата, например, высвобождение лекарственного средства, в значительной степени определяются физическими свойствами матрицы. Под воздействием жидкой среды растворения матричные дозированные лекарственные формы имеют склонность к эрозии с течением времени, характеризующейся непрерывным разрушением поверхности, что приводит к постоянному уменьшению размера матрицы. На скорость эрозии могут влиять различные свойства матрицы, например, пористость поверхности, текстура и смачиваемость. Следовательно, существует риск того, что изменения свойств матрицы, вызванные, например, производственным процессом или старением при хранении, могут повлиять на скорость эрозии матрицы и, следовательно, на высвобождение лекарственного средства.

[0009] Раскрытые в изобретении мягкие жевательные дозированные лекарственные формы, благодаря механизму распадаемости, которому способствует карбонатное или бикарбонатное соединение, обеспечивают преимущества по сравнению с существующими препаратами в виде мягких жевательных лекарственных средств, например, быстрое высвобождение, улучшение воздействия лекарственных средств и высвобождение

лекарственных средств, менее чувствительное к изменениям физических свойств лекарственного средства. Мягкие жевательные дозированные лекарственные формы стабильны при хранении и устойчивы к производственным процессам, а также к изменениям в активных ингредиентах и эксципиентах.

[0010] Применимость бикарбоната натрия в качестве разрыхлителя продемонстрирована в данном документе для нескольких мягких жевательных дозированных лекарственных форм, включающих различные типы активных ингредиентов и эксципиентов. Не желая быть связанными какой-либо теорией, считается, что эффект распадаемости карбонатного или бикарбонатного соединения запускается образованием диоксида углерода после контакта дозированной лекарственной формы с кислой растворяющей средой, что способствует быстрому распаду дозированной лекарственной формы на более мелкие фрагменты, что облегчает растворение.

[0011] При разработке раскрытых в настоящем изобретении дозированных лекарственных форм было обнаружено, что некоторые переменные могут влиять на эффективность разрыхлителя в карбонатном или бикарбонатном соединении. Эти переменные включают содержание воды в лекарственной форме; содержание липофильных веществ в лекарственной форме (например, из порошкообразного жира); содержание карбонатного или бикарбонатного разрыхлителя в лекарственной форме; и размер частиц карбонатного или бикарбонатного соединения. На основании данного раскрытия изобретения квалифицированный специалист может легко управлять этими переменными без ненужных экспериментов для получения жевательных лекарственных форм с подходящей распадаемостью и растворением активного ингредиента в физиологических условиях.

[0012] В предпочтительном варианте осуществления в данном раскрытии изобретения предлагаются мягкие жевательные дозированные лекарственные формы, включающие комбинацию (i) паразитицидов класса изоксазолинов (например, флураланер, афоксоланер, сароланер или лотиланер), (ii) паразитицидов класса макроциклических лактонов (например, оксим милбемицина, моксидектин, дорамектин или селамектин) и (iii) паразитицидов класса пиразиноизохинолинов (например, празиквантел) и/или паразитицидов класса тетрагидропиримидинов (например, пирантела памоат, пирантела тартрат, морантела тартрат или оксантел эмбонат). В настоящем раскрытии изобретения предлагаются мягкие жевательные дозированные лекарственные формы с вышеупомянутыми активными веществами, которые характеризуются эффективной распадаемостью лекарственной формы и терапевтически применимым растворением этих активных ингредиентов. Также

предлагаются мягкие жевательные дозированные лекарственные формы с этими активными веществами, которые приятны на вкус, стабильны и являются пригодными к переработке.

1. Определения

[0013] 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 испытании 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.

[0014] В контексте данного документа «введение субъекту» включает, но не ограничиваясь этим, накожное, подкожное, внутримышечное, мукозальное, субмукозальное, трансдермальное, пероральное или интраназальное введение. Введение может включать инъекцию или местное введение.

[0015] Термин «жевательная» относится к твердой форме, которую можно принимать перорально и измельчать на более мелкие кусочки перед проглатыванием.

[0016] В контексте данного документа 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.

[0017] Термин «соль» относится к солям органических кислот и оснований или неорганических кислот и оснований, приемлемых для ветеринарии или фармацевтики. Такие соли хорошо известны в данной области техники и включают соли, описанные в публикации Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977).

[0018] Специалистам в данной области техники 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.

[0019] Специалистам в данной области техники также понятно, что некоторые соединения по настоящему изобретению существуют в виде таутомеров. Все таутомерные формы соединений по настоящему изобретению входят в объем настоящего изобретения.

[0020] Соединения по изобретению также включают все изотопные варианты, в которых по меньшей мере один атом с преобладающей атомной массой заменен на атом, имеющий такое же атомное число, но атомную массу, отличную от преобладающей атомной массы. Использование изотопных вариантов (*например*, дейтерия, ^2H) может обеспечивать более высокую метаболическую стабильность. Кроме того, некоторые изотопные варианты соединений по изобретению могут содержать радиоактивный изотоп (*например*, тритий, ^3H или ^{14}C), что может быть применимо в исследованиях распределения лекарственного средства и/или подложки в тканях. Замена изотопами, испускающими позитроны, например, ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может быть применима в исследованиях позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

[0021] Термины «соединения по изобретению» и «соединение по изобретению», а также «соединения по настоящему изобретению» и аналогичные термины включают вариант осуществления формулы (I) и другие более конкретные варианты осуществления, входящие в формулу (I), описанные в данном документе, а также иллюстративные соединения, описанные в данном документе, и соли каждого из указанных вариантов осуществления.

[0022] Термины «лечение», «лечить», «подверженный лечению» или «осуществление лечения» включают, без ограничения, сдерживание, замедление, остановку или обращение прогрессирования или тяжести существующего симптома или заболевания.

[0023] Термины «борьба», «контроль» или «контролируемый» 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, инфекцию личинками или незрелыми сердечными гельминтами можно контролировать, воздействуя на личинки или незрелых паразитов, предотвращая переход инфекции в инфекцию зрелыми паразитами.

[0024] Термин «предотвращение» относится к предупреждению симптома или заболевания, развивающегося у животного.

[0025] Термины «субъект» и «пациент» включают людей и млекопитающих животных, отличных от человека, таких как собаки, кошки, мыши, крысы, морские свинки, кролики, хорьки, коровы, лошади, овцы, козы и свиньи. Понятно, что более конкретно, субъектом является человек. Кроме того, более конкретными субъектами являются млекопитающие домашние животные или животные-компаньоны, например, собаки и кошки, а также мыши, морские свинки, хорьки и кролики.

[0026] Термин «эффективное количество» относится к такому количеству, которое обеспечивает требуемое преимущество для субъекта, и включает введение для лечения или контроля. Указанное количество варьируется 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.

[0027] Эффективное количество может быть без труда установлено лечащим врачом-диагностом как специалистом в данной области, с использованием известных технологий и посредством наблюдения результатов, полученных при аналогичных обстоятельствах. При определении эффективного количества дозы лечащий врач-диагност учитывает ряд факторов, включая, но не ограничиваясь ими: биологический вид пациента; его размер, возраст и общее состояние здоровья; конкретное вовлеченное патологическое состояние, расстройство, инфекцию или заболевание; степень вовлеченности или тяжесть патологического состояния, расстройства или заболевания; реакцию конкретного пациента; конкретное введенное соединение; способ введения; характеристики биодоступности введенного препарата; выбранную схему введения доз; применение сопутствующих лекарственных препаратов; и другие соответствующие обстоятельства. Эффективным количеством по настоящему изобретению является лечебная доза активного ингредиента, которая может варьироваться, например, от 0,5 мг до 100 мг. Конкретные количества могут быть определены специалистом в данной области. Несмотря на то, что указанные дозы представлены для субъекта с массой от около 1 кг до около 20 мг, диагност может определить соответствующую дозу для субъекта, масса которого не входит в указанный диапазон массы. Эффективным количеством по настоящему изобретению является лечебная доза активного ингредиента, которая может

варьироваться, например, от 0,1 мг до 10 мг/кг субъекта. Ожидается, что режим дозирования будет ежедневным, еженедельным или ежемесячным.

[0028] В контексте данного документа выражения «биодоступность при пероральном приеме» и «биодоступность при пероральном введении» относятся к системной доступности (т. е. уровням в крови/плазме) данного количества активного вещества, вводимого пациенту.

[0029] В контексте данного документа термин «клиренс» относится к удалению вещества из крови, например, посредством выведения с мочой, выраженному показателями объемного потока крови или плазмы, который будет содержать количество вещества, удаляемого в единицу времени.

[0030] В контексте данного документа термин «период полураспада» относится к периоду времени, необходимому для того, чтобы половина количества вещества была потеряна в результате биологических процессов.

[0031] В контексте данного документа термин «биодоступность» относится к физиологической доступности данного количества лекарственного средства, в отличие от его химической активности. Указанный термин может также относиться к доле введенной дозы, которая всасывается в кровоток.

[0032] В контексте данного документа термин «животное» включает всех позвоночных животных, включая людей, животных-компаньонов и сельскохозяйственных животных. Он также включает отдельное животное на всех стадиях развития, включая стадии эмбриона и плода. Животные-компаньоны включают, но не ограничиваются ими, собак и кошек. Домашний скот включает, но не ограничивается ими, крупный рогатый скот, верблюдовых, свиней, овец, коз и лошадей.

[0033] В контексте данного документа термин «паразит» относится к вредителю, который живет в животном-хозяине или на нем и извлекает выгоду, получая питательные вещества за счет животного-хозяина. Указанный термин охватывает все стадии жизненного цикла вредителя. «Эндопаразит» — это паразит, который живет в животном-хозяине. «Эктопаразит» — это паразит, который живет на животном-хозяине.

[0034] Термин «мас./мас.» обозначает масса/масса. Термин «% мас./мас.» представляет собой массовую долю ингредиента в рецептуре композиции.

[0035] Термин «мас./об.» обозначает масса/объем.

[0036] Термин «мг/кг» обозначает миллиграммы на килограмм массы тела субъекта (например, домашнего животного, например, собаки или кошки).

[0037] В случае перечисления в данном документе числовых диапазонов с одинаковой 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. Лекарственные формы

[0038] Мягкие жевательные дозированные лекарственные формы по настоящему изобретению включают активный ингредиент и карбонатное или бикарбонатное соединение. Мягкие жевательные дозированные лекарственные формы необязательно включают один или более приемлемых эксципиентов. Термин «приемлемый эксципиент» относится к таким эксципиентам, которые, как правило, используют для получения ветеринарных и фармацевтических композиций, и предпочтительно они должны быть чистыми и нетоксичными в используемых количествах. Как правило, они представляют собой твердые, полутвердые или жидкие материалы, которые в совокупности могут служить носителем или средой для активного ингредиента. Некоторые примеры приемлемых эксципиентов представлены в публикациях от Remington «Pharmaceutical Sciences» и «Handbook of Pharmaceutical Excipients» и включают разбавители, жидкие носители, носители, основы для мазей, связующие вещества, разрыхлители, смазывающие вещества, скользящие добавки, подсластители, вкусо-ароматические добавки, основы для гелей, матрицы для устойчивого высвобождения, стабилизирующие средства, консерванты, растворители, суспендирующие средства, буферы, эмульгаторы, красители, газы-вытеснители, средства для нанесения покрытий и другие. Следует понимать, что в некоторых вариантах осуществления эксципиент может выполнять несколько функций в зависимости, например, от используемого количества, состава композиции и производственного процесса.

Активные ингредиенты

[0039] В некоторых вариантах осуществления активные ингредиенты включают ингредиенты, активные в отношении паразитов или вредителей. Такие типичные активные ингредиенты включают, но не ограничиваясь ими, афоксоланер, флураланер, лотиланер, сароланер, альбендазол, камбендазол, фенбендазол, флубендазол, мебендазол, оксфендазол, парабендазол, тиабендазол, триклабендазол, амитраз, демидитраз, клорсулон, клозантел, оксиклоназид, рафоксанид, цифенотрин, флуметрин, перметрин, циромазин, дерквантел, диамфенетид, дицикланил, динотефуран, имидаклоприд, нитенпирам, тиаметоксам,

абамектин, дорамектин, эмаектин, эприномектин, ивермектин, моксидектин, селамектин, милбемициноксим, эMODEПСИД, эпсипрантел, фипронил, флуазурон, флугексафон, индоксакарб, левамизол, луфенурон, метафлумизон, метопрен, монепантел, морантел, никлозамид, нитросканат, нитроксинил, новалурон, оксантел, празиквантел, пирантел, пирипрол, пирипроксифен, сисапронил, спиносад, спинеторам и трифлумезопирим или соль любого из вышеуказанных соединений.

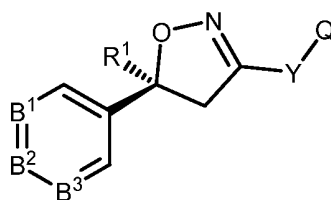
[0040] Активный агент может действовать в отношении экто- и/или эндопаразитов. В одном варианте осуществления жевательная композиция содержит соединение, активное в отношении эктопаразитов. В другом варианте осуществления жевательная композиция содержит соединение, активное в отношении эндопаразитов. В дополнительном варианте осуществления жевательная композиция содержит комбинацию из по меньшей мере одного соединения, активного в отношении эктопаразитов, и по меньшей мере одного соединения, активного в отношении эндопаразитов.

[0041] Активный агент может представлять собой акарицид и может быть, например, выбран из: акарицидов, например, абамектина, дорамектина, эприномектина, ивермектина, милбемектина, никкомицинов, селамектина, тетранактина и турингиензина; мостиковых дифенилакарицидов, например, азобензола, бензоксимата, бензилбензоата, бромпропилата, хлорбензида, хлорфенетол, хлорфензона, хлорфенсульфида, хлорбензилата, хлорпропилата, дикофола, дифенилсульфона, дофенапина, фенсона, фентрифанила, флуорбензида, проклонола, тетрадифона и тетрасула; карбаматных акарицидов, например, беномила, карбанолата, карбарила, карбофурана, фенотиокарба, метиокарба, метолкарба, промацила и пропоксура; оксимкарбаматных акарицидов, например, алдикарба, бутокарбоксима, оксамила, тиокарбоксима и тиофанокса; динитрофенольных акарицидов, например, бинапакрила, динекса, динобутона, динокапа, динокапа-4, динокапа-6, диноктона, динопентона, диноссульфона, динотербона и DNOC (4,6-динитро-*o*-крезола); формамидиновых акарицидов, например, амитразы, хлордимеформа, хлормебуформа, форметаната и формпараната; регуляторов роста клещей, например, клофентезина, дофенапина, флуазурина, флубензимины, флуциклоксурона, флуфеноксурона и гекситиазокса; хлорорганических акарицидов, например, бромциклена, камфехлора, диенохлора и эндосульфана; оловоорганических акарицидов, например, азоциклотина, цигексатина и фенбутатинооксида; пиразоловых акарицидов, например, ацетопрола, фипронила, тебуфенпирада и ванилипрола; пиретроидных акарицидов, включая: акарициды на основе сложных эфиров пиретроидов, например, акринатрина, бифентрина, цигалотрина,

циперметрина, альфа-циперметрина, фенпропатрина, фенвалерата, флуцитрината, флуметрина, флувалината, тау-флувалината и перметрина, и акарицидов на основе эфиров пиретроидов, например, халфенпрокса; хиноксалиновых акарицидов, например, хинометионата и тиохинокса; акарицидов сульфитных эфиров, например, пропаргита; акарицидов тетровой кислоты, например, спиродиклофена; и образующих неклассифицированные акарициды, например, ацехиноцила, амидофлумета, оксида мышьяка, хлорметиурина, клозантела, кротамитона, диафентиурина, дихлофлуанида, дисульфирама, феназафлора, феназахина, фенпироксимата, флуакрипирима, флуэнетила, месульфена, MNAF (2-фтор-N-метил-N-1-нафтилацетамида), нифлуридида, пиридабена, пиримидифена, сульфирама, сульфуратиона, серы и триаратена.

[0042] Активный агент может представлять собой инсектицид, действующий как средство от взрослых насекомых либо как регулятор роста насекомых (IGR), и он может, например, быть выбран из различных химических классов, например, из хлорированных углеводородов, органофосфатов, карбаматов, пиретроидов, формамидинов, боратов, фенилпиразолов и макроциклических лактонов. Представители имагоцидов включают имидаклоприд, фентион, фипронил, аллетрин, резметрин, фенвалерат, перметрин и малатион. Представители IGR включают бензоилфенилмочевины, например, дифлубензурон, луфенурон, новифлумурон, гексафлумурон, трифлумурон и тефлубензурон, или такие вещества, как феноксикарб, пирипроксифен, метопрен, кинопрен, гидропрен, циромазин, бупрофезин и пиметрозин. Инсектициды включают инсектициды класса неоникотиноидов, например, ацетамиприд, клотианидин, динотефуран, имидаклоприд, нитенпирам, тиаклоприд и тиаметоксам.

[0043] В некоторых вариантах осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает паразитицид класса изоксазолинов. Паразитицид класса изоксазолинов может иметь формулу:



где каждый из B^1 , B^2 , B^3 независимо представляет собой C—R или N; каждый R независимо представляет собой H, галоген, циано, —NO₂, алкил, галоалкил, алкокси, галоалкокси, алкилтио, галоалкилтио, алкилсульфинил, галоалкилсульфинил, алкилсульфонил, галоалкилсульфонил, алкиламино, диалкиламино или алкоксикарбонил; R^1 представляет

собою C_1-C_3 алкил или C_1-C_3 галоалкил; Y представляет собою необязательно замещенный фенилен, нафтилен, инданилен, 5- или 6-членный гетероарил или 8-10-членный конденсированный гетеробикарбонил, причем необязательные заместители выбраны из группы, состоящей из галогена, алкила, галоалкила, циклоалкила, галоциклоалкила, алкокси, галоалкокси, алкилтио, галоалкилтио, алкилсульфинила, галоалкилсульфинила, алкилсульфонил, галоалкилсульфонил, алкиламино, диалкиламино, $-CN$ или $-NO_2$ и $NH_2-C(=S)-$; Q представляет собою $T-NR^2R^3$, группу $(-CH_2-)(-CH_2-)N-R^3$, OH, NH_2 , алкокси, галоалкокси, алкиламино, галоалкиламино, диалкиламино, галодиалкиламино, тиол, алкилтио, галоалкилтио, алкилсульфинил, галоалкилсульфинил, алкилсульфонил, галоалкилсульфонил, или необязательно замещенное 5- или 6-членное карбоциклическое, гетероциклическое или гетероарильное кольцо; T представляет собою $(CH_2)_n$, $CH(CH_3)$, $CH(CN)$, $C(=O)$ или $C(=S)$; R^2 представляет собою H, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, алкилциклоалкил, циклоалкилалкил, алкилкарбонил или алкоксикарбонил; R^3 представляет собою H, OR^7 , NR^8R^9 или Q^1 ; или каждый из алкила, галоалкила, алкенила, галоалкенила, алкинила, галоалкинила, циклоалкила, алкилциклоалкила, циклоалкилалкила, алкилкарбонила, алкоксикарбонила, аминокарбонила, алкиламинокарбонила или диалкиламинокарбонила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из R^4 ; или R^2 и R^3 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют кольцо, содержащее от 2 до 6 атомов углерода и необязательно один дополнительный атом выбран из группы, состоящей из N, S и O, указанное кольцо необязательно замещено от 1 до 4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, галогена, $-CN$, $-NO_2$ и алкокси; каждый R^4 независимо представляет собою галоген; алкил, циклоалкил, алкокси, алкилтио, галоалкилтио, алкилсульфинил, галоалкилсульфинил, алкилсульфонил, галоалкилсульфонил, алкиламино, галоалкиламино, диалкиламино, дигалоалкиламино, циклоалкиламино, алкилкарбонил, алкоксикарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, галоалкилкарбонил, галоалкоксикарбонил, галоалкиламинокарбонил, дигалоалкиламинокарбонил, гидроксильный, $-NH_2$, $-CN$ или $-NO_2$; или Q^2 ; каждый R^5 независимо представляет собою галоген, алкокси, галоалкокси, алкилтио, галоалкилтио, алкилсульфинил, галоалкилсульфинил, алкилсульфонил, галоалкилсульфонил, алкиламино, диалкиламино, алкоксикарбонил, $-CN$ или $-NO_2$; каждый R^6 независимо представляет собою галоген, алкил, галоалкил, циклоалкил, галоциклоалкил, алкокси, галоалкокси, алкилтио, галоалкилтио, алкилсульфинил, галоалкилсульфинил, алкилсульфонил, галоалкилсульфонил, алкиламино, диалкиламино, $-CN$, $-NO_2$, фенил или

пиридинил; R^7 представляет собой H; или каждый из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, алкилциклоалкила или циклоалкилалкила 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 каждый из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, алкилциклоалкила или циклоалкилалкила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из R^4 ; или R^8 и R^9 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют кольцо, содержащее от 2 до 6 атомов углерода и необязательно один дополнительный атом выбран из группы, состоящей из N, S и O, указанное кольцо необязательно замещено от 1 до 4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, галогена, $—CN$, $—NO_2$ и алкокси; Q^1 представляет собой фенильное кольцо, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, или систему слитых бициклических 8-, 9- или 10- членных колец, необязательно содержащую от одного до трех гетероатомов, выбранных из вплоть до 1 O, вплоть до 1 S и вплоть до 3 N, каждое кольцо или система колец 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, 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, каждое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из R^6 ; и n равен 1, 2 или 3; где звездочка означает, что атом углерода представляет собой четвертичный атом углерода. Примеры паразитицидов изоксазолинового класса включают афоксоланер, флураланер, лотиланер и сароланер.

[0044] В некоторых вариантах осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает глистогонное средство. Глистогонное средство может быть выбрано из эндопаразитицидов и эндектицидов, включая макроциклические лактоны, бензимидазолы, пробензимидазолы, имидазотиазолы, тетрагидропиримидины, органофосфаты, пиперазины, салициланилиды и циклические депсипептиды. Типичные антигельминтные средства включают милбемицины (например, оксим милбемицина), авермектины (например, ивермектин, селамектин, дорамектин, эприномектин, моксидектин и абамектин), бензимидазолы (например, фенбендазол, альбендазол и триклабендазол), салициланилиды (например, клозантел и оксиклозанид), замещенные фенолы (например, нитроксинил), тетрагидропиримидины (например, пирантел, морантел, оксантел),

имидазотиазолы (например, левамизол), циклооктадепсипептид (например, эмодепсид) и пиразиноизохинолины (например, празиквантел).

[0045] В некоторых вариантах осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает антигельминтное средство класса макроциклических лактонов. Макроциклические лактоны включают авермектины и их производные и милбемицины и их производные. Представители макроциклических лактонов включают ивермектин, дорамектин, моксидектин, селамектин, эмамектин, эприномектин, милбемектин, абамектин, оксим милбемицина, немадектин и их производные в свободной форме или в форме физиологически приемлемой соли.

[0046] Бензимидазолы, карбамат бензимидазола и пробензимидазолы включают такие соединения, как тиабендазол, мебендазол, фенбендазол, оксфендазол, оксибендазол, альбендазол, луксабендазол, нетобимин, парбендазол, флубендазол, циклобендазол, фебантел и тиюфанат. Имидазотиазолы включают такие соединения, как тетраимизол и левамизол. Тетрагидропиримидины включают такие соединения, как морантел и пирантел. Органофосфаты включают такие соединения, как дихлофос, галоксон и трихлорфон. Пиперазины включают такие соединения, как пиперазин и его производные, например, диэтилкарбамозин. Салициланилиды включают такие соединения, как клозантел, трибромсалан, дибромсалан, оксиклозанид, клиоксанид, рафоксанид, бротианид и бромоксанид. Циклические депсипептиды включают соединения, состоящие из аминокислот и гидроксикарбоновых кислот в качестве кольцевых структурных единиц и от 6 до 30 атомов в кольце, например, PF1022A и эмодепсид. Примеры других антигельминтных средств включают клорсулон, оксамнихины, празиквантел и монепантель.

[0047] В некоторых вариантах осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает инсектицид или акарицид. Типичные инсектициды и акарициды включают, например, ацефат, ацетамиприд, ацетопрол, амитраз, амидофлумет, авермектин, азадирахтин, азинфос-метил, бифентрин, бифеназат, бупрофезин, бистрифлурон, бупрофезин, карбофуран, картап, хлорфенапир, хлорфлуазурон, хлорантранилипрол, хлорпирифос, хлорпирифос-метил, хромафенозид, клотианидин, цифлуметофен, цифлутин, β -цифлутрин, цигалотрин, γ -цигалотрин λ -цигалотрин, циперметрин, циромазин, дельтаметрин, диафентиурон, диазинон, диэлдрин, дифлубензурон, димефлутрин, диметоат, динотефуран, диофенолан, эмамектин, эндосульфат, эсфенвалерат, этипрол, фенотиокарб, феноксикарб, фенпропатрин, фенвалерат, фипронил, флониамид, флубендиамид, флуцитринат, тау-флувалинат, флуфенерим, флуфеноксурон, фонофос, галофенозид,

гексафлумурон, гидраметилнон, имидаклоприд, индоксакарб, изофенфос, луфенурон, малатион, метафлумизон, метальдегид, метамидофос, метидатион, метомил, метопрен, метоксихлор, метофлутрин, монокротофос, метоксифенозид, монокротофос, нитенпирам, нитиазин, новалурон, новифлмурон, оксамил, паратион, паратиори-метил, перметрин, форат, фосалон, фосмет; фосфамидори, пиримикарб, профенофос, профлутрин, протрифенбут, пиметрозин, пирафлупрол, пиретрин, пиридалил, пирифлюхиназон, пирипрол, пирипроксифен, ротенон, рианодин, спинеторам, спиносад, спиродиклофен, спиромезифен, спиротетрамат, сульпрофос, тебуфенозид, тефлубензурон, тефлутрин, тербуфос, тетрахлорвинфос, тиаклоприд, тиаметоксам, тиодикарб, натрия тиосульфат, толфенпирад, тралометрин, триазамат, трихлорфон и трифлумурон.

[0048] Активным агентом также может быть антимикробный активный ингредиент, например, различные пенициллины, тетрациклины, сульфонамиды, цефалоспорины, цефамицины, аминоглюкозиды, триметоприм, диметридазолы, эритромицин, фрамицетин, фруазолидон, различные плевромутилины, например, тиамулин, валнемулин, различные макролиды, стрептомицин и вещества, действующие в отношении простейших, например, клопидол, салиномицин, монензин, галофугинон, наразин и робенидин.

[0049] В некоторых вариантах осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает одно или более из следующих веществ: адренергическое средство; адренокортикальный стероид; адренокортикальный супрессор; альдостерон; алкилирующее средство; антагонист; аминокислота; анаболик; аналептик; обезболивающее; агонисты и антагонисты анальгетиков; анестетик; анорексогенное; средство против прыщей; антиадренергическое средство; антигистаминное; средство против алопеции; антиагитное; антианемическое; антиангинальное; антиангиогенное, противотревожное; антиартритное; антиастматическое; антиатеросклеротическое; антибактериальное; антибиотик; противораковое; антихолинергическое; антикоагулянт; противосудорожное; антидепрессант; противодиабетическое; антидиарейное; антидиуретик; антидискинетическое; противорвотное; противоэпилептическое; антифибринолитическое; противогрибковое; антигеморрагическое; антигистаминное; антигиперкальциемическое, антигиперхолестеринемическое; антигиперлипидемическое; антигипертензивное; антигипертриглицеридемическое; антигипотензивное; противомикробное; средство против мигрени; противовоспалительное; антиишемическое; противомикробное; средство против мигрени; антимитотическое; противогрибковое; противорвотное; противоопухолевое; антинейтропеническое; средство против ожирения; антиостеопоротическое,

противопаразитарное; антипролиферативное; антипсихотическое; антиретровирусное; антирезорбтивное; противоревматическое; антисеборейное; антисекреторное; спазмолитическое; антисклеротическое; антитромботическое; противоопухолевое; противоязвенное; противовирусное; средство для подавления аппетита; бисфосфонат; регулятор уровня глюкозы в крови; бронходилататор; сердечно-сосудистое средство; средство для центральной нервной системы; противозачаточное; холинергическое; помогающее сконцентрироваться средство; супрессор; средство для диагностической помощи; мочегонное; ДНК-содержащее средство, дофаминергическое средство; агонист рецептора эстрогена; секс-фактор; фибринолитическое средство; флуоресцентное средство; поглотитель свободных радикалов кислорода; средство для подавления желудочной кислоты; эффектор моторики желудочно-кишечного тракта; глюкокортикоид; глутаматергическое средство; стимулятор роста волос; гемостатическое средство; антагонист гистаминовых H₂-рецепторов; гормон; гипохолестеринемическое средство; гипогликемическое; гиполипидемическое; гипотензивное; средство визуализации; иммунизирующее средство; иммуномодулятор; иммуностимулятор; иммунодепрессант; интерлейкин, кератолитик; агонист ЛГ-РГ; регулятор настроения; муколитическое; мидриатическое; средство от заложенности носа; нервно-мышечное блокирующее средство; нейропротекторное; антагонист NMDA; производное негормонального стерола; ноотропное средство; опиоиды; парасимпатомиметическое средство; активатор плазминогена; антагонист фактора активации тромбоцитов; ингибитор агрегации тромбоцитов; платиносодержащее средство, психотропное; радиоактивное средство; антагонист α_1 , РНК-содержащее средство, скабицид; склерозант; успокоительное; седативно-снотворное; селективный антагонист аденозина A₁; селективный модулятор эстрогеновых рецепторов, антагонист серотонина; ингибитор серотонина; антагонист серотониновых рецепторов; стероидный препарат; стимулятор; тромбообразующее средство; гормон щитовидной железы; ингибитор щитовидной железы; тиромиметик; транквилизатор; сосудосуживающее; сосудорасширяющее; ранозаживляющее; ингибитор ксантиноксидазы; и аналогичные средства.

[0050] В некоторых вариантах осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает одно или более следующих веществ: абакавир, абакавир сульфат, абатацепт, акарбозу, ацетаминофен, ацикловир, адалимумаб, адапален, алендронат, алендронат натрия, альфузозин, алискирен, аллопуринол, алвимопан, амбризентан, аминокaproновую кислоту, амитриптилина гидрохлорид, амлодипин, амлодипин безилат, амоксициллин, амоксициллин, амфетамин, анастрозол, арипипразол, армодафинил,

атазанавир, атенолол, атомоксетин, аторвастатин кальция, аторвастатин, атропина сульфат, азеластин, азитромицин, балсалазид, беназеприл, бендамустина гидрохлорид, бензеприла гидрохлорид, бевацизумаб, бикалутамид, биматопрост, бисопролол, бисопролола фумарат, бозентан, ботулинический токсин, будесонид, буформин, бупренорфин, бупропион, бупропиона гидробромид, бупропиона гидрохлорид, каберголин, кальципотриол, кальцитриол, кандесартана цилексетил, капецитабин, каптоприл, карбидопу, каризопродол, карведилол, каспофунгин, цефдинир, цефоперазон, цефотиам, цефпрозил, цефуроксим, целекоксиб, цефалаксин, цертолизумаб пегол, цетиризин, цетризина гидрохлорид, цетуксимаб, хлорпромазина гидрохлорид, хлорфенирамина малеат, циклесонид, циластатин, циметидин, цинакалцет, ципрофлоксацин, циталопрама гидробромид, кларитромицин, клиндамицин, клиндамицин, клиндамицина гидрохлорид, кломипрамина гидрохлорид, клонидина гидрохлорид, клопидогрел, клопидогрела бисульфат, клоксациллин натрия, коамоксиклав, кодеина фосфат, колхицины, колесевелам, циклобензаприна гидрохлорид, циклофосфамид, циклоспорин, дарбепозитин альфа, дарифенацин, белок DCRM 197, дезлоратадин, дезлоратидин, десмопрессина сульфат, дезоксиметазон, дексаметазон, диклофенак, диэтилкарбамазина цитрат, дифлупреднат, дифенгидрамин, дипиридамола, DL-метионин, доцетаксел, донепезил, дорипенем, дорзоламид, доксазозин, доксазозина мезилат, доксицидин, дроспиренон, дулоксетин, дутастерид, экулизумаб, эфавиренз, эмтрицитабин, эналаприл, эналаприла малеат, эноксапарин натрия, эпросартан, эрлотиниб, эритромицин, эритропозитин, эсциталопрам, эзомепразол, эстрадиол, эстроген, эзопиклон, этанерцепт, этембутула гидрохлорид, этосуксимид, этинлэстрадиол, этоногестрел, эторикоксиб, этравирин, эксенатид, эзетимиб, эзетимиб, фактор VII, фамотидин, фамотидин, фенофибрат, фенофибрат, фентанил, фентанилцитрат, сульфат железа, фексофенадин, гидрохлорид фексофенадина, филграстим, финастерид, флуконазол, флуоксетина гидрохлорид, флутиказон, флувастатин, фолиевую кислоту, фоллитропин альфа, фоллитропин бета, формотерол, фозиноприл натрия, габапентин, габапентин, гемцитабин, гларгин инсулин, глатирамер, глимеприд, гозерелин, гистрелина ацетат, гормон роста человека, гидралазина гидрохлорид, гидрокодона битартрат, гидроксимочевину, гидроксизина гидрохлорид, ибандронат, иматиниб, имиглюцеразу, имипенем, имихимод, индинавира сульфат, инфликсимаб, интерферон бета-1a, ипратропий, ирбесартан, иринотекан, изониазид, изосорбида монинитрат, иксабепилон, кетамин, кетоконазол, кеторолак, лактобионат, ламивудин, ламивудин, ламотриджин, ланреотида ацетат, лансопразол, лапатиниб, ларопипрант, латанопрост, летрозол, лейпролид, левалбутерол, левамизола гидрохлорид,

леветирацетам, левоцетиризина дигидрохлорид, леводопу, левофлоксацин, левоноргестрел, левотироксин, левотироксин натрия, лидокаин, линезолид, лиздексамфетамина димезилат, лизиноприл, лизпро-инсулин, лопинавир, лоратадин, лоразепам, лозартан калия, маравилок, маринол, меклизина гидрохлорид, мелоксикам, мемантин, меропенем, метаксалон, метформин, метформина гидрохлорид, метадон, метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета, метилфенидат, метилфенидата гидрохлорид, метопролол, метопролола тартрат, метронидазол, метронидазол, миглитол, миноциклин, миноциклина гидрохлорид, миртазепин, модафинил, мометазон, монтелукаст, монтелукаст натрия, морфин, моксифлоксацин, микофенолата мофетил, налоксон, напроксен натрия, натализумаб, неостигмина бромид, ниацин, никотинамид, нифедипин, нифуртимокс, нилотиниба гидрохлорида моногидрат, нитрофурантоин, нортриптилина гидрохлорид, нистатин, оланзапин, оланзепин, олмесартан, олмесартана медоксомил, олопатадина гидрохлорид, омализумаб, этиловые эфиры омега-3 кислот, омепразол, ондансетрон, опиоиды, антагонисты опиоидов, орлистат, осельтамивир, оксалиплатин, окскарбазепин, оксибытиницина хлорид, оксикодона гидрохлорид, паклитаксел, паливизумаб, пантопразол, парацетамол, пароксетин, пароксетина гидрохлорид, пегилированный интерферон альфа-2а, пеметрексед, пеницилламин, пенициллин v калия, фенформин, фенилоин натрия, пиоглитазон, пиперациллин, калия хлорид, прамипексол, правастатин, правастатин натрия, преднизолона кветиапина фумерат, прегабалин, примаксина фосфат, прогестерон, прометазин, прометазина гидрохлорид, пропранолола гидрохлорид, пропаксифена гидрохлорид, псевдоэфедрин, псевдофедрина гидрохлорид, пиридостигмина бромид, пиридоксина гидрохлорид, кветиапин, кветиапина фумарат, хинаприла гидрохлорид, рабепразол, ралоксифен, ралтегравир, рамиприл, ранитидин, гидрохлорид ранитидина, рекомбинантный фактор VIII, ретапамулин, римонабант, ризедронат, ризедронат натрия, рисперидон, ритонавир, ритуксимаб, ривастигмин, ривастигмина тартрат, ризатриптан, ропинирол, розиглитазон, росиглитазона малеат, розувастатин, ротавирусная вакцина, ротиготин, сальбутамол, сальбутамола сульфат, салметерол, сапроптерина дигидрохлорид, сертралин, сертралина гидрохлорид, севеламер, севофлуран, силденафил, силденафила цитрат, симвастатин, симвастатин, ситаглиптин, вальпроат натрия, солифенацин, соматостатин, соматропин, ставудин, сульфаметоксазол, суматриптан, суматриптана сукцинат, такролимус, тадалафил, тамоксифена цитрат, тамсулозин, тамсулозин гидрохлорид, тегасерод, телмисартан, темазепам, темозоломид, темсилолимус, тенофовир, теразозина гидрохлорид, тербинафин, терипаратид, тестостерон, тетрациклина гидрохлорид, талидомид, тимопентин, тимолола малеат, тиотропий,

типранавир, толтеродин, толтеродина тартрат, топирамат, топотекан, трамадол, трамодола гидрохлорид, трастузумаб, тразодона гидрохлорид, триметоприм, валациклоvir, валацикловира гидрохлорид, вальпроат полунатрий, валсартан, ванкомицин, варденафил, варениклин, венлафаксин, венлафаксина гидрохлорид, верапамила гидрохлорид, вилдаглиптин, воглибоз, вориконазол, вафарина натрия ацетилсалициловую кислоту, залеплон, зидовудин, зипразидон, золедронат, золпидем или их фармацевтически приемлемые соли; 16-альфа-фторэстрадиол, 17-альфа-дигидроэквиленин, 17-альфа-эстрадиол, 17-бета-эстрадиол, 17-гидроксипрогестерон, 1-додекпиirroлидинон, 22-оксакальцитриол, 3-изобутилгаммамасляную кислоту, 6-фторурсодезоксикхолевую кислоту, 7-метокситакрин, абакавир, абакавира сульфат, абамектин, абаноквил, абатацепт, абекамил, абиратерон, аблукаст, аблукаст натрия, акадезин, акампросат, акарбозу, ацебутолол, гидрохлорид ацеамида, ацеклидин, ацеклофен, ацедапсон, ацедапсон, ацеглутамид алюминия, ацеманнан, ацетаминофен, ацетазоламид, ацетогексамид, ацетогидроксамовую кислоту, ацетомепрегенол, ацетофеназина малеат, ацетосульфон натрия, ацетилхолинхлорид, ацетилцистеин, ацетил-l-камитин, ацетилметадол, ациклоvir, ацифран, аципимокс, ацитемат, ацитретин, ацивицин, акларубицин, аклатоний, акодазола гидрохлорид, акониазид, акризорцин, акривастин, акронин, актизомид, актодигин, ациклоvir, ацилфульвен, адатансерина гидрохлорид, адафеноксат, адалимумаб, адапален, адатансерин, адеципенол, адеципенол, адефовир, адельмидрол, адеметионин, аденозин, адиназолам, адифеинина гидрохлорид, адипозин, адозелезин, адрафинил, адреналон, аиклометаона дипропионат, азрбутамин, алацеприл, аламецин, аланин, алапроклат, алаптин, альбендазол, альболабрин, альбутерол, алклофен, алклокса, альдекальмицин, алдеслейкин, альдиокса, алетамина гидрохлорид, алендронат, алендронат натрия, алендроновую кислоту, алентемол, алентемола гидробромид, алейрония хлорид, алексидин, альфакальцидол, алфентанила гидрохлорид, альфузозин, альгестона ацетонид, алглюцеразу, алифлуран, алинастин, алипамид, алискирен, аллантоин, аллобарбитал, аллопуринол, алонимид, алосетрон, алосетрона гидрохлорид, аловудин, альпертин, альфа-идозон, алпидем, алпразолам, алпренолол гидрохлорид, алпреноксима гидрохлорид, алпростадил, алрестатин натрия, алтансерина тартрат, алтеплазу, алтиазид, алтретамин, альтромицин В, цитрат альверина, алвимопан, алвирцепт судотокс, ацетат амадинона, гидрохлорид амантадина, амбамустин, амбомицин, амбризентан, амбрутицин, амбуфиллин, амбузид, амцинафал, амцинонид, амдиноциллин, амдиноциллина пивоксил, амедалина гидрохлорид, амелометазон, амелтолид, амесергид, аметантрона ацетат, амезиния метилсульфат, амфебутамон, амфенак натрия, амфиутизол, амициклин, амидефрина

мезилат, амидокс, амифлоксацин, амифостин, амилкацин, амилорида гидрохлорид, аминакрина гидрохлорид, аминокбензоат калия, аминокбензоат натрия, аминокпроновую кислоту, аминокглутетимид, аминокгиппурат натрия, аминоклевулиновую кислоту, аминокфиллин, аминокрекс, аминоксалицилат натрия, аминоксалициловую кислоту, амидарон, амиприлозы гидрохлорид, амихинсина гидрохлорид, амисульприд, амитраз, амитриптилина гидрохлорид, амлексанокс, амлодипин, амлодипина безилат, амобарбитал натрия, амодиахин, амодиахина гидрохлорид, аморолфин, амоксапин, амоксициллин, амфеклорал, амфетамин, амфетамина сульфат, амфомицин, амфотерин В, ампициллин, ампиоксиам, ампицина сульфат, амквинат, амринон, амрубицин, амсакрин, амилазу, амилин, амитиамицин, анагестона ацетат, анагрелид, анакинру, ананаин, анаритид, анаритида ацетат, анастрозол, аназолен натрия, анкрод, андрографолид, андростендион, ангиотензин амид, анидоксим, анилеридин, анилопама гидрохлорид, анирацетам, аниролак, анизотропина метилбромид, анистреплазу, анитразафен, анордрин, антагонист D, антагонист G, антареликс, антазолина фосфат, антгельмицин, антралин, антрамиципнтиандроген, антиэстроген, антинеопластон, антипирин, антисмысловые олигонуклеотиды, ападолин, апафант, апалциллин натрия, апаксифиллин, апазон, афидиколина глицинат, апиксифиллин, апоморфина гидрохлорид, апраклонидин, апраклонидина гидрохлорид, апрамицин, априндин, априндина гидрохлорид, апросулат натрия, аprotинин, аптазапина малеат, аптиганел, апуриновую кислоту, апуриновую кислоту, аранидипин, аранотин, арбапростил, арбекицин, арбидол, арбутамина гидрохлорид, арклофенин, ардепарин натрия, аргатробан, аргинин, аргипрессина таннат, арилдон, арипипразол, армодафинил, аротинолол, арпиноцид, артефлен, артилид фумарат, асимадолин, аспалатон, аспарагиназу, аспарагиновую кислоту, аспартоцин, аспарфуран, аспирин, аспоксициллин, аспрелин, астемизол, астромидина сульфат, асулакрин, атаместан, атазанавир, атенолол, атевирдин, атипамезол, атипрозина малеат, атолид, атомоксетин, аторвастатин, аторвастатин кальция, атозибан, атоваквон, атпенин В, атракурия безилат, атримустин, атринозитол, атропин, атропина сульфат, ауранофин, ауреобазидин А, ауротиоглюкозу, авиламицин, авопарцин, авридин, оксид, аксинастатин 1, аксинастатин 2, аксинастатин 3, азабон, азацитидин, азаклозина гидрохлорид, азаконазол, азадирахтин, азаланстат дигидрохлорид, азалоксан фумарат, азанатор малеат, азанидазол, азаперон, азарибин, азасерин, азасетрон, азатадина малеат, азатиоприн, азатиоприн натрия, азатоксин, азатирозин, азелаиновую кислоту, азеластин, азелнидипин, азепиндол, азетепу, азимилид, азитромицин, азлоциллин, азолимин, азоземид, азотомицин, азтреонам, азумолен натрия, бакампидиллина гидрохлорид, баккатын III, бацитрацин, баклофен, бакозид А, бакозид В,

бактоболамин, баланол, балазипон, балхимицин, балофлоксацин, балсалазид, бамбермицины, бамбутерол, баметансульфат, бамифиллина гидрохлорид, амидазол, баоуозид 1, бармастин, барнидипин, основа (basic), базифунгин, батаноприда гидрохлорид, батебуласт, бателапина малеат, батимастат, боверицин, бекантона гидрохлорид, бекаплермин, бекликоназол, беклометазона дипропионат, бефлуксатон, бенсеразид, белфосдил, белладонну, белоксамид, бемесетрон, бемитрадин, беморадан, бенапризина гидрохлорид, беназеприл, беназеприла гидрохлорид, беназеприлат, бенда калол мезилат, бендамустина гидрохлорид, бендазак, бендрофлуметиазид, бенфлуметол, бенидипин, бенортерон, беноксапрофен, беноксапрофен, беноксината гидрохлорид, бенперидол, бентазепам, бентиромид, бенурестат, бензбромарон, бензевила гидрохлорид, бензетония хлорид, бензетимида гидрохлорид, бензилония бромид, бензиндопирина гидрохлорид, бензизоксазол, бензокаин, бензохлорины, бензоктамина гидрохлорид, бензодепу, бензоидазоксан, бензонатат, бензоилпероксид, бензоилстауроспорин, бензхинамид, бензтиазид, бензтропин, бензтропина мезилат, бензидамина гидрохлорид, бензилпенициллоил полилизин, бепридил, бепридила гидрохлорид, берактант, берапрост, берефрин, берлафенон, бертозамил, беритромицин, бесипирдин, бетаалетин, бетакламицин В, бетаметазон, бетамипрон, бетаксол, бетаксола гидрохлорид, бетанехола хлорид, бетанидина сульфат, бетулиновую кислоту, бевацизумаб, бевантолол, бевантолола гидрохлорид, безафибрат, биаламикола гидрохлорид, биапенем, бикалутамид, бицифадина гидрохлорид, биклодила гидрохлорид, бидисомид, бифемелан, бифоназол, бимакалим, биматопроп, бимитил, биндарит, бинирамицин, биноспирон, биоксаломицин, бипенамола гидрохлорид, бипериден, бифенамина гидрохлорид, бириперон, бисантрон, бисарамил, бисазиридинилспермин, бис-бензимидазол А, бис-бензимидазол В, биснафид, бисобрина лактат, бисопролол, бисопролола фумарат, биспиритион магсульфат, бистрамид D, бистрамид К, бистратен А, битионолат натрия, битолтерола мезилат, бивалирудин, бизелезин, блеомицина сульфат, болдин, боландиола дипропионат, боластерон, болденона ундециленат, боленол, болманталат, бопиндол, бозентан, ботулинический токсин, боксидин, брегфельдин, брегфлат, брегвинар натрия, брегазенил, брегиллия тозилат, брегфентанила гидрохлорид, брегмонидин, брегнолазу, брегрезин, брегкринат, брегфоксин, брегмадолина малеат, брегмазепам, брегмхлоренон, брегмелайн, брегмфенак, брегминион, брегмокриптин, брегмдифенгидрамина гидрохлорид, брегмоксанид, брегмперидол, брегмперидола деканоат, брегмфенирамина малеат, брегперамол, брегпиримин, брегтизолам, бугамида малеат, бугиндол, буглизина гидрохлорид, бугромарон, бугдесонид, бугдипин, бугдотитан, бугформин, бугметанид, бугнапроласт, бугназозин, бугнолола гидрохлорид,

бупикоид, бупивакаина гидрохлорид, бупренорфин, бупренорфина гидрохлорид, бупропион, бупропиона гидробромид, бупропиона гидрохлорид, бурамат, бусерелина ацетат, буспирона гидрохлорид, бусульфат, бутабарбитал, бутацетин, бутакламола гидрохлорид, буталбитал, бутамбен, бутамира та цитрат, бутаперазин, бутапрост, бутедронат тетра натрия, бутенафин, бутеризин, бутионин сульфоксимин, бутикацин, бутилфенин, бутирозина сульфат, бутикират, бутиксокорт пропионат, бутоконазола нитрат, бутонат, бутопамин, бутопрозина гидрохлорид, буторфанол, бутоксамина гидрохлорид, бутриптилина гидрохлорид, каберголин, кактиномицин, кадексомер йода, кофеин, каланолит А, кальцифедидол, кальципотриен, кальципотриол, кальцитонин, кальцитриол, ундесилена т кальция, кальфостин с, калустерон, камбендазол, каммонам натрия, камонагрел, IL-2 оспы канареек, кандесартан, кандесартана цилексетил, кандидин, кандоксатрил, кандоксатрилат, каниглибозу, канреноат калия, канренон, капеситабин, капобенат натрия, капобеную кислоту, капреомицина сульфат, капромаб, капсаицин, каптоприл, капурид, карбоцистеин, карацемид, карбахол, карбадокс, карбамазепин, пероксид карбамида, карбантел лаурилсульфат, карбаспирин кальция, карбазеран, карбазомицин с, карбенициллин калия, карбенексолон натрия, карботимер, карбетоцин, карбидопу, карбидопа-леводопу, карбиноксамина малеат, карбифена гидрохлорид, карбоклорал, карбол-фуксин, карбоплатин, карбопрост, карбовир, карбоксамида-амино-триазо-1е, карбоксиамидотриазол, карбоксиметилированный бета-1,3-глюкан, карбутерола гидрохлорид, CaRest M3, карфентанила цитрат, каризопродол, кармантадин, кармустин, CARN 700, карнидазол, кароксазон, карперитид, карфеназина малеат, карпрофен, карсатрина сукцинат, картазолат, картеолол, картеолола гидрохлорид, карубицина гидрохлорид, карведилол, карвотролин, карвотролина гидрохлорид, карцелезин, каспофунгин, кастаноспермин, каурумонам, цебарацетам, цекропин В, цедефингол, цефаклор, цефадроксил, цефамандол, цефапарол, цефатризин, цефазафлур натрия, цефазолин, цефкапен пивоксил, цефдалоксима пентексил тозилат, цефдинир, цефдиторен пивоксил, цефепим, цефетамет, цефетекол, цефиксим, цефлупренам, цефиненосима гидрохлорид, цефинетазол, цефминлокс, цефодизим, цефонид натрия, цефоперазон, цефоперазон натрия, цефоранид, цефоселис, цефотаксим натрия, цефотетан, цефотиам, цефокситин, цефозопран, цефпимизол, цефпирамид, цефпиром, цефподоксим проксетил, цефпрозил, цефроксадин, цефсулодин, цефтазидим, цефтерам, цефтибутен, цефтизоксим натрия, цефтриаксоэ, цефуросим, целастрол, целекоксиб, целикалим, целипролол, цепаидин А, цефакетрил натрия, цефалексин, цефгалоглицин, цефгалоридин, цефгалотин натрия, цефапирин натрия, цефрадин, церикламин, церивастатин,

церулетид, церонаприл, цертолизумаб пегол, цертопарин натрия, цетабен натрия, цеталкония хлорид, цетамолола гидрохлорид, цетуперазон, цетидил, цетиризин, цетофеникол, цетраксата гидрохлорид, цетризина гидрохлорид, цетрореликс, цетуксимаб, цетилпиридиния хлорид, хенодиол, хлофедианола гидрохлорид, хлоралбетаин, хлорамбуцил, хлорамфеникол, хлордантоин, хлордиазепоксид, хлоргексидина глюконат, хлорины, хлормадинона ацетат, хлорориентицин А, хлоропрокаина гидрохлорид, хлорпропамид, хлорохин, хлорхиноксалинсульфонамид, хлоротиазид, хлорттрианизен, хлороксин, хлороксиленол, хлорфенирамин малеат, хлорфенезин карбамат, хлорфенирамин малеат, хлорпромазин, хлорпромазина гидрохлорид, хлорпропамид, хлорпротиксен, хлортетрациклина бисульфат, хлорталидон, хлорзоксазон, холестираминовою смолу, хромонара гидрохлорид, цибензолин, цикапрост, циклафрина гидрохлорид, циклазиндол, циклесонид, циклетанин, циклопирокс, циклопрофен, циклопролол, цидофовир, цидоксепина гидрохлорид, цифенлин, циглитазон, циладопа гидрохлорид, силанзетрон, циластатин, циластатин натрия, цилазаприл, цилнидипин, цилобамина мезилат, цилобрадин, цилофунгин, цилостазол, циматерол, циметидин, циметропиума бромид, цинакалцет, циналукаст, цинансерина гидрохлорид, цинепазет малеат, цинфлумид, цингестол, цинитаприд, циннамедрин, циннаризин, цинолазепам, циноксацин, цинперен, цинромид, цинтазон, цинтриамид, циотеронел, ципамфиллин, ципрефадола сукцинат, ципроцинонид, ципрофибрат, ципрофлоксацин, циппростен, цирамадол, циролемицин, цисплатин, цизаприд, цисатракурия безилат, цисконазол, цис-порфирина, цистинексин, циталопрам, гидробромид циталопрама, цитенамид, цитиколлин, цитремицин альфа, кладрибин, гидрохлорид кламоксихина, кларитромицин, клаузенамид, клавуланат калия, клазолам, клазолимин, клебоприд, клемастин, клентиазема малеат, клидиния бромид, клинафлоксацин, клиндамицин, клиндамицина гидрохлорид, клиохинол, клиоксанид, клипрофен, клобазам, клобетазола пропионат, клобетазона бутират, клокортолона ацетат, клоданолен, клодазон гидрохлорид, клодроновую кислоту, клофазимин, клофибрат, клофилия фосфат, ацетат камня кложе, кломакран фосфат, кломегестона ацетат, клометерон, клометиазол, аналоги кломифена, кломинорекс, кломифен, гидрохлорид кломипрамина, клоназепам, клонидин, клонидина гидрохлорид, клонитрат, клониксерил, клониксин, клопамид, клопентиксол, клоперидона гидрохлорид, клопидогрел, клопидогрела бисульфат, клопимозид, клопипазана мезилат, клопирак, клопреднол, клопростенол натрия, клоразепат дикалия, клоретат, клорексолон, хлорперона гидрохлорид, хлорпреналина гидрохлорид, клорсулон, хлортемина гидрохлорид, клозантел, клозирамина ацетурат, клотиапин, клотиксамид малеат, клотиказона пропионат, клотримазол, клоксациллин

бензатин, флоксациллин натрия, флоксихин, флзапин, коамоксиклав, кокаин, кокцидиоидин, кодеин, кодеина фосфат, кодоксим, колхицин, колесевелам, колестимид, колестипола гидрохлорид, колестолон, колфорсин, колфосцерил пальмитат, колестиметат натрия, колистин сульфат, коллизмицин А, коллизмицин В, кольтерола мезилат, комбретастатин А4, комплестатин, конагенин, конорфона гидрохлорид, контигнастерол, контортростатин, корметазона ацетат, кортикорелина овечьего трифлутат, кортикотропин, ацетат кортизона, кортивазол, кортодоксон, козалан, костатолид, косинтропин, котинин, кумадин, кумермицин, крамбесцидин, крилвастатин, криснатол, кромитрил натрия, кромолин натрия, кротамитон, криптофицин, кукумариозид, купримиксин, курацин А, курдлан сульфат, куриозин, циклациллин, циклазоцин, циклазозин, циклиндол, циклирамина малеат, циклизин, циклобендазол, циклобензаприн, циклобензаприна гидрохлорид, циклобут А, циклобут В, циклокапрон, циклогуанил памоат, циклогексимида, циклопенттрахиноны, циклопентиазид, циклопентолат гидрохлорид, циклофеназин гидрохлорид, циклофосфамид, циклоплатам, циклопропан, циклосерин, циклозин, циклоспорин, циклотиаалидин, циклотиазид, циклотиазомицин, цигептамид, ципемицин, ципонамина гидрохлорид, ципразепам, ципрогептадина гидрохлорид, ципролидол гидрохлорид, ципротерон, ципроксимид, цистеамин, цистеина гидрохлорид, цистин, цитарабин, цитарабина гидрохлорид, цитарабин оксифосфат, цитохалазин В, цитостатин, дакарбазин, дакликсимаб, дактимицин, дактиномицин, даидзеин, даледалина тозилат, дальфопристин, дальтепарин натрия, далтробан, далвастатин, данапароид, даназол, дантролен, дафлинодорин А, дапиразол, дапитант, дапоксетина гидрохлорид, дапсон, даптомицин, дарбепозитин альфа, дарглитазон натрия, дарифенацин, дарлущин А, дародипин, дарсидомин, даунорубицина гидрохлорид, дазадрола малеат, дазепинила гидрохлорид, дазмегрел, дазоприда фумарат, дазоксибена гидрохлорид, белок DCRM 197, дебризохин сульфат, децитабин, деферипрон, дефлазакорт, дегидрохолевую кислоту, дегидродидемнин В, дегидроэпиандростерон, делаприл, делаприла гидрохлорид, делавирдина мезилат, делквамин, делфапазин, делмадинона ацетат, делмопинол, дельфинидин, демекария бромид, демеклоциклин, демекциклин, демоксепам, денофунгин, дезоксипиридинолин, депакот, депродон, депростил, депсидомицин, дерамциклан, дерматансульфат, десцикловир, десцинолон ацетонид, десфуран, дезипрамина гидрохлорид, десирудин, дезланозид, дезлоратадин, дезлорелин, десмопрессин, десмопрессин сульфат, дезогестрел, дезонид, дезоксиметазон, дезоксоамиодарон, ацетат дезоксикортикостерона, битартрат деатаймия, гидрохлорид детеренола, ацетат детиреликса, девазепид, дексаметазон, дексамизол, малеат дексбромфенирамина, малеат дексхлорфенирамина, гидрохлорид

декскламола, дексетимид, дексфенфлурамина гидрохлорид, дексифосфамид, дексимафен, декскетопрофен, декслоксиглумид, дексмедетомидин, дексормаплатин, дексоксадрол гидрохлорид, декспантенол, декспемедолак, декспропранолол гидрохлорид, дексразоксан, декссоталол, декстрин 2-сульфат, декстроамфетамин, декстрометорфан, дексторфана гидрохлорид, декстротироксин натрия, дексверапамил, дезагуанин, дезинамид, дезоцин, диацетолола гидрохлорид, диамокаина цикламат, диапамид, диатризоат меглумина, диатризоевую кислоту, диаверидин, диазепам, диазиквон, диазоксид, дибензепина гидрохлорид, дибензотиофен, дибукаин, дихлорвос, дихлоралфеназон, дихлорфенамид, дициренон, диклофенак, диклофенак натрия, диклосациллин, дикранин, дикумарол, дицикломина гидрохлорид, диданозин, дидемнин В, дидокс, диенэстрол, диеногест, диэтилкарбамазина цитрат, диэтилгомоспермин, диэтилнорспермин, диэтилпропион гидрохлорид, диэтилстильбестрол, дифеноксимида гидрохлорид, дифеноксин, дифлоразона диацетат, дифлоксацина гидрохлорид, дифлуанина гидрохлорид, дифлукортолон, дифлумидон натрия, дифлунисал, дифлупреднат, дифталон, дигиталис, дигитоксин, дигоксин, дигексиверина гидрохлорид, дигидрексидин, дигидро-5-азацитидин, дигидрокодеин битартрат, дигидроэрготамина мезилат, дигидроэостерон, дигидрострептомицина сульфат, дигидротахистерол, дилантин, дилевалол гидрохлорид, дилтиазема гидрохлорид, димефадан, димефлина гидрохлорид, дименгидринат, димеркапрол, диметадион, диметиндена малеат, диметистерон, диметилсульфоксид, диметилгомоспермин, диметилпростагландин А1, димирацетам, димоксамина гидрохлорид, динопрост, динопростон, диоксадрол гидрохлорид, диоксамицин, дифенгидрамин, дифенгидрамина цитрат, дифенидол, дифеноксилат гидрохлорид, дифенилспиромустин, дипивефин гидрохлорид, дипивефрин, диплиенкипрон, дипрафенон, дипропилнорспермин, дипиридамола, дипиритион, дипирон, диритромицин, дискодермолид, дизобутаид, дизофенин, дизопирамид, дизоксарил, дисульфуром, дитекирен, дивалпроекс натрия, дизоцилпина малеат, DL-метионин, добутамин, докарпамин, доцебенон, доцетаксел, доконазол, докозанол, дофетилид, доласетрон, донепезил, дорипенем, дорзоламид, доксазонин, доксазонин мезилат, доксицидин, дроспиренон, дулоксетин, дутастерид, эбастин, эбиратид, эбротидин, эбселен, экабапид, экабет, экадотрил, экдистерон, эхицетин, эхистатин, эхотиофата йодид, экланамин малеат, эклазоласт, экомустин, эконазол, ектеинасцидин 722, экулизумаб, эдаравон, эдатрексат, эдельфозин, эдифолона ацетат, эдреколомаб, эдрофония хлорид, ацетат эдроксипрогестеона, эфавиренз, эфегатран, эфломитин, эфонидипин, эгвальцен, элантрин, элеатонин, элемен, элетриптан, элгодипин, элипродил, элсамитруцин,

элтенае, элукаин, емейлкалим, эмедастин, эметина гидрохлорид, эмиглитат, эмилиум тозилат, эмитефур, эмоктакин, эмтрицитабин, энадолина гидрохлорид, энаилцирен, эналаприл, эналаприла малеат, эназадрем, энципрат, эндралазин мезилат, эндризон, энфлуран, энглитазон, энилконазол, энизопрост, энлимомаб, энлоплатин, энофеласт, эноликам натрия, эноксацин, эноксацин, эноксапарин натрия, эноксапарин натрия, эноксимон, энпиروлина фосфат, энпрофиллин, энпромат, энтакапон, энтеростатин, энвираден, энвироксим, эфедрин, эпициллин, эпиместрол, эпинефрин, эпинефрил борат, эпипропидин, эпиризол, эпирубицин, эпитетрациклина гидрохлорид, эпитиазид, эпоэтин альфа, эпоэтин бета, эпопростенол, эпопростенол натрия, эпоксимексренон, эпристерид, эпросартан, эптастигмин, эквиленин, эквилин, эрбулозол, эрдостеин, эрголоидные мезилаты, малеат эргоновина, тартрат эрготамина, эрлотиниб, эрсентирид, эрсофермин, эритрит, тетранитрат эритрита, эритромицин, эритропозитин, эсциталопрам, гидрохлорид эсмолола, эзомепразол, гидрохлорид эзорибуцина, эспрохин гидрохлорид, эстазолам, эстрадиол, эстрамустин, эстразинола гидробромид, эстриол, эстрофурат, эстроген, эстрон, эстропипат, эсупрон, эсзопиклон, этафедрина гидрохлорид, этанерцепт, этанидазол, этантерол, этаротен, этазолата гидрохлорид, этеробарб, этализин, этакрилат натрия, этакриновую кислоту, этамбутола гидрохлорид, этамиван, этаноламина олеат, этехлорвинол, этембутола гидрохлорид, этинилэстрадиол, этидизированное масло, этионамид, этонама нитрат, этопропазина гидрохлорид, этосуксимид, этосуксимид, этотоин, этоксазена гидрохлорид, этибензтропин, этилхлорид, этилдибунат, этилэстренол, этиндиол, этинерон, этинлэстрадиол, этинодиола диацетат, этибендазол, этидокаин, этидронат динатрия, этидроновую кислоту, этифенин, этинидина гидрохлорид, этизолам, этодолак, этофенат, этоформина гидрохлорид, этомидат, этоногестрел, этоперидона гидрохлорид, этопозид, этоприн, эторикоксиб, этоксадрол гидрохлорид, этозолин, этабамина, этравирин, этретинат, этриптамина ацетат, эвкатропина гидрохлорид, эвгенол, эупроцина гидрохлорид, эвеминицин, экзаметазим, экзаморелин, экзапролол гидрохлорид, экземастан, эксенатид, эзетимиб, эзетимиб, фактор VII, фадрозол, фэрифунгин, фамциклоксир, фамотидин, фампридин, фантофарон, фантридона гидрохлорид, фаропенем, фасидотрил, фасудил, фазарабин, фэдотозин, фелбамат, фелбамат, фелбинак, фелодипин, фелипрессин, феналамид, фенамол, фенбендазол, фенбуфен, фенцибутирол, фенклофенак, фенклонин, фенклорак, фендосал, фенестрел, фенетиллина гидрохлорид, фенфлурамина гидрохлорид, фенгабин, фенимид, фенисорекс, фенметозола гидрохлорид, фенметрамид, фенобам, феноксимины сульфат, фенофибрат, фенолдопам, фенопрофен, фенотерол, фенпипалон, фенпринаст гидрохлорид, фенпростален, фенквизон,

фенретинид, фенспирид, фентанил, фентанил цитрат, фентиазак, фентиклор, фентиконазол, фенирипол гидрохлорид, фепрадиол, ферпифосат натрия, ферристен, ферриксан, сульфат железа, ферумоксиды, ферумоксил, фетоксилат гидрохлорид, фексофенадин, фексофенадина гидрохлорид, фезоламина фумарат, фиацитабин, фиалуридин, фибмоксеф, фибриноген, филграстим, филипин, финастерид, флорфеникол, флорифенин, флосатидил, флумецинол, флунаризин, флупароксан, флупиртин, флуритромицин, флутримазол, флувастатин, флувоксамин, флаводилола малеат, флавопиридол, флавоксат гидрохлорид, флазалон, флекамид, флеробутерол, флероксацин, флезиноксан, флестолола сульфат, флетазепам, флезеластин, флобуфен, флоктафенин, флордипин, флосехинан, флоксациллин, флоксуридин, флуастерон, флуазакорт, флубанилата гидрохлорид, флубендазол, флуциндол, флуклоронид, флуконазол, флуцитозин, флудаланин, флударабин фосфат, флудазония хлорид, флудеоксиглюкозу, флудорекс, флудрокортизона ацетат, флуфенамовую кислоту, флуфенисал, флумазенил, флумехин, флумеридон, флуметазон, флуметрамид, флумезапин, флуминорекс, флумизол, флумоксонид, флунидазол, флунизолит, флунитразепам, флуниксин, флуокальцитриол, флуоцинолона ацетонид, флуоцинонит, флуокортин бутит, флуокортолон, флуоресцеин, фтородаунорунитина гидрохлорид, фтородопу, фторометолон, фторурацит, флуотрацен гидрохлорид, флуоксетин, флуоксетин гидрохлорид, флуоксиместерон, флуперамид, флуперолона ацетат, флуфеназина деканоат, флупреднизолон, флупроквзон, флупростенон натрия, флуквзон, гидрохлорид флурадолина, флурандренолит, гидрохлорид флуразепама, флурбипрофен, флуретофен, фтороцитабин, фторофамид, ацетат фторгестона, фторотит, фтороксен, флуспиперон, флуспирилен, флутиказон, флутиказона пропионат, флутролин, флувастатин, флувастатин натрия, флузинамид, фолиевую кислоту, регуляторный белок фолликулов, фолликулостатин, фоллитропин альфа, фоллитропин бета, фомепизол, фоназина мезилат, форазартан, форфенимекс, форфенирмекс, форместан, формокортал, формотерол, фосарилат, фосазепам, фоскамет натрия, фосфомицин, фосфонет натрия, фозиноприл, фозиноприл натрия, фозиноприлат, фосфенилоин, фосквидон, фостедит, фостриитин, фотемустин, фуксин, фумоксициллин, фунгимицин, фурапрофен, фуразолитон, фуразолитум хлорид, фурегрелат натрия, фурубифен, фуродазол, фуросемид, фусидат натрия, фузидовую кислоту, габапентин, гадобенат димеглюмин, гадобениновую кислоту, гадобутрол, гадодиамид, гадолиния тексафирин, гадопентетат димеглюмин, гадотеровую кислоту, гадотеридол, гадоверсетамида, галантамин, гальдансетрон, гальдансетрона гидрохлорид, триэтиодид галламина, нитрат галлия, галлопамил, галоцитабин, гамфексин, гамоленовую кислоту, ганцикловир,

ганиреликс, гемкадиол, гемцитабин, гемепрост, гемфиброзил, сульфат гентамицина, геацинвиолет, гепирон, гестаклон, гестоден, гестонорон капроат, гестринон, гевотролина гидрохлорид, гирисопам, гларгин инсулин, гласпимод, глатирамер, глаукокаликсин А, глемансерин, глиамилид, глиборнурид, глицетанил натрия, глифиумид, глимепирид, глипизид, глоксимонам, глюкагон, глутапирон, глютетимид, глибурид, гликопин, гликоприл, гликопирролат, глигексамид, глимидин натрия, глиоктамид, глипарамид, золото AU-198, гонадоктринины, гонадорелин, гонадотропины, гозерелин, грамицидин, гранисетрон, грапипрант, грепафлоксацин, гризеофульвин, гваяпат, гвайтиллин, гуанабенз, гуанабенза ацетат, гуанадрела сульфат, гуансидин, гуанетидин моносульфат, гуанфацина гидрохлорид, гуанизохин сульфат, гуаноклора сульфат, гуаноктина гидрохлорид, гуаноксабенз, гуаноксан сульфат, гуаноксифен сульфат, гусперимус тригидрохлорид, галазепам, галцинонид, галихондрин В, галобетазола пропионат, галофантрин, галофантрина гидрохлорид, галофенат, галофугинона гидробромид, галомон, галопемид, галоперидол, галопредон, галопростегестерон, галопрогин, галотан, гальхинолы, гамицин, гатомамицин, гатомрубигин А, гатомарубигин В, гатомарубигин С, гатомарубигин D, гепарин натрия, гепсульфам, герегулин, гетациллин, бромид гетерооия, гексахлорофена перекись водорода, гексафлуорения бромид, гексаметиленбисацетамид, гекседин, гексобендин, гексопреналина сульфат, гексилрезорцин, гистамина фосфат, гистидин, гистоплазмин, гистрелин, гистрелин ацетат, гоматропина гидробромид, хоквизил гидрохлорид, хорионический гонадотропин человека, гормон роста человека, гикантон, гидралазин гидрохлорид, гидралазин полистирекс, гидрохлоротиазид, гидрокодон битартрат, гидрокортизон, гидрофлуметиазид, гидроморфон гидрохлорид, гидроксиамфетамина гидробромид, гидроксихлорохина сульфат, гидроксифенамат, гидроксипрогестерона капроат, гидроксимочевину, гидроксизина гидрохлорид, гимекромон, гиосциамин, гиперидин, ибафлоксацин, ибандронат, ибогаин, ибопам, ибудиласт, ибуфенак, ибупрофен, ибутилида фумарат, икатибанта ацетат, ихтаммол, икотидин, идарубицин, идоксифен, идоксуридин, идрамантон, ифетробан, ифосфамид, илепеимид, иллимахинон, илмофосин, иломастат, илонидап, илоперидон, илопрост, имафена гидрохлорид, иматиниб, имаходана гидрохлорид, имидаприл, имидазенил, имидазоакридон, имидецил йод, имидокарб гидрохлорид, имидолина гидрохлорид, имидмочевину, имиглуцеразу, имилоксана гидрохлорид, имипенем, имипрамина гидрохлорид, имихимод, импромидина гидрохлорид, индакринон, индапамид, индекамида гидрохлорид, инделоксазин гидрохлорид, индиготиндисульфонат натрия, индинавир, индинавира сульфат, индоцианин зеленый, индолаприла гидрохлорид, индолидан, индометацин, индометацин натрия,

индопрофен, индорамин, индорената гидрохлорид, индоксол, индрилина гидрохлорид, инфликсимаб, иннокотерон, иногатран, инолимомаб, инозитола ниацинат, инсулин, интерферон бета-1А, интразол, интриптилин гидрохлорид, йобенгуан, йобензамовую кислоту, йобитридол, йод, йодамилорид, йододоксорубицин, йофратол, йомепрол, йопентол, йопромид, йопирол, йотризид, оксилан, ипазилид, ипеноксазон, ипидакрин, иподат кальция, ипомеанол, ипратропий, ипратропия бромид, иприфлавон, иприндол, ипрофенин, ипронидазол, ипроплатин, ипроксамина гидрохлорид, ипсапирон, ирбесартан, иринотекан, ирлоксацин, ироплакт, ирсогладин, иртемазол, изалстеин, изамоксол, избогрел, изепамицин, изобенгазол, изобутамбен, изокарбоксазид, изоконазол, изоэтарин, изофлукситепин, изофлупредона ацетат, изофлуран, изофторофат, изогомогаликондрин В, изолейцин, изомазола гидрохлорид, изомиламина гидрохлорид, изониазид, изопропамида йодид, изопропиловый спирт, изопропилунопростон, изопротеренола гидрохлорид, изосорбид, изосорбида мононитрат, изотикимид, изотретиноин, изоксепак, изоксикам, изокссуприна гидрохлорид, исрадипин, итамелин, итасетрон, итазигрел, итоприд, итраконазол, ивермектин, иксабепилон, джасплакинолид, джемефлуксацин, джезопитрон, джозамицин, кахалалид F, калафунгин, канамицина сульфат, кетамин, кетансерин, кетазоцин, кетазолам, кетоксал, кетипрамина фумарат, кетоконазол, кетопрофен, кеторфанол, кеторолак, кетотифен фумарат, китасамицин, лабеталола гидрохлорид, лацидипин, лацидипин, лактитол, лактивицин, лактобионат, лаеннек, лафутидин, 1-альфагидроксивитамин D2, ламелларин-п триацетат, ламифибан, ламивудин, ламотриджин, ланоконазол, ланоксин, ланперизон, ланреотид, ланреотида ацетат, лансопразол, лапатиниб, ларопипрант, латанопрост, латеритин, лаурокапрам, лаурилизохинолиния бромид, лаволтидина сукцинат, лазабемид, лецимибид, лейнамицин, лемилдипин, леминопразол, ленерцепт, ленихинсин, ленограстим, ленперон, лентинана сульфат, лептин, лептолстатин, лерканидипин, лерготрил, лерисетрон, летимида гидрохлорид, летразурил, летрозол, лейцин, лейкомизин, лейпролид, лейпролида ацетат, лейпрорелин, левалбутерол, левамфетамина сукцинат, левамизол, левдобутамина лактобионат, леверомакалим, леветирацетам, левиклосерин, левобетаксол, левобунолол, левобупивакаин, левокабастин, левокарнитин, левоцетиризин, левоцетиризин дигидрохлорид, леводопу, леводропропизин, левофлуксацин, левофуралтадон, леволейковорин кальция, левометадила ацетат, левометадила ацетат гидрохлорид, левомопролол, левонантрадола гидрохлорид, левонордефрин, левоноргестрел, левопропексифена напсилат, левопропилциллин калия, левомелоксифен, леворфанола тартрат, левосимендан, левосульпирид, левотироксин, левотироксин натрия, левоксадрола гидрохлорид,

лексипафант, лекситромицин, лиарозол, либензаприл, лидамицина гидрохлорид, лидокаин, лидофенин, лидофлазин, лифаризин, лифибрат, лифиброкс, линаротен, линкомицин, линезолид, линоглирид, линопирдин, линотробан, линсидомин, линтитрипт, линтоприд, лиотиронин I-125, лиотиронин натрия, лиотрикс, лирексаприд, лисдексамфетамина димезилат, лизиноприл, лизпро-инсулин, лизсоклинамид, ликсазинона сульфат, лобоплатин, лобензарит натрия, лобукавир, локармат меглумин, локарминовую кислоту, лоцетаминую кислоту, лодамид, лоделабен, лодипамид меглумин, лодиксанол, йодоантипирин I-131, йодохолестерол I-131, йодогиппурат натрия I-131, йодопирацет I-125, йодохинол, йодоксамат меглумин, лодоксамид, лодоксамиевую кислоту, лофемизола гидрохлорид, лофентанила оксалат, лофепрамина гидрохлорид, лофетамин гидрохлорид I-123, лофексидина гидрохлорид, логлицевую кислоту, логлюкол, логлюкомид, логлюкамидную кислоту, логуламид, логексил, ломбрицин, ломефлоксацин, лометрексол, ломофунгин, ломоксикам, ломустин, лонапален, лоназолак, лонидамин, лопамидол, лопановую кислоту, лоперамида гидрохлорид, лофендилат, лопинавир, лопроценовую кислоту, лопроновую кислоту, лопидол, лопидон, лоракарбеф, лораджмина гидрохлорид, лоратадин, лоразепам, лорбамат, лоркамида гидрохлорид, лореклезол, лорейнадол, лорглумид, лорметазепам, лорноксикам, лорноксикам, лорталамин, лорзафон, лозартан, лозартан калия, лозефаминовую кислоту, лозеровую кислоту, лозигамон, лосоксантрон, лосуламид, меглумин, лосулазин гидрохлорид, лозуметовую кислоту, лотасул, лотепреднол, лотетриевую кислоту, лоталамат натрия, лоталаминовую кислоту, лотролан, лотроксую кислоту, ловастатин, ловерсол, ловирид, локсагиат натрия, локсаглат меглумин, локсагловую кислоту, локсапин, локсорибин, локсотризоевую кислоту, лубелузол, гидрохлорид локантона, луфироил, мезилат луросетрона, луртотекан, лутетий, ацетат лутрелина, лозиндол, лонаполат натрия, лонетамин, лидикамицин, лидимицин, линестренол, липрессин, лизин, лизофиллин, лизостафин, мадурамицин, мафенид, амид маганнина 2, салицилат магния, сульфат магния, магнолол, майтансин, малетамер, маллотопонин, маллотокромен, малотилат, малотилат, мангафодипир, манидипин, манивамицин А, маннит, манностатин А, манумицин е, манумицин F, мапинастин, мапротилин, мававирок, маримастат, маринол, масопротек, маспин, массатолит, майтансин, мазапиртина сукциниат, мазиндол, мебендазол, гидрохлорид мебеверина, меброфенин, мебутамат, гидрохлорид мекамиламина, гидрохлорид меклорэтамидина, гидрохлорид меклизина, меклоциклин, меклофенамат натрия, меклоквалон, дибутират меклоризона, медазепам гидрохлорид, медоринон, медрогестон, медроксалол, медроксипрогестерон, медризон, меэлизина гидрохлорид, мефенамовую кислоту, мефенидил,

мефенорекс гидрохлорид, мефексамид, мефлохина гидрохлорид, мефрузид, мегаломицин фосфат калия, мегестрола ацетат, меглумин, меглутол, меленгестрола ацетат, мелоксикам, мелфалан, мемантин, мемотина гидрохлорид, менабитана гидрохлорид, меноктон, меногарил, менотропины, меобентина сульфат, мепартрицин, мепензолата бромид, меперидина гидрохлорид, мефентермина сульфат, мефенилоин, мефобарбитал, мепивакаина гидрохлорид, мепробамат, мептазинола гидрохлорид, меквидокс, мералеин натрия, мербарон, меркаптопурин, меркуфенол хлорид, меризопрол, меропенем, месаламин, месеклазон, мезоридазин, местеролон, местранол, месуприна гидрохлорид, металлал гидрохлорид, метапротеренол полистирекс, метараминол битартрат, метаксалон, метенепрост, метрелин, метформин, метахолина хлорид, метациклин, метадон, метадилацетат, металтиазид, метамфетамина гидрохлорид, метаквалон, метазоламид, метдилазин, метенамин, ацетат метенолона, мететоин, метициллин натрия, метимазол, метиониназу, метионин, метисазон, метиксена гидрохлорид, метокарбамол, метогексита натрия, метофолин, метотрексат, метотримепразин, метоксатон, метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета, метоксифлуран, метсуксимид, метиклотиазид, метилпальмоксират, метилатропина нитрат, метилбензетония хлорид, метилдопу, метилдопата гидрохлорид, метиленовый синий, метилэргоновина малеат, метилгистамин, метилинозинмонофосфат, метилфенидат, метилпреднизолон, метилтестостерон, метинодиолдиацелат, метисергид, метисергида малеат, метиамид, метиапин, метиоприм, метипамид, метипранолол, метизолина гидрохлорид, меткефамида ацетат, метоклопрамид, метокурина йодид, метогест, метолазон, метопимазин, метоприн, метопролол, метопролола тартрат, метуизин, метрифонат, метризамид, метризоат натрия, метронидазол, метуредепу, метирапон, метирозин, мексилетина гидрохлорид, мексреноат калия, мезлоциллин, миансерина гидрохлорид, мибефрадил, мибефрадил дигидрохлорид, миболерон, мичелламин В, миконазол, микроколин А, мидафлуран, мидазолам гидрохлорид, мидодрин, мифепристон, мифобат, миглитол, милацемид, миламелин, милдронат, милленперон, милипертин, милнаципран, милринон, милтефозин, мимбана гидрохлорид, минаприн, минаксолон, минокромил, миноциклин, миноциклина гидрохлорид, миноксидил, миофлазина гидрохлорид, миокамицин, мипрагозид, мирфентанил, миримостим, миринкамицина гидрохлорид, мирисетрон малеат, миртазапин, мизонидазол, мизопростол, митиндомид, митокарцин, митокромин, митогиллин, митогуазон, митолактол, митомальцин, митомицин, митонафид, митоспер, митотан, митоксантрон, мивакурия хлорид, мивазерол, миксанприл, миксидин, мизоластин, мизорибин, моклобемид, модафинил, мадалина сульфат, модекамид, моэксиприл, мофаротен, мофегилина гидрохлорид, мофезолак, молграмостим,

молиназон, молиндона гидрохлорид, молсидомин, мометазон, монатепила малеат, монензин, монооктаноин, монтелукаст, монтелукаст натрия, монтирелин, мопидамол, морацизин, морантела тартрат, морицизин, морнифлумат, морфин, морруат натрия, мозапрамин, мозаприд, мотилид, мотретинид, динатрий моксалактама, моксазоцин, моксифлоксацин, моксираприн, мокснидазол, моксонидин, кожный тест-антиген на эпидемический паротит, музолимин, микапероксид В, микофенолата мофетил, микофеноловую кислоту, мириапорон, набазенил, набилон, набитан гидрохлорид, набоктат гидрохлорид, набуметон, н-ацетилдиналин, надид, надифлоксацин, надолол, надропарин кальция, нафадотрид, нафамостат, нафарелин, нафциллин натрия, нафенопин, нафимидон гидрохлорид, нафлорт, нафомина малат, нафоксидина гидрохлорид, нафронил оксалат, нафтифин гидрохлорид, нафтопидил, нагливан, нагрестип, налбуфина гидрохлорид, налидиксат натрия, налидиксовую кислоту, налмефен, гидрохлорид налмексона, налоксон, налтрексон, намоксират, фенпропионат нандролона, гидрохлорид нантрадола, гидрохлорид напактадина, нападисилат, гидрохлорид напамезола, напавиин, гидрохлорид нафазолина, нафтерпин, напроксен, напроксен натрия, напроксол, напсагатран, наранол гидрохлорид, наразин, наратриптан, нартограстим, назаруплазу, натализумаб, натамицин, натеплазу, наксаголида гидрохлорид, небиволол, небрамицин, недаплатин, недокромил, нефазодона гидрохлорид, нефлумозида гидрохлорид, нефопама гидрохлорид, нелезаприна малеат, немазолина гидрохлорид, неморубицин, неомицина пальмитат, неостигмина бромид, неридроновую кислоту, нетилмицина сульфат, нейтрамицин, невирапин нексеридина гидрохлорид, ниацин, ниброксан, никардипина гидрохлорид, ницерголин, никлозамид, никорандил, никотинамид, никотиниловый спирт, нифедипин, нифирмерон, нифлуридил, нифураден, нифуралдезон, нифурател, нифуратрон, нифурдазил, нифуримид, нифурпиринол, нифурхиназол, нифуртиазол, нифуртимокс, нилотиниб, нилотиниб гидрохлорид моногидрат, нилутамид, нилвадипин, нимазон, нимодипин, ниперотидин, нираволин, ниридазол, низамицин, нисбутерола мезилат, низин, нисобамат, нисолдипин, низоксетин нистерим ацетат, нитарсон, нитазоксанид, нитекапон, нитрафудам гидрохлорид, нитраламина гидрохлорид, нитрамизола гидрохлорид, нитразепам, нитрендипин, нитроцидин, нитродан, нитрофурантоин, нитрофуразон, нитроглицерин, нитромерсол, нитромид, нитромифена цитрат, закись азота, нитроксид антиоксидант, нитруллин, нивазол, нивимедон натрия, низатидин, ноберастин, нокодазол, ногаламицин, нолиния бромид, номифензина малеат, норациметадола гидрохлорид, норболетон, норэпинефрина битартрат, норэтиндрон, норэтинодрел, норфуран, норфлоксацин, норгестимат, норгестомет, норгестрел, нортриптилина гидрохлорид,

носкапин, новобиоцин, нилестриол, нистатин, обидоксима хлорид, окаперидон, окфентанила гидрохлорид, оцинаплон, октановую кислоту, октазамид, октенидина гидрохлорид, октодрин, октреотид, октриптилин фосфат, офлоксацин, офорнин, окиценон, оланзепин, олмесартан, олмесартана медоксомил, олопатадин, олопатадина гидрохлорид, олпринон, олсалазин, олсалазин натрия, олванил, омализумаб, этиловые эфиры омега-3 кислот, омепразол, онапристон, ондансетрон, онтазоласт, ооцит опипрамола гидрохлорид, орацин, орконазола нитрат, орготеин, орлисласт, ормаплатин, орметоприм, орнидазол, орпаноксин, орфенадрин, цитрат, озатерон, осельтамивир, отензепад, оксациллин натрия, оксагрелат, оксалиплатин, оксамарина гидрохлорид, оксамизол, оксамнихин, оксандролон, оксантел памоат, оксапротилина гидрохлорид, оксапрозин, оксарбазол, оксатомид, оксауномицин, оксазепам, окскарбазепин, оксендолон, оксетазаин, оксеторона фумарат, оксфендазол, оксфеницин, оксибендазол, оксиконазол, оксидопамин, оксидроновую кислоту, оксифунгина гидрохлорид, оксилорфан, оксимонам, оксимонамид натрия, оксиперомид, оксирацетам, оксирамид, оксисуран, оксметидина гидрохлорид, оксодипин, оксогестон фенопропионат, оксолиновую кислоту, окспренолол гидрохлорид, окстрифиллин, оксибутинин хлорид, оксихлорозен, оксикодон, оксикодон гидрохлорид, оксиметазолина гидрохлорид, оксиметолон, оксиморфона гидрохлорид, оксипертин, оксифенбутазон, оксипуринол, окситетрациклин, окситоцин, озагрел, озлинон, паклитаксел, палауамин, палдимицин, палинавир, паливизумаб, пальмитоилтризоксин, пальмоксират натрия, памаквезид, паматолола сульфат, памикогрел, динамид, панадиплон, панамезин, панакситриол, панкоприд, бромид панкурония, панипенем, паннорин, паномифен, пантетин, пантопрозол, гидрохлорид папаверина, парабактин, парацетамол, парахлорфенол, паральдегид, ацетат параметазона, гидрохлорид паранилина, парапензолата бромид, парарозанилина памоат, парбендазол, парконазол гидрохлорид, парегорик, парептид сульфат, паргилина гидрохлорид, парнапарин натрия, паромомицина сульфат, пароксетин, пароксетин гидрохлорид, партенолид, партрицин, пауломицин, пазеллиптин, пазинаклон, пазоксид, пазуфлоксацин, пefлоксацин, пегаспаргазу, пегорготеин, пегилированный интерферон альфа-2а, гидрохлорид пелансерина, пелдезин, пелиомиципелретин, гидрохлорид пелринона, пемедолак, нитрат пемерида, пеметрексед, пемироласт, пемолин, пенамециллин, сульфат пенбутолола, пенцикловир, пенфлуридол, пеницилламин, пенициллин G бензатин, пенициллин G калий, пенициллин G прокаин, пенициллин G натрий, пенициллин V гидрабамин, пенициллин V бензатин, пенициллин V калий, пентабамаат, тетранитрат пентаэритрита, пентафузид, пентамидин, пентаморфон, пентамустин, пентапиперия метилсульфат, пентазоцин,

пентетиковую кислоту, пентиапина малеат, пентигетид, пентисомицин, пентизидона натрия, пентобарбитал, пентомон, пентоприл, пентозан, пентостатин, пентоксифиллин, пентринитрол, пентрозол, пепломицина сульфат, пепстатин, перфлуброн, перфофамид, перфосфамид, перголид, пергексилина малеат, периллиловый спирт, периндоприл, периндоприлат, перлапин перметрин, пероспирон, перфеназин, фенацеид, фенаридин, феназиномицин, феназопиридина гидрохлорид, фенбутазон натрия глицерат, фенкарбамид, фенциклидина гидрохлорид, фендиметразина тартрат, фенелзин сульфат, фенформин, фенметразин гидрохлорид, фенобарбитал, феноксibenзамина гидрохлорид, фенпрокумон, фенсерин, фенсукцинал, фенсуксимид, фентермин, фентермина гидрохлорид, фентоламина мезилат, фентоксифиллин, фениламиносалицилат, фенилацетат, фенилаланин, фенилаланилкетокконазол е, фенилбутазон, фенилэфрина гидрохлорид, фенилпропаноламин гидрохлорид, фенилпропаноламин полистирекс, фениламидол гидрохлорид, фенилоин, фенилоин натрия, физостигмин, пиценадол, пицибанил, пикотрин диоламин, пикролив, пикуметерол, пидотимод, пифамин, пилокарпин, пилсикамид, пимагедин, пиметина гидрохлорид, пимилпрост, пимобендан, пимозид, пинацидил, пинадолин, пиндолол, пинненол, пиноцебрин, пиноксепин гидрохлорид, пиоглитазон, пипамперон, пипазетат, пипекурония бромид, пиперацетазин, пиперациллин, пиперациллин натрия, пиперамид малеат, пиперацинк, пипоброман, пипосульфат, пипотиазин пальмитат, пипоксолана гидрохлорид, пипрозолин, пикиндон гидрохлорид, пиквизил гидрохлорид, пирацетам, пирандамина гидрохлорид, пирарубицин, пираразмонат натрия, пиразолак, пирбенициллин натрия, пирбутерола ацетат, пиренперон, пирензепина гидрохлорид, пиретанид, пирфенидон, пиридициллин натрия, пиридронат натрия, пирипрост, пиритрексим, пирлимицина гидрохлорид, пирлиндол, пирамагрел, пирменол гидрохлорид, пимабин, пироктон, пиродавир, пиродомаст, пироглирид тартрат, пиrolат, пиrolазамида, пиrolксантрона гидрохлорид, пиrolксикам, пиrolксимон, пирпрофен, пирхинозол, пиросидомин, пивампициллина гидрохлорид, пивоприл, пизотилин, плацетин А, пликамицин, пломестан, побилукаст эдамин, подофилокс, экстракт ядовитого дуба, польдин метилсульфат, полиглусам, полигнат натрия, полимиксин В сульфат, политиазид, поналрестат, порфимер натрия, порфирамицин, хлорид калия, йодид калия, перманганат калия, повидон-йод, практолол, пралидоксима хлорид, прамипексол, прамирацетам гидрохлорид, прамоксин гидрохлорид, пранолия хлорид, праводолина малеат, правастатин, правастатин натрия, празепам, празозин, празозин гидрохлорид, предназат, предникарбат, преднимустин, преднизолон, преднизолона кветиапина фумерат, преднизолон, преднивал, прегабалин,

прегненолон сукциниат, преналтерола гидрохлорид, прениламин, придефина гидрохлорид, прифелон, прилокалне гидрохлорид, прилосек, примахина фосфат, примидолол, примидон, принивил, приномид трометамин, приноксодан, притосуфлоксацин, призидилола гидрохлорид, проадифена гидрохлорид, пробенецид, пробикромил кальция, пробукол, прокаинамида гидрохлорид, прокаина гидрохлорид, прокарбазина гидрохлорид, прокатерола гидрохлорид, прохлорперазин, процинонид, проклонол, проциклидина гидрохлорид, продилидина гидрохлорид, продоловую кислоту, профадол гидрохлорид, прогабид, прогестерон, проглумид, проинсулин (человеческий), пралин, пролинтан гидрохлорид, промазина гидрохлорид, прометазин, прометазина гидрохлорид, пропафенона гидрохлорид, пропагерманий, пропанидид, пропантелина бромид, пропаракаина гидрохлорид, пропатилнитрат, пропентофиллин, пропензолата гидрохлорид, пропикацин, пропиомазин, пропионовую кислоту, пропионилкарнитин, пропирам, пропирам, пропиверин, пропофол, пропонолола гидрохлорид, пропоксикаина гидрохлорид, пропоксифена гидрохлорид, пропранолола гидрохлорид, пропульсид, пропилбис-акридон, пропилгекседрин, пропилиодон, пропильтиоурацил, проквазон, прореноат калия, пророксан гидрохлорид, просцилларидин, простален, простратин, протамина сульфат, протегрин, протирелин, протриптилин гидрохлорид, проксазол, проксазола цитрат, проксикромил, проксорфан тартрат, прулифлоксацин, псевдоэфедрин, псевдофедрина гидрохлорид, пурамицин, пирабром, пирантела памоат, пиразинамид, пиразофурин, пиразолоакридин, пиридостигмина бромид, пиридоксина гидрохлорид, пириламины малеат, пириметамин, пиринолин, пиритион натрия, пиритион цинка, пировалерон гидрохлорид, пироксамина малеат, пиррокаин, пирролифен гидрохлорид, пирролнитрин, пирвиния памоат, квадазоцина мезилат, квазепам, квазинон, квазодин, квазоласт, кветиапин, кветиапина фумарат, квифлапон, квиноголид, квинальдин синий, квинаприл, хинаприла гидрохлорид, хиназозина гидрохлорид, квинболон, квинктолат, ацетат хиндекамина, бромид хиндония, гидрохлорид квинелорана, квинестрол, квинфамид, ацетат квинестанола, квингестрон, глюконат квинидина, гидрохлорид квинизлорана, сульфат хинина, гидрохлорид хинпилола, сульфат хинтеренола, бромид хинуклия, хинупристин, квипазина малеат, рабепразол, рабепразол натрия, рацефеникол, рацепинефрин, рафоксанид, ралитоллин, ралоксифен, ралтегравир, ралтитрексед, раматробан, рамиприл, рамопланин, рамосетрон, ранеловую кислоту, ранимицин, ранитидин, ранитидина гидрохлорид, ранолазин, раувольфия серпентина, рекаинам, рекаинама гидрохлорид, реклазепам, рекомбинантный фактор viii, регавирумаб, реграмостим, релаксин, реломицин, ремацемида гидрохлорид, ремифентанил гидрохлорид, ремипростол, ремоксиприд,

репиринаст, репромицин, репротерол гидрохлорид, резерпин, резинфератоксин, резорцин, ретапамулин, ретеллиптин деметилированный, ретикулон, ревипарин натрия, ревизинон, этидронат рения, ризоксин, ретинамид RI, рибаминол, рибавирин, рибоприн, рикасетрон, ридогрел, рифабутин, рифаметан, рифамексил, рифамид, рифампин, рифапентин, рифаксимин, рилопирокс, рилузол, римантадин, римказола гидрохлорид, римексолон, римитерола гидробромид, римонабант, римопрогин, риодипин, риопростил, рипазепам, риписартан, ризедронат, ризедронат натрия, ризедроновую кислоту, ризокаин, ризотилида гидрохлорид, риспензепин, риспердал, рисперидон, ритансерин, ритипенем, ритодрин, ритолукаст, ритонавир, ритуксимаб, ривастигмин, ривастигмина тартрат, ризатриптан, ризатриптана бензоат, рокастина гидрохлорид, рокурония бромид, родокаин, рофлуран, роглетимид, рохитукин, рокитамицин, ролетамицид, ролгамидин, ролициприн, ролипрам, ролитетрациклин, ролодин, ромазарит, ромуртид, ронидазол, ропинирол, ропитоина гидрохлорид, ропивакаин, ропизин, роквинимекс, розарамицин, росиглитазон, росиглитазона малеат, розоксацинрокитамицин, ролетамицид, ролгамидин, ролициприн, ролипрам, ролитетрациклин, ролодин, ромазарит, ромуртид, ронидазол, ропинирол, ропитоина гидрохлорид, ропивакаин, ропизин, роквинимекс, розарамицин, росиглитазон, росиглитазона малеат, розоксацин, розувастатин, ротавирусную вакцину, ротиготин, ротоксамин, роксаитидин, роксарсон, роксиндол, рокситромицин, рубигинон B1, рубоксил, руфлуксацин, рупатидин, рутамицин, рузадолан, сабелузол, сафингол, сафиронил, сантопин, сальбутамол, сальбутамол сульфат, салколекс, салетамида малеат, салициловый спирт, салициламид, салицилат меглумина, салициловую кислоту, салметерол, сальнацедиин, сальсалат, самеридин, сампатрилат, санциклин, санфетринем, сангвинарий хлорид, саперконазол, саприсартан, сапроптерин, сапроптерин дигидрохлорид, саквинавир, сарафлуксацина гидрохлорид, саралазина ацетат, саркофитол А, сарграмостим, сармоксициллин, сарпициллин, сарпогрелат, саруплазу, сатеринон, сатигрел, сатумомаб пендетид, скопафунгин, скополамина гидробромид, скразайпина гидрохлорид, секальциферол, секобарбитал, силзон, сегилин, ацетат сеглотида, гидрохлорид селегилина, сульфид селена, селенометионин SE-75, селфотел, сематилид, семдурамицин, семотиадил, семустин, хлорид сепазония, гидрохлорид сеперидола, сеприлозу, гидрохлорид сепроксетина, ацетат серактида, серголексола малеат, серин, серметацин, серморелина ацетат, сертаконазол, сертиндол, сертралин, сертралина гидрохлорид, S-этинилурацил, сетиптилин, сетоперон, севеламер, севирумаб, севофлуран, сезоламид, сибопирдин, сибутрамина гидрохлорид, силандрон, силденафил, силденафила цитрат, силипид, силтеплазу, нитрат серебра, симендан, симтразен,

симвастатин, синкалид, синефунгин, синитродил, синнабидол, сипатригин, сиролимус, сизомицин, ситаглиптин, ситоглузид, сизофуран, собузоксан, амилосульфат натрия, йодид натрия I-123, нитропруссид натрия, оксибат натрия, фенилацетат натрия, салицилат натрия, вальпроат натрия, солифенацин, солверол, солипертин тартрат, сомалапор, гидрохлорид сомантадина, соматомедин В, соматомедин с, соматостатин, соматрем, соматропин, соменопор, сомидобове, сорбинил, соривудин, соталол, сотеренола гидрохлорид, спарфиоксацин, спарфосат натрия, спарфозиновую кислоту, спарсомы, спартеина сульфат, спектиномицина гидрохлорид, спикамицин D, спиперон, спирадолина мезилат, спирамицин, спираприла гидрохлорид, спираприлат, спирогермания гидрохлорид, спиромустин, спиронолактон, спиролатин, спироксазон, спленпентин, спонгистатин, спродиамида, скваламин, сталлимицина гидрохлорид, пирофосфат олова, коллоид олова серы, станозолол, статолон, стауроспорин, ставудин, стеффимицин, ацетат стенболон, степронин, стильбазия йодид, стилония йодид, стипиамид, стирипентол, стобадин, стрептомицина сульфат, стрептоникозид, стрептонигрин, стрептозоцин, стронция хлорид sr-89, сукцибун, сукцимер, сукцинилхолинхлорид, сукральфат, сукрософат калия, судоксикам, суфентанил, суфотидин, сулазепам, сульбактам пивоксил, нитрат сулконазола, сульфабенз, сульфабензамид, сульфацетамид, сульфацитин, сульфадиазин, сульфадоксин, сульфален, сульфамеразин, сульфаметр, сульфаметазин, сульфаметизол, сульфаметоксазол, сульфонометоксин, сульфамоксол, сульфанилат цинка, сульфанитран, сульфасалазин, сульфазомизол, сульфазамет, сульфиналол гидрохлорид, сульфинозин, сульфинпиразон, сульфизоксазол, сульфаметоксазол, сульфомиксин, сульфонтерола гидрохлорид, сульфоксамин, сулинидак, сульмарин, сульнидазол, сулоктидил, сулофенур, сулопенем, сулоксифена оксалат, сульпирид, сульпростон, сультамициллин, сультиам, сультоприд, сулукаст, сумаротен, суматриптан, суматриптана сукцинат, сунциллин натрия, супроклон, супрофен, сурадисту, сурамин, сурфомер, сурамида малеат, суритозол, суронакрин малеат, суксемерида сульфат, свайнсонин, симакалим, симклозен, симетин гидрохлорид, тациамина гидрохлорид, такрин гидрохлорид, такролимус, тадалафил, талампициллина гидрохлорид, талеранол, талисомицин, таллимустин, талметацин, талнифлумат, талопрама гидрохлорид, талосалат, таметралина гидрохлорид, тамоксифен, тамоксифена цитрат, тампрамина фумарат, тамсулозин, тамсулозина гидрохлорид, тандамина гидрохлорид, тандоспирон, тапген, тапростен, тазосартан, тауромустин, таксан, таксоид, тазадолена сукцинат, тазанолост, тазаротен, тазифиллин гидрохлорид, тазобактам, тазофелон, тазолол гидрохлорид, тебуфелон, тебукин, теклозан, текогалан натрия, теклейкин, тефлуран, тегафур, тегасерод, тегретол,

тейкопланин, телензепин, теллурапирилиум, телместеин, телмисартан, телоксантрона гидрохлорид, телодипина гидрохлорид, темафлоксацина гидрохлорид, тематропия метилсульфат, темазепам, темеластин, تموكاприл, تموциллин, تموпорфин, تموзолومид, تمسирوليموس, тенитап, тенипозид, тенофовир, тенозал, теноксикам, тепириндол, тепоксалин, тепротид, теразозин, теразозина гидрохлорид, тербинафин, тербуталина сульфат, терконазол, терфенадин, терфиавоксат, тергурид, терипаратид, терипаратида ацетат, терлакирен, терлипрессин, теродилин, тероксалена гидрохлорид, тероксирон, тертатолол, тезикам, тезимид, тестолактон, тестостерон, тетракаин, тетрахлордекаоксид, тетрациклин, тетрациклина гидрохлорид, тетрагидрозолина гидрохлорид, тетрамизола гидрохлорид, тетразоласт меглумин, тетразомин, тетрофосмин, тетрохинон, тетроксоприм, тетридамин, талибластин, талидомид, теофибрат, теофиллин, тиабендазол, тиамиприн, тиамфеникол, тиамилал, тиазезима гидрохлорид, тиазинамия хлорид, тиэтилперазин, тиитиксен, тимерфонат натрия, тимеросал, тиокоралин, тиофедрин, тиогуанин, тиомаринол, тиопентал натрия, тиоперамид, тиоридазин, тиотепу, тифенамила гидрохлорид, тифенциллин калия, тирам, тозалинон, треонин, тромбин, тромбопоэтин, тималфазин, тимопентин, тимотринан, тиромедан гидрохлорид, тироксин, тиакриласт, тиакриласт натрия, тиагабин, тиаменидин, тианептин, тиапафант, тиапамил гидрохлорид, тиарамида гидрохлорид, тиазофурин, тибенеласт натрия, тиболон, титановую кислоту, тикабезона пропионат, тикарбодин, тикарциллинкрезил натрия, тиклатон, тиклопидин, тикринафен, тиеноксолон, тифурак натрия, тигемонам диолин, тигестол, тилетамина гидрохлорид, тилидина гидрохлорид, тилисолон, тилнопрофенарбамель, тилорона гидрохлорид, тилудронат динатрия, тилудроновую кислоту, тимефулон, тимобезона ацетат, тимолон, тимолола мелеат, тинабинон, тимидазол, тинзапарин натрия, тиоконазол, тиодазозин, тиодония хлорид, тиоперидона гидрохлорид, тиопинак, тиоспилона гидрохлорид, тиотидин, тиотропий, тиотропия бромид, тиоксидазол, типентозина гидрохлорид, типранавир, типпредан, типренолола гидрохлорид, типринаст меглюмина, типропидила гидрохлорид, тикезид, тихинамида гидрохлорид, тиранадалидигин, тирапазамин, тирилазад, тирофибан, тиропрамид, титаноцена диоксид, тиксанокс, тиксокортола пивалат, тизанидина гидрохлорид, триметобензамида гидрохлорид, тобрамицин, токамид, токамфил, тофенацина гидрохлорид, толамолон, толазамид, толазолина гидрохлорид, толбутамид, толкапон, толциклат, толфамид, толгабид, толимидон, толиндат, толметин, толнафат, толповидон, толпиррамид, толрестат, толтеродин, тартрат толтеродина, томелукаст, томоксетин гидрохлорид, тоназоцина мезилат, топирамат, топотекан, топотекан гидрохлорид, топсентин,

топтерон, токвизин, торасемид, торемифен, торасемид, тосифен, тосуфлоксацин, тотипотентный фактор стволовых клеток (TSCF), траказолат, трафермин, тралонид, трамадол, гидрохлорид трамадола, гидрохлорид трамазолина, трандолаприл, транексамовую кислоту, траниласт, транскамид, трастузумаб, траксанокс, гидрохлорид тразодона, гидрохлорид требензомина, гидрохлорид трефентанила, трелоксинат, малеат трепипама, ацетат трестолоната, третиноин, триацетин, триацетилауридин, триафунгин, триамцинолон, триампизин сульфат, триамтерен, триазамам, трибенозид, трикаприлин, трицетамид, трихлорметиазид, трихогалин, трицирибин, трицитраты, триклофенол пиперазин, триклофос натрия, триентин, трифенагрел, трифлавин, трифлорин, трифлуорам, трифлумидат, трифлуоперазина гидрохлорид, трифлуоридол, трифлуорамин, трифлуорамин гидрохлорид, трифлуоридин, тригексифенидил гидрохлорид, трилостан, тримазозин гидрохлорид, тримегестон, тримепразина тартрат, триметадон, триметамин камзилат, триметоприм, триметозин, триметрексат, тримипрамин, тримопропил, тримоксимида гидрохлорид, триолеин, триоксифена мезилат, трипамид, трипеленнамина гидрохлорид, трипролидина гидрохлорид, трипторелин, трисульфатпиримидины, троклосен калия, троглитазон, троламин, троландомицин, тромбодипин, трометамол, тропансерина гидрохлорид, тропикамид, тропин, трописетрон, тропектомицин, тресафлораксин, тровирдин, триптофан, туберкулин, тубокурарина хлорид, тубулозола гидрохлорид, тукарсол, тулобутерол, туростерид, тибамат, тилогенин, тиропанат натрия, тирозин, тиротрицин, тирфостины, убенимекс, улдазепам, ундециленовую кислоту, урациловый иприт, урапидил, мочевины, уредепу, уридинтрифосфат, урофоллитропин, урокиназа, урсодиол, валациклопир, валациклопир гидрохлорид, валин, валноктамид, вальпроат полунатрий, вальпроовую кислоту, валсартан, вамикамид, ванадеин, ванкомицин, ваминолол, вапипроп гидрохлорид, вапреотид, варденафил, варениклин, вариолин в, вазопрессин, векурония бромид, веларезол, велнакрин малеат, венлафаксин, венлафаксин гидрохлорид, верадолина гидрохлорид, верамин, верапамила гидрохлорид, вердины, верилопама гидрохлорид, верлукаст, верофиллин, вероксан, вертепорфин, веснаринон, вексипинол, видарабин, вигабатрин, вилдаглиптин, вилоксазина гидрохлорид, винбластин сульфат, винбумина цитрат, винкофос, винконат, винкристина сульфат, виндезин, виндезин сульфат, винэпидина сульфат, винглицинат сульфат, винлейрозина сульфат, винорелбин, винпоцетин, винтоперол, винсалтин, винзолидина сульфат, випростол, виргиниамин, виридофульвин, виросим, витамин, воглибоз, волазоцин, вориконазол, ворозол, воксэргалид, вафарин, ксамотерол, ксаномелин, ксаноксат натрия, ксантинола нинацинат, ксемилофибан, ксеналипин, ксенбуцин,

ксилобам, ксимопрофен, ксипамид, ксорфанола мезилат, ксиламицина тозилат, ксилазина гидрохлорид, ксилометазолина гидрохлорид, ксилозу, янгамбин, забициприл, закоприд, зафирлукаст, залцитабин, залеплон, залоспирон, залтидина гидрохлорид, залтопрофен, занамивир, занкирен, занотерон, зантак, зарирлукаст, затебрадин, затосетрон, затосетрон малеат, зенарестат, зеназоцина мезилат, зениплатин, зеранол, зидометацин, зидовудин, зифросилон, зилантел, зиласкорб, зилеутон, зимельдина гидрохлорид, ундециленат цинка, зиндотрин, зиноконазола гидрохлорид, зиностатин, зинтерола гидрохлорид, зинвироксим, зипразидон, зоболт, зофеноприл кальция, зофеноприлат, золамина гидрохлорид, золазепам гидрохлорид, золедронат, золертин гидрохлорид, золмитриптан, золпидем, зомепирак натрия, зометапин, зониклезол гидрохлорид, зонисамид, зопиклон, зопольрестат, зорбамицин, зорубицин гидрохлорид, зотепин, зукапсаин и их фармацевтически приемлемые соли.

[0051] В некоторых вариантах осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма может включать активный(е) ингредиент(ы) в диапазоне от 0,005 % до 80 % (мас./мас.) в расчете на общую массу дозированной лекарственной формы. В некоторых вариантах осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает активный(е) ингредиент(ы) в количестве от 1 % до 50 % (мас./мас.), от 5 % до 50 % (мас./мас.), от 10 % до 50 % (мас./мас.), от 15 % до 50 % (мас./мас.), от 20 % до 50 % (мас./мас.), от 25 % до 50 % (мас./мас.), от 30 % до 50 % (мас./мас.), от 35 % до 50 % (мас./мас.), от 40 % до 50 % (мас./мас.), от 45 % до 50 % (мас./мас.), от 1 % до 40 % (мас./мас.), от 1 % до 35 % (мас./мас.), от 1 % до 30 % (мас./мас.), от 1 % до 25 % (мас./мас.), от 1 % до 20 % (мас./мас.), от 1 % до 15 % (мас./мас.), от 1 % до 10 % (мас./мас.), от 1 % до 5 % (мас./мас.), от 10 % до 40 % (мас./мас.), от 10 % до 30 % (мас./мас.), от 10 % до 25 % (мас./мас.), от 10 % до 20 % (мас./мас.), от 10 % до 15 % (мас./мас.), от 15 % до 30 % (мас./мас.), от 15 % до 25 % (мас./мас.) или от 15 % до 20 % (мас./мас.) в расчете на общую массу дозированной лекарственной формы.

[0052] В некоторых вариантах осуществления мягкие жевательные дозированные лекарственные формы могут обеспечивать независимо для каждого активного ингредиента дозу от 0,001 мг до 1000 мг на кг веса субъекта, предпочтительно от 0,01 мг до 100 мг на кг веса субъекта, более предпочтительно от 0,1 мг до 50 мг на кг веса субъекта и еще более предпочтительно от 0,1 мг до 10 мг на кг веса субъекта.

[0053] В некоторых вариантах осуществления мягкие жевательные дозированные лекарственные формы 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.

[0054] В предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает комбинацию активных ингредиентов. В другом предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает комбинацию паразитицидов класса изоксазолинов (например, флураланер, афоксоланер, сароланер или лотиланер), паразитицидов класса макроциклических лактонов (например, оксим милбемицина, моксидектин, дорамектин или селамектин) и паразитицидов класса пиразиноизохинолинов (например, празиквантел). В другом предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает комбинацию паразитицидов класса изоксазолинов (например, флураланер, афоксоланер, сароланер или лотиланер), паразитицидов класса макроциклических лактонов (например, милбемицина оксим, моксидектин, дорамектин или селамектин) и паразитицидов класса тетрагидропиримидинов (например, пирантела памоат, тартрат пирантела, тартрат морантела или оксантела эмбонат). В другом предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает комбинацию паразитицидов класса изоксазолинов (например, флураланер, афоксоланер, сароланер или лотиланер), паразитицидов класса макроциклических лактонов (например, оксим милбемицина, моксидектин или селамектин), паразитицидов класса пиразиноизохинолинов (например, празиквантел) и паразитицидов класса тетрагидропиримидинов (например, пирантела памоат, пирантела тартрат, морантела тартрат или оксантела эмбонат).

[0055] В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает комбинацию лотиланера, моксидектина и празиквантела. В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает комбинацию лотиланера, моксидектина, празиквантела и пирантела или его соли. В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает комбинацию сароланера, моксидектина и пирантела или его соли (например, пирантела памоата). В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает комбинацию сароланера и селамектина. В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает комбинацию флураланера и моксидектина. В еще одном

предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает комбинацию афоксоланера и оксима милбемицина.

[0056] В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает комбинацию от 0,5 % до 25 % (мас./мас.) изоксазолина (например, лотиланер, сароланер, флураланер или афоксоланер), от 0,005 % до 1 % (мас./мас.) макроциклического лактона (например, моксидектин, оксим милбемицина, дорамектин или селамектин) и от 1 % до 10 % (мас./мас.) пиразиноизохинолина (например, празиквантел) в расчете на общую массу дозированной лекарственной формы.

[0057] В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма обеспечивает дозу от 1 мг/кг до 100 мг/кг изоксазолина (например, лотиланер, сароланер, флураланер или афоксоланер), от 0,001 мг/кг до 15 мг/кг макроциклического лактона (например, моксидектин, оксим милбемицина, дорамектин или селамектин) и от 1 мг/кг до 100 мг/кг пиразиноизохинолина (например, празиквантел).

[0058] В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает комбинацию от 0,5 % до 25 % (мас./мас.) изоксазолина (например, лотиланер, сароланер, флураланер или афоксоланер), от 0,005 % до 1 % (мас./мас.) макроциклического лактона (например, моксидектин, милбемицина оксим, дорамектин или селамектин) и от 5 % до 30 % (мас./мас.) тетрагидропиримидина (например, пирантела памоат, тартрат пирантела, тартрат морантела или оксантела эмбонат) в расчете на общую массу дозированной лекарственной формы.

[0059] В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма обеспечивает дозу от 1 мг/кг до 100 мг/кг изоксазолина (например, лотиланер, сароланер, флураланер или афоксоланер), от 0,001 мг/кг до 15 мг/кг макроциклического лактона (например, моксидектин, милбемицина оксим, дорамектин или селамектин) и от 1 мг/кг до 100 мг/кг тетрагидропиримидина (например, пирантела памоат, тартрат пирантела, тартрат морантела или оксантела эмбонат).

[0060] В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает комбинацию от 0,5 % до 25 % (мас./мас.) изоксазолина (например, лотиланер, сароланер, флураланер или афоксоланер), от 0,005 % до 1 % (мас./мас.) макроциклического лактона (например, моксидектин, милбемицина оксим, дорамектин или селамектин), от 1 % до 10 % (мас./мас.) пиразиноизохинолина (например, празиквантел) и от 5 % до 30 % (мас./мас.) тетрагидропиримидина (например, пирантела

памоат, тартрат пирантела, тартрат морантела или оксанта эмбонат) в расчете на общую массу дозированной лекарственной формы.

[0061] В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма обеспечивает дозу от 1 мг/кг до 100 мг/кг изоксазолина (например, лотиланер, сароланер, флураланер или афоксоланер), от 0,001 мг/кг до 15 мг/кг макроциклического лактона (например, моксидектин, милбемицина оксим, дорамектин или селамектин), от 1 мг/кг до 100 мг/кг пиразиноизохинолина (например, празиквантел) и от 1 мг/кг до 100 мг/кг тетрагидропиримидина (например, пирантела памоат, тартрат пирантела, тартрат морантела или оксанта эмбонат).

[0062] В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает комбинацию от 0,5 % до 25 % (мас./мас.) изоксазолина (например, лотиланер, сароланер, флураланер или афоксоланер), от 0,005 % до 1 % (мас./мас.) милбемицина оксима и от 1 % до 10 % (мас./мас.) празиквантела в расчете на общую массу дозированной лекарственной формы.

[0063] В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма обеспечивает дозу от 1 мг/кг до 100 мг/кг изоксазолина (например, лотиланер, сароланер, флураланер или афоксоланер), от 0,05 мг/кг до 3 мг/кг милбемицина оксима и от 1 мг/кг до 30 мг/кг празиквантела.

[0064] В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает комбинацию от 0,5 % до 25 % (мас./мас.) лотиланера, от 0,005 % до 1 % (мас./мас.) милбемицина оксима и от 1 % до 10 % (мас./мас.) празиквантела в расчете на общую массу дозированной лекарственной формы.

[0065] В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма обеспечивает дозу от 1 мг/кг до 100 мг/кг лотиланера, от 0,05 мг/кг до 3 мг/кг милбемицина оксима и от 1 мг/кг до 30 мг/кг празиквантела.

[0066] В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает 20–1000 мг лотиланера, 0,1–150 мг милбемицина оксима и 5–250 мг празиквантела.

[0067] В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает комбинацию от 0,5 % до 25 % (мас./мас.) изоксазолина (например, лотиланер, сароланер, флураланер или афоксоланер), от 0,005 % до 1 % (мас./мас.) моксидектина и от 1 % до 10 % (мас./мас.) празиквантела в расчете на общую массу дозированной лекарственной формы.

[0068] В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма обеспечивает дозу от 1 мг/кг до 100 мг/кг изоксазолина (например, лотиланер, сароланер, флураланер или афоксоланер), от 0,001 мг/кг до 5 мг/кг моксидектина и от 1 мг/кг до 30 мг/кг празиквантела.

[0069] В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает комбинацию от 0,5 % до 25 % (мас./мас.) лотиланера, от 0,005 % до 1 % (мас./мас.) моксидектина и от 1 % до 10 % (мас./мас.) празиквантела в расчете на общую массу дозированной лекарственной формы. В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает комбинацию 14–16 % (мас./мас.) лотиланера, от 0,025 % до 0,045 % (мас./мас.) моксидектина и 3–5 % (мас./мас.) празиквантела в расчете на общую массу дозированной лекарственной формы.

[0070] В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма обеспечивает дозу от 1 мг/кг до 100 мг/кг лотиланера, от 0,001 мг/кг до 5 мг/кг моксидектина и от 1 мг/кг до 30 мг/кг празиквантела. В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма обеспечивает дозу 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 еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма обеспечивает дозу 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 еще одном предпочтительном варианте осуществления композиции обеспечивают дозу 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.

[0071] В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает 20–1000 мг лотиланера, 0,001–200 мг моксидектина и 5–250 мг празиквантела. В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает 55–57 мг лотиланера, 0,1–0,2 мг моксидектина и 13–15 мг празиквантела. В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает 111–113 мг лотиланера, 0,2–0,3 мг моксидектина и 28–30 мг празиквантела. В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает 224–226 мг лотиланера, 0,5–0,6 мг моксидектина и 56–58 мг празиквантела. В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная

дозированная лекарственная форма включает 449–451 мг лотиланера, 1,1–1,2 мг моксидектина и 113–115 мг празиквантела. В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает 899–901 мг лотиланера, 2,2–2,3 мг моксидектина и 227–229 мг празиквантела.

[0072] В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает комбинацию от 0,5 % до 25 % (мас./мас.) изоксазолина (например, лотиланер, сароланер, флураланер или афоксоланер), от 0,005 % до 1 % (мас./мас.) моксидектина и от 5 % до 30 % (мас./мас.) пирантела памоата в расчете на общую массу дозированной лекарственной формы.

[0073] В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма обеспечивает дозу от 1 мг/кг до 100 мг/кг изоксазолина (например, лотиланер, сароланер, флураланер или афоксоланер), от 0,001 мг/кг до 5 мг/кг моксидектина и от 1 мг/кг до 30 мг/кг пирантела памоата.

[0074] В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает комбинацию от 0,5 % до 25 % (мас./мас.) лотиланера, от 0,005 % до 1 % (мас./мас.) моксидектина и от 5 % до 30 % (мас./мас.) пирантела памоата в расчете на общую массу дозированной лекарственной формы.

[0075] В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма обеспечивает дозу от 1 мг/кг до 100 мг/кг лотиланера, от 0,001 мг/кг до 5 мг/кг моксидектина и от 1 мг/кг до 30 мг/кг пирантела памоата.

[0076] В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает от 20–1000 мг лотиланера, от 0,001–200 мг моксидектина и 5–250 мг пирантела памоата.

[0077] В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает комбинацию от 0,5 % до 25 % (мас./мас.) изоксазолина (например, лотиланер, сароланер, флураланер или афоксоланер), от 0,005 % до 1 % (мас./мас.) моксидектина, от 1 % до 10 % (мас./мас.) празиквантела и от 5 % до 30 % (мас./мас.) пирантела памоата в расчете на общую массу дозированной лекарственной формы.

[0078] В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма обеспечивает дозу от 1 мг/кг до 100 мг/кг изоксазолина (например, лотиланер, сароланер, флураланер или афоксоланер), 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.

[0079] В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает комбинацию от 0,5 % до 25 % (мас./мас.) лотиланера, от 0,005 % до 1 % (мас./мас.) моксидектина, от 1 % до 10 % (мас./мас.) празиквантела и от 5 % до 30 % (мас./мас.) пирантела памоата в расчете на общую массу дозированной лекарственной формы.

[0080] В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма обеспечивает дозу 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 еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма обеспечивает дозу от 15 мг/кг до 45 мг/кг лотиланера, от 0,01 мг/кг до 0,05 мг/кг моксидектина, от 1 мг/кг до 15 мг/кг празиквантела и от 1 мг/кг до 15 мг/кг пирантела памоата. В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма обеспечивает дозу от 20 мг/кг до 41 мг/кг лотиланера, от 0,02 мг/кг до 0,041 мг/кг моксидектина, от 5 мг/кг до 10,4 мг/кг празиквантела и от 5 мг/кг до 10,4 мг/кг пирантела памоата. В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма обеспечивает дозу 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.

[0081] В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма обеспечивает дозу 20,8–28,1 мг/кг лотиланера, 0,021–0,028 мг/кг моксидектина, 5,28–7,13 мг/кг празиквантела и 5,28–7,13 мг/кг пирантела памоата. В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма обеспечивает дозу 20,8–40,2 мг/кг лотиланера, 0,021–0,040 мг/кг моксидектина, 5,28–10,18 мг/кг празиквантела и 5,28–10,18 мг/кг пирантела памоата. В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма обеспечивает дозу 20,0–40,9 мг/кг лотиланера, 0,020–0,041 мг/кг моксидектина, 5,07–10,36 мг/кг празиквантела и 5,07–10,36 мг/кг пирантела памоата. В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма обеспечивает дозу 20–39,8 мг/кг лотиланера, 0,020–0,040 мг/кг моксидектина, 5,07–10,09 мг/кг празиквантела и 5,07–10,09 мг/кг пирантела памоата. В

еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма обеспечивает дозу 20,8–39,8 мг/кг лотиланера, 0,020–0,040 мг/кг моксидектина, 5,07–10,09 мг/кг празиквантела и 5,07–10,09 мг/кг пирантела памоата.

[0082] В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает 20–1000 мг лотиланера, 0,001–200 мг моксидектина, 5–250 мг празиквантела и 5–250 мг пирантела памоата. В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает 55–57 мг лотиланера, 0,05–0,06 мг моксидектина, 13–15 мг празиквантела и 13–15 мг пирантела памоата. В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает 111–113 мг лотиланера, 0,1–0,2 мг моксидектина, 28–30 мг празиквантела и 28–30 мг пирантела памоата. В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает 224–226 мг лотиланера, 0,2–0,3 мг моксидектина, 56–58 мг празиквантела и 56–58 мг пирантела памоата. В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает 449–451 мг лотиланера, 0,4–0,5 мг моксидектина, 113–115 мг празиквантела и 113–115 мг пирантела памоата. В еще одном предпочтительном варианте осуществления мягкая жевательная дозированная лекарственная форма включает 899–901 мг лотиланера, 0,85–0,95 мг моксидектина, 227–229 мг празиквантела и 227–229 мг пирантела памоата.

Защищенные активные ингредиенты

[0083] В некоторых вариантах осуществления одно или более активных веществ в мягких жевательных дозированных лекарственных формах могут быть включены в дозированную лекарственную форму через подложку с покрытием из активного вещества и/или подложку, содержащую активное вещество. Активные вещества могут быть включены в дозированную лекарственную форму через подложку, например, для маскировки неприятного вкуса ингредиентов или защиты лабильного активного ингредиента от других активных веществ или эксципиентов в матрице дозированной лекарственной формы.

[0084] В предпочтительных вариантах осуществления подложка представляет собой гранулу. Одно или более активных веществ в мягких жевательных дозированных лекарственных формах могут быть включены в дозированную лекарственную форму в виде гранулы, покрытой активным веществом. Типичные гранулы, покрытые активным веществом, включают (i) гранулу (например, состоящую из микрокристаллической целлюлозы), (ii) первое покрытие поверх по меньшей мере участка гранулы, причем

указанное первое покрытие содержит одно или более активных веществ (например, празиквантел), и необязательно (iii) второе покрытие поверх по меньшей мере участка первого покрытия, причем указанное второе покрытие содержит физиологически приемлемый полимер (например, сополимер диметиламиноэтилметакрилата).

[0085] Подходящие физиологически приемлемые материалы-носители для получения гранул включают, но не ограничиваются ими, целлюлозу, крахмал, сахарозу, лактозу или другие различные виды сахара. Типичные гранулы, изготовленные из микрокристаллической целлюлозы, включают гранулы, имеющиеся в продаже под торговой маркой Celphere® (например, Celphere® CP203) или марки Cellets® (например, Cellets® 100 (100–200 мкм) или Cellets® 200 (200–355 мкм)).

[0086] Для того, чтобы покрыть гранулы активным ингредиентом, активные вещества могут быть растворены в растворителе (например, в воде, спиртах и их смесях) необязательно с дополнительными компонентами и нанесены на гранулы методом распыления. Дополнительные подходящие растворители известны специалистам в данной области, предпочтительными являются легколетучие растворители. После процедуры распыления летучие компоненты могут быть удалены (например, под вакуумом). После процесса сушки гранулы могут быть дополнительно просеяны.

[0087] Гранулы, покрытые активным веществом, могут быть дополнительно покрыты вторичным слоем (например, защитным слоем), содержащим физиологически приемлемую полимерную матрицу. Подходящие классы полимеров включают, но не ограничиваются ими, шеллак, полимер на основе целлюлозы, акриловой или метакриловой кислоты, ангидрида малеиновой кислоты, поливинилпирролидона или поливинилового спирта. Также могут быть рассмотрены другие полимеры, например, полимеры на основе целлюлозы, например, полученные из фталата ацетата целлюлозы или N,N-ди-н-бутилгидроксипропилового эфира ацетата целлюлозы. Исходными материалами для полимеров на основе акриловой 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 метилметакрилата/ангидрида малеиновой кислоты или сополимер метилметакрилата/ангидрида малеиновой кислоты.

[0088] Предпочтительно используются полимеры на основе акриловой или метакриловой кислоты, например, продукты полимеризации акриловой кислоты и эфиров акриловой кислоты с низким содержанием четвертичных аммониевых групп, например,

коммерчески доступные под названиями Eudragit® E, L или S от компании Röhm, 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 метилового эфира метакриловой кислоты. Eudragit®E 100 представляет собой pH-зависимый катионный полимер, который растворяется в желудочном соке при кислотном значении pH вплоть до pH 5,0. Выше pH 5,0 он способен набухать. В форме порошка он известен и коммерчески доступен как Eudragit® EPO. Преимущество Eudragit® EPO состоит в том, что процесс можно проводить в водной среде и необязательно без органических растворителей.

[0089] На вторичное покрытие гранулы, покрытой активным веществом, можно повлиять растворением шеллака или полимера в растворителе или носителе и распылением раствора или суспензии на гранулы, покрытые активным веществом. Летучие компоненты (например, растворитель) могут быть впоследствии удалены (например, под вакуумом). После процесса сушки гранулы могут быть дополнительно просеяны.

[0090] Подходящими растворителями для растворения вторичного полимера являются, например, относительно легколетучие 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. Могут быть использованы водные суспензии или растворы, например, покрытие Eudragit® EPO может быть нанесено из водной суспензии. В соответствии с этим способом оптимально сочетаются аспекты безопасности, защиты окружающей среды и экономические преимущества.

[0091] Необязательно, один или более материалов могут быть нанесены на частицы с двойным покрытием, содержащие активное вещество. Например, на частицы с двойным покрытием может быть нанесен гидрофильный пирогенный диоксид кремния (например, Aerosil® 200).

[0092] В некоторых вариантах осуществления, если мягкие жевательные дозированные лекарственные формы включают празиквантел в качестве активного вещества, он включен в дозированную лекарственную форму в виде гранул с двойным покрытием. Процесс производства таких гранул празиквантела с двойным покрытием может быть осуществлен следующим образом: (А) нейтральные на вкус физиологически приемлемые твердые гранулы диаметром 100–1000 мкм, например, предпочтительно среднего диаметра

200–250 мкм, покрывают празиквантелом, (b) покрытые празиквантелом гранулы, полученные в (a), дополнительно покрывают вторичным слоем, содержащим физиологически приемлемую полимерную матрицу.

[0093] Для того, чтобы покрыть гранулы, празиквантел может быть растворен в подходящем растворителе или носителе (например, в очищенной воде, додецилсульфате натрия (SDS), поливинилпирролидоне) и нанесен на гранулы методом распыления. После процедуры распыления летучие компоненты могут быть удалены (например, под вакуумом). После процесса сушки гранулы, покрытые празиквантелом, могут быть просеяны. Покрытые празиквантелом гранулы могут быть дополнительно покрыты вторичным покрытием (например, для маскировки вкуса), содержащим физиологически приемлемую полимерную матрицу. Для того, чтобы нанести вторичное покрытие на покрытые празиквантелом гранулы, полимер (например, сополимер диметиламиноэтилметакрилата, также называемый Eudragit® EPO) может быть растворен или суспендирован в подходящем растворителе или носителе (например, в воде, SDS, дибутилсебацинате и пористом силикагеле (например, силикагеле Syloid® 244FP)) и нанесен на гранулы методом распыления. После процедуры распыления летучие компоненты могут быть удалены (например, под вакуумом). После процесса сушки гранулы с двойным покрытием могут быть просеяны. Необязательно, один или более материалов могут быть нанесены на частицы с двойным покрытием, содержащие празиквантел. Например, на частицы с двойным покрытием может быть нанесен гидрофильный пирогенный диоксид кремния (например, Aerosil® 200).

[0094] Такие частицы с двойным покрытием (например, сначала покрытые празиквантелом, а затем — полимерной матрицей), могут быть дополнительно обработаны одним или более дополнительными активными веществами (например, паразитицидами класса изоксазолина, авермектинами или тетрагидропиримидинами) или подходящими фармацевтически приемлемыми эксципиентами (например, наполнителями, дезинтегрантами, глидантами и/или смазывающими веществами) с получением смеси для дальнейшей переработки в конечную мягкую жевательную дозированную лекарственную форму.

[0095] Количество празиквантела в гранулах может составлять, например, 10–50 %, 20–40 % или 25–35 % в расчете на массу готовой подложки, покрытой активным веществом. Количество празиквантела в гранулах может составлять, например, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, 51 %, 52 %, 53 %, 54 %, 55 %, 56 %, 57 %, 58 %, 59 %, 60 %, 61 %, 62 %, 63 %, 64 %, 65 %, 66 %, 67 %, 68 %, 69 %, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 100 %.

29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 % или 50 % в расчете на массу готовой подложки, покрытой активным веществом. Количество празиквантела в гранулах может составлять, например, около 30 % в расчете на массу готовой подложки, покрытой активным веществом.

[0096] В соответствии с одним аспектом, размер частиц всех эксципиентов может быть скорректирован до приблизительного среднего диаметра гранул с покрытием или с двойным покрытием, например, до размера от 200 мкм до 400 мкм, от 200 мкм и 350 мкм или от 200 мкм до 250 мкм во избежание расслоения в процессе последующего производства дозированных лекарственных форм.

[0097] Предпочтительно, если подложки, покрытые активным веществом (например, гранулы), включены в жевательную дозированную лекарственную форму, твердые частицы внедряют в матрицу дозированной лекарственной формы с однородным распределением и однородностью содержимого. В раскрытых в изобретении способах производства предлагаются жевательные дозированные лекарственные формы, где такие частицы имеют однородное распределение и однородность содержимого.

Карбонатное или бикарбонатное соединение

[0098] Представленные жевательные композиции содержат карбонатное или бикарбонатное соединение. Карбонатное или бикарбонатное соединение может быть выбрано из гидрокарбоната натрия, карбоната натрия, бикарбоната натрия, карбоната калия, бикарбоната калия, карбоната глицина натрия, карбоната лизина, карбоната аргинина, карбоната кальция, гидрокарбоната, карбоната лития, бикарбоната лития или их комбинации. В предпочтительном варианте осуществления карбонатное или бикарбонатное соединение представляет собой бикарбонат натрия. В предпочтительном варианте осуществления композиция содержит от 2,5 до 30 % (мас./мас.) карбонатного или бикарбонатного соединения. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит от 2,5 до 30 % (мас./мас.) бикарбоната натрия, предпочтительно от 5 до 30 % (мас./мас.) бикарбоната натрия, более предпочтительно от 5 до 27 % (мас./мас.) бикарбоната натрия.

[0099] В некоторых вариантах осуществления мягкие жевательные дозированные лекарственные формы включают от 0,5 % до 40 % (мас./мас.) карбонатного или бикарбонатного соединения, предпочтительно бикарбонат натрия, в расчете на общую массу дозированной лекарственной формы. В некоторых вариантах осуществления мягкие жевательные дозированные лекарственные формы включают от 0,5 % до 25% (мас./мас.) карбонатного или бикарбонатного соединения, предпочтительно бикарбонат натрия, в

расчете на общую массу дозированной лекарственной формы. Предпочтительно, мягкие жевательные дозированные лекарственные формы включают от 3 % до 25 % (мас./мас.), более предпочтительно от 3 % до 15 % (мас./мас.), более предпочтительно от 3 % до 10 % (мас./мас.) и еще более предпочтительно от 3 % до 5 % (мас./мас.) карбонатного или бикарбонатного соединения, предпочтительно бикарбонат натрия, в расчете на общую массу дозированной лекарственной формы.

[00100] В некоторых вариантах осуществления мягкие жевательные дозированные лекарственные формы включают 0,5 %-25 %, 0,5 %-24 %, 0,5 %-23 %, 0,5 %-22 %, 0,5 %-21 %, 0,5 %-20 %, 0,5 %-19 %, 0,5 %-18 %, 0,5 %-17 %, 0,5 %-16 %, 0,5 %-15 %, 0,5 %-14 %, 0,5 %-13 %, 0,5 %-12 %, 0,5 %-11 %, 0,5 %-10 %, 0,5 %-9 %, 0,5 %-8 %, 0,5 %-7 %, 0,5 %-6 %, 0,5 %-5 %, 0,5 %-4 %, 0,5 %-3 %, 0,5 %-2 %, 0,5 %-1 %, 1 %-25 %, 1 %-24 %, 1 %-23 %, 1 %-22 %, 1 %-21 %, 1 %-20 %, 1 %-19 %, 1 %-18 %, 1 %-17 %, 1 %-16 %, 1 %-15 %, 1 %-14 %, 1 %-13 %, 1 %-12 %, 1 %-11 %, 1 %-10 %, 1 %-9 %, 1 %-8 %, 1 %-7 %, 1 %-6 %, 1 %-5 %, 1 %-4 %, 1 %-3 %, 1 %-2 %, 2 %-25 %, 2 %-24 %, 2 %-23 %, 2 %-22 %, 2 %-21 %, 2 %-20 %, 2 %-19 %, 2 %-18 %, 2 %-17 %, 2 %-16 %, 2 %-15 %, 2 %-14 %, 2 %-13 %, 2 %-12 %, 2 %-11 %, 2 %-10 %, 2 %-9 %, 2 %-8 %, 2 %-7 %, 2 %-6 %, 2 %-5 %, 2 %-4 %, 2 %-3 %, 3 %-25 %, 3 %-24 %, 3 %-23 %, 3 %-22 %, 3 %-21 %, 3 %-20 %, 3 %-19 %, 3 %-18 %, 3 %-17 %, 3 %-16 %, 3 %-15 %, 3 %-14 %, 3 %-13 %, 3 %-12 %, 3 %-11 %, 3 %-10 %, 3 %-9 %, 3 %-8 %, 3 %-7 %, 3 %-6 %, 3 %-5 %, 3 %-4 %, 4 %-25 %, 4 %-24 %, 4 %-23 %, 4 %-22 %, 4 %-21 %, 4 %-20 %, 4 %-19 %, 4 %-18 %, 4 %-17 %, 4 %-16 %, 4 %-15 %, 4 %-14 %, 4 %-13 %, 4 %-12 %, 4 %-11 %, 4 %-10 %, 4 %-9 %, 4 %-8 %, 4 %-7 %, 4 %-6 %, 4 %-5 %, 5 %-25 %, 5 %-24 %, 5 %-23 %, 5 %-22 %, 5 %-21 %, 5 %-20 %, 5 %-19 %, 5 %-18 %, 5 %-17 %, 5 %-16 %, 5 %-15 %, 5 %-14 %, 5 %-13 %, 5 %-12 %, 5 %-11 %, 5 %-10 %, 5 %-9 %, 5 %-8 %, 5 %-7 %, 5 %-6 %, 6 %-25 %, 6 %-24 %, 6 %-23 %, 6 %-22 %, 6 %-21 %, 6 %-20 %, 6 %-19 %, 6 %-18 %, 6 %-17 %, 6 %-16 %, 6 %-15 %, 6 %-14 %, 6 %-13 %, 6 %-12 %, 6 %-11 %, 6 %-10 %, 6 %-9 %, 6 %-8 %, 6 %-7 %, 7 %-25 %, 7 %-24 %, 7 %-23 %, 7 %-22 %, 7 %-21 %, 7 %-20 %, 7 %-19 %, 7 %-18 %, 7 %-17 %, 7 %-16 %, 7 %-15 %, 7 %-14 %, 7 %-13 %, 7 %-12 %, 7 %-11 %, 7 %-10 %, 7 %-9 %, 7 %-8 %, 8 %-25 %, 8 %-24 %, 8 %-23 %, 8 %-22 %, 8 %-21 %, 8 %-20 %, 8 %-19 %, 8 %-18 %, 8 %-17 %, 8 %-16 %, 8 %-15 %, 8 %-14 %, 8 %-13 %, 8 %-12 %, 8 %-11 %, 8 %-10 %, 8 %-9 %, 9 %-25 %, 9 %-24 %, 9 %-23 %, 9 %-22 %, 9 %-21 %, 9 %-20 %, 9 %-19 %, 9 %-18 %, 9 %-17 %, 9 %-16 %, 9 %-15 %, 9 %-14 %, 9 %-13 %, 9 %-12 %, 9 %-11 %, 9 %-10 %, 10 %-25 %, 10 %-24 %, 10 %-23 %, 10 %-22 %, 10 %-21 %, 10 %-20 %, 10 %-19 %, 10 %-18 %, 10 %-17 %, 10 %-16 %, 10 %-15 %, 10 %-14 %, 10 %-13 %, 10 %-12 %, 10 %-11 %, 10 %-10 %, 10 %-9 %, 10 %-8 %, 10 %-7 %, 10 %-6 %, 10 %-5 %, 10 %-4 %, 10 %-3 %, 10 %-2 %, 10 %-1 %.

10 %-15 %, 10 %-14 %, 10 %-13 %, 10 %-12 %, 10 %-11 %, 11 %-25 %, 11 %-24 %, 11 %-23 %, 11 %-22 %, 11 %-21 %, 11 %-20 %, 11 %-19 %, 11 %-18 %, 11 %-17 %, 11 %-16 %, 11 %-15 %, 11 %-14 %, 11 %-13 %, 11 %-12 %, 12 %-25 %, 12 %-24 %, 12 %-23 %, 12 %-22 %, 12 %-21 %, 12 %-20 %, 12 %-19 %, 12 %-18 %, 12 %-17 %, 12 %-16 %, 12 %-15 %, 12 %-14 %, 12 %-13 %, 13 %-25 %, 13 %-24 %, 13 %-23 %, 13 %-22 %, 13 %-21 %, 13 %-20 %, 13 %-19 %, 13 %-18 %, 13 %-17 %, 13 %-16 %, 13 %-15 %, 13 %-14 %, 14 %-25 %, 14 %-24 %, 14 %-23 %, 14 %-22 %, 14 %-21 %, 14 %-20 %, 14 %-19 %, 14 %-18 %, 14 %-17 %, 14 %-16 %, 14 %-15 %, 15 %-25 %, 15 %-24 %, 15 %-23 %, 15 %-22 %, 15 %-21 %, 15 %-20 %, 15 %-19 %, 15 %-18 %, 15 %-17 %, 15 %-16 %, 16 %-25 %, 16 %-24 %, 16 %-23 %, 16 %-22 %, 16 %-21 %, 16 %-20 %, 16 %-19 %, 16 %-18 %, 16 %-17 %, 17 %-25 %, 17 %-24 %, 17 %-23 %, 17 %-22 %, 17 %-21 %, 17 %-20 %, 17 %-19 %, 17 %-18 %, 18 %-25 %, 18 %-24 %, 18 %-23 %, 18 %-22 %, 18 %-21 %, 18 %-20 %, 18 %-19 %, 19 %-25 %, 19 %-24 %, 19 %-23 %, 19 %-22 %, 19 %-21 %, 19 %-20 %, 20 %-25 %, 20 %-24 %, 20 %-23 %, 20 %-22 %, 20 %-21 %, 21 %-25 %, 21 %-24 %, 21 %-23 %, 21 %-22 %, 22 %-25 %, 22 %-24 %, 22 %-23 %, 23 %-25 %, 23 %-24 % или 24 %-25 % карбонатного или бикарбонатного соединения, предпочтительно бикарбонат натрия, в расчете на общую массу дозированной лекарственной формы.

[00101] В некоторых вариантах осуществления мягкие жевательные дозированные лекарственные формы включают 0,5 %, 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 % или 25 % карбонатного или бикарбонатного соединения, предпочтительно бикарбонат натрия, в расчете на общую массу дозированной лекарственной формы. Предпочтительно, мягкие жевательные дозированные лекарственные формы включают 3 %, 4 % или 5 % карбонатного или бикарбонатного соединения, предпочтительно бикарбонат натрия, в расчете на общую массу дозированной лекарственной формы.

[00102] В некоторых вариантах осуществления мягкие жевательные дозированные лекарственные формы включают от 10 мг до 500 мг карбонатного или бикарбонатного соединения, предпочтительно бикарбонат натрия.

[00103] В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению включают карбонатное или бикарбонатное соединение с выбранным средним размером частиц. Хотя присутствие карбонатного или бикарбонатного соединения способствует распаду дозированной лекарственной формы и растворению активного ингредиента, было обнаружено, что карбонатный или бикарбонатный материал со слишком

большим средним размером частиц в некоторых вариантах осуществления не способствует достаточному распаду и растворению дозированной лекарственной формы. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления карбонатное или бикарбонатное соединение, предпочтительно бикарбонат натрия, используемое для получения жевательных композиций, имеет средний размер частиц менее или равно 500 мкм, менее или равно 450 мкм, менее или равно 400 мкм, менее или равно 350 мкм, менее или равно 300 мкм, менее или равно 250 мкм, менее или равно 200 мкм, менее или равно 150 мкм, менее или равно 100 мкм, менее или равно 50 мкм. В некоторых вариантах осуществления карбонатное или бикарбонатное соединение, предпочтительно бикарбонат натрия, используемое для получения жевательных композиций, имеет средний размер частиц 10–250 мкм, 20–200 мкм, 30–150 мкм или 40–100 мкм. В некоторых вариантах осуществления карбонатное или бикарбонатное соединение, предпочтительно бикарбонат натрия, используемый для получения жевательных композиций, имеет средний размер частиц около 10 мкм, около 20 мкм, около 30 мкм, около 40 мкм, около 50 мкм, около 60 мкм, около 70 мкм, около 80 мкм, около 90 мкм, около 100 мкм, около 110 мкм, около 120 мкм, около 130 мкм, около 140 мкм, около 150 мкм, около 160 мкм, около 170 мкм, около 180 мкм, около 190 мкм или около 200 мкм.

Вкусо-ароматические добавки

[00104] Представленные жевательные композиции могут содержать вкусовую добавку для улучшения вкусовых качеств. В частности, композиции могут содержать вкусо-ароматическую добавку с ароматом мяса. Типичные вкусо-ароматические добавки включают, но не ограничиваются ими, вкусо-ароматические добавки Flavorpal®, порошок высушенной свиной печени (Desiccated Pork Liver Powder™), Provesta® 356, Provesta® 400, PC-0125, вкусо-ароматические добавки Symtripal®, например сухую вкусо-ароматическую добавку Symtripal® с ароматом вареной курицы, сухую вкусо-ароматическую добавку Symtripal® типа рубленое мясо, сухую вкусо-ароматическую добавку Symtripal® типа печень и сухую вкусо-ароматическую добавку Symtripal® со вкусом куриной кожи и мяса. Вкусо-ароматические добавки с ароматом мяса или говядины, используемые в иллюстративных вариантах осуществления, могут быть получены естественным путем или искусственно составлены таким образом, чтобы они имели мясной или говяжий аромат. Натуральные вкусо-ароматические добавки часто состоят из высушенного и измельченного или порошкообразного мяса, которое может быть получено из одомашненных мясных животных, включая крупный рогатый скот, например, коров или быков, свиней, оленей, овец, коз, домашнюю птицу, которая может включать индейку, курицу, утку, и аналогичных животных.

Вкусо-ароматические добавки неживотного происхождения, часто растительного происхождения, включают сою, арахис, фрукты, подсластители, мед, сахар, кленовый сироп и фруктозу, петрушку, сельдерей, мяту перечную, мяту курчавую, чеснок и аналогичные растения.

[00105] В некоторых вариантах осуществления жевательные композиции включают натуральные вкусо-ароматические добавки. В некоторых вариантах осуществления жевательные композиции включают синтетические вкусо-ароматические добавки. В некоторых вариантах осуществления жевательные композиции включают комбинацию натуральных и синтетических вкусо-ароматических добавок.

[00106] В иллюстративных вариантах осуществления вкусо-ароматические добавки необязательно могут быть включены в композиции, например, в концентрациях от 0,5 % до 40 % (мас./мас.) в расчете на общую массу дозированной лекарственной формы. В предпочтительном варианте осуществления вкусо-ароматическая добавка представляет собой сухую вкусо-ароматическую добавку Symtripal® типа рубленое мясо или сухую вкусо-ароматическую добавку Symtripal® типа печень. В предпочтительном варианте осуществления композиция содержит от 0,5 до 20 % (мас./мас.) вкусо-ароматической добавки, предпочтительно от 0,5 до 10 % (мас./мас.) вкусо-ароматической добавки, более предпочтительно от 0,5 до 7 %, в расчете на общую массу дозированной лекарственной формы. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит от 0,5 до 10 % (мас./мас.) сухой вкусо-ароматической добавки Symtripal® типа рубленое мясо или сухой вкусо-ароматической добавки Symtripal® типа печень, в расчете на общую массу дозированной лекарственной формы.

Смачивающие вещества

[00107] Типичные смачивающие вещества включают, но не ограничиваются ими, глицерин, пропиленгликоль, цетиловый спирт, моностеарат глицерина, альгинат аммония, лактат натрия, сорбит, триацетин, ксилит, инвертный сахар, многоатомные спирты, полиэтиленгликоль, полиглицерин, ксантановые камеди, каррагинаны, альгинаты, циклометикон, гиалуронат натрия, лактат натрия, трассетин, триэтаноламин, кукурузный сироп и их смеси. В некоторых вариантах осуществления смачивающее вещество может содержать более одного масла, включая, но не ограничиваясь ими, жир или жиры, как натуральные, так и синтетические. Масло, используемое в качестве ингредиента в мягком жевательном продукте, может представлять собой насыщенную или ненасыщенную жидкую жирную кислоту, ее глицеридные производные или производные жирных кислот

растительного или животного происхождения, или их смесь. Источниками типичных животных жиров или масел являются рыбий жир, куриный жир, твердый жир, отборный белый жир, паровой лярд «прима» и их смеси. Однако другие животные жиры также подходят для использования в мягком жевательном продукте. Подходящими источниками растительных жиров или масел могут быть производные пальмового масла, пальмовое гидрогенизированное масло, гидрогенизированное масло зародышей кукурузы, касторовое гидрогенизированное масло, хлопковое масло, соевое масло, оливковое масло, арахисовое масло, пальмовое олеиновое масло, кокосовое масло, масло какао, маргарин, сливочное масло, шортенинг и пальмовое стеариновое масло и их смеси. Кроме того, для использования в матрице подходит смесь животных или растительных масел или жиров.

[00108] В иллюстративных вариантах осуществления смачивающие вещества необязательно могут быть включены в композиции, например, в концентрациях от около 1 % до около 25 % (мас./мас.), от около 1 % до около 20 % (мас./мас.), от около 1 % до около 15 % (мас./мас.) или от около 5 % до около 15 % (мас./мас.) в расчете на общую массу дозированной лекарственной формы. Более типично, композиции содержат от около 1 % до около 10 % (мас./мас.) смачивающего вещества.

Поверхностно-активные вещества

[00109] Представленные жевательные композиции могут содержать поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активное вещество (также известное как поверхностно-активное средство) представляет собой компонент, который снижает поверхностное натяжение на границе раздела двух жидкостей или между жидкостью и твердым телом. Подходящие поверхностно-активные вещества можно найти в публикации REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (20th ed., Mack Publishing Co., 2001). Типичные поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются ими, глицерилмоноолеат, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот, сложные эфиры сорбитана, включая сорбитанмоноолеат (Span® 20), поливиниловый спирт, полисорбаты, включая полисорбат 20 и полисорбат 80, D-α-токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцинат (TPGS), витамин E TPGS (d-α-токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцинат), лаурилсульфат натрия (SLS), сополимеры этиленоксида и пропиленоксида (например, поллоксамеры, например, Poloxamer 124, 188, 338 и 407, и LUTROL® F87 и аналогичные соединения), производные полиэтиленгликоля касторового масла, включая касторовое масло полиоксил 35 (Cremophor® EL), полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло (Cremophor® RH 40), полиоксил 60 гидрогенизированное касторовое масло (Cremophor®

RH60); монолаурат пропиленгликоля (LAUROGLYCOL®); сложные эфиры глицерина, включая каприлат/капрат глицерина (CAPMUL® MCM), полиглицеролизированные глицериды (GELUCIRE®, например, Gelucire® 44/14), ПЭГ 300 каприловые/каприновые глицериды (Softigen® 767), ПЭГ 400 каприловые/каприновые глицериды (Labrasol®), ПЭГ 300 олеиновые глицериды (Labrafil® M-1944CS), линолевые глицериды ПЭГ 300 (Labrafil® M-2125CS); стеараты полиэтиленгликоля и гидроксистеараты полиэтиленгликоля, включая стеарат полиоксил-8 (моностеарат ПЭГ 400), стеарат полиоксил-40 (моностеарат ПЭГ 1750), ПЭГ3350 и аналогичные соединения. 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 может быть использован в композициях, является 12-гидроксистеарат полиэтиленгликоля. Композиции могут 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. Композиции могут включать полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло (Cremophor® RH 40) или полиоксил 60 гидрогенизированное касторовое масло (Cremophor® RH60) в качестве поверхностно-активных веществ.

[00110] В иллюстративных вариантах осуществления поверхностно-активные вещества необязательно могут быть включены в композиции, например, в концентрациях от около 0,1 % до около 10 % (мас./мас.), от около 1 % до около 10 % (мас./мас.) или от около 5 % до около 10 % (мас./мас.), в расчете на общую массу дозированной лекарственной формы. Более типично, поверхностно-активные вещества могут присутствовать в концентрациях от около 0,1 % до около 5 % (мас./мас.) или от около 1 до около 5 % (мас./мас.). В предпочтительном варианте осуществления композиция содержит от 0,5 до 10 % поверхностно-активного вещества. В предпочтительном варианте осуществления композиция содержит лаурилсульфат натрия. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит от 0,5 до 5 % (мас./мас.) лаурилсульфата натрия, более предпочтительно от около 1 до 2 % (мас./мас.) лаурилсульфата натрия.

Растворители

[00111] Типичные растворители включают, но не ограничиваются ими, безводный глицерин (CAS 56-81-5), различные марки жидкого полиэтиленгликоля (ПЭГ), включая ПЭГ 200, ПЭГ 300, ПЭГ 400 и ПЭГ 540; пропиленкарбонат; пропиленгликоль; триглицериды, включая, но не ограничиваясь ими, каприловый/каприновый триглицерид, каприловый/каприновый/линолевый триглицерид (например, MIGLYOL® 810 и 812), каприловый/каприновый/янтарный триглицерид, дикаприлат/дикапрат пропиленгликоля и аналогичные соединения; воду, раствор сорбита, каприлат/капрат глицерина и полигликолизированные глицериды (GELUCIRE®) или их комбинацию. Дополнительные типичные 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 MCT, могут быть синтезированы посредством этерификации глицерина жирными кислотами с длиной углеродной цепи C8 или C10. MCT, как правило, имеются в продаже в виде смеси глицериновых эфиров C8 (октановая кислота или каприловая кислота) и C10 (декановая кислота или каприновая кислота) жирных кислот с небольшими количествами (<1 % каждого) глицериновых эфиров C6 (гексановой кислоты или капроновой кислоты) и C12 (додекановой кислоты или лауриновой кислоты) жирных кислот.

[00112] В иллюстративном варианте осуществления растворители необязательно могут быть включены в композиции, например, в концентрациях от около 1 до около 50 % (мас./мас.) в расчете на общую массу дозированной лекарственной формы. В других вариантах осуществления концентрация растворителей будет от около 1 до около 40 % (мас./мас.), от около 1 до около 30 % (мас./мас.) или от около 1 до около 20 % (мас./мас.). Более типично, растворители будут в композициях в концентрациях от около 5 % до около 20 % (мас./мас.) или от около 5 % до около 15 % (мас./мас.).

[00113] В некоторых вариантах осуществления жевательные композиции не включают воду, внесенную в результате добавления в качестве растворителя. Было обнаружено, что в некоторых вариантах осуществления добавление воды в лекарственную форму снижает эффективность карбонатного или бикарбонатного разрыхлителя. Не желая быть связанными какой-либо теорией, считается, что добавленная вода может вступать во взаимодействие с карбонатом или бикарбонатом, присутствующим в жевательной лекарственной форме, таким образом, уменьшая содержание карбонатного или бикарбонатного соединения, доступного для взаимодействия с физиологической средой, и, следовательно, распадаемость и растворение дозированной лекарственной формы.

Наполнители

[00114] Представленные жевательные композиции могут содержать наполнитель. Типичные наполнители включают, но не ограничиваются ими, кукурузный крахмал, предварительно желатинизированный кукурузный крахмал, мелкодисперсный соевый белок, сердцевину кукурузного початка, кукурузную глютеную муку, водный или безводный двухосновный фосфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ) и водную или безводную лактозу. Крахмальный компонент может содержать крахмал из любого источника и может действовать как связующее в мягком жевательном продукте. Крахмальный компонент, используемый в композициях, может быть немодифицированным или дериватизированным и/или прежелатинизированным. Крахмалы, которые могут служить базовым крахмалом для дериватизации, включают крахмал обычной кукурузы, восковидной кукурузы, картофельный, тапиоки, риса и т. д. Подходящие типы дериватирующих агентов для крахмала включают, но не ограничиваются ими, этиленоксид, пропиленоксид, уксусный ангидрид и янтарный ангидрид и другие разрешенные для использования в пищевых продуктах сложные или простые эфиры, причем такие химические вещества вводят по отдельности или в комбинации друг с другом.

[00115] Представленные жевательные композиции могут содержать гидрофильный наполнитель. «Гидрофильный наполнитель» представляет собой гидрофильный компонент, используемый для увеличения массы композиции. Подходящие гидрофильные наполнители включают, но не ограничиваются ими, маннит, лактозу, сахарозу, сорбит и декстрозу.

[00116] В иллюстративных вариантах осуществления наполнители необязательно могут быть включены в композиции, например, в концентрациях от около 5 % до около 80 % (мас./мас.), от около 10 % до около 70 % (мас./мас.), от около 10 % до около 60 %, от около 10 % до около 50 % (мас./мас.) или от около 10 % до около 40 % (мас./мас.) в расчете на общую массу дозированной лекарственной формы. Более типично, наполнители могут присутствовать в концентрациях от около 30 % до около 70 % (мас./мас.), от около 30 % до около 60 % (мас./мас.), от около 30 % до около 50 % (мас./мас.) или от около 35 % до около 55 % (мас./мас.).

Формо- и текстурообразующие средства

[00117] Типичные формо- и текстурообразующие средства включают, но не ограничиваются ими, полиэтиленгликоль (ПЭГ), микрокристаллический воск, цетиловый спирт и поливинилпирролидон (ПВП). В зависимости от желаемой консистенции

композиции может быть использован ПЭГ с различной молекулярной массой (например, выше или ниже ПЭГ 8000, но предпочтительно выше 600).

[00118] В иллюстративных вариантах осуществления формо- и текстурообразующие средства необязательно могут быть включены в композиции, например, в концентрациях от около 2 % до около 30 % мас./мас. композиции в расчете на общую массу дозированной лекарственной формы.

Связующие вещества

[00119] Представленные жевательные композиции могут содержать связующее вещество. Связующее вещество представляет собой компонент, который повышает когезивность. Подходящие связующие вещества можно найти в публикации REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (20th ed., Mack Publishing Co., 2001).

[00120] Типичные связующие вещества включают, но не ограничиваются ими, поливинилпирролидон (например, Povidone и Plasdone® K-29/32), сшитый поливинилпирролидон (кросповидон), полиэтиленгликоли различных марок, включая ПЭГ 3350, ПЭГ 4000, ПЭГ 6000, ПЭГ 8000 и даже ПЭГ 20000, и аналогичные соединения; сополимеры винилпирролидона и винилацетата (например, коповидон), например, продукт, продаваемый BASF под торговой маркой Kollidon® VA 64 и аналогичные соединения; крахмал, например, картофельный крахмал, крахмал тапиоки или кукурузный крахмал; патоку, кукурузный сироп, мед, кленовый сироп и сахар разных видов; гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ), гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ) и альгинат.

[00121] В иллюстративных вариантах осуществления связующие вещества необязательно могут быть включены в композиции, например, в концентрациях от около 1 % до около 30 % (мас./мас.). Более типично, композиции включают связующие вещества в концентрации от около 1 % до около 20 % (мас./мас.), от около 1 до около 15 % (мас./мас.), от около 1 % до около 10 % (мас./мас.), от около 5 % до около 15 % (мас./мас.), от около 5 % до около 10 % (мас./мас.) или от около 1 % до около 5 % (мас./мас.) в расчете на общую массу дозированной лекарственной формы.

Антиоксиданты

[00122] Представленные жевательные композиции могут содержать антиоксидант. «Антиоксиданты» представляют собой компоненты, которые служат в качестве консервантов для повышения стабильности активных ингредиентов, которые не являются стабильными при воздействии кислорода. Подходящие антиоксиданты можно найти в публикации REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (20th

ed., Mack Publishing Co., 2001). Подходящие антиоксиданты включают, но не ограничиваются ими, Тенох® 2; Тенох® PG; Тенох® s-1; ВНА (2-трет-бутил-4-метоксифенол); ВНТ (2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол); восстановители метабисульфита натрия; синергисты антиоксидантов, например, токоферолы (альфа, бета или дельта-токоферол, сложные эфиры токоферола, альфа-токоферола ацетат), алкилгаллаты, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, безводную и водную лимонную кислоту, эдетовую кислоту и ее соли, лецитин, винную кислоту, аскорбиновую кислоту, аскробилпальмитат, 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.

[00123] В иллюстративных вариантах осуществления антиоксиданты необязательно могут быть включены в композиции, например, в концентрациях от около 0,01 до около 2,0 % (мас./мас.), в расчете на общую массу мягкой жевательной дозированной лекарственной формы, особенно предпочтительно от около 0,05 до около 1,0 % или от около 0,1 % до около 0,2 % (мас./мас.). В предпочтительном варианте осуществления композиция содержит от 0,01 до 0,2 % (мас./мас.) антиоксиданта. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит от 0,01 до 0,2 % (мас./мас.) ВНА, предпочтительно около 0,1 % ВНА.

Консерванты

[00124] Типичные консерванты включают, но не ограничиваются ими, парабены (метилпарабен и/или пропилпарабен), бензалкония хлорид, бензетония хлорид, бензойную кислоту, бензиловый спирт, бронопол, бутилпарабен, цетримид, хлоргексидин, хлорбутанол, хлоркрезол, крезол, этилпарабен, имидуреа, метилпарабен, фенол, феноксизтанол, фенилэтиловый спирт, ацетат фенилртути, борат фенилртути, нитрат фенилртути, сорбат калия, бензоат натрия, пропионат натрия, сорбиновую кислоту, тимеросал, аскорбиновую кислоту, кальций.

[00125] В иллюстративных вариантах осуществления, консерванты необязательно могут быть включены в композиции, например, в концентрациях от около 0,01 до около 5,0 % (мас./мас.), от около 0,01 до около 2 % (мас./мас.) или от около 0,05 до около 1,0 % (мас./мас.) в расчете на общую массу дозированной лекарственной формы.

Стабилизаторы

[00126] Типичные стабилизаторы включают, но не ограничиваются ими, стеарат магния, лимонную кислоту и цитрат натрия. Стабилизаторы pH (также называемые буферами) включают, например, уксусную кислоту/ацетат, яблочную кислоту/малат, лимонную кислоту/цитрат, винную кислоту/тартрат, молочную кислоту/лактат, фосфорную кислоту/фосфат, глицин/глицимат, трис, глутаминовую кислоту/глутаматы и карбонат натрия.

[00127] В некоторых вариантах осуществления мягкие жевательные дозированные лекарственные формы могут включать стабилизаторы и комбинации стабилизаторов для предотвращения или уменьшения распада макроциклического лактона (например, моксидектина или дорамектина). Подходящие стабилизаторы включают глицеринформаль, аминсахара (например, глюкозамин, трометамин, меглумин и аналогичные соединения), простые эфиры гликолей, модифицированные крахмалы, например, фосфат гидроксипропилкрахмала; производные целлюлозы (например, гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), этилцеллюлозу, ацетилсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозу и аналогичные соединения); и неионогенные триблок-сополимеры (например, полуксамер-101, -108, -124, -188, -215, -284, -338, -407 и аналогичные соединения), все из которых могут быть использованы для физической стабилизации макроциклического лактона. В некоторых вариантах осуществления макроциклический лактон (например, моксидектин) может быть стабилизирован комбинацией стабилизаторов и необязательно по меньшей мере одним антиоксидантом. Например, такой макроциклический лактон, как моксидектин, может быть стабилизирован гидроксипропилметилцеллюлозой и меглюмином и дополнительно стабилизирован антиоксидантом (например, ВНТ).

[00128] В иллюстративных вариантах осуществления стабилизаторы необязательно могут быть включены в композиции, например, в концентрациях от около 0,1 до около 5 % (мас./мас.), от около 0,1 до около 3 % (мас./мас.) или от около 0,1 до около 2 % (мас./мас.), в расчете на общую массу дозированной лекарственной формы.

Смазывающие вещества

[00129] Типичные смазывающие вещества включают, но не ограничиваются ими, полиэтиленгликоли с различными диапазонами молекулярных масс, 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 вещество представляет собой

нейтральное масло, содержащее триглицериды со средней длиной цепи (MCT) или сложные эфиры пропиленгликоля и жирных кислот, включая каприловые/каприновые триглицериды. Неограничивающие примеры нейтральных масел известны под торговой маркой MIGLYOL®, включая MIGLYOL® 810, MIGLYOL® 812, MIGLYOL® 818, MIGLYOL® 829 и MIGLYOL® 840. Дополнительные смазывающие вещества включают растительные масла, называемые триглицеридами с длинной цепью (LCT), стеарат магния (MgSt), стеариновую кислоту и стеарилфумарат натрия.

[00130] В иллюстративных вариантах осуществления смазывающие вещества необязательно могут быть включены в композиции, например, в концентрациях от около 1 % до около 50 % (мас./мас.), от около 1 % до около 20 % (мас./мас.), от около 1 % до около 15 % (мас./мас.), от около 1 % до около 10 % (мас./мас.) или от около 1 % до около 5 % (мас./мас.) в расчете на общую массу дозированной лекарственной формы.

Глиданты

[00131] Типичные вспомогательные средства для текучести или глиданты включают, но не ограничиваются ими, диоксид кремния (CARBOSIL) или силикагель (SYLOID), тальк, крахмал, кальций, стеарат, стеарат магния и силикат алюминия-магния (NEUSILIN).

[00132] В иллюстративных вариантах осуществления глиданты необязательно могут быть включены в композиции, например, в концентрациях от около 0,01 до около 25 % в расчете на массу всей композиции.

Усилители вкуса

[00133] Представленные жевательные композиции могут содержать один или более усилителей вкуса. Представленные жевательные композиции могут содержать хлорид натрия в качестве усилителя вкуса. В предпочтительном варианте осуществления композиция содержит от 1 до 2 % (мас./мас.) хлорида натрия, предпочтительно около 1,5 % (мас./мас.) хлорида натрия.

Подсластители

[00134] Представленные жевательные композиции могут содержать подсластитель для дополнительного улучшения вкуса. Может быть использован любой натуральный сахар, включая кондитерский сахар, мальтит, ксилит, сорбит, маннит, лактозу, декстрозу, сахарозу, глюкозу или фруктозу, или любая их смесь. Также могут быть использованы искусственные подсластители, включая сахарины, аспартам, ацесульфам-К и Rebaten®. В предпочтительном варианте осуществления подсластителем является Rebaten®.

В предпочтительном варианте осуществления композиция содержит от 0,5 до 5 % (мас./мас.) подсластителя, предпочтительно от 0,5 % до 2 % (мас./мас.) подсластителя, более предпочтительно около 1 % (мас./мас.) подсластителя. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит около 1 % (мас./мас.) Rebaten®.

Красители

[00135] Представленные жевательные композиции могут содержать окрашивающее вещество. Окрашивающее вещество может быть выбрано из азокрасителей, органических или неорганических пигментов, или окрашивающих веществ природного происхождения. В предпочтительном варианте осуществления композиция содержит от 0,05 до 0,25 % (мас./мас.) окрашивающего вещества.

Пластификаторы

[00136] Представленные жевательные композиции могут содержать пластификатор. «Пластификатор» представляет собой компонент, который повышает пластичные свойства композиции. Подходящие пластификаторы включают, но не ограничиваются ими, глицерин, спирты (например, хлорбутанол или сорбит), гликоли (например, полиэтиленгликоль или пропиленгликоль), фталаты (например, диэтилфталат), ланолин, шерстяной жир, жидкий парафин, петролатум, бензилфенилформиат, триацетин, поли(молочную-со-гликолевую) кислоту (PLGA), метакрилаты, ацетилтрибутилцитрат, касторовое масло, дибутилсебацат, трибутилцитрат, триэтилцитрат или Myvacet® 9-45 K NF или любую их комбинацию. В предпочтительном варианте осуществления пластификатором является глицерин. В предпочтительном варианте осуществления композиция содержит от 2 до 30 % (мас./мас.) пластификатора. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит от 2 до 30 % (мас./мас.) глицерина, предпочтительно от 3 до 23 % (мас./мас.) глицерина, более предпочтительно от 6 до 20 % (мас./мас.) глицерина.

Дополнительные разрыхлители

[00137] Типичные дополнительные разрыхлители включают, но не ограничиваются ими, целлюлозу, карбоксиметилцеллюлозу кальция, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полакрилин калия, крахмал, гидроксипропилкрахмал, кукурузный крахмал, бентонит, вегум, прежелатинизированный крахмал, модифицированный крахмал, моногидрат лактозы, кроскармеллозу натрия, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, глицин, кросповидон, алюмосиликат магния, натрия крахмал гликолят, гуаровую камедь, коллоидный диоксид кремния, поливинилпирролидон (повидон), альгиновую кислоту, альгинат натрия, альгинат кальция, метилцеллюлозу и хитозан.

[00138] В иллюстративных вариантах осуществления дополнительные разрыхлители необязательно могут быть включены в композиции, например, в концентрациях от 0 % (мас./мас.) до около 10 % (мас./мас.), от около 1 % (мас./мас.) до около 10 % (мас./мас.), от около 1 % (мас./мас.) до около 7 % (мас./мас.), от около 1 % (мас./мас.) до около 5 % (мас./мас.) или от около 2 % (мас./мас.) до около 4 % (мас./мас.) одного или более разрыхлителей в расчете на общую массу дозированной лекарственной формы.

[00139] В некоторых вариантах осуществления единственным разрыхлителем в мягкой жевательной дозированной лекарственной форме является бикарбонат натрия. В некоторых вариантах осуществления мягкие жевательные дозированные лекарственные формы исключают включение дополнительных разрыхлителей помимо бикарбоната натрия.

3. Способы изготовления

[00140] Композиции по настоящему изобретению могут быть изготовлены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области. Например, способы сухого смешивания, сухой грануляции, влажной грануляции, прямого прессования и экструзии расплава могут быть использованы для изготовления раскрытых в изобретении композиций.

[00141] В иллюстративном варианте осуществления композиции могут быть получены посредством приготовления порошковой смеси твердых ингредиентов, добавления жидких ингредиентов к порошковой смеси и гранулирования, а также экструдирования гранулированной порошковой смеси с получением экструдатов. В другом иллюстративном варианте осуществления композиции могут быть получены посредством приготовления порошковой смеси твердых ингредиентов, добавления жидких ингредиентов к порошковой смеси и гранулирования, а также экструзии гранулированной порошковой смеси с получением экструдатов.

[00142] В другом иллюстративном варианте осуществления композиции могут быть получены посредством приготовления порошковой смеси твердых ингредиентов [например, взвешиванием порошкообразных материалов, пропусканием порошкообразных материалов через сито, перемешиванием порошкообразных материалов (например, в блендере)]; приготовления жидкого раствора жидких ингредиентов (например, взвешиванием жидких материалов, смешиванием жидких ингредиентов); гранулирования (например, порошковую смесь засыпают в планетарный миксер Hobart, при перемешивании в порошковую смесь добавляют жидкость для грануляции); и экструдирования гранулята

(например, конечную гранулированную смесь переносят в экструдер и экструдировать через головку).

[00143] В другом иллюстративном варианте осуществления композиции могут быть приготовлены в соответствии со следующей процедурой: (А) Приготовьте порошковую смесь: порошковые материалы взвесьте и пропустите через сито (например, сито 1000 мкм). Порошки засыпьте в бутылку (например, стеклянную бутылку) и перемешивайте в течение подходящего периода времени в блендере (например, 15 минут с использованием блендера Turbula). (b) Грануляция: порошковую смесь засыпьте в чашу миксера (например, планетарного миксера Hobart). Жидкие ингредиенты взвесьте и получите из них жидкий раствор. При перемешивании жидкий раствор добавьте к порошковой смеси для грануляции. (c) Экструзия: готовую гранулированную смесь перенесите в экструдер (например, экструдер DE40 от Gabler) и экструдировать через головку (например, круглую головку диаметром 13 мм). Экструдаты могут быть разрезаны на отдельные блоки, упакованы и могут храниться при выбранных условиях. В некоторых вариантах осуществления экструдер, используемый для производства жевательных композиций, может представлять собой двухшнековый экструдер с параллельным вращением типа DE40/10D с диаметром шнека 40 мм и длиной шнека с отношением L/D 10D производства GABLER GmbH. В некоторых вариантах осуществления охладитель/нагреватель от Naake (впоследствии ThermoFisher) может быть использован для поддержания температуры двойной рубашки экструдера при 40 °C.

[00144] В другом иллюстративном варианте осуществления композиции могут быть приготовлены в соответствии со следующей процедурой: предварительно смешайте активные фармацевтические ингредиенты и краситель с крахмалом с использованием блендера. Перенесите предварительную смесь и остаток твердых материалов в барабан бункерного смесителя. Смешивайте, например, в течение 15 минут. Просейте порошковую смесь и пересыпьте в барабан бункерного смесителя. Смешивайте, например, в течение 15 минут. Просейте порошковую смесь и перенесите в устройство подачи порошка K-Trop. Смешайте глицерин, необязательно с раствором антиоксиданта и/или водой, и перенесите в бак дозатора жидкости. Установите параметры процесса экструзии и запустите экструдер. Жидкие смеси перекачиваются в экструдер. Порошковая смесь дозируется в экструдер. Запустите автоматизированный процесс резки. Отрезное устройство экструдера отрегулируйте для получения соответствующих масс жевательных дозированных лекарственных форм. Соберите жевательные дозированные лекарственные формы после экструзии и переложите в лотки. Отверждайте жевательные дозированные лекарственные

формы в течение по меньшей мере 24 часов в условиях окружающей среды. После отверждения жевательные дозированные лекарственные формы упакуйте.

[00145] В другом иллюстративном варианте осуществления композиции могут быть изготовлены посредством смешивания сухих ингредиентов с получением смеси для жевания; добавления жидких компонентов (например, масла, увлажнителей или растворителей) в смесь для жевания и смешивания смеси сухих ингредиентов/жидких ингредиентов с образованием тщательно перемешанной смеси. После смешивания полученная мягкая жевательная смесь может быть выгружена из порта через блендер в подходящую емкость для переработки в отдельные единицы дозирования вручную или предпочтительно с использованием формовочной машины. Может быть использовано разное формовочное оборудование, но особенно предпочтительными для использования являются формовочные машины, разработанные для использования в производстве формованных пищевых продуктов. Например, подходящее формовочное оборудование включает формовочную машину Formax F6™ производства Formax Corporation. Каждая партия жевательных дозированных лекарственных форм может быть расфасована навалом или, предпочтительно, каждый мягкий жевательный продукт упаковывается индивидуально для хранения. Примеры подходящих упаковочных материалов включают бутылки из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП), блистерную упаковку или упаковку из фольги/фольги.

[00146] При включении в лекарственные формы гранул, покрытых активным веществом, предпочтительно такие гранулы в процессе производства дозируются вместе с сухими ингредиентами.

[00147] В другом иллюстративном варианте осуществления стадии перемешивания, измельчения/просеивания, экструзии и смешивания могут быть выполнены с использованием оборудования, указанного в таблице 1.

Производительность	Опытно-промышленная серия	Производственный масштаб
Перемешивание	Перемешивание в барабане • 1,5–150 л	Бункерный смеситель с измельчителем - 1200 л Барабанный смеситель - 150–280 л
Измельчение/просеивание	Frewitt DM-MF-3 (осциллятор) Bohle BTS100 (просеивание)	Frewitt DM-MF-3 (осциллятор) Bohle BTS100 (просеивание) Quadro U20 (коническая) Fitzmill D6A (ударник для очистки)

		сит) Glatt TR120 (опрокидывающее устройство)
Экструзия	экструдер BCTL-42/28D от Buehler загрузочный аппарат K-Tron	экструдер BCTL-62/28D от Buehler загрузочный аппарат K-Tron
Смешивание	Планетарный миксер (Hobart N50)	Барабанная грануляция

4. Свойства лекарственной формы

[00148] Раскрытые в изобретении композиции могут характеризоваться одним или более свойствами. Например, композиции могут характеризоваться кислотностью, адгезией, разжевываемостью, когезивностью, сжатием при разрыве, экструзией при сжатии, распадаемостью, растворением, содержанием липофильных веществ, содержанием влаги, вкусовыми качествами, pH, упругостью, пористостью поверхности, текстурой, водной активностью или смачиваемостью.

Распадаемость

[00149] В настоящем раскрытии изобретения предлагаются жевательные композиции, которые имеют профили быстрой распадаемости. Распадаемость описанных в изобретении композиций можно оценить по методу оценки распадаемости, изложенному в главе 2.9.1 (тест В) Европейской фармакопеи 6.0.

[00150] Предпочтительные композиции по настоящему изобретению распадаются менее чем за 50 минут в воде и/или менее чем за 30 минут в 0,1 М HCl, как определено по методу оценки распадаемости, изложенному в главе 2.9.1 (тест В) Европейской фармакопеи 8.0. Более предпочтительные композиции по настоящему изобретению распадаются менее чем за 25 минут в воде и/или менее чем за 20 минут в 0,1 М HCl, как определено по методу оценки распадаемости, изложенному в главе 2.9.1 (тест В) Европейской фармакопеи 8.0. Еще более предпочтительные композиции по настоящему изобретению распадаются менее чем за 15 минут в воде и/или менее чем за 15 минут в 0,1 М HCl, как определено по методу оценки распадаемости, изложенному в главе 2.9.1 (тест В) Европейской фармакопеи

[00151] Время распадаемости композиций может быть менее или равно 60 минут, менее или равно 55 минут, менее или равно 50 минут, менее или равно 45 минут,

менее или равно 40 минут, менее или равно 35 минут, менее или равно 30 минут, менее или равно 25 минут, менее или равно 20 минут, менее или равно 15 минут или менее или равно 10 минут, измеренное в воде, определенное по методу оценки распадаемости, изложенному в главе 2.9.1 (тест В) Европейской фармакопеи 6.0. Время распадаемости композиций может составлять 60 минут, 59 минут, 58 минут, 57 минут, 56 минут, 55 минут, 54 минуты, 53 минуты, 52 минуты, 51 минуту, 50 минут, 49 минут, 48 минут, 47 минут, 46 минут, 45 минут, 44 минуты, 43 минуты, 42 минуты, 41 минуту, 40 минут, 39 минут, 38 минут, 37 минут, 36 минут, 35 минут, 34 минуты, 33 минуты, 32 минуты, 31 минуту, 30 минут, 29 минут, 28 минут, 27 минут, 26 минут, 25 минут, 24 минуты, 23 минуты, 22 минуты, 21 минуту, 20 минут, 19 минут, 18 минут, 17 минут, 16 минут, 15 минут, 14 минут, 13 минут, 12 минут, 11 минут или 10 минут, измеренное в воде, определенное по методу оценки распадаемости, изложенному в главе 2.9.1 (тест В) Европейской фармакопеи 6.0.

[00152] Время распадаемости композиций может быть менее или равно 60 минут, менее или равно 55 минут, менее или равно 50 минут, менее или равно 45 минут, менее или равно 40 минут, менее или равно 35 минут, менее или равно 30 минут, менее или равно 25 минут, менее или равно 20 минут, менее или равно 15 минут или менее или равно 10 минут, измеренное в 0,1 М НСl, определенное по методу оценки распадаемости, изложенному в главе 2.9.1 (тест В) Европейской фармакопеи 6.0. Время распадаемости композиций может составлять 60 минут, 59 минут, 58 минут, 57 минут, 56 минут, 55 минут, 54 минуты, 53 минуты, 52 минуты, 51 минуту, 50 минут, 49 минут, 48 минут, 47 минут, 46 минут, 45 минут, 44 минуты, 43 минуты, 42 минуты, 41 минуту, 40 минут, 39 минут, 38 минут, 37 минут, 36 минут, 35 минут, 34 минуты, 33 минуты, 32 минуты, 31 минуту, 30 минут, 29 минут, 28 минут, 27 минут, 26 минут, 25 минут, 24 минуты, 23 минуты, 22 минуты, 21 минуту, 20 минут, 19 минут, 18 минут, 17 минут, 16 минут, 15 минут, 14 минут, 13 минут, 12 минут, 11 минут или 10 минут, измеренное в 0,1 М НСl, определенное по методу оценки распадаемости, изложенному в главе 2.9.1 (тест В) Европейской фармакопеи 6.0.

[00153] В некоторых вариантах осуществления время распадаемости композиций может быть менее или равно 60 минут, менее или равно 55 минут, менее или равно 50 минут, менее или равно 45 минут, менее или равно 40 минут, менее или равно 35 минут, менее или равно 30 минут, менее или равно 25 минут, менее или равно 20 минут, менее или равно 15 минут или менее или равно 10 минут после хранения при 40 °С и атмосферном давлении в мешках из алюминиевой фольги, алюминиевых блистерных упаковках или аналогичных емкостях для хранения в течение по меньшей мере 5 дней, по

меньшей мере 10 дней, по меньшей мере 15 дней, по меньшей мере 20 дней, по меньшей мере 25 дней, по меньшей мере 30 дней, по меньшей мере 35 дней, по меньшей мере 40 дней, по меньшей мере 45 дней или по меньшей мере 50 дней, измеренное в воде, определенное по методу оценки распадаемости, изложенному в главе 2.9.1 (тест В) Европейской фармакопеи 6.0. Время распадаемости композиций может составлять 60 минут, 59 минут, 58 минут, 57 минут, 56 минут, 55 минут, 54 минуты, 53 минуты, 52 минуты, 51 минуту, 50 минут, 49 минут, 48 минут, 47 минут, 46 минут, 45 минут, 44 минуты, 43 минуты, 42 минуты, 41 минуту, 40 минут, 39 минут, 38 минут, 37 минут, 36 минут, 35 минут, 34 минуты, 33 минуты, 32 минуты, 31 минуту, 30 минут, 29 минут, 28 минут, 27 минут, 26 минут, 25 минут, 24 минуты, 23 минуты, 22 минуты, 21 минуту, 20 минут, 19 минут, 18 минут, 17 минут, 16 минут, 15 минут, 14 минут, 13 минут, 12 минут, 11 минут или 10 минут после хранения при 40 °С и атмосферном давлении в мешках из алюминиевой фольги, алюминиевых блистерных упаковках или аналогичных емкостях для хранения в течение по меньшей мере 5 дней, по меньшей мере 10 дней, по меньшей мере 15 дней, по меньшей мере 20 дней, по меньшей мере 25 дней, по меньшей мере 30 дней, по меньшей мере 35 дней, по меньшей мере 40 дней, по меньшей мере 45 дней или по меньшей мере 50 дней, измеренное в воде, определенное по методу оценки распадаемости, изложенному в главе 2.9.1 (тест В) Европейской фармакопеи 6.0.

[00154] В некоторых вариантах осуществления время распадаемости композиций может быть менее или равно 60 минут, менее или равно 55 минут, менее или равно 50 минут, менее или равно 45 минут, менее или равно 40 минут, менее или равно 35 минут, менее или равно 30 минут, менее или равно 25 минут, менее или равно 20 минут, менее или равно 15 минут или менее или равно 10 минут после хранения при 40 °С и атмосферном давлении в мешках из алюминиевой фольги, алюминиевых блистерных упаковках или аналогичных емкостях для хранения в течение по меньшей мере 5 дней, по меньшей мере 10 дней, по меньшей мере 15 дней, по меньшей мере 20 дней, по меньшей мере 25 дней, по меньшей мере 30 дней, по меньшей мере 35 дней, по меньшей мере 40 дней, по меньшей мере 45 дней или по меньшей мере 50 дней, измеренное в 0,1 М НСl, определенное по методу оценки распадаемости, изложенному в главе 2.9.1 (тест В) Европейской фармакопеи 6.0. Время распадаемости композиций может составлять 60 минут, 59 минут, 58 минут, 57 минут, 56 минут, 55 минут, 54 минуты, 53 минуты, 52 минуты, 51 минуту, 50 минут, 49 минут, 48 минут, 47 минут, 46 минут, 45 минут, 44 минуты, 43 минуты, 42 минуты, 41 минуту, 40 минут, 39 минут, 38 минут, 37 минут, 36 минут, 35 минут, 34 минуты, 33

минуты, 32 минуты, 31 минуту, 30 минут, 29 минут, 28 минут, 27 минут, 26 минут, 25 минут, 24 минуты, 23 минуты, 22 минуты, 21 минуту, 20 минут, 19 минут, 18 минут, 17 минут, 16 минут, 15 минут, 14 минут, 13 минут, 12 минут, 11 минут или 10 минут после хранения при 40 °С и атмосферном давлении в мешках из алюминиевой фольги, алюминиевых блистерных упаковках или аналогичных емкостях для хранения в течение по меньшей мере 5 дней, по меньшей мере 10 дней, по меньшей мере 15 дней, по меньшей мере 20 дней, по меньшей мере 25 дней, по меньшей мере 30 дней, по меньшей мере 35 дней, по меньшей мере 40 дней, по меньшей мере 45 дней или по меньшей мере 50 дней, измеренное в 0,1 М НСl, определенное по методу оценки распадаемости, изложенному в главе 2.9.1 (тест В) Европейской фармакопеи 6.0.

Растворение

[00155] Растворение раскрытых в изобретении композиций можно оценить в соответствии с изложенным в главе 2.9.3. Европейской «Испытание на растворение твердых дозированных лекарственных форм». Раскрытые в изобретении композиции могут высвобождать по меньшей мере 30 %, по меньшей мере 35 %, по меньшей мере 40 %, по меньшей мере 45 %, по меньшей мере 50 %, по меньшей мере 55 %, по меньшей мере 60 %, по меньшей мере 65 %, по меньшей мере 70 %, по меньшей мере 75 %, по меньшей мере 80 %, по меньшей мере 85 %, по меньшей мере 90 % или по меньшей мере 95 % активного(ых) ингредиента(ов) в течение 60 минут, как определено в главе 2.9.3. Европейской Фармакопеи. Раскрытые в изобретении композиции могут высвобождать по меньшей мере 30 %, по меньшей мере 35 %, по меньшей мере 40 %, по меньшей мере 45 %, по меньшей мере 50 %, по меньшей мере 55 %, по меньшей мере 60 %, по меньшей мере 65 %, по меньшей мере 70 %, по меньшей мере 75 %, по меньшей мере 80 %, по меньшей мере 85 %, по меньшей мере 90 % или по меньшей мере 95 % активного(ых) ингредиента(ов) в течение 45 минут, как определено в главе 2.9.3. Европейской Фармакопеи. Раскрытые в изобретении композиции могут высвобождать по меньшей мере 30 %, по меньшей мере 35 %, по меньшей мере 40 %, по меньшей мере 45 %, по меньшей мере 50 %, по меньшей мере 55 %, по меньшей мере 60 %, по меньшей мере 65 %, по меньшей мере 70 %, по меньшей мере 75 %, по меньшей мере 80 %, по меньшей мере 85 %, по меньшей мере 90 % или по меньшей мере 95 % активного(ых) ингредиента(ов) в течение 30 минут, как определено в главе 2.9.3. Европейской Фармакопеи. Раскрытые в изобретении композиции могут высвобождать по меньшей мере 60 %, по меньшей мере 65 %, по меньшей мере 70 %, по меньшей мере 75 %, по меньшей мере 80 %, по меньшей мере 85 % или по меньшей мере

90 % активного(ых) ингредиента(ов) в течение 15 минут, как определено в главе 2.9.3. Европейской Фармакопеи. Соответствующие параметры, изложенные в главе 2.9.3. Европейской Фармакопеи для испытания на растворение раскрытых в изобретении композиций приведены в таблице 2.

Содержание липофильных веществ

[00156] В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению включают содержание липофильных веществ (например, внесенных в виде порошкообразного жира и/или вкусо-ароматической добавки) для усиления вкуса. Хотя присутствие липофильного материала (например, порошкообразного жира) может улучшить вкусовые качества, было обнаружено, что слишком высокое содержание липофильных веществ может препятствовать распаду подходящей дозированной лекарственной формы и растворению активного ингредиента. Не желая быть связанными какой-либо теорией, полагают, что чрезмерное содержание липофильных веществ в дозированной лекарственной форме может препятствовать быстрой распадаемости и растворению за счет ограничения доступа физиологических сред к карбонатному или бикарбонатному соединению в дозированной лекарственной форме. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления в настоящем раскрытии изобретения предлагаются композиции, которые имеют выгодное содержание липофильных веществ, обеспечивающее баланс характеристик вкуса и распадаемости. В некоторых вариантах осуществления мягкие жевательные дозированные лекарственные формы включают 0 %-15 %, 0 %-14 %, 0 %-13 %, 0 %-12 %, 0 %-11 %, 0 %-10 %, 0 %-9 %, 0 %-8 %, 0 %-7 %, 0 %-6 %, 0 %-5 %, 0 %-4 %, 0 %-3 %, 0 %-2 %, 0 %-1 %, 1 %-15 %, 1 %-14 %, 1 %-13 %, 1 %-12 %, 1 %-11 %, 1 %-10 %, 1 %-9 %, 1 %-8 %, 1 %-7 %, 1 %-6 %, 1 %-5 %, 1 %-4 %, 1 %-3 %, 1 %-2 %, 2 %-15 %, 2 %-14 %, 2 %-13 %, 2 %-12 %, 2 %-11 %, 2 %-10 %, 2 %-9 %, 2 %-8 %, 2 %-7 %, 2 %-6 %, 2 %-5 %, 2 %-4 %, 2 %-3 %, 3 %-15 %, 3 %-14 %, 3 %-13 %, 3 %-12 %, 3 %-11 %, 3 %-10 %, 3 %-9 %, 3 %-8 %, 3 %-7 %, 3 %-6 %, 3 %-5 %, 3 %-4 %, 4 %-15 %, 4 %-14 %, 4 %-13 %, 4 %-12 %, 4 %-11 %, 4 %-10 %, 4 %-9 %, 4 %-8 %, 4 %-7 %, 4 %-6 %, 4 %-5 %, 5 %-15 %, 5 %-14 %, 5 %-13 %, 5 %-12 %, 5 %-11 %, 5 %-10 %, 5 %-9 %, 5 %-8 %, 5 %-7 %, 5 %-6 %, 6 %-15 %, 6 %-14 %, 6 %-13 %, 6 %-12 %, 6 %-11 %, 6 %-10 %, 6 %-9 %, 6 %-8 %, 6 %-7 %, 7 %-15 %, 7 %-14 %, 7 %-13 %, 7 %-12 %, 7 %-11 %, 7 %-10 %, 7 %-9 %, 7 %-8 %, 8 %-15 %, 8 %-14 %, 8 %-13 %, 8 %-12 %, 8 %-11 %, 8 %-10 %, 8 %-9 % или 9 %-10 % содержания жирового порошка (мас./мас.) в расчете на общую массу дозированной лекарственной формы.

Вкус

[00157] В настоящем раскрытии изобретения предлагаются композиции с привлекательным вкусом. Композиции могут иметь привлекательный вкус более чем или равный 60 %, более чем или равный 65 %, более чем или равный 70 %, более чем или равный 75 %, более чем или равный 80 %, более чем или равный 85 %, более чем или равный 90 % или более чем или равный 95 %, измеренный в соответствии с Руководством по демонстрации вкусовых качеств ветеринарных лекарственных средств, вступившим в силу в феврале 2015 г. [EMA/CVMP/EWP/206024/2011 (2014)], Комитет по лекарственным средствам для ветеринарного применения (CVMP). Композиции могут иметь привлекательный вкус 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 %, измеренный в соответствии с Руководством по демонстрации вкусовых качеств ветеринарных лекарственных средств, вступившим в силу в феврале 2015 г. [EMA/CVMP/EWP/206024/2011 (2014)], Комитет по лекарственным средствам для ветеринарного применения (CVMP).

Стабильность

[00158] В настоящем раскрытии изобретения предлагаются композиции, которые являются стабильными при хранении. Композиции могут иметь приемлемую физическую и химическую стабильность, обеспечивающую срок годности по меньшей мере 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 или 36 месяцев.

Текстура

[00159] В настоящем раскрытии изобретения предлагаются композиции, которые являются жевательными. Жевательная означает, что композиция может жеваться животным, она не должна быть настолько хрупкой, чтобы ломаться или разрываться, когда животное кусает композицию, и не должна быть настолько мягкой, чтобы полностью терять форму, когда животное кусает композицию. Для предпочтительных композиций по настоящему изобретению пиковое усилие, необходимое для того, чтобы сфера диаметром 8 мм со скоростью 1 мм/с проникла в композицию на 2 мм, составляет от 5 до 40 Н при комнатной температуре через 1 час после экструзии, более предпочтительно от 5 до 25 Н и наиболее предпочтительно от 10 до 25 Н.

[00160] Текстуру (мягкость/твердость) жевательной лекарственной формы можно измерить, например, с использованием АНАЛИЗАТОРА ТЕКСТУРЫ типа: ТА-ХТ2 iHR/25, который коммерчески доступен от компании Stable Micro Systems Ltd. (головной офис: Stable Micro Systems Ltd., Vienna Court, Lammas Road, Великобритания). Измеряют пиковое усилие (в Н), необходимое для проталкивания сферы со скоростью 1 мм/с проникновением в жевательную композицию на 1 или 2 мм. Сфера имеет диаметр 8 мм. Измерения могут быть проведены в выбранное время (например, через 1 час) после экструзии.

Однородность состава

[00161] В настоящем раскрытии изобретения предлагаются композиции, имеющие однородный состав. Однородность состава можно оценить в соответствии с главой 2.9.40 Европейской Фармакопеи (Однородность единиц дозирования).

5. Способы применения

[00162] Композиции по настоящему изобретению могут применяться для лечения и/или борьбы с эктопаразитарными инфекциями или инвазиями у животного. Композиции могут применяться в качестве эктопаразителицидов, в частности, в качестве акарицидов и инсектицидов. В частности, их можно применять в области ветеринарии, животноводства и поддержания общественного здоровья: против акарид, насекомых и веслоногих, которые паразитируют на позвоночных, особенно на теплокровных позвоночных, включая домашних животных, домашний скот и птицу, а также хладнокровных позвоночных, таких как рыба. Неограничивающие примеры эктопаразитов включают: клещей (например, вида *Ixodes*, (например, *I. ricinus*, *I. hexagonus*),), вида *Rhipicephalus* (например, *R. sanguineus*), вида *Boophilus*, вида *Amblyomma* (например, *A. americanum*, *A. maculatum*, *A. triste*, *A. parvum*, *A. cajennense*, *A. ovale*, *A. oblongoguttatum*, *A. aureolatum*, *A. cajennense*), вида *Hyalomma*, вида *Haemaphysalis*, вида *Dermacentor* (например, *D. variabilis*, *D. andersoni*, *D. marginatus*), вида *Ornithodoros* и аналогичных видов); микроскопических клещей (например, вида *Dermanyssus*, вида *Sarcoptes* (например, *S. scabiei*), вида *Psoroptes* (например, *P. bovis*), вида *Otodectes*, вида *Chorioptes*, вида *Demodex*, (например, *D. folliculorum*, *D. canis* и *D. brevis*) и аналогичных видов); власоедов и сосущих вшей (например, вида *Damalinea*, вида *Linognathus*, вида *Cheyletiella*, вида *Haematopinus*, вида *Solenoptes*, вида *Trichodectes*, вида *Felicola* и аналогичных видов); блох (например, вида *Siphonaptera*, вида *Ctenocephalides* и аналогичных видов); кусающих мух, мошек и комаров

(например, вида *Tabanidae*, вида *Haematobia*, вида *Musca*, вида *Stomoxys*, вида *Dematobia*, вида *Cochliomyia*, вида *Simuliidae*, вида *Ceratopogonidae*, вида *Psychodidae*, вида *Aedes*, вида *Culex*, вида *Anophles*, вида *Lucilia*, вида *Phlebotomus*, вида *Lutzomyia* и аналогичных видов); постельных клопов (например, насекомые из рода *Cimex* и семейства *Cimicidae*); личинок (например, *Hypoderma bovis*, *H. lineatum*); и копепод (например, морских вшей из отряда *Siphonostomatoida*, включая род *Lepeophtheirus* и *Caligus*).

[00163] Композиции по настоящему изобретению можно применять для лечения и/или борьбы с эндопаразитами, например, гельминтами (например, трематодами, цестодами и нематодами), включая сердечный гельминт, круглого червя, анкилостоматиды, власоглава, трематоды и ленточного червя. Желудочно-кишечные круглые черви включают, например, виды *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*, *Hyostrogylus rubidus*, *Bunostomum phlebotomum*, *Capillaria bovis*, *B. trigonocephalum*, *Strongyloides papillosus*, *S. ransomi*, *Oesophagostomum radiatum*, *O. dentatum*, *O. columbianum*, *O. quadrispinulatum*, *Trichuris* и аналогичные виды. Другие паразиты включают: анкилостоматиды (например, *Ancylostoma caninum*, *A. tubaeforme*, *A. braziliense*, *Uncinaria stenocephala*); легочную нематоду свиней (например, вида *Dictyocaulus viviparus* и *Metastrongylus*); глазных червей (например, *Thelazia*); личинки паразитической стадии (например, *Hypoderma bovis*, *H. lineatum*, *Dermatobia hominis*); почечных червей (например, *Stephanurus dentatus*); личинки африканской мясной мухи. (например, *Cochliomyia hominivorax* (личинки); филяриатозные нематоды надсемейства *Filarioidea* и семейства *Onchocercidae*. Неограничивающие примеры филяриатозных нематод в семействе *Onchocercidae* включают род вида *Brugia* (т. е., *B. malayi*, *B. pahangi*, *B. timori* и аналогичные типы), вид *Wuchereria* (т. е., *W. bancrofti* и аналогичные типы), вид *Dirofilaria* (*D. immitis*, *D. repens*, *D. ursi*, *D. tenuis*, *D. spectans*, *D. lutrae* и аналогичные типы), вид *Dipetalonema* (т. е., *D. reconditum*, *D. repens* и аналогичные типы), вид *Onchocerca* (т. е., *O. gibsoni*, *O. gutturosa*, *O. volvulus* и аналогичные типы), вид *Elaeophora* (*E. bohmi*, *E. elaphi*, *E. poeli*, *E. sagitta*, *E. Schneideri* и аналогичные типы), вид *Mansonella* (т. е., *M. ozzardi*, *M. perstans* и аналогичные типы) и вид *Loa* (т. е., *L. loa*).

[00164] Композиции по настоящему изобретению можно применять для лечения и/или борьбы, в частности, с гельминтами, когда эндопаразитические нематоды и трематоды могут быть причиной серьезных заболеваний млекопитающих и домашней птицы.

Типичными нематодами для этих симптомов являются: *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 особенности *Fasciola hepatica*.

[00165] 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 указанных семейств могут находиться во внутренней клеточной ткани и в органах, например, в сердце, кровеносных сосудах, лимфатических сосудах и подкожной клетчатке. Особо заслуживающим внимания паразитом является сердечный червь собаки, *Dirofilaria immitis*.

[00166] Паразиты, от которых можно лечить и/или бороться с ними посредством композиций по настоящему изобретению, включают паразитов класса *Cestoda* (ленточные черви), например, семейства *Mesocestoidae*, особенно рода *Mesocestoides*, в частности, *M. lineatus*; *Dipylidiidae*, особенно вида *Dipylidium caninum*, *Joyeuxiella*, в частности, *Joyeuxiella pasquali*, и вида *Diplopylidium*, и *Taeniidae*, особенно вида *Taenia pisiformis*, *Taenia cervi*, *Taenia ovis*, *Taenia hydatigena*, *Taenia multiceps*, *Taenia taeniaeformis*, *Taenia serialis* и *Echinococcus*, прежде всего, *Taenia hydatigena*, *Taenia ovis*, *Taenia multiceps*, *Taenia serialis*; *Echinococcus granulosus* и *Echinococcus multilocularis*.

[00167] Кроме того, композиции по настоящему изобретению можно применять для лечения или борьбы с патогенными паразитами человека. Из них типичными представителями, возникающими в пищеварительном тракте, являются представители рода *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Trichuris* и *Enterobius*. Композиции по настоящему изобретению также применимы против паразитов рода *Wuchereria*, *Brugia*, *Onchocerca* и *Loa* из семейства *Dracunculidae* и паразитов рода *Strongyloides* и *Trichinella*, которые поражают, в частности, желудочно-кишечный тракт.

[00168] Конкретным паразитом, подлежащим лечению и/или борьбе с ним посредством композиций по настоящему изобретению, является сердечный червь (*Dirofilaria immitis*). Конкретными объектами для такого лечения являются собаки и кошки.

[00169] Композиции по настоящему изобретению можно применять для лечения или борьбы с клещевыми инвазиями (*Ixodes hexagonus*, *Ixodes ricinus* и *Rhipicephalus*

sanguineus, *Dermacentor reticulatus*), для лечения или борьбы с блошиными инвазиями (*Ctenocephalides felis* и *Ctenocephalides canis*).

[00170] Композиции по настоящему изобретению можно применять для лечения и/или борьбы со взрослыми блохами и предотвращения новых заражений блохами (*Ctenocephalides felis*): лечения и/или борьбы с клещевыми инвазиями [*Dermacentor variabilis* (американский собачий клещ), *Ixodes scapularis* (черноногий клещ), *Rhipicephalus sanguineus* (коричневый собачий клещ), *Amblyomma americanum* (клещ амблиомма американский), *Dermacentor reticulatus*, *Ixodes ricinus* и *Ixodes hexagonus*]; лечения и/или борьбы с нематодами: дирофиляриоз сердца (*Dirofilaria immitis*), ангиостронгилез за счет снижения уровня инфицирования неполовозрелыми взрослыми (L5) *Angiostrongylus vasorum*, взрослыми анкилостомами (*Ancylostoma caninum*), взрослыми круглыми червями (*Toxocara canis* *Toxascaris leonina*) и взрослыми власоглавами (*Trichuris vulpis*), и борьбы с инфицированием цестодами (*Dipylidium caninum*, *Taenia pisiformis*, *Echinococcus multilocularis* и *Echinococcus granulosus*) у собак в возрасте 8 недель и старше и массой тела 4,4 фунта (2 кг) или более.

[00171] В настоящем раскрытии изобретения предлагается способ лечения от паразитов, включающий: введение субъекту, нуждающемуся в этом, жевательной композиции, включающей эффективное количество активного ингредиента и бикарбонат натрия, причем способ необязательно дополнительно включает введение эффективного количества по меньшей мере одного дополнительного активного соединения.

[00172] В настоящем раскрытии изобретения предлагается способ борьбы с паразитами, включающий: введение субъекту, нуждающемуся в этом, жевательной композиции, включающей эффективное количество активного ингредиента и бикарбонат натрия, причем способ необязательно дополнительно включает введение эффективного количества по меньшей мере одного дополнительного активного соединения.

[00173] В настоящем раскрытии изобретения предлагается изготовление жевательной композиции для лечения от паразитов, причем композиция включает активный ингредиент и бикарбонат натрия. В некоторых вариантах осуществления в настоящем раскрытии изобретения предлагается изготовление жевательной композиции для борьбы с паразитами, причем композиция включает активный ингредиент и бикарбонат натрия.

[00174] В настоящем раскрытии изобретения предлагается жевательная композиция по изобретению для применения в терапии. В настоящем раскрытии изобретения предлагается жевательная композиция по изобретению, содержащая эффективное количество

одного или более средств, которые являются активными в отношении паразитов, для применения в борьбе с паразитами в животном или на нем. В настоящем раскрытии изобретения также предлагается жевательная композиция по изобретению, содержащая эффективное количество одного или более средств, активных в отношении паразитов, для применения в профилактике и/или лечении заболеваний, передающихся паразитами.

[00175] В настоящем раскрытии изобретения предлагается применение жевательной композиции по изобретению, содержащей эффективное количество одного или более средств, которые являются активными в отношении паразитов, для изготовления лекарственного средства для борьбы с паразитами в животном или на нем. В представленном раскрытии изобретения также предлагается применение жевательной композиции по изобретению, содержащей эффективное количество одного или более средств, которые являются активными в отношении паразитов, для изготовления лекарственного средства для профилактики и/или лечения заболеваний, передающихся паразитами.

[00176] В настоящем раскрытии изобретения предлагается способ борьбы с паразитами внутри животного или на нем, нуждающегося в этом, включающий введение жевательной композиции по изобретению, содержащей эффективное количество одного или более средств, которые являются активными в отношении паразитов. В представленном раскрытии изобретения также предлагается способ профилактики и/или лечения заболеваний, передающихся паразитами, у нуждающегося в этом животного, включающий введение жевательной композиции по изобретению, содержащей эффективное количество одного или более средств, которые являются активными в отношении паразитов.

[00177] В настоящем раскрытии изобретения предлагается применение жевательной композиции по изобретению, содержащей эффективное количество одного или более средств, которые являются активными в отношении паразитов, в борьбе с паразитами внутри животного или на нем.

[00178] Композиции по изобретению можно комбинировать с одним или более другими активными соединениями или терапевтическими средствами для лечения одного или более расстройств, заболеваний или патологических состояний, включая лечение от паразитов. Композиции по настоящему изобретению можно вводить одновременно, последовательно или по отдельности в комбинации с одним или более соединениями или терапевтическими средствами для лечения от паразитов и других расстройств.

6. Примеры

[00179] Настоящее изобретение имеет несколько аспектов, проиллюстрированных следующими неограничивающими примерами.

Пример 1

[00180] В таблице 1 приведены семь жевательных лекарственных форм (LS7_01, 02, 04, 05, 06, 07 и 08), содержащих лотиланер, празиквантел и милбемицина оксим в качестве активных веществ и бикарбонат натрия в качестве разрыхлителя, и одна эталонная лекарственная форма (LS_03), не содержащая бикарбоната натрия. Бикарбонат натрия добавляли на уровне от 0,5 % до 4,0 %. Лекарственные формы оценивали на предмет эффективного уровня бикарбоната натрия, влияющего на подходящее высвобождение лекарственного средства из лекарственных форм.

Таблица 1. Жевательные лекарственные формы с бикарбонатом натрия

	LS7_01	LS7_02	LS7_03	LS7_04	LS7_05	LS7_06	LS7_07	LS7_08
<i>Ингредиент</i> (Действие)	<i>Конц. %</i> (мас./мас.)	<i>Конц. %</i> (мас./мас.)	<i>Конц. %</i> (мас./мас.)	<i>Конц. %</i> (мас./мас.)	<i>Конц. %</i> (мас./мас.)	<i>Конц. %</i> (мас./мас.)	<i>Конц. %</i> (мас./мас.)	<i>Конц. %</i> (мас./мас.)
Лотиланер, форма микрон G (АФИ)	15,000 %	15,000 %	15,000 %	15,000 %	15,000 %	15,000 %	15,000 %	15,000 %
Празиквантел микронизированный (АФИ)	3,750 %	3,750 %	3,750 %	3,750 %	3,750 %	3,750 %	3,750 %	3,750 %
Милбемициноксим (АФИ)	0,563 %	0,563 %	0,563 %	0,563 %	0,563 %	0,563 %	0,563 %	0,563 %
Бикарбонат натрия (разрыхлитель)	2,000 %	1,000 %	0,000 %	0,500 %	3,000 %	1,500 %	4,000 %	4,000 %
Хлорид натрия Европейская фармакопея (усилитель вкуса)	1,500 %	1,500 %	1,500 %	1,500 %	1,500 %	1,500 %	1,500 %	1,500 %
Вкусо-ароматическая добавка Syntipal типа печень (вкусо-ароматическая добавка)	8,000 %	8,000 %	8,000 %	8,000 %	8,000 %	8,000 %	8,000 %	8,000 %
Усилитель Pala (D'TECH 8P0910748 VEGGIE) (вкусо-ароматическая добавка)	10,000 %	10,000 %	10,000 %	10,000 %	10,000 %	10,000 %	10,000 %	10,000 %
Смесь пигментов PB-165001 (краситель)	0,100 %	0,100 %	0,100 %	0,100 %	0,100 %	0,100 %	0,100 %	0,100 %
Кондитерский сахар 10X NF	5,000 %	5,000 %	5,000 %	5,000 %	5,000 %	5,000 %	5,000 %	5,000 %

	LS7_01	LS7_02	LS7_03	LS7_04	LS7_05	LS7_06	LS7_07	LS7_08
<i>Ингредиент (Действие)</i>	<i>Конц. % (мас./ мас.)</i>	<i>Конц. % (мас./ мас.)</i>	<i>Конц. % (мас./ мас.)</i>	<i>Конц. % (мас./ мас.)</i>	<i>Конц. % (мас./ мас.)</i>	<i>Конц. % (мас./ мас.)</i>	<i>Конц. % (мас./ мас.)</i>	<i>Конц. % (мас./ мас.)</i>
(наполнитель)								
Лаурилсульфат натрия (SLS / SDS) (увлажняющее средство)	1,000 %	1,000 %	1,000 %	1,000 %	1,000 %	1,000 %	1,000 %	1,000 %
Порошкообразный жир (Vapa-Grasa 75C) (усилитель вкуса)	4,500 %	4,500 %	4,500 %	4,500 %	4,500 %	4,500 %	4,500 %	4,500 %
Крахмал восковой кукурузы (Порошок амиока TF) (связующее вещество)	26,423 %	27,019 %	27,615 %	27,317 %	25,827 %	26,721 %	25,231 %	24,040 %
Прежелатинизированный крахмал восковой кукурузы (UltraSpense A) (связующее вещество)	3,800 %	3,800 %	3,800 %	3,800 %	3,800 %	3,800 %	3,800 %	3,800 %
<i>Всего твердых веществ</i>	81,636 %	81,232 %	80,828 %	81,030 %	82,040 %	81,434 %	82,444 %	81,253 %
ВНА (антиоксидант)	0,100 %	0,100 %	0,100 %	0,100 %	0,100 %	0,100 %	0,100 %	0,100 %
Пропиленгликоль (растворитель)	0,345 %	0,345 %	0,345 %	0,345 %	0,345 %	0,345 %	0,345 %	0,345 %
<i>Всего антиоксидантов</i>	0,445 %	0,445 %	0,445 %	0,445 %	0,445 %	0,445 %	0,445 %	0,445 %
Глицерин безводный > 98 % (смягчитель)	17,919 %	18,323 %	18,727 %	18,525 %	17,515 %	18,121 %	17,111 %	16,302 %
Очищенная вода (смягчитель)	17,919 %	18,323 %	18,727 %	18,525 %	17,515 %	18,121 %	17,111 %	16,302 %
<i>Всего жидкостей</i>	18,364 %	18,768 %	19,172 %	18,970 %	17,960 %	18,556 %	17,556 %	18,747 %
<i>Всего твердых веществ + жидкостей</i>	100,000 %	100,000 %	100,000 %	100,000 %	100,000 %	100,000 %	100,000 %	100,000 %
Текстура через 24 ч [Н]	88,46	89,85	87,09	73,51	84,75	78,79	92,11	51,96
Текстура через 1 месяц при 25 °C [Н]	118,11	84,28	93,71	71,28	84,12	109,36	93,82	42,52
Текстура через 1 месяц при 30 °C [Н]	83,29	82,61	81,73	77,02	74,25	103,84	89,70	44,11
Текстура через 1 месяц при 40 °C [Н]	102,17	83,38	83,97	70,62	70,78	89,42	93,14	48,70
Текстура через 3 месяца при 25 °C [Н]	118,25	119,67	99,88	88,46	96,91	91,08	95,22	48,72
Текстура через 3 месяца	92,16	103,53	98,59	84,37	90,50	112,33	90,56	46,52

	LS7_01	LS7_02	LS7_03	LS7_04	LS7_05	LS7_06	LS7_07	LS7_08
<i>Ингредиент (Действие)</i>	<i>Конц. % (мас./ мас.)</i>	<i>Конц. % (мас./ мас.)</i>	<i>Конц. % (мас./ мас.)</i>	<i>Конц. % (мас./ мас.)</i>	<i>Конц. % (мас./ мас.)</i>	<i>Конц. % (мас./ мас.)</i>	<i>Конц. % (мас./ мас.)</i>	<i>Конц. % (мас./ мас.)</i>
при 40 °С [Н]								
Текстура через 6 месяцев при 25 °С [Н]	100,46	91,54	87,29	77,06	84,03	93,81	75,53	46,02
Время распадаемости через 24 ч [H ₂ O] [мин]	14:21	12:26	14:43	14:26	13:24	15:10	15:18	13:30
Время распадаемости через 1 месяц при 25 °С [H ₂ O] [мин]	15:02	16:14	14:22	12:02	12:35	17:19	15:18	15:22
Время распадаемости через 1 месяц при 30 °С [H ₂ O] [мин]	17:37	17:40	14:51	15:49	12:48	16:29	14:14	17:02
Время распадаемости через 1 месяц при 40 °С [H ₂ O] [мин]	17:03	14:46	17:58	14:06	13:32	16:42	17:36	16:04
Время распадаемости через 3 месяца при 25 °С [H ₂ O] [мин]	18:36	17:43	15:18	14:38	14:22	13:06	15:27	15:47
Время распадаемости через 3 месяца при 40 °С [H ₂ O] [мин]	17:05	17:26	19:01	17:24	14:22	18:43	16:22	17:52
Время распадаемости через 6 месяцев при 25 °С [H ₂ O] [мин]	15:02	21:36	18:13	15:08	18:55	18:49	16:32	16:04
Время распадаемости через 6 месяцев при 40 °С [H ₂ O] [мин]	20:38	19:31	21:26	18:54	19:46	20:22	17:48	19:50
рН через 24 ч	7,43	7,19	6,89	7,18	7,73	7,38	7,73	8,03
рН через 1 месяц при 25 °С	7,80	7,47	6,84	7,15	7,99	7,61	8,03	8,34
рН через 1 месяц при 30 °С	7,87	7,44	6,77	7,14	8,10	7,63	8,10	8,25
рН через 1 месяц при 40 °С	8,09	7,35	6,56	6,94	8,36	7,61	8,31	8,42
рН через 3 месяца при 25 °С	7,71	7,34	6,70	7,12	7,98	7,59	8,00	8,08
рН через 3 месяца при 40 °С	8,22	7,34	6,40	6,87	8,38	7,81	8,40	8,70
рН через 6 месяцев при 25 °С	7,77	7,34	6,61	7,02	7,99	7,62	8,06	8,16
рН через 6 месяцев при 40 °С	8,27	7,04	6,16	6,65	8,49	7,61	8,40	8,80

[00181] Все восемь лекарственных форм получали в соответствии со следующей процедурой. Порошковые материалы взвешивали и просеивали через сито 1000 мкм.

Порошки засыпали в стеклянную бутылку и перемешивали в течение 15 минут с использованием блендера Turbula. Порошковые смеси высыпали в чашу планетарного миксера Hobart. Жидкие ингредиенты взвешивали и готовили из них жидкий раствор. При перемешивании жидкость добавляли к порошковой смеси для грануляции. Готовую гранулированную смесь переносили в экструдер DE40 от Gabler и экструдировали через круглую головку диаметром 13 мм. Экструдаты разрезали на отдельные блоки, упаковывали и хранили в определенных условиях.

[00182] Все восемь лекарственных форм оценивали в соответствии с процедурой растворения, описанной в таблице 2. На высвобождение из лекарственного препарата всех трех активных ингредиентов (лотиланера, празиквантела, оксима милбемицина) в значительной степени влиял уровень бикарбоната натрия в жевательной композиции. Как показано на Фиг. 1, более высокое содержание бикарбоната натрия в лекарственной форме приводило к более быстрому высвобождению лекарственного средства. Выше 3,0 % дальнейшее увеличение не было обнаружено. В присутствии 3 % бикарбоната натрия около 80 % активных ингредиентов высвобождалось через 30 минут.

Таблица 2. Испытание на растворение жевательных лекарственных форм

Аппаратура	Способ с использованием лопастной мешалки в соответствии с Фармакопеей США<711> «Растворение» и главой 2.9.3 Европейской Фармакопеи «Испытание на растворение твердых дозированных лекарственных форм».	
Условия		
Темп. испытуемой среды	37 °C ± 0,5 °C	
Число испытуемых жевательных продуктов	1 жевательная лекарственная форма на сосуд	
Объем испытуемой среды	1000 мл	
Испытуемая среда	1,0 % СТАВ в 0,1 н. HCl	
Время отбора проб	Жевательная лекарственная форма с NaHCO ₃	Жевательная лекарственная форма без NaHCO ₃
	5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 мин + 15 мин до бесконечности (250 об./мин)	15, 30, 45, 60, 90, 120 мин + 15 мин до бесконечности (250 об./мин)
Скорость вращения	ω = 50 об./мин	ω = 50 об./мин
Испытуемый раствор		
Объем пробы	Аликвоту 5 мл из каждого сосуда набирайте непосредственно в шприц. Уберите канюлю и присоедините шприцевой фильтр. Отбросьте первые два миллилитра фильтрата и используйте следующий фильтрат для инъекции. Среда растворения не будет заменена свежей средой после отбора проб. Среднюю потерю	

	приводят в соответствие посредством расчета, если выполняется профиль растворения.
Тип фильтра	Фильтр с мембраной PVDF и размером пор 0,45 мкм (например, Millex-HV).
Анализ растворения	Концентрацию активного ингредиента в испытуемой среде определяют методом ВЭЖХ.

Пример 2

[00183] Лекарственные формы из таблицы 3 (LS_01-08) оценивали в лабораторных исследованиях стабильности. Образцы упаковывали в герметичные алюминиевые пакеты и хранили в контролируемых условиях при 25 °C/60 % относительной влажности и 40 °C/75 % относительной влажности. Профили растворения оценивали в соответствии с методикой из таблицы 2 в моменты времени 1, 3, 4 и 6 месяцев. Лекарственные формы, включающие 3 % или 4 % бикарбоната натрия, показали стабильные, неизменные профили растворения с течением времени при любых условиях хранения. Результат распадаемости бикарбоната натрия эффективен в выдержанных составах, хранящихся в условиях ускоренных испытаний в течение 6 месяцев при уровне бикарбоната натрия 3 % или выше.

Таблица 3. Жевательные лекарственные формы с бикарбонатом натрия

	LS8_01	LS8_02	LS8_03	LS8_04
<i>Ингредиент</i> (Действие)	<i>Конц. %</i> (мас./мас.)	<i>Конц. %</i> (мас./мас.)	<i>Конц. %</i> (мас./мас.)	<i>Конц. %</i> (мас./мас.)
Лотиланер (IOB920) форма микрон G (АФИ)	15,000 %	15,000 %	15,000 %	15,000 %
Празиквантел микронизированный (АФИ)	3,750 %	3,750 %	3,750 %	3,750 %
Милбемициноксим (АФИ)	0,563 %	0,563 %	0,563 %	0,563 %
Бикарбонат натрия (разрыхлитель)	4,000 %	3,000 %	1,000 %	0,000 %
Хлорид натрия Европейская фармакопея (усилитель вкуса)	1,500 %	1,500 %	1,500 %	1,500 %
Вкусо-ароматическая добавка Symtripal типа рубленое мясо (Symrise 366202) (вкусо-ароматическая добавка)	15,000 %	15,000 %	15,000 %	15,000 %

	LS8_01	LS8_02	LS8_03	LS8_04
<i>Ингредиент</i> (Действие)	<i>Конц. %</i> (мас./мас.)	<i>Конц. %</i> (мас./мас.)	<i>Конц. %</i> (мас./мас.)	<i>Конц. %</i> (мас./мас.)
Смесь пигментов PB-165001 (краситель)	0,100 %	0,100 %	0,100 %	0,100 %
Кондитерский сахар 10X NF (наполнитель)	5,000 %	5,000 %	5,000 %	5,000 %
Лаурилсульфат натрия (SLS / SDS) (увлажняющее средство)	1,000 %	1,000 %	1,000 %	1,000 %
Порошкообразный жир (Vana-Grasa 75C) (усилитель вкуса)	4,500 %	4,500 %	4,500 %	4,500 %
Крахмал восковой кукурузы (Порошок амиока TF) (связующее вещество)	27,019 %	27,615 %	28,807 %	29,403 %
Прежелатинизированный крахмал восковой кукурузы (Ultra-Sperse A) (связующее вещество)	3,800 %	3,800 %	3,800 %	3,800 %
<i>Всего твердых веществ</i>	81,232 %	80,828 %	80,020 %	79,616 %
ВНА (антиоксидант)	0,100 %	0,100 %	0,100 %	0,100 %
Пропиленгликоль (растворитель)	0,345 %	0,345 %	0,345 %	0,345 %
<i>Всего антиоксидантов</i>	0,445 %	0,445 %	0,445 %	0,445 %
Глицерин безводный > 98 % (смягчитель)	18,323 %	18,727 %	19,535 %	19,939 %
Очищенная вода (смягчитель)	0,000 %	0,000 %	0,000 %	0,000 %
<i>Всего жидкостей</i>	18,768 %	19,172 %	19,980 %	20,384 %
<i>Всего твердых веществ + жидкостей</i>	100,000 %	100,000 %	100,000 %	100,000 %
<i>Свойства</i>				
Текстура через 24 часа (ньютон)	9,21	10,30	9,09	9,74
Распадаемость через 24 часа [H2O] (минут)	14:18	13:43	13:06	14:31
pH через 24 часа	8,05	7,93	7,21	4,15

[00184] Все четыре лекарственных формы получали в соответствии со следующей процедурой. Все порошковые материалы взвешивали и просеивали через сито 1000 мкм. Порошки засыпали в стеклянную бутылку и перемешивали в течение 15 минут с использованием блендера Turbula. Порошковые смеси высыпали в чашу планетарного

миксера Hobart. Жидкие ингредиенты взвешивали и готовили из них жидкий раствор. При перемешивании жидкость добавляли к порошковой смеси для грануляции. Готовую гранулированную смесь переносили в экструдер DE40 от Gabler и экструдировали через круглую головку диаметром 13 мм. Экструдаты разрезали на отдельные блоки, упаковывали и хранили в определенных условиях.

[00185] Согласно оценке в соответствии с таблицей 2, на высвобождение из лекарственного средства всех трех активных ингредиентов в значительной степени влиял уровень бикарбоната натрия в жевательной композиции. Более высокое содержание бикарбоната натрия в лекарственной форме приводит к более быстрому высвобождению лекарственного средства. Выше 3,0 % дальнейшее увеличение не было обнаружено. В присутствии 3 % бикарбоната натрия около 80 % активных ингредиентов высвобождается через 30 минут.

Пример 3

[00186] В таблице 4 представлены жевательные лекарственные формы, содержащие лотиланер, моксидектин и празиквантел в качестве активных веществ и бикарбонат натрия в качестве разрыхлителя. Празиквантел присутствует в LS14_04 в виде гранул с двойным покрытием (подложка из микрокристаллической целлюлозы, покрытая празиквантелом, с вторичным покрытием из Eudragit® EPO, маскирующим вкус). На высвобождение активного ингредиента из лекарственного средства неблагоприятно влиял LS14_03, включая бикарбонат натрия с более крупной фракцией размера частиц 200–400 мкм. На Фиг. 2 показано, что LS14_04 демонстрирует быстрое растворение всех активных ингредиентов.

Таблица 4. Жевательные лекарственные формы с бикарбонатом натрия

	<i>LS14_01</i> размер частиц NaHCO ₃ 40–100 мкм	<i>LS14_02</i> размер частиц NaHCO ₃ 40–100 мкм	<i>LS14_03</i> размер частиц NaHCO ₃ 200–400 мкм	<i>LS14_04</i> размер частиц NaHCO ₃ 40–100 мкм
<i>Ингредиент</i>	<i>Конц. % (мас./мас.)</i>	<i>Конц. % (мас./мас.)</i>	<i>Конц. % (мас./мас.)</i>	15,000 %
Лотиланер	15,000 %	15,000 %	15,000 %	0,000%
Празиквантел (CAS 55268-74-1)	0,000 %	0,000 %	0,000 %	0,015 %

	<i>LS14_01</i> <i>размер</i> <i>частиц</i> <i>NaHCO₃</i> <i>40–100 мкм</i>	<i>LS14_02</i> <i>размер</i> <i>частиц</i> <i>NaHCO₃</i> <i>40–100 мкм</i>	<i>LS14_03</i> <i>размер</i> <i>частиц</i> <i>NaHCO₃</i> <i>200–400 мкм</i>	<i>LS14_04</i> <i>размер</i> <i>частиц</i> <i>NaHCO₃</i> <i>40–100 мкм</i>
Моксидектин (CAS 113507-06-5)	0,015 %	0,015 %	0,015 %	4,000 %
Бикарбонат натрия (CS 144-55-8)	4,000 %	4,000 %	4,000 %	
Рабатен (91722-21-3)	0,000 %	0,000 %	0,000 %	1,500 %
Хлорид натрия Европейская фармакопея (CAS 7440-23-5)	1,500 %	1,500 %	1,500 %	8,000 %
Вкусно-ароматическая добавка Symtripal типа печень	8,000 %	8,000 %	8,000 %	
Усилитель Pala (D'TECH 8P0910748 VEGGIE)	0,000 %	0,000 %	0,000 %	0,100 %
Смесь пигментов PB-165001	0,100 %	0,100 %	0,100 %	5,000 %
Кондитерский сахар 10X NF	5,000 %	5,000 %	5,000 %	1,000 %
Лаурилсульфат натрия (SLS / SDS)	1,000 %	1,000 %	1,000 %	4,500 %
Порошкообразный жир (Vana_Grasa 75C)	4,500 %	4,500 %	4,500 %	2,7500 %
Cellets 175 или Cellet 200	16,000 %	16,000 %	16,000 %	
Празиквантел TM Pellets, содержащий ~ 30 мас. % празиквантела				13,2500 %
<i>Крахмал восковой кукурузы (Порошок амиока TF)</i>	23,640 %	23,640 %	23,640 %	23,640 %
Прежелатинизированный крахмал восковой кукурузы (Ultra-Sperse A)	3,800 %	3,800 %	3,800 %	3,800 %
<i>Всего твердых веществ</i>	82,555 %	82,555 %	82,555 %	82,555 %
ВНА (CAS 121-00-6)	0,100 %	0,100 %	0,100 %	0,100 %
Пропиленгликоль (CAS57-55-6)	0,345 %	0,345 %	0,345 %	0,345 %
<i>Всего антиоксидантов</i>	0,445 %	0,445 %	0,445 %	0,445 %
Глицерин безводный > 98 % (CAS 56-81-5)	17,000 %	17,000 %	17,000 %	17,000 %
Очищенная вода (CAS 7732-18-5)	0,000 %	0,000 %	0,000 %	
<i>Всего жидкостей</i>	17,445 %	17,445 %	17,445 %	17,445 %
<i>Всего твердых веществ + жидкостей</i>	100,000 %	100,000 %	100,000 %	100,000 %

Пример 4

[00187] В таблице 5 приведена жевательная лекарственная форма, содержащая лотиланер, моксидектин, празиквантел в гранулах с маскированным вкусом и пирантела памоат в качестве активных веществ и бикарбонат натрия в качестве разрыхлителя. Бикарбонат натрия добавляли на уровне 4,0 %. Лекарственную форму оценивали на

распадаемость и эффективность растворения. На Фиг. 3 показано, что LS16_04 демонстрирует быстрое растворение всех активных ингредиентов.

Таблица 5. Жевательные лекарственные формы с бикарбонатом натрия

	<i>LS16_04</i>
<i>Ингредиент</i>	<i>Конц. % (мас./мас.)</i>
Лотиланер	15,00 %
Моксидектин (CAS 113507-06-5)	0,015 %
Пирантела памоат (доза*: 5 мг/кг)	10,81 %
Празиквантел (CAS 55268-74-1)	
Празиквантел TM Pellets, содержащий ~ 30 мас. % празиквантела	12,67 %
Cellets 200	1,33 %
Бикарбонат натрия (CAS 144-55-8)	4,00 %
Хлорид натрия Европейская фармакопея (CAS 7440-23-5)	1,50 %
Вкусо-ароматическая добавка Symtripal типа печень	8,00 %
Усилитель Pala (D'TECH 8P0910748 VEGGIE)	2,00 %
Смесь пигментов PB-165001	0,10 %
Кондитерский сахар 10X NF	5,00 %
Лаурилсульфат натрия (SLS / SDS)	1,00 %
Порошкообразный жир (Vana_Grasa 75C)	4,50 %
Крахмал восковой кукурузы (Порошок амиока TF)	19,08 %
<i>Всего твердых веществ</i>	<i>85,00 %</i>
ВНА (CAS 121-00-6)	
Пропиленгликоль (CAS57-55-6)	
<i>Всего антиоксидантов</i>	<i>0,00 %</i>
Глицерин безводный > 98 % (CAS 56-81-5)	15,00 %
Очищенная вода (CAS 7732-18-5)	
<i>Всего жидкостей</i>	<i>15,00 %</i>
<i>Всего твердых веществ + жидкостей</i>	<i>100,00 %</i>

Пример 5

[00188] В таблице 6 представлена жевательная лекарственная форма, содержащая лотиланер, моксидектин, празиквантел в гранулах с маскированным вкусом и

монепантель в качестве активных веществ и бикарбонат натрия в качестве разрыхлителя. Бикарбонат натрия добавляли на уровне 4,0 %.

Таблица 6. Жевательные лекарственные формы с бикарбонатом натрия

	<i>LS18_01</i>
<i>Ингредиент</i>	<i>Конц. % (мас./мас.)</i>
Лотиланер (IOB920) форма микрон G	15,0000 %
Празиквантел TM Pellets	13,1670 %
Моксидектин (CAS 113507-06-5)	0,0150 %
Монепантель кристаллический (монепантель В)	3,8000 %
Бикарбонат натрия (CS 144-55-8)	4,0000 %
Хлорид натрия Европейская фармакопея (CAS 7440-23-5)	1,5000 %
Вкусо-ароматическая добавка Symtripal типа печень	8,0000 %
Усилитель Pala (D'TECH 8P0910748 VEGGIE)	2,0000 %
Смесь пигментов PB-165001	0,1000 %
Кондитерский сахар 10X NF	5,0000 %
Лаурилсульфат натрия (SLS / SDS)	1,0000 %
Порошкообразный жир (Vana_Grasa 75C)	4,5000 %
Cellets 200	0,8330 %
Крахмал восковой кукурузы сколько потребуется (Порошок амнока TF)	26,0850 %
<i>Всего твердых веществ</i>	85,000 %
ВНА (CAS 121-00-6)	
Пропиленгликоль (CAS57-55-6)	
<i>Всего антиоксидантов</i>	0,0000 %
Глицерин безводный > 98 % (CAS 56-81-5)	15,0000 %
Очищенная вода (CAS 7732-18-5)	
<i>Всего жидкостей</i>	15,0000 %
<i>Всего твердых веществ + жидкостей</i>	100,0000 %

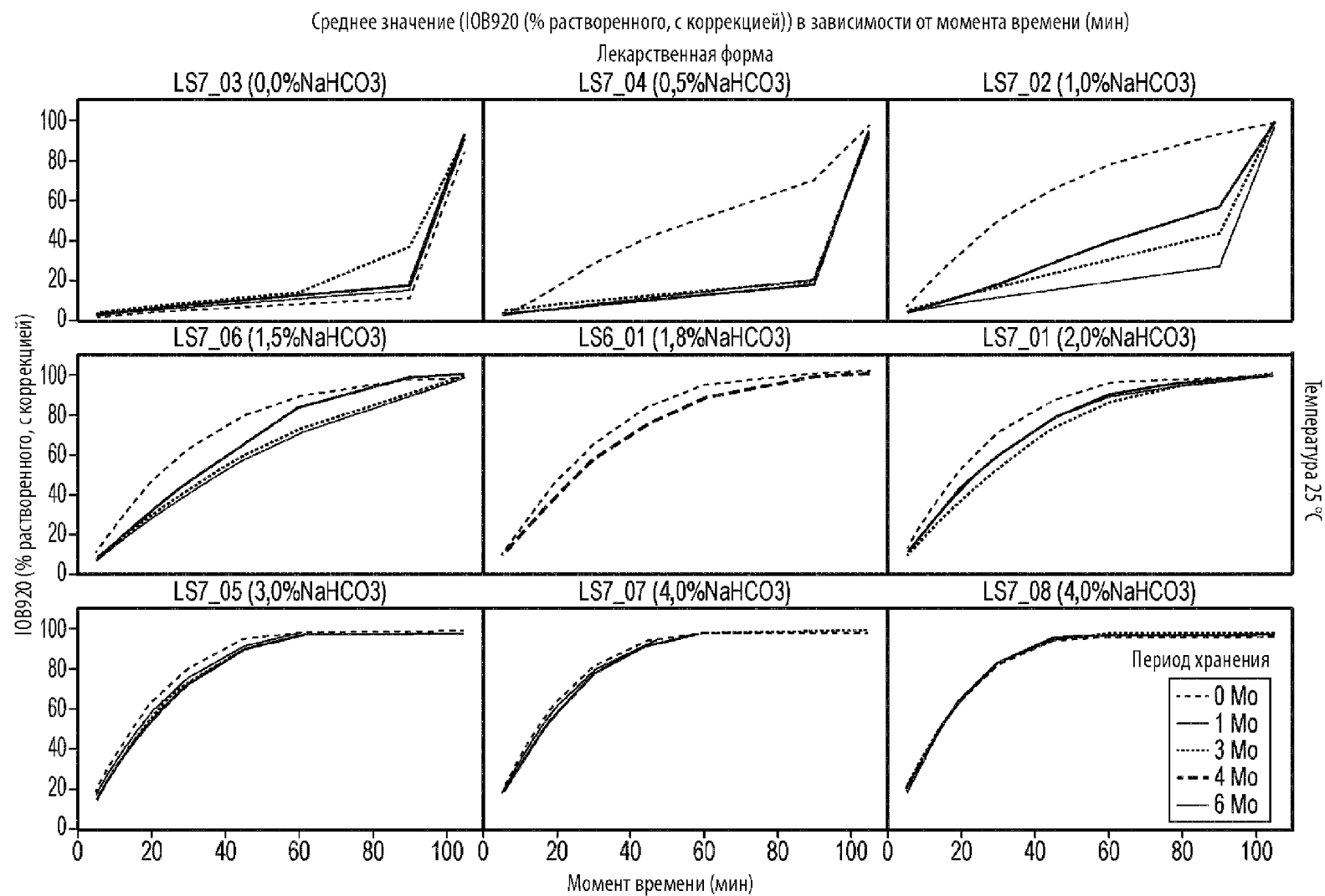
[00189] Понятно, что вышеприведенное подробное описание и прилагаемые примеры являются всего лишь иллюстративными, и их не следует воспринимать как ограничение объема изобретения, который определяется исключительно прилагаемой формулой изобретения и ее эквивалентами.

[00190] Для специалистов в данной области очевидно существование различных изменений и модификаций раскрытых в изобретении вариантов осуществления. Такие изменения и модификации, включая, без ограничения, относящиеся к химическим структурам, заместителям, производным, промежуточным соединениям, синтезу, композициям, лекарственным формам или способам применения изобретения, можно осуществлять, не отступая от сущности и объема изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

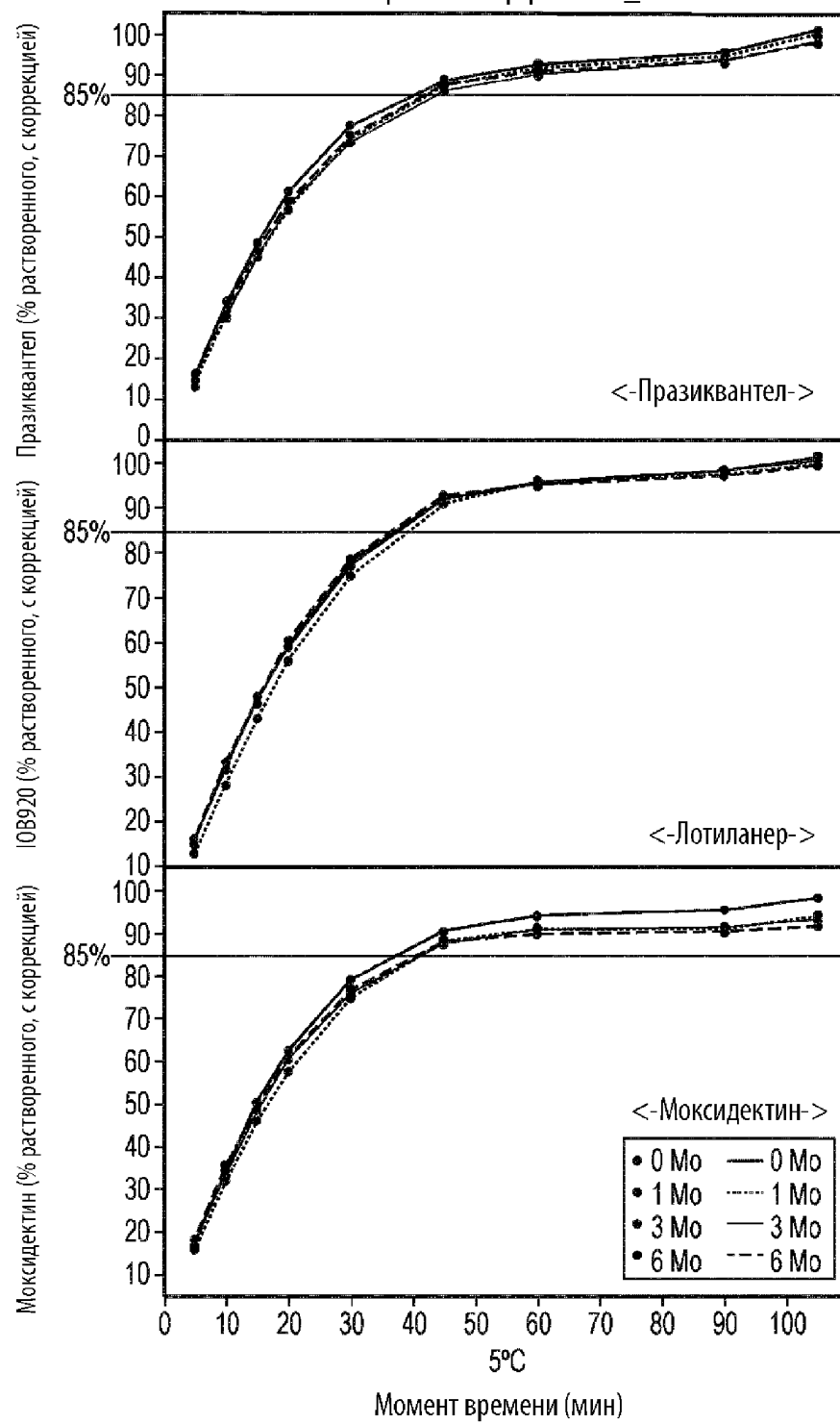
1. Жевательная ветеринарная композиция, содержащая:
активный фармацевтический ингредиент; и
карбонатное соединение.
2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что карбонатное соединение представляет собой бикарбонат натрия.
3. Композиция по п. 2, содержащая от 0,5 % до 40,0 % (мас./мас.) бикарбоната натрия.
4. Композиция по п. 2 или 3, содержащая от 1,0 % до 4,0 % (мас./мас.) бикарбоната натрия.
5. Композиция по любому из пп. 1–4, содержащая паразитицид класса изоксазолина в качестве активного фармацевтического ингредиента.
6. Композиция по любому из пп. 1–5, содержащая лотиланер, флураланер, афоксаланер или сароланер.
7. Композиция по любому из пп. 1–6, содержащая паразитицид класса макроциклических лактонов.
8. Композиция по любому из пп. 1–7, содержащая моксидектин или милбемицина оксим.
9. Композиция по любому из пп. 1–8, содержащая празиквантел.
10. Композиция по любому из пп. 1–9, содержащая пирантела памоат.
11. Композиция по любому из пп. 1–10, содержащая монепантель.
12. Композиция по любому из пп. 1–11, отличающаяся тем, что средний размер частиц карбонатного соединения, предпочтительно бикарбоната натрия, составляет 10–250 мкм, 20–200 мкм, 30–150 мкм или 40–100 мкм.
13. Композиция по любому из пп. 1–12, отличающаяся тем, что средний размер частиц карбонатного соединения, предпочтительно бикарбоната натрия, составляет 30–150 мкм.

14. Композиция по любому из пп. 1–13, отличающаяся тем, что средний размер частиц карбонатного соединения, предпочтительно бикарбоната натрия, составляет 40–100 мкм.
15. Композиция по любому из пп. 9–14, отличающаяся тем, что празиквантел включен в дозированную лекарственную форму в виде гранулы, покрытой празиквантелом.
16. Композиция по п. 15, отличающаяся тем, что покрытая празиквантелом гранула содержит (i) подложку гранулы (например, состоящую из микрокристаллической целлюлозы), (ii) первое покрытие по меньшей мере на участке гранулы, причем указанное первое покрытие содержит празиквантел, и необязательно (iii) второе покрытие по меньшей мере на участке первого покрытия, причем указанное второе покрытие содержит физиологически приемлемый полимер (например, сополимер диметиламиноэтилметакрилата).
17. Жевательная ветеринарная композиция, содержащая:
- от 0,5 % до 25 % (мас./мас.) изоксазолина (например, лотиланер, сароланер, флураланер или афоксоланер);
 - от 0,005 % до 1 % (мас./мас.) моксидектина;
 - от 1 % до 10 % (мас./мас.) празиквантела;
 - от 5 % до 30 % (мас./мас.) пирантела памоата; и
 - от 1,0 % до 10,0 % (мас./мас.), предпочтительно от 1,0 % до 5,0 % (мас./мас.), более предпочтительно 4,0 % (мас./мас.) бикарбоната натрия.



Фиг. 1

LS14_04, Отсортировано по температуре

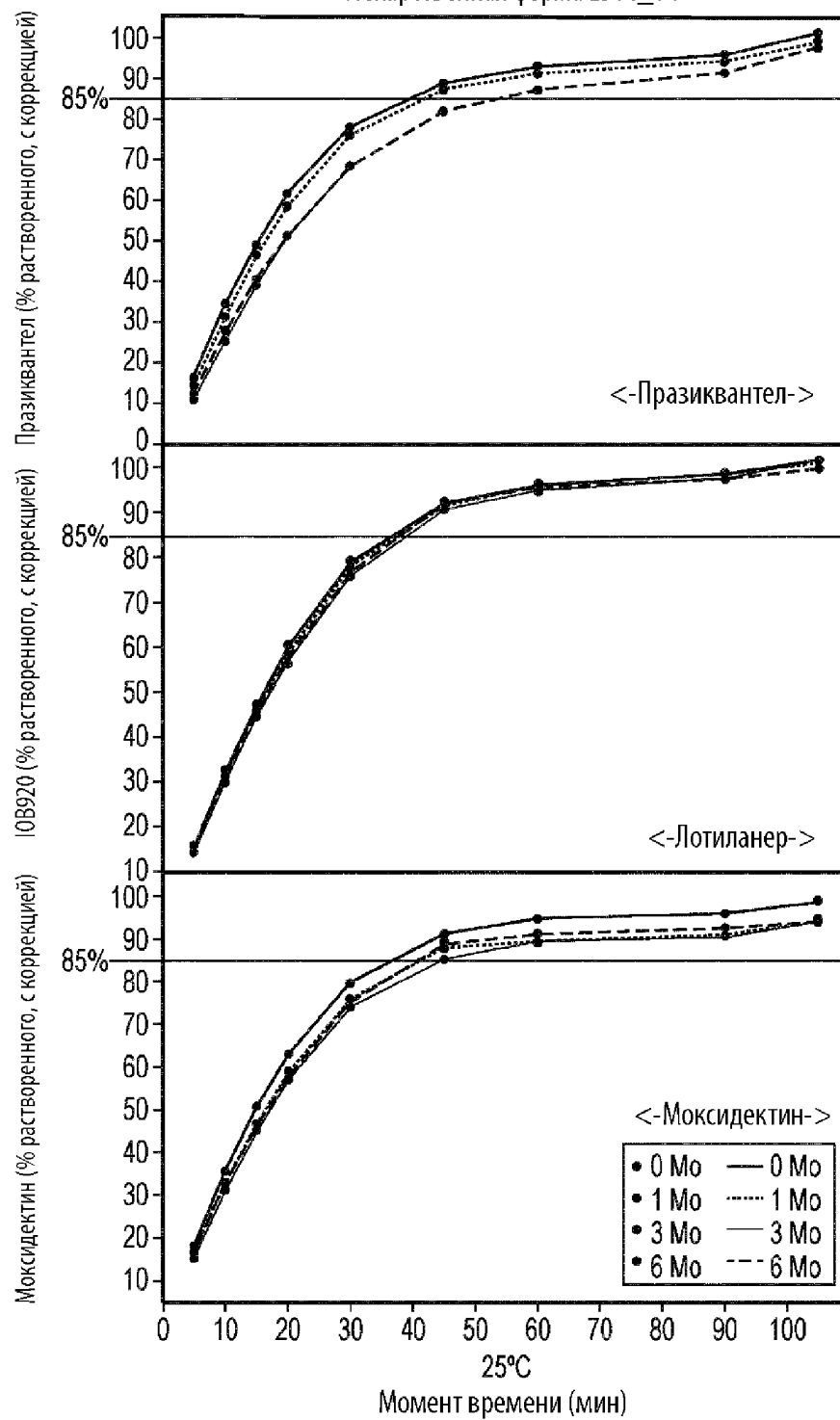
Температура 5 °C
Лекарственная форма LS14_04

Фиг. 2

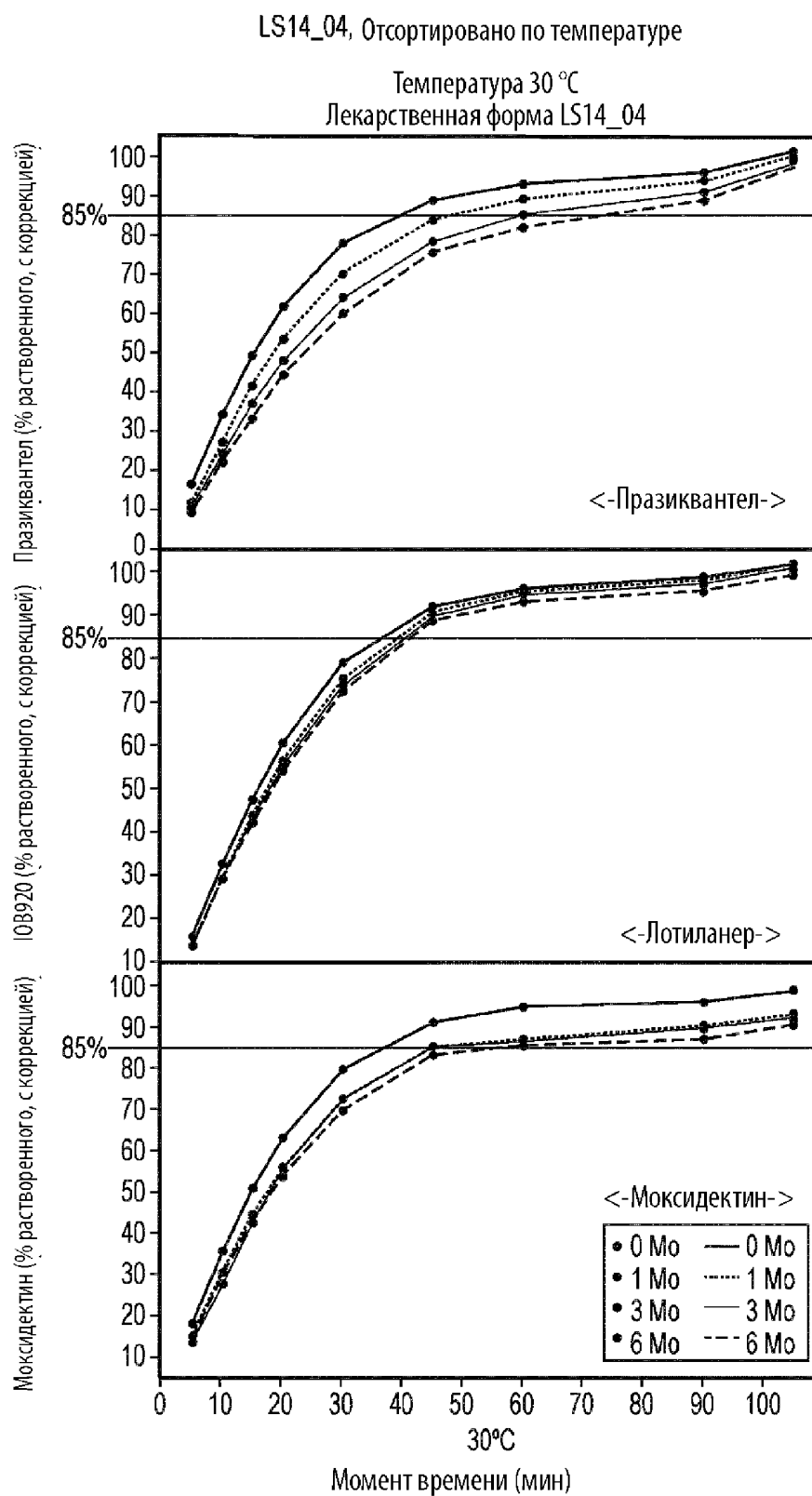
LS14_04, Отсортировано по температуре

Температура 25 °C

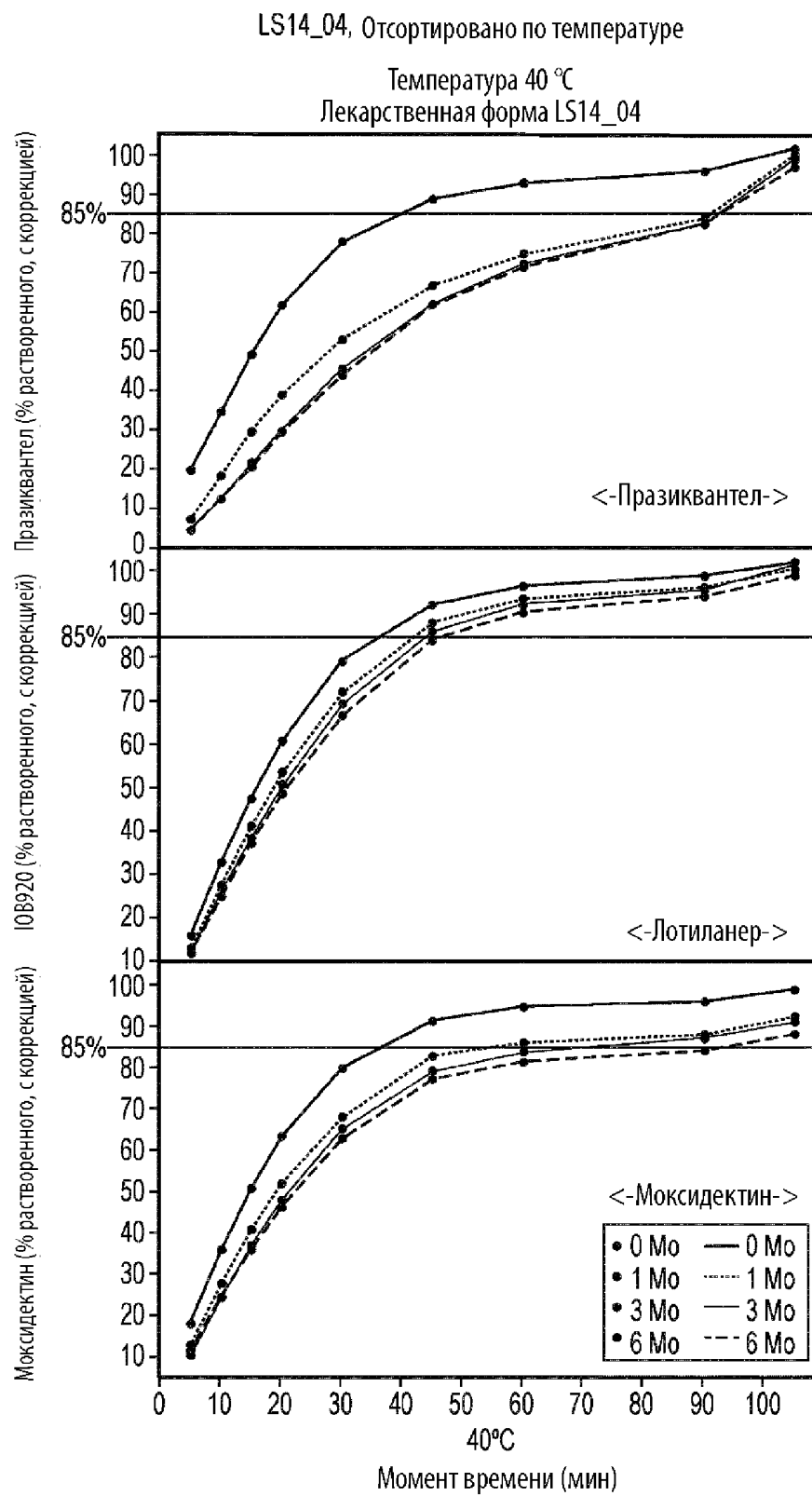
Лекарственная форма LS14_04

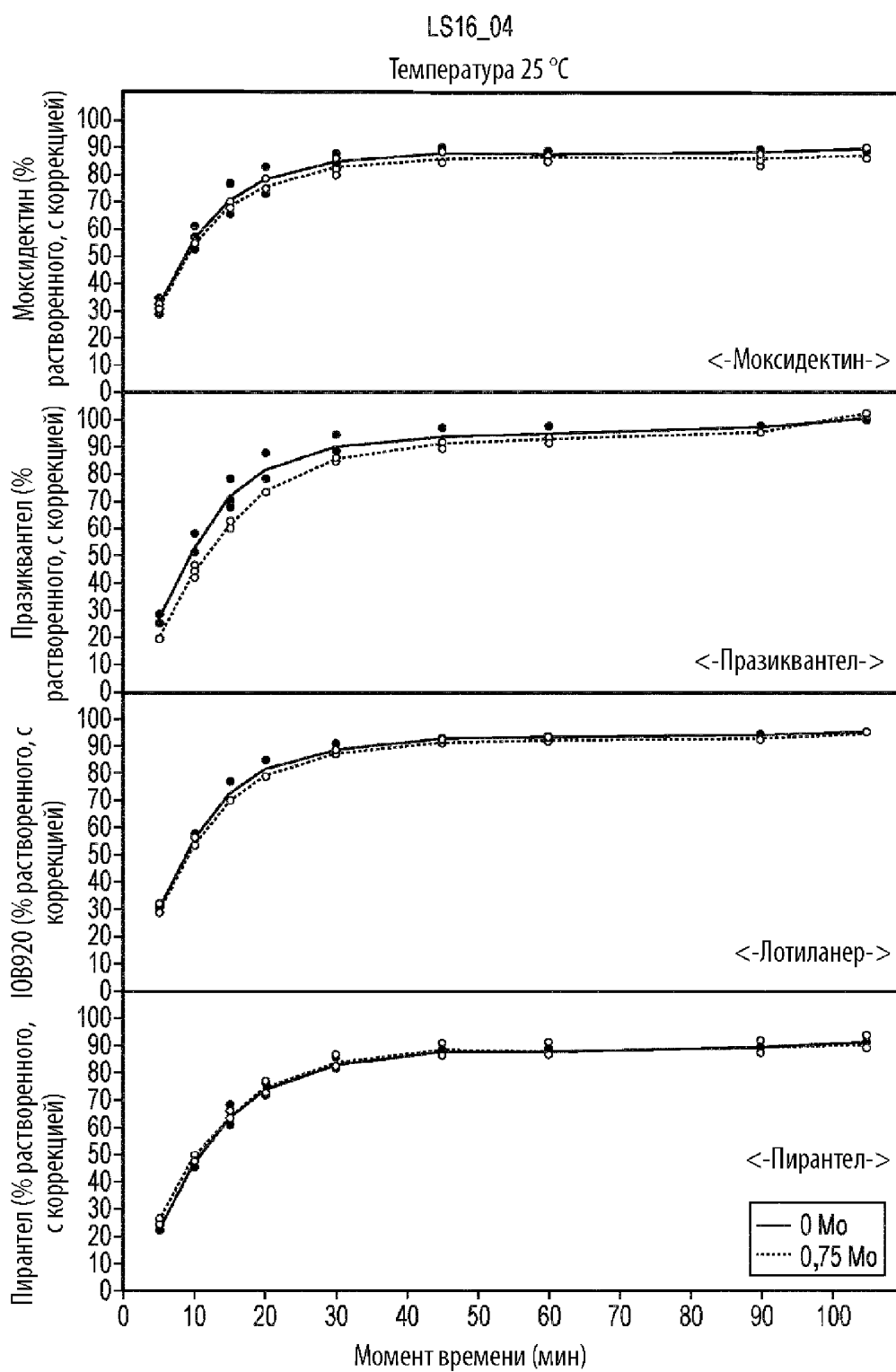


Фиг. 2 (Продолжение)

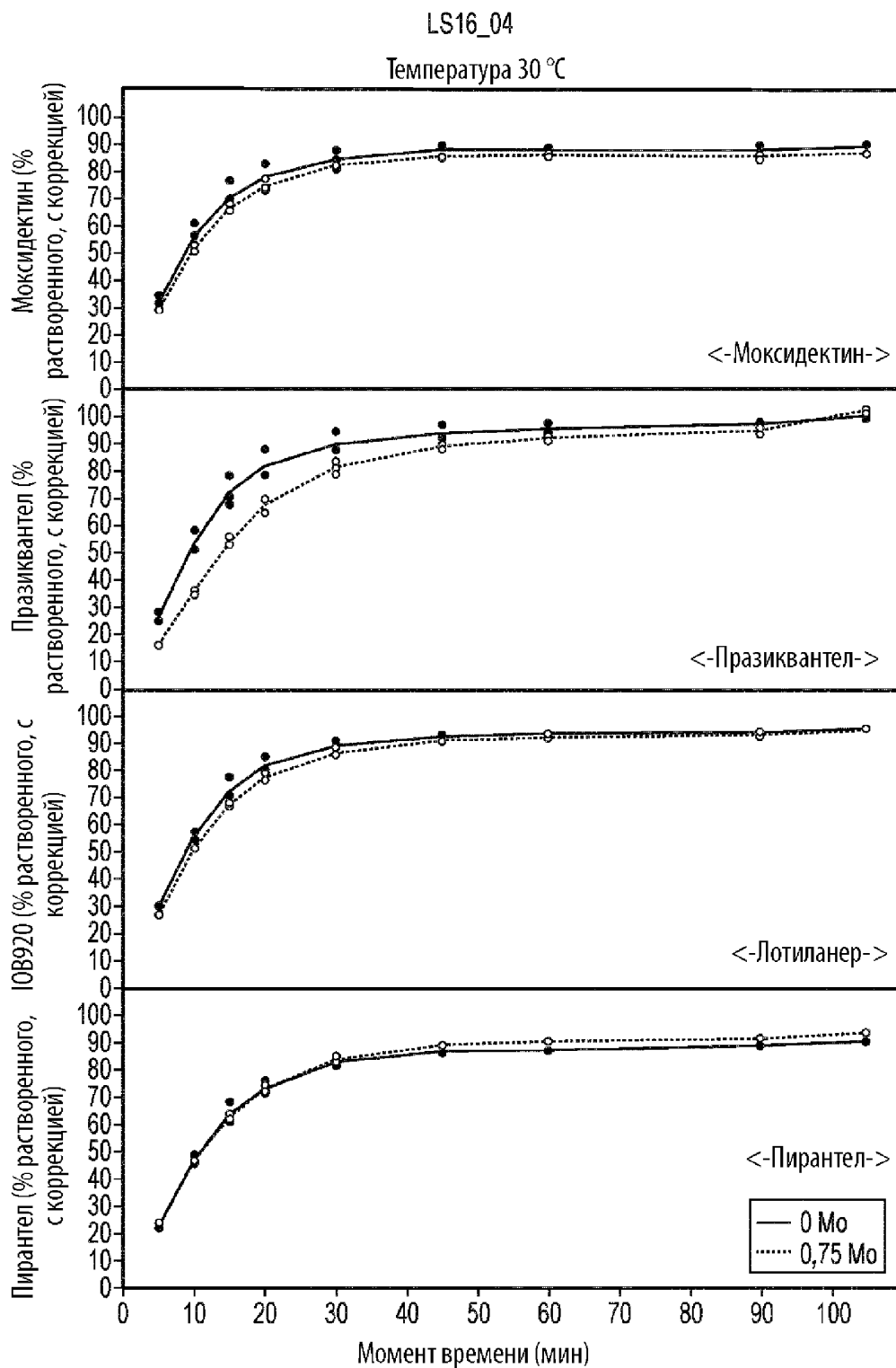


Фиг. 2 (Продолжение)

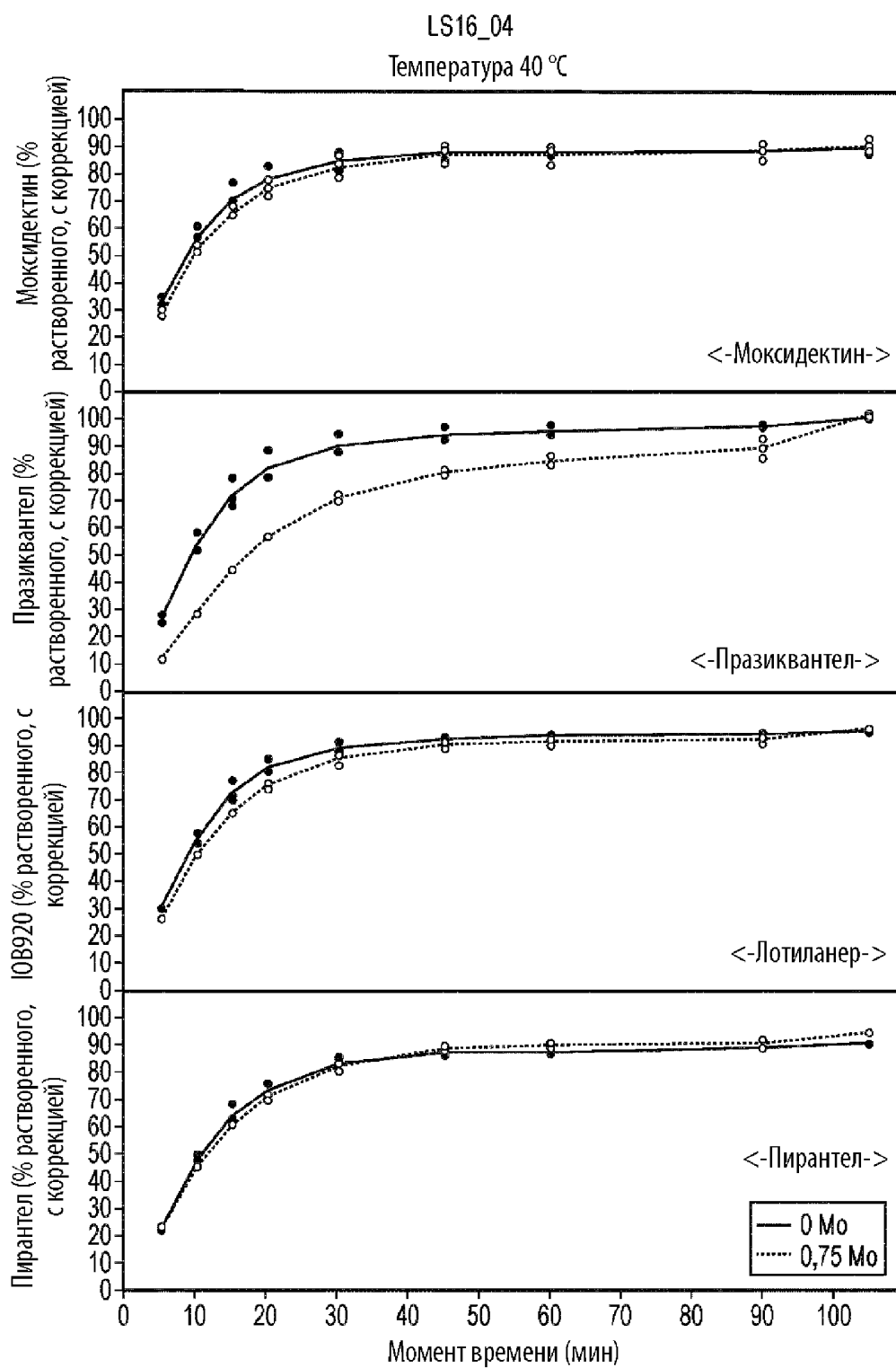




Фиг. 3



Фиг. 3 (Продолжение)



Фиг. 3 (Продолжение)