

Даний винахід відноситься до способу одержання ветеринарної композиції, що включає нерозчинну у воді ветеринарно активну сполуку, особливо антигельмінтний бензімідазол, прийнятну для ведення обраних тварин за допомогою водорозподільної системи з метою терапевтичного і профілактичного лікування.

Розвиток паразитних інфекцій є важливою проблемою у тваринному виробництві. Профілактичне або терапевтичне використання антигельмінтних лікарських засобів є стандартною практикою для кожної ферми, де культивуються свині або різноманітні породи свійської птиці. Вимоги для антигельмінтного продукту, що є прийнятним для використання при інтенсивному виробництві свиней та свійської птиці, наступні: широкий спектр активності (активність проти усіх важливих різновидів черв'яків, що можуть зустрічатися в свинях), потужна активність проти дорослих черв'яків, також як черв'яків на стадії личинок, та ці продукти, повинні також мати широку межу безпеки.

Для виробництва поросят використовуються три головних групи продуктів:

- * імідазіоли (левамізол).
- * авермектини (івермектин, дорамектин,...).
- * Бензімідазоли (флубендазол, фенбендазол, мебендазол, оксфендазол, албендазол, камбендазол, парбендазол, оксипбендазол і циклобендазол), і про-бензімідазоли (фебантел, типифанат та нетобімін).

Для індустрії свійської птиці авермектини виключаються завдяки специфічним причинам токсичності, та тому вибір, у значній мірі, обмежений левамізолом і декількома бензімідазольними сполуками.

Дотепер, введення бензімідазольних сполук свиням та свійській птиці було обмежено пероральним введенням у вигляді поливки в корм або домішування у корм. Бензімідазоли нерозчинні у воді та тому їх введення через питну воду було фактично неможливим.

Лікування через питну воду звичайно використовується для профілактики та лікування інфекційних захворювань тварин, що інтенсивно культивуються. Підвищена пристосованість, запропонована лікуванням через воду, що містить лікарську сполуку, у порівнянні з парентеральним лікуванням або лікуванням домішуванням, робить його привабливою альтернативою.

При лікуванні питною водою можливо уникнути більшості недоліків лікування у вигляді домішування:

- * корм, що містить лікарську сполуку, не може бути негайно доступний, коли тварини хворі
- * слабка гомогенність суміші
- * відділення від корму протягом транспортування
- * перемінне індивідуальне споживання
- * потребує безпечної зберігання
- * перекресне забруднення (перенос) партій кормів на комбікормовому заводі
- * важке керування часом вилучення
- * низька пристосованість при лікуванні та призначенні дозувань
- * хворі тварини перестають їсти і тому припиняють одержувати необхідні препарати для лікування.

Ефективність лікування через питну воду в значній мірі залежить від якості складу і приємного смаку лікувального засобу. Такий склад повинен забезпечувати:

- * максимальну придатність лікарського засобу
- * мінімальну сегрегацію активної сполуки в системах подавання води, медикаментозних насосах, сосках, чашах.... та т.п.

- * дуже точне дозування й однорідний розподіл у воді
- * стабільність активної сполуки незалежно від якості використаної води, що гарантується.

Багато свинарських і птахових ферм вже обладнані необхідними пристроями для введення препарату через питну воду. Подібні системи подавання води на фермах є комплексними системами резервуарів, труб, змішувачів, закритих поїлок та сосок. Помірний свинарник може включати кілька сотень метрів труб із багатьма змішувачами і сотнями індивідуальних чаш і/або сосок. Вода у водопійній системі свинарника або пташнику задовольняє умовам правил ламінарної течії крізь труби та змішувачі і піддається так званім "поперечним" силам, що впливають на швидкість рідини. У такій комплексній системі трубопроводних ліній є значні ризики сегрегації або осадження лікарських засобів, звичайно, коли це стосується нерозчинних у воді сполук.

Якість питної води змінюється значно від області до області, деякі фермери навіть можуть використовувати їх власні водяні запаси. Це може мати дуже значний вплив на розчинність або дисперсність лікарського засобу в питній воді.

Деякі продукти які, у даний час використовуються в питній воді (наприклад окситетрациклін) не дуже легко розчинні, та агенти, що підсилюють розчинення, як лимонна кислота, часто використовуються для підсилення розчинності. Проте відомо, що використання цитрат-основних сполук може перемішувати осадок та призводити до блокування сосок або поїлок. Низька розчинність амоксициліна, наприклад, може призводити до однорідних грудок порошку, що плавають, невикористаними в головному резервуарі водяної камери або призводять до засмічення водяних дозувальних пристроїв (L. Reeve-Lolinson, The Pig Journal 1998, 42, 74-86).

Дослідження продемонстрували, що для введення бензімідазольних сполук через питну воду необхідно використовувати дуже міцну систему переносу. Винахід, описаний далі, демонструє, що емульсія "Тверде тіло в Олії у Воді" з точно обраними інертними наповнювачами забезпечує чудовий носій для вирішення представленої проблеми. [0013] Звичайно, нерозчинні у воді ветеринарні лікарські засоби вводяться в сухій формі одним із наступних шляхів:

- * домішують у суху кормову суміш, гранульовану або ні, та згодом годують обраних тварин кормом, що містить лікарський засіб
- * змішують з спеціальним інгредієнтом композицію, яка може бути гранульована або ні, як лікарський премікс. Ця премікс дозується фермером на верхівку нормального корма, що подають тваринам.

Ці способи лікування стають менш популярними, в наслідок можливості забруднення інших кормових сумішей з активною сполукою в устаткуванні для змішування і транспортування у виробничому об'єкті, звичайно комбікормовому заводі. Ще однією проблемою, що пов'язана з цими способами лікування є

складність для кінцевого користувача, звичайно фермера, керуванням дозування активної сполуки на одну тварину. У випадку корму, що містить лікарську сполуку, у формі комбікорму або премікс з антибіотиками у вигляді порошку, фермер може також бути підданий впливу активної сполуки, що може бути ризиковано для здоров'я.

У випадку рідкого дозування нерозчинних у воді ветеринарних ліків, описані тільки тривіальні склади для однієї порції вірної рідкої дози, з обмеженою стабільністю. Ці склади не прийнятні для достовірного та повторюваного дозування у водорозподільній системі. Проблемою є неможливість додавання цих нерозчинних активних сполук безпосередньо в систему подачі питної води, без явища осадження або відстоювання активної сполуки в посудині для збереження або у водяних трубах протягом практичного масштабу часу з 3 до 12 часів, звичайно використовуваних при введенні лікарського засобу через системи питної води. Дотепер ніяке прийнятне рішення не було досягнуто для цього способу лікування тварин на фермі для нерозчинних у воді ветеринарних ліків.

Даний винахід забезпечує вирішення цих проблем, завдяки забезпеченню нового способу отримання состава, який дає у результаті продукт з такими характеристиками, що він є прийнятним для введення нерозчинної у воді активної сполуки за допомогою системи питної води, що у даний час використовується в устаткуванні для утримання та/або виробництва тварин.

У відповідності з винаходом, спосіб описано для приготування стійкого ветеринарного складу, що є прийнятним для керування дозування водно нерозчинного ветеринарного лікарського засобу або суміші розчинних та нерозчинних у воді ветеринарних ліків у розподільних системах питної води, що використовують у тваринництві. Спосіб включає змішування активної сполуки з рідиною, що не піддається змішуванню з водою, таким чином, що суміш активної сполуки та рідини, що не піддається змішуванню з водою, має щільність близьку до щільності води, та суспендування суміші у водяному носії. Спосіб додатково характеризується ознаками, включеними до додаткових пунктів формули. Винахід також забезпечує емульсію, що може бути приготовлена у відповідності з цим способом та яка є прийнятною для введення за допомогою подавання питної води.

За допомогою цих нових складів ветеринарний лікарський засіб або суміш ветеринарних ліків, альтернативно називаємих "активна сполука", може бути доставлено обраній тварині:

- * через водяний бак, що містить активну сполуку, що пов'язана з загальними або індивідуальними водяними розподільниками, що подають воду до тварин, або

- * через високо- або низьконапірне водяне устаткування з індивідуальними водяними сосками.

Активна сполука може дозуватися у водяну систему, бажано, за допомогою змішування та розведення складу водою в центральному водяному баку або окремому резервуарі для збереження. Альтернативно, склад вводять безперервно у високо або низьконапорну кільцеву систему для поширення води, використовуючи розподільник дозування. Склад має значну стійкість при збереженні до двох років і показує дивовижно гарну стабільність "при використанні" у кожному типі водорозподільної системи. У випадку системи дозування з водяного бака, склад з сконцентрованою активною сполукою може дозуватися прямо в резервуарі, щоб одержати бажаний ступінь концентрації для лікування у водорозподільній системі. У випадку діючої системи дозування, попередньо розведений початковий склад буде залишатися стійким в розподільному елементі та також протягом і після інтенсивного поперечного впрорскування у водяну поширюючу мережу до кінцевого прийняття обраною твариною. З цим новим складом ніяке забруднення та забивання розподільної системи не спостерігається, і дуже постійний рівень активної сполуки вимірюється на виході, що є передумовою для адекватного прийому обраними тваринами.

Інші переваги нового способу отримання рецептури для рідкого дозування суспензії - простота, й у такий спосіб низькі витрати на підготування, можливість комбінування різноманітних активних сполук в цьому складі та простота включення інших допоміжних лікарських сполук (рідких або твердих). Також, є вигідною відсутність небажаних розчинників, що використовуються для розчинення водяних нерозчинних активних сполук, таких як N-метилпіролідон [EP 427582, Crook, M. J.]. Всі інгредієнти, необхідні для підготування суспензії, підпорядковуються рекомендаціям, що описані у зауваженні до посібника: Development of Pharmaceuticals for Veterinary Medicinal Products in Europe [Directive 81/852/EEC].

Суспензійні склади у відповідності з даним винаходом можуть бути отримані у такий спосіб: нерозчинна у воді активна сполука (або суміш активних сполук), у якій зацікавлені, звичайно доступна у формі порошку з малим розподілом часток по розмірах, переважно в діапазоні між 0 і 100мкм і більш переважно з межами розміру часток з приблизно 1мкм до приблизно 30мкм, особливо від 4 до 20мкм, що може бути визначено, наприклад, статичними вимірами розсіювання світла. Прикладом активних сполук, у яких зацікавлені, є антигельмінтні сполуки, більш точно, похідні бензімідазолу, що звичайно показують дуже обмежену розчинність у воді. Рівні їх введення, за допомогою водорозподільної системи, звичайно знаходяться між 0,01 і 1ваг.% активної сполуки, що може бути отримано розчиненням з сконцентрованою суспензії за допомогою різноманітних водорозподільчих систем, що описані вище.

[0022] У найкращому варіанті реалізації винаходу, активна сполука може бути суспендована на рівні між 1 та 90ваг.% активної сполуки, більш переважно між 10 та 30ваг.%, у відповідну рідину, що не піддається змішуванню з водою. Рідина, що не піддається змішуванню з водою, звичайно показує гарну спорідненість із твердими частками активної сполуки, полегшуючи гарну змочуємість твердих часток. У випадку обмеженої змочуємість порошку активної сполуки, можуть використовуватися сполуки, що змочують як наприклад лігносульфонати та неіонні етоксилати. Звичайно ці сполуки не є необхідними для кращого способу отримання складу.

У залежності від щільності активної сполуки, рідина, що не піддається змішуванню з водою, переважно, має щільність яка компенсує щільність активної сполуки. Це приводить до об'єднаної питомої щільності сполучення тверда сполука-рідина, що не піддається змішуванню з водою, яка, більш-менш, дорівнює щільності води (розрахунки для 1000кг/м³). Це уповільнить коагуляцію або осадження активної сполуки протягом збереження та використання. У випадку, якщо активна сполука має середню щільність вище чим

1000кг/м³, переважно використовується рідина, що не піддається змішуванню з водою, із щільністю нижче чим 1000кг/м³. У випадку антигельмінтної сполуки подібно Flubendazole® із щільністю 1420кг/м³, олія, може бути обрана ,зокрема соняшникова олія з щільністю приблизно 920кг/м³. У випадку активної сполуки з щільністю нижче 1000кг/м³, може бути обрана рідина, що не піддається змішуванню з водою, з щільністю вище ніж 1000кг/м³, як наприклад ацетат ізобутирату, сылконова олія або бромовані рослинні олії. Найкращий об'єм водяної рідини, що не піддається змішуванню з водою, необхідної для одержання повної щільності 1000кг/м³ може бути розрахований по формулі 1:

$$V_{\text{wii}} = (1000/\rho_{\text{ac-l}}) * M_{\text{ac}} / (\rho_{\text{wii}} - 1000) \quad (1)$$

V_{wii} = Необхідний об'єм рідини, що не піддається змішуванню з водою (м³).

M_{ac} = Маса активної сполуки (кг).

$\rho_{\text{ac-l}}$ = Щільність активної сполуки (кг/м³).

ρ_{wii} = Щільність рідини, що не піддається змішуванню з водою (кг/м³).

Відношення між рідиною, що не піддається змішуванню з водою та активною сполукою, отриманою по формулі 1, що описує правило компенсації щільності, не є імперативом для вибору фактичних рівнів, використаних у формулі. Вони також залежать від практичних вимог, заявлених для комерційно обраного складу. Наприклад, законодавчі,

фармацевтичні або інші вимоги та присутність суміші нерозчинних у воді, активних сполук може запобігати використанню правила компенсації щільності, описаного вище. Водяна рідка фаза, що не піддається змішуванню з водою, могла навіть мати подібну низьку або високу щільність, щодо водяної фази, як одна або більше з обраних активних сполук. У цьому випадку отримана суспензія може бути захищена від фізичних процесів, порушуючих стійкість, використовуючи придатні емульгаторні компоненти та/або компоненти-загусники ,як описано далі. Загалом, відхилення одиничної виміру щільності від -15% до +20%, зокрема ±5% може бути пристосована, якщо необхідно з використанням відповідних емульгаторів та/або загусників і т.п.

Також для стійкості при збереженні при низьких температурах біля 0-10°C, повинні бути прийняті спеціальні запобіжні засоби при відборі рідкої фази, що не піддається змішуванню з водою, щоб запобігти можливим кристалізаційним ефектам цієї рідини. Кристалізація могла б призвести до дестабілізації суспензії системи. Для рослинних олій, це припускає, що повинна бути відібрана олія, що містить вищі рівні триглицеридів із більш низькою довжиною ланцюга. Для приготовленої суспензії, навіть стабільність танення-заморожування спостерігалася для одного циклу танення-заморожування.

Щоб одержати відповідну суспензію активної сполуки у рідині, що не піддається змішуванню з водою, кілька змішувачів можуть бути використані, наприклад насоси паралельно резервуару, колоїдні млини, гомогенізатори високого тиску й інші, в промисловому відношенні, прийнятні установки.

Щоб одержати кінцевий склад, у якому частки покриті відповідною кількістю рідини, що не піддається змішуванню з водою, тільки що приготовлену суспензію емульгують у водяну фазу, використовуючи змішувачий пристрій, що виробляє достатньо енергії для одержання належного змочування твердого тіла, на виході середня щільність сполучення рідина, що не піддається змішуванню з водою-активна сполука, знаходиться біля 1000кг/м³, з цією метою, знову ті ж самі інструментальні установки, що використовуються для приготування суспензії можуть бути використані. Фактично, тверда фаза-рідка фаза, що не піддається змішуванню з водою, емульгується у водяну фазу, видаючи на виході так звану суспензію [Knowles, D. A., Chemistry and Technology of Agrochemical Formulations, Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1998, 440p. ISBN 0-7514-0443-8]. Звичайно використовується висока щільність енергії, переважно в межах між 10-50МДж/м³, використовуючи одно- або багатокаскадні технології змішування. Обробка гомогенізацією не призводить до зміни в розподілі часток по розмірах нерозчинної у воді активної сполуки. Відношення твердих частинок, рідини, що не піддається змішуванню з водою, та води може бути обране на базі на реологічних вимог, поставлених системами дозування та питної води та правилом компенсації щільності, описаним вище. Звичайно, фактично можливого, оптимізувати склад до найвищого рівня активної сполуки,

Щоб стабілізувати тільки що приготовлену суспензію від гетерофлюкуляції та коалесценції, необов'язково може бути доданий емульгатор, у залежності від внутрішньої стабільності системи та необхідної стабільності при збереженні та "використанні". Для емульгатора, широкий діапазон відповідних інгредієнтів і комерційних сумішей інгредієнтів може бути відібраний, у межах від білкових продуктів, подібно казеїну або виділеній сироватці білка та їх продуктів гідролізу, вуглеводно заснованим емульгаторам подібно аравійської камеді або малим молекулам подібно етерифікованій лимонній кислоті моно-або дигліцеридам жирних кислот. Відбір правильного емульгатора залежить від правильної природи водяної рідини, що не піддається змішуванню з водою, у якій зацікавлені, та розміру крапельки, необхідної навколо твердої фази. Звичайно, емульгатор розчиняють у водяній фазі або водяній нерозчинній рідкій фазі до обробки при рівнях дозувань, що рекомендуються його постачальником.

Отримана суспензія може бути стабілізована навіть краще проти дестабілізації в результаті фізичних процесів таких як коалесценція, гетерофлюкуляція, вспінювання або осадження, шляхом додавання відповідних загусників подібно поперечно зшитим поліакриловим кислотам, хімічно модифікованим крохмалю або гідроколоїдам подібно ксантану, каррагенану або іншим смолам, альгінату гліколю пропилена, метилцеллюлозі та багатьом іншим комерційно доступним загусникам . У залежності від необхідної та бажаної структури та характеристики стабільності, необхідної для ветеринарного складу лікарського засобу, загусник або суміш загусників може бути відібрана людиною, що має кваліфікацію у даній галузі. Найкращий загусник, у випадку активних сполук типу антигельмінтних сполук - це ксантан, що дає продукт з високим тиском на виході, на рівнях дозувань, що переважно знаходяться між 0,2 і 0,4ваг.% на повний продукт, таким чином запобігаючи флюкуляції, вспінюванню або осаженню твердих часток під час практичних умов зберігання.

Тривалий термін стабільності проти хімічного розкладання може бути поліпшений якщо необхідно, шляхом вибору стійкої рідини, що не піддається змішуванню з водою. У випадку рослинної олії, це передбачає олію з

низьким вмістом ненасичених зв'язків у ланцюгах жирної кислоти і високі рівні антиокислюючих сполук, подібно токоферолом. Також анти-окислюючі добавки можуть бути додані до води та/або рідкої фази, що не піддається змішуванню з водою, щоб поліпшити стабільність різноманітних складових частин. Необмежуваними прикладами добавок, що не обмежують окислювання, є солі етилендіамін-тетра-ацетату (ЕДТА), звичайно на рівні 40-200проміль, наприклад 100проміль, і лимонна кислота (у діапазоні 0,1-0,5%), що можуть бути добавлені до водяної фази. Цитрат моногліцериду (у діапазоні 20-100проміль) або токоферолі, бутильований окситолуол та бутильований оксианізол (у діапазоні 100-200проміль) може також бути доданий до фази, що не піддається змішуванню з водою, перед обробкою.

Нарешті стабільність ветеринарного складу лікарського засобу проти бактеріального псування може бути поліпшена, шляхом додавання антимікробних добавок до води та/або фази, що не піддається змішуванню з водою, та/або, змінення рН до кращого, пригнічуюго ріст рівню. Деякі приклади антимікробних активних сполук це параамінобензойні кислоти, бензоат натрію і сорбат калію, що можуть бути розчинені у водяній фазі перед обробкою на їх активних рівнях.

Приклад 1. Приготування суспензії флubenзадолу.

Для приготування ветеринарного складу лікарського засобу антигельмінтний флubenзадол було відібрано як водно нерозчинна активна сполука. Як рідина, що не піддається змішуванню з водою, високо олеїнова соняшникова олія (HOZOL) була відібрана, з температурою плавлення 0°C. 100 грамів флubenзадолу були дисперговані у 384мл олії HOZOL, шляхом додавання флubenзадолу до олії при перемішуванні змішувачем ultraturrax. Водяна фаза була приготовлена, шляхом приготування 1 літра водяного буфера, що має наступну композицію (дозування уваг.%): Лимона кислота (1ваг.%), сіль сорбату калію (0,1ваг.%), бензоат натрію (0,1ваг.%), динатрієвий етилендіамін-тетра-ацетат (0,01вес.%), и 2М розчину гідроксиду натрію; рН було доведено до 5.

365мл водяного буферу були змішані з 150 грамами аравійської камеді та 2,5 грамами ксантану при перемішуванні, і ця суміш була додана до масляної фази, що містить флubenзадол, у процесі перемішування ultraturrax. Водяний буфер був доданий, для одержання повного об'єму суспензії 1 літр з повним вмістом флubenзадолу 10% (вага/обсяг). Нарешті, необроблена суспензія була гомогенізована при тиску 500 бар шляхом пропускання препарату через три послідовні цикли за допомогою гомогенізатора високого тиску.

Цей препарат був перевірений на стабільність у ситуаціях умов збереження та "використання", як описано в прикладі 2.

Приклад 2. Оцінка стабільності окремих суспензій у ситуаціях умов збереження та "використання".

Щоб оцінити стабільність суспензії, отриманої як описано в прикладі 1, стійкість при збереженні та "використанні" була визначена для суспензії як такої та для 0,01ваг.% розчину в водопровідній воді, виходячи з вмісту флubenзадолу, відповідно. 0,01ваг.% розчин є підходящим для ситуації розчинення суспензії в водорозподільчій системі, де вона звичайно має розрахунковий час перебування максимум 3 години.

Стабільність обох препаратів була перевірена завчасно, шляхом виміру такого явища дестабілізації як вспінювання або осадження за допомогою макроскопічного оптичного пристрою, що сканує, називаємого "Turbiscan", що поставляється фірмою Formulaction, Франція. 0,01ваг.% суспензії із розбавленим флubenзадолом, було вимірено в 0, 3 и 17 годин.

Додатково, розподіл часток оригінальної суспензії по розмірах було визначено статичними вимірами розсіювання світла, використовуючи 45мм лінзу і водопровідну воду. Стабільність неразбавленої суспензії, як вимірено статичними вимірами розсіювання світла, дотримувалася протягом 8 місяців. Результатами вимірів скануванням приладом Turbiscan були оцінені графічно. Ці результати показують, що 10ваг.% флubenдазолна суспензія, як описано вище, не показує ніякого спостережуемого ефекту дестабілізації у порівнянні з нестійким 10вес.% флubenдазолною суспензією. 0,01ваг.% розбавленої суспензії, не показує суттєвий ефект вспінювання або осадження в межах 17 годин, у порівнянні з вільними 0,01вес.% флubenдазолної суспензії відповідно. Це припускає те, що продукти, що розбавляються, залишаються стабільними при статичних умовах, як наприклад у резервуарі дозування автоматичної інжекційної системи.

Результати вимірів розмірів часток зібрані в таблиці 1. Таблиця 1 також підтримує відомості, що неразбавлена суспензія є дуже стійким складом, що не показує ніяке з'єднання або процеси гетерофлюкуляції протягом 8 місяців.

Таблиця 1

Розподіл часток по розмірах у суспензії, що включає флubenдазол (Фб), як функція часу

Приготування	Розподіл часток по розмірах при t=0, (D [3,2] у мкм)	Розподіл часток по розмірах при t=8 місяців, (D [3,2] у мкм).
10ваг.% Фб суспензія	0,99	1,00
Фб порошок	1,53	-