

Корисна модель належить до фармацевтичної промисловості та ветеринарії, а саме до способів одержання лікарських засобів для лікування та профілактики паразитарних заражень тварин, і може бути використана для створення препаратів проти ектопаразитів та ендopаразитів різних видів сільськогосподарських і домашніх тварин.

Зараження тварин кліщами та іншими паразитами викликає сильний дискомфорт, анемію, виснаження, а в молодняку нерідко призводить до масової загибелі. Такі інвазії негативно впливають на економічні показники господарств - знижують конверсію корму, середньодобовий приріст маси тіла, несучість, а також підвищують витрати на ветеринарне обслуговування і дезінфекцію. Кліщі можуть також бути переносниками збудників бореліозу та інших інфекційних хвороб.

Найбільш близьким по технічній суті та ефекту, що досягається, є спосіб одержання фармацевтичної композиції для лікування та профілактики паразитарних заражень тварин (Патент на винахід № RU2688919, МПК А61К 31/42, А61К 47/10, А61К 47/26, А61Р 33/10, А61Р 33/14, заяв. № 2016129474 від 19.12.2014, опубл. 23.05.2019), що включає змішування ізоксазолінової сполуки з фармацевтично прийнятним носієм, який містить полісорбатну поверхнево-активну речовину та моноетиловий ефір діетиленгліколю.

У відомому способі ізоксазолінова сполука, зокрема флураланер або його сіль чи сольват, використовується у концентрації 1,5-100 мг/мл. Полісорбат 80 застосовується як поверхнево-активна речовина, а моноетиловий ефір діетиленгліколю - як розчинник. При цьому співвідношення моноетилового ефіру діетиленгліколю та полісорбатної поверхнево-активної речовини становить менше 50/50 % мас./мас., переважно 25/75 % мас./мас.

Спосіб дозволяє отримати фармацевтичну композицію для ефективної боротьби з паразитичними інвазіями членистоногих тварин, забезпечуючи придушення такого обсягу паразитів, при якому життєвий цикл таких паразитичних членистоногих може бути перерваний, і запобігання встановлення нової значної популяції протягом всього виробничого циклу.

Проте відомий спосіб має недоліки, що обмежують стабільність, біодоступність та безпечність композиції при застосуванні.

Відомий спосіб не забезпечує достатню фізико-хімічну стабільність та однорідність композиції, що зумовлено тим, що ізоксазолінові сполуки є ліпофільними речовинами з обмеженою розчинністю, а використання лише полісорбату як поверхнево-активної речовини не забезпечує стабільності емульсійної або нанодисперсної системи. Отримані відомим способом розчини мають схильність до фазового розшарування, агрегації частинок та зниження рівномірності дозування.

У присутності полісорбату та моноетилового ефіру діетиленгліколю не забезпечується достатня солюбілізація ізоксазолінової сполуки, що зумовлює нерівномірну біодоступність діючої речовини та можливі коливання терапевтичного ефекту.

Використання органічного розчинника (моноетилового ефіру діетиленгліколю) та ізоксазолінової сполуки (флураланер) у комбінації з полісорбатами приводить до зниження середнього приросту маси тіла тварин та несучості птиці, а також спричиняє подразнення шкіри або слизових оболонок у тварин при місцевому застосуванні.

Полісорбат 80, що використовується як полісорбатна поверхнево-активна речовина, утворює міцелярні комплекси з білками та викликає реакції гіперчутливості, а також стійко та глибоко знижує артеріальний тиск у тварин. Водні розчини Полісорбату 80, а також нерозведена рідина, згодом зазнають самоокислення, причому зміни каталізуються світлом, підвищеною температурою та солями металів. Автоокислення призводить до утворення різних гідропероксидів, пероксидів та карбонільних сполук, які можуть легко руйнувати активні інгредієнти фармацевтичних композицій.

В основу даної корисної моделі поставлено задачу вдосконалити спосіб одержання фармацевтичної композиції для лікування та профілактики паразитарних заражень тварин шляхом введення додаткового стабілізуючого компонента, що дозволить отримати цільовий продукт, який мав би підвищену стабільність, покращену розчинність діючої речовини, знижену токсичність і подразнювальну дію, забезпечував високу біодоступність ізоксазолінових сполук та зменшував прояви побічних ефектів.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі одержання фармацевтичної композиції для лікування та профілактики паразитарних заражень тварин, який включає змішування ізоксазолінової сполуки з фармацевтично прийнятним носієм, що містить полісорбатну поверхнево-активну речовину і моноетиловий ефір діетиленгліколю, згідно з корисною моделлю, в процесі змішування додатково вводять сухий соняшниковий лецитин із вмістом фосфоліпідів не менше 98 % у кількості 0,2-0,35 % від загальної маси одержуваної композиції, при цьому компоненти послідовно додають з перемішуванням до отримання гомогенного концентрованого розчину.

Введенням у процесі одержання фармацевтичної композиції сухого соняшникового лецитину в кількості 0,2-0,35 % з високим вмістом фосфоліпідів (не менше 98 %) забезпечують низку важливих технічних і фармакологічних переваг готового препарату.

Складові соняшникового лецитину акумулюють і депонують енергію, виконують захисну роль, входячи в склад зовнішнього покриву тварин, складають основу для біологічно активних сполук, є

джерелом незамінних жирних кислот, активують імунні реакції.

Використання сухого соняшникового лецитину у кількості 0,2-0,35 % від загальної маси композиції є оптимальним технологічно, фармакологічно та економічно, забезпечуючи стабільність композиції, збереження активності ізоксазолінової сполуки, однорідність системи та тривалий термін придатності препарату без перевитрати допоміжної речовини. Саме в цих межах досягається максимальний баланс між фізико-хімічною стабільністю, біодоступністю ізоксазолінової сполуки та економічною доцільністю виробництва препарату. Зменшення кількості лецитину нижче 0,2 % призводить до помітного зниження його функціональної ефективності - приблизно на 30 %. Це проявляється у нестабільності дисперсної системи, підвищеній схильності до фазового розшарування та зменшенні рівномірності розподілу ізоксазолінової сполуки у носії. При нижчому вмісті лецитин не утворює достатньої кількості змішаних міцел і не забезпечує повноцінного стабілізуючого та захисного ефекту. Підвищення концентрації лецитину понад 0,35 % не супроводжується подальшим покращенням стабільності або біодоступності композиції, але суттєво збільшує вартість препарату і ускладнює процес виробництва через зростання в'язкості системи та потребу в інтенсивнішому перемішуванні для досягнення однорідності.

На відміну від звичайного харчового лецитину (20-40 % фосфоліпідів), що містить значну кількість нейтральних жирів і вуглеводів, високоочищений лецитин із вмістом ≥ 98 % фосфоліпідів є концентрованою активною речовиною з підвищеною біологічною активністю. Завдяки цьому досягається більш виражений стабілізуючий, солюбілізуючий і захисний ефект у складі композиції, отриманої пропонованим способом.

Фосфоліпіди з високим ступенем чистоти здатні утворювати змішані міцели, ліпосоми та інші наноструктури, що сприяє більш ефективному солюбілізуванню ізоксазолінової сполуки у середовищі носія. Це забезпечує рівномірний розподіл діючої речовини, підвищення її розчинності та швидкості абсорбції після введення тварині.

У поєднанні з полісорбатною поверхнево-активною речовиною фосфоліпіди лецитину утворюють стійку міжфазну плівку, яка запобігає агрегації частинок, фазовому розшаруванню та коалесценції дисперсної системи. Завдяки цьому препарат зберігає фізико-хімічну стабільність та однорідність протягом тривалого зберігання.

Лецитин із високим вмістом фосфоліпідів дозволяє частково замінити функцію синтетичних емульгаторів, зокрема полісорбату 80, зменшуючи їх концентрацію та ризик окисної або гідролітичної деградації. Таким чином, лецитин виконує роль природного емульгатора та стабілізатора міжфазної поверхні, підвищуючи хімічну стійкість композиції і зберігаючи активність ізоксазолінової сполуки.

Фосфоліпіди утворюють навколо молекул діючої речовини захисну мембраноподібну структуру, яка зменшує контакт із киснем, світлом та продуктами розпаду полісорбатів. Це створює мікросередовище, що сповільнює окисну деструкцію ізоксазоліну та подовжує термін придатності препарату.

Завдяки природній мембранній природі фосфоліпідів, лецитин знижує подразнювальний потенціал композиції, що містить полісорбат і моноетиловий ефір діетиленгліколю. Це зменшує ризик подразнення шкіри тварин при місцевому застосуванні та покращує переносимість препарату при пероральному введенні.

Введення лецитину до складу композиції під час її одержання за пропонованим способом сприяє синергічній взаємодії з іншими компонентами носія. Високоочищені фосфоліпіди підвищують стабільність і рівномірність змішаних міцел, утворених полісорбатом, та забезпечують більш контрольований розподіл ізоксазолінової сполуки у моноетиловому ефірі діетиленгліколю.

Соняшниковий лецитин із вмістом ≥ 98 % фосфоліпідів є природним, неалергенним, без ГМО та біорозкладним емульгатором, що покращує екологічні та токсикологічні характеристики композиції, забезпечуючи її безпечність і біосумісність.

Додатково лецитин покращує органолептичні властивості препарату, маскуючи гіркий присмак ізоксазолінових сполук у пероральних формах, що полегшує введення препарату тваринам.

Таким чином, додавання лецитину із вмістом фосфоліпідів не менше 98 % у процесі одержання фармацевтичної композиції не лише відіграє роль поверхнево-активної речовини, але й виконує лікувальну та профілактичну функцію, сприяє підвищенню продуктивності сільськогосподарських тварин, що підтверджено наведеними прикладами.

Спосіб одержання фармацевтичної композиції для лікування та профілактики паразитарних заражень тварин здійснюють наступним чином. В технологічний реактор з мішалкою вносять в наступній послідовності компоненти препарату: полісорбатну поверхнево-активну речовину, моноетиловий ефір діетиленгліколю як розчинник, антиоксидант, сухий соняшниковий лецитин, активну речовину (ізоксазолінову сполуку, зокрема флураланер) у співвідношенні компонентів відповідно до Таблиці 1. Кожну стадію додавання супроводжують перемішуванням до повного розчинення компонентів з одержанням гомогенного концентрованого розчину. Кінцевий концентрований розчин стабільний при зберіганні та після змішування з питною водою не дає осадження активного компонента.

Таблиця 1

Співвідношення компонентів фармацевтичної композиції, що одержують заявленим способом

Компонент	Діапазон, мас. %	Функція
Ізоксазолінова діюча речовина (API)	0,5-10,0	Розчиняється переважно у змішаній системі розчинник-полісорбат; концентрація вибирається за біоактивністю.
Сухий соняшниковий лецитин (≥98 % фосфоліпідів)	0,20-0,35	Стабілізує дисперсну систему, підвищує розчинність і біосумісність.
Полісорбат (ПАР)	50,0-75,0	Основний солюбілізатор; формує основу композиції.
Моноетиловий ефір діетиленгліколю	20,0-50,0	Розчинник, підсилює розчинність і проникнення; у співвідношенні 25/75 мас./мас. до полісорбату.
Антиоксидант (наприклад, α-токоферол)	5,0-15,0	Захищає фосфоліпіди і ПАР від окиснення.
Допоміжні речовини (консерванти, стабілізатори)	до 0,5	За потреби.
Очищена вода або безводна база	решта до 100 %	Може бути присутня для регулювання в'язкості; зазвичай у вигляді водно-гліколевої системи.

Для перорального лікування тварин концентрований розчин переважно змішують з певним об'ємом питної води до концентрації ізоксазолінової сполуки та об'єму питної води, який буде спожитий тваринами протягом періоду лікування. Далі розведений препарат вводять у систему постачання тварин питною водою. Кінцева концентрація ізоксазолінової сполуки в питній воді залежить від маси тіла тварин, їх кількості та споживання тваринами води в період лікування.

Ефективність композиції, що одержують заявленим способом, досліджено було на 100 головах молодняку свиней (120-150 днів) та 120 головах свиней на відгодівлі. Застосовано було композицію в наступному складі (Таблиця 2)

Таблиця 2

Приклад складу фармацевтичної композиції

Компонент	Вміст, мас. %	Функція
Ізоксазолінова сполука	1,00	Активна речовина
Полісорбат 80	69,00	ПАР, основний солюбілізатор
Моноетиловий ефір діетиленгліколю	23,00	Розчинник, співвідношення розчинник/солюбілізатор 25/75
Сухий соняшниковий лецитин (≥98 % фосфоліпідів)	0,35	Біосумісний стабілізатор
α-Токоферол	6,65	Антиоксидант
Разом	100,00	

Використання відповідної композиції за найближчим аналогом (патент на винахід № RU2688919) та за композицією, що одержують заявленим способом, показало більшу ефективність останнього, зокрема усування побічних ефектів та додаткове стимулювання росту маси тіла свиней.

Таблиця 3

Середньодобові прирости жив ї маси свиней, г

Свинопоголів'я	Композиція за патентом № RU2688919	Композиція, що заявляється
----------------	------------------------------------	----------------------------

Ремонтний молодняк (120-150 днів)	508,0	598,0
Відгодівельні свині	534,0	665,0

Середньодобовий приріст живої маси при всіх рівних умовах утримання і годівлі складає: при вирощуванні ремонтного молодняка 598 г, що на 90 г більше, ніж у тварин, які одержували у близькому аналогу, і в період відгодівлі свиней він становив 665 г, що на 131 г більше.

Також ефективність композиції досліджено на 500 головах промислових курей-несучок.

Таблиця 4

Показники продуктивності промислових курей-несучок

Показники		Норматив	Композиція за патентом № RU2688919	Композиція, що заявляється
Яєчна продуктивність			83,5	85,9
Маса яйця, г		46,0-76,0	63,13±1,04	66,37±1,17
Вміст, %	Білка	56,0-67,0	60,61±0,41	60,65±0,37
	Жовтка	26,0-33,0	26,93±0,30	27,32±0,35
	Шкарлупи	9,9-12,0	12,46±0,25	12,06±0,23

Яєчна продуктивність при всіх рівних умовах утримання і годівлі склала 85,8 %, що на 2,4 % більше ніж у птиці, яка одержувала препарат, відповідно, композиції за патентом № RU2688919.

Таким чином, заявлений спосіб одержання фармацевтичної композиції забезпечує одержання стабільного концентрованого препарату, що характеризується підвищеною фізико-хімічної стабільністю, біодоступністю та безпечністю, а також зменшенням деградації допоміжних речовин і покращенням переносимості препарату тваринами, що загалом призводить до підвищення техніко-економічних показників ефективності профілактики та лікування паразитарних інвазій.