

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **022068**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2015.10.30

(51) Int. Cl. *A01N 43/00* (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
201201371

(22) Дата подачи заявки
2011.04.01

(54) **ПАРАЗИТИЦИДНЫЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ НЕСКОЛЬКО АКТИВНЫХ АГЕНТОВ, СПОСОБЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) **61/320,559**

(56) WO-A2-2010109214
US-A1-2004167175
WO-A1-2004016252
US-B1-6426333

(32) **2010.04.02**

(33) **US**

(43) **2013.03.29**

(86) **PCT/US2011/030930**

(87) **WO 2011/123773 2011.10.06**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕРИАЛ ЛИМИТЕД (US)

(72) Изобретатель:
**Розентель, м.л. Джозеф К., Теджвани
Моника, Дас-Нанди Арима (US)**

(74) Представитель:
Воль О.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к композициям для борьбы с эктопаразитами и эндопаразитами у животных, содержащим по меньшей мере один 1-арилпиразол, по меньшей мере, макроциклический лактон, по меньшей мере один регулятор роста насекомых и по меньшей мере одно антигельминтное соединение в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем. Настоящее изобретение также относится к улучшенным способам уничтожения, контроля и предотвращения паразитарных инфекций и инвазий у животного, включающим введение композиций по изобретению нуждающемуся в этом животному.

B1**022068****022068****B1**

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Для данной заявки испрашивается приоритет по предварительной заявке США № 61/320,559, поданной 2 апреля 2010, которая включена в настоящее описание во всей полноте посредством ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к ветеринарным композициям, содержащим по меньшей мере один активный агент на основе 1-арилпиразола, по меньшей мере один активный агент на основе макроциклического лактона, по меньшей мере один активный агент, являющийся регулятором роста насекомых (IGR) и по меньшей мере один антигельминтный активный агент для контролирования эктопаразитов и эндопаразитов у животных; к применению указанных композиций против эктопаразитов и эндопаразитов и способам предотвращения или лечения паразитарных инфекций и инвазий у животных.

Уровень техники

Животные, такие как млекопитающие и птицы, часто подвержены паразитарным инвазиям/инфекциям. Такие паразиты могут быть эктопаразитами, такими как насекомые, и эндопаразитами, такими как филярии и другие гельминты. Домашние животные, такие как кошки и собаки, часто заражены одним или большим числом из следующих эктопаразитов:

блохи (например, *Ctenocephalides* spp., такие как *Ctenocephalides felis* и т.п.), иксодовые клещи (например, *Rhipicephalus* spp., *Ixodes* spp., *Dermacentor* spp., *Amblyoma* spp. и т.п.), прочие клещи (например *Demodex* spp., *Sarcoptes* spp., *Otodectes* spp., и т.п.), вши (например, *Trichodectes* spp., *Cheyletiella* spp., *Lignonathus* spp. и т.п.), комары (*Aedes* spp., *Culux* spp., *Anopheles* spp. и т.п.) и мухи (*Hematobia* spp., *Musca* spp., *Stomoxys* spp., *Dematobia* spp., *Coclyomia* spp. и т.п.).

Блохи представляют собой особую проблему, поскольку они не только неблагоприятно воздействуют на здоровье животного или человека, но также они вызывают большой психологический стресс. Более того, блохи также являются переносчиками возбудителей заболеваний, таких как собачий солитер (*Dipylidium caninum*), у животных и людей.

Аналогичным образом, иксодовые клещи также являются вредоносными для физического и психологического здоровья животного или человека. Однако самая большая серьезная проблема, связанная с иксодовыми клещами, заключается в том, что они являются переносчиками возбудителей заболеваний, как у людей, так и у животных. Основные заболевания, которые вызваны иксодовыми клещами, включают боррелиоз (болезнь Лайма, вызванная *Borrelia burgdorferi*), бабезиеллез (или пироплазмоз, вызванные *Babesia* spp.) и риккетсиоз (также известный как пятнистая лихорадка Скалистых гор). Иксодовые клещи также высвобождают токсины, которые вызывают воспаление или паралич у хозяина. Иногда такие токсины являются смертельными для хозяина.

Аналогичным образом, сельскохозяйственные животные также подвержены паразитарным инвазиям. Например, крупный рогатый скот поражается большим числом паразитов. Очень распространенным паразитом сельскохозяйственных животных является иксодовый клещ рода *Boophilus*, особенно представители видов *microplus* (клещ крупного рогатого скота), *decoloratus* и *annulatus*. Клещей, таких как *Boophilus microplus*, особенно трудно контролировать, поскольку они живут на пастбищах, где пасутся сельскохозяйственные животные.

Животные и люди также страдают от эндопаразитарных инфекций, включая, например, гельминтоз, который наиболее часто вызван группой паразитических гельминтов, подразделяемых на цестоды (ленточный червь), нематоды (круглый червь) и трематоды (плоский червь или сосальщики). Указанные паразиты оказывают негативное влияние на питание животного и вызывают большие экономические потери среди свиней, овец, лошадей и крупного рогатого скота, также повреждая домашних животных и домашнюю птицу. Другие паразиты, которые встречаются в желудочно-кишечном тракте животных и людей включают *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichuris*, *Enterobius* и паразитов, которые обнаруживаются в крови или других тканях или органах, такие как филярийные гельминты, а также *Strongyloides*, *Toxocara* и *Trichinella* на внекишечных стадиях.

1-Арилпиразолы, как класс химических соединений, хорошо известны в данной области техники. Известно, что определенные соединения в данном классе потенциально активны против широкого ряда вредителей и паразитов, которые являются опасными для животных и растений. Например, производные 1-арилпиразола известны в данной области техники для предотвращения, лечения или контроля эктопаразитарных инвазий у таких млекопитающих, как кошки, собаки и крупный рогатый скот. Некоторые 1-арилпиразолы и их применение против вредителей описаны в патентных публикациях США № 2005/0182048; 2006/0135778; 2008/0132487; 2008/0031902; патентах США No. 4963575; 5122530; 5232940; 5236938; 5246255; 5547974; 5567429; 5576429; 5608077; 5714191; 5814652; 5885607; 5567429; 5817688; 5885607; 5916618; 5922885; 5994386; 6001384; 6010710; 6057355; 6069157; 6083519; 6090751; 6096329; 6124339; 6180798; 6335357; 6350771; 6312114; 6395906; 6413542; 6685954 и 7468381. См. также: EP 0234119, EP 0295117, EP 0352944, EP 0500209, EP 0780378, EP 0846686 и EP 0948485, все из которых включены в настоящее описание во всей полноте посредством ссылок.

Соединения из семейств, определенных в указанных патентах, являются чрезвычайно активными, и одно из этих соединений, 5-амино-3-циано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)-4-трифторметилсульфинилпиразол или фипронил, является особенно эффективным против вредителей, включая блох и

клещей.

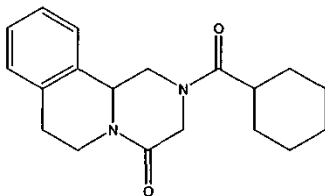
Эти соединения описаны как обладающие активностью против очень большого числа паразитов, включая насекомых и акарид, в таких различных областях, как сельское хозяйство, здравоохранение и ветеринарная медицина. Общее изучение указанных документов показывает, что такие активные соединения могут быть введены различными путями: пероральным, парентеральным, чрескожным и местным. Местное введение подразумевает, в частности, использование растворов для кожи (обливание или точечное нанесение), спреев, примочек, ванн, душей, струй (разбрызгивание), порошков, смазок, шампуней, кремов и т.д. Кожные растворы для обливания могут быть предназначены для чрескожного введения.

Другие соединения, которые известны в данной области техники для предотвращения, обработки или контроля эндо- и эктопаразитических заражений, включают производные милбемицина или авермектина, которые представляют собой природные или полусинтетические соединения, содержащие 16-членное макроциклическое кольцо. Семейства соединений авермектина и милбемицина являются сильными противогельминтными и противопаразитарными агентами против широкого ряда внутренних и внешних паразитов. Природные продукты авермектина описаны в патенте США 4310519 (Albers-Schonberg et al.), а соединения 22, 23-дигидроавермектина описаны в Chabala et al., патент США 4199569. В качестве общего обзора авермектинов, который включает в себя обсуждение своих свойств в организме людей и животных, смотри "Ivermectin and Abamectin," W.C. Campbell, ed., Springer-Verlag, New York (1989). Встречающиеся в природе милбемицины описаны в Aoki et al., патент США No. 3950360.

Заявка США 2008/031902 описывает некоторые соединения 1-арилпиразола, которые замещены в 5-положении пиразольного кольца алкильной или C₁-C₄галогеналкильной группами. Также было обнаружено, что указанные соединения особенно эффективны против блох и иксодовых клещей.

Патенты США №№ 6096329 и 6685954, оба включенные в настоящее описание посредством ссылки, описывают синергетические комбинации соединений 1-арилпиразола и таких регуляторов роста насекомых (IGR), как (S)-метопрен, которые являются высокоэффективными против эктопаразитов.

Другие фармацевтические или терапевтические агенты являются агентами, известными в данной области в качестве средств для лечения паразитарной инфекции, вызванной нематодами и трематодами. Для того чтобы лечить инфекции, вызванные цестодами (и трематодами) у теплокровных животных, известно применение к животному производных 2-ацил-4-оксипиразинизохинолина (см., например, США 4001441, включенный в настоящее описание, посредством ссылки). Часто используемым для лечения инфекций, вызванных цестодами и нематодами, соединением данного класса является празиквантел, который имеет следующую структуру:



Празиквантел может быть использован для лечения эндопаразитарных инфекций, включая инфекции, вызванные печеночной двуусткой или шистосомой. Действие празиквантела приводит к сильным спазмам и параличу мышц гельминта.

Патенты США № 6482425; 6426333; 6962713 и 6998131, все включенные во всей полноте в настоящее описание посредством ссылки, описывают композиции, содержащие комбинации соединений арилпиразола и активных агентов на основе макроциклического лактона, которые являются эффективными против эктопаразитов и эндопаразитов.

Несмотря на то известность композиций, содержащих арилпиразольные активные агенты сами по себе или в комбинации с другими активными агентами, описанных в приведенных выше документах, существует необходимость в ветеринарных композициях и способах для защиты животных как от эндопаразитов, так и от эктопаразитов, с улучшенной эффективностью и спектром действия.

Включение в описание изобретения сведений посредством ссылок

Любая из вышеприведенных заявок, и все документы, упомянутые в настоящем документе, или в ходе делопроизводства по заявке ("цитируемые в заявке документы"), а также все документы, цитируемые или упоминаемые в цитируемых в заявке документах, а также все документы, цитируемые или упоминаемые в настоящем документе ("цитируемые здесь документы"), а также все документы, цитируемые или упоминаемые в цитируемых здесь документах, вместе с любыми инструкциями производителя, описаниями, техническими характеристиками продуктов и описаниями любых продуктов, упомянутых в настоящем описании или в любом документе, включенном сюда посредством ссылки, включены в настоящее описание посредством ссылки, и могут быть использованы при реализации изобретения.

Цитирование или упоминание какого-либо документа в данной заявке не является признанием того, что такой документ является частью предшествующего уровня техники для настоящего изобретения.

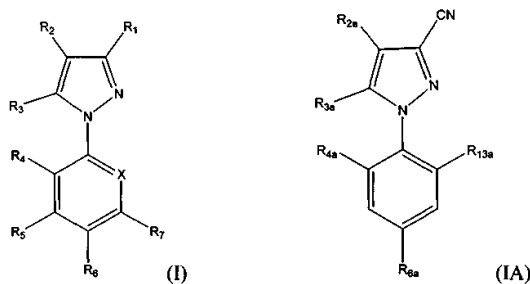
Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к композициям и составам, содержащим по меньшей мере одно

соединение 1-арилпиразола в комбинации по меньшей мере с одним соединением макроциклического лактона, по меньшей мере одним соединением регулятора роста насекомых и по меньшей мере одним антигельминтным соединением; их применениям или ветеринарным применениям для лечения или профилактики паразитарных инфекций или инвазий у животных (диких или домашних), включая домашний скот и домашних животных (животных-компаньонов), таких как кошки, собаки, лошади, куры, овцы, козы, свиньи, индюшки и крупный рогатый скот, с целью избавления организмов указанных животных от паразитов, как правило, обнаруживаемых у таких животных. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения ветеринарная композиция для наружного применения по настоящему изобретению представлена в форме состава для точечного нанесения или обливания для использования на локальных областях тела обрабатываемого животного.

Изобретение также относится к способам лечения или предотвращения паразитарных инфекций и инвазий у животных, включающим введение животному эффективного количества композиции, содержащей по меньшей мере один 1-арилпиразол в комбинации с по меньшей мере одним соединением макроциклического лактона, по меньшей мере одним соединением IGR и по меньшей мере одним антигельминтным активным агентом. Непредвиденно было обнаружено, что описанные здесь композиции и составы изобретения обладают превосходно широким спектром эффективности против опасных эндопаразитов и эктопаразитов с большей продолжительностью действия по сравнению с композициями, известными из данной области.

В одном варианте осуществления изобретение относится к ветеринарным композициям для наружного применения, содержащим эффективные количества по меньшей мере одного 1-арилпиразола приведенных ниже формул (I) или (IA), где заместители X, R₁, R₂, R_{2a}, R₃, R_{3a}, R₄, R_{4a}, R₅, R₆, R_{6a}, R₇ и R_{13a} являются такими, как определено в настоящем описании, в комбинации по меньшей мере с одним активным агентом IGR, по меньшей мере активным агентом на основе макроциклического лактона и по меньшей мере одним антигельминтным активным агентом и фармацевтически или ветеринарно приемлемым жидким носителем.



В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретения ветеринарные композиции для наружного применения и способы содержат фипронил. В других предпочтительных вариантах осуществления изобретения макроциклический лактон, как активный агент, представляет собой активный агент типа авермектина или милбемицина, включая (но, не ограничиваясь только ими) эприномектин, ивермектин, селамектин, милбемектин, милбемицин D, милбемициноксим или моксидектин.

В других предпочтительных вариантах осуществления изобретения композиции и способы по изобретению в качестве IGR активных агентов содержат (S)-метопрен, пирипроксифен, гидропрен, циромазин, флуазурон, луфенурон или новалурон. В других вариантах осуществления изобретения композиции и способы содержат по меньшей мере один активный агент типа тиабендазола, оксибендазола, мебендазола, фенбендазола, оксфендазола, альбендазола, триклабендазола, фебантела, левамизола, пирантела, морантела, празиквантела, клозантела, клорсулона или аминокетонитрила или активный агент типа арилоазол-2-илцианоэтиламина.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ветеринарная композиция для наружного применения по изобретению может содержать C₁-C₁₀ спирт или сложный эфир, C₁₀-C₁₈ насыщенную жирную кислоту или сложные эфиры, C₁₀-C₁₈ мононенасыщенную жирную кислоту или сложный эфир, моноэфир или диэфир алифатической двухосновной кислоты, сложный моноэфир глицерина, сложный диэфир глицерина, сложный триэфир глицерина, гликоль, простой гликолевый эфир, сложный эфир гликоля, гликолькарбонат, полиэтиленгликоль, простой моноэфир полиэтиленгликоля, простой диэфир полиэтиленгликоля, сложный моноэфир полиэтиленгликоля, сложный диэфир полиэтиленгликоля, или их смесь в качестве компонентов в фармацевтически или ветеринарно приемлемом носителе или разбавителе. В других вариантах осуществления изобретения композиции могут включать ацетон, ацетонитрил, бензиловый спирт, этанол, изопропанол, диизобутиладипат, диизопропиладипат, глицеролформаль, бутилдигликоль, н-бутиловый эфир дипропиленгликоля, моноэтиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир дипропиленгликоля, жидкие полиоксиэтиленгликоли, монометиловый эфир пропиленгликоля, моноэтиловый эфир пропиленгликоля, диметилизосорбид, 2-пирролидон, N-метилпирролидон, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, триацетин, бутилацетат, октил-ацетат, пропиленкарбонат, бутилен карбонат, диметилсульфоксид, диметилформамид, диметилацетамид,

или любая их комбинация в фармацевтически или ветеринарно приемлемом носителе или разбавителе.

Настоящее изобретение не охватывает никаких ранее известных продуктов, способов получения продуктов или способов использования продуктов, так что заявитель оставляет за собой право отказаться, и, соответственно, отказывается от исключительных прав на любой ранее известный продукт, способ или метод. Следует дополнительно отметить, что настоящее изобретение не предназначалось для охвата любого продукта, способа или способа получения продукта, или способа использования продукта, который не соответствовал бы письменному описанию и не соответствовал бы требованию достаточности раскрытия USPTO (35 U.S.C. § 112, первый абзац) или ЕРО (статья 83 ЕРС), так что заявитель оставляет за собой право отказаться, и, соответственно, отказывается от исключительных прав на любой ранее описанный продукт, способ получения продукта или способ использования продукта.

Указанные и другие варианты осуществления изобретения раскрыты в следующем подробном описании или являются очевидными из него и охвачены им.

Осуществление изобретения

Настоящее изобретение относится к новым, соответствующим условию изобретательского уровня композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение 1-арилпиразола в комбинации с по меньшей мере одним соединением макроциклического лактона, по меньшей мере одним регулятором роста насекомых (IGR), по меньшей мере, антигельминтным соединением с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

Композиции по изобретению могут находиться в разнообразных формах, подходящих для различных путей нанесения, включая, но, не ограничиваясь только ими, составы для перорального применения, составы для инъекций и составы для наружного, кожного и подкожного, применения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции предпочтительно присутствуют в форме, которая подходит для наружного нанесения, что включает составы для точечного нанесения, которые применяют к ограниченному участку на теле животного. Составы для наружного нанесения обливанием также входят в объем настоящего изобретения. Указанные составы обеспечивают неожиданно эффективную защиту животных как от эктопаразитов, так и от эндопаразитов в течение продолжительного периода времени.

В одном аспекте изобретение относится к композициям для наружного применения, содержащим по меньшей мере одно соединение 1-арилпиразола в комбинации с по меньшей мере одним соединением макроциклического лактона, по меньшей мере одним активным агентом IGR, по меньшей мере антигельминтным соединением с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

В одном варианте осуществления изобретения композиции по изобретению содержат по меньшей мере одно соединение типа авермектина или милбемицина. В другом варианте осуществления изобретения по меньшей мере одно соединение типа авермектина или милбемицина, включенное в композицию, представляет собой абамектин, димадектин, дорамектин, эмаектин, эприномектин, ивермектин, латидектин, лепимектин, селамектин, милбемектин, милбемицин D, моксидектин или немадектин.

Также изобретение относится к способам и применениям для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и инвазий у животных, включающим введение животному эффективного количества состава изобретения.

Изобретение включает по меньшей мере следующие признаки:

(a) изобретение относится к новым композициям, которые проявляют превосходную активность против животных паразитов и содержат по меньшей мере одно соединение 1-арилпиразола в комбинации по меньшей мере с одним соединением макроциклического лактона, по меньшей мере одним IGR и по меньшей мере одним антигельминтным активным агентом, или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или гидраты, с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем;

(b) ветеринарные составы для наружного применения, которые проявляют превосходную активность против животных паразитов и содержат по меньшей мере одно соединение 1-арилпиразола в комбинации с по меньшей мере одним активным агентом на основе макроциклического лактона, по меньшей мере одним IGR и по меньшей мере одним антигельминтным соединением, или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или гидраты, с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем;

(c) ветеринарные композиции, содержащие фипронил в комбинации с по меньшей мере одним активным агентом на основе макроциклического лактона, по меньшей мере одним регулятором роста насекомых (IGR) и по меньшей мере одним антигельминтным соединением, или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или гидраты, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель;

(d) ветеринарные композиции, содержащие фипронил в комбинации с по меньшей мере одним соединением из абамектина, димадектина, дорамектина, эмаектина, эприномектина, ивермектина, латидектина, лепимектина, селамектина, милбемектина, милбемицина D, моксидектина или немадектина, по меньшей мере одним регулятором роста насекомых (IGR) и по меньшей мере одним антигельминтным соединением, или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или гидраты, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель;

(e) ветеринарные композиции, содержащие фипронил в комбинации по меньшей мере с одним соединением из абамектина, димадектина, дорамектина, эмаектина, эприномектина, ивермектина, лати-

дектина, лепимектина, селамектина, милбемектина, милбемицина D, моксидектина или немадектина, по меньшей мере одним соединением IGR, которое имитирует ювенильные гормоны или которое ингибирует синтез хитина, и по меньшей мере одним антигельминтным соединением, или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или гидраты, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель;

(f) наружные ветеринарные составы для точечного нанесения, содержащие фипронил в комбинации по меньшей мере с одним соединением из абамектина, димакдектина, дорамектина, эмамектина, эприномектина, ивермектина, латидектина, лепимектина, селамектина, милбемектина, милбемицина D, моксидектина или немадектина, по меньшей мере одним соединением IGR, которое имитирует ювенильные гормоны или которое ингибирует синтез хитина, и по меньшей мере одним антигельминтным соединением, или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или гидраты, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель;

(g) способы лечения или предотвращения паразитарных инфекций и инвазий у животного, включающие введение эффективного количества композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение 1-арилпиразола в комбинации по меньшей мере с одним активным агентом на основе макроциклического лактона, по меньшей мере одним соединением IGR и по меньшей мере одним антигельминтным активным агентом, или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или гидраты, с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем;

(h) применение ветеринарных композиций, содержащих по меньшей мере одно соединение 1-арилпиразола в комбинации с по меньшей мере одним активным агентом на основе макроциклического лактона, по меньшей мере одним IGR и по меньшей мере одним антигельминтным соединением, или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или гидраты, с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, для предотвращения или лечения животных паразитов.

В данном описании и в формуле изобретения такие термины, как "содержит", "содержащий", "содержащий в себе" и "имеющий" и т.п., могут иметь значение, определенное для них в патентном законе США, и могут означать "включает в себя", "включающий", и т.п.; "состоящий по существу из" или "по существу состоит" также имеет значение, определенное в патентном законе США, и данный термин допускает возможность расширения, допуская присутствие более чем одного соединения, которое в них указывается, до тех пор, пока основные или новые свойства композиций, которые для них указываются, сохраняются и не изменяются вследствие присутствия иных соединений, отличных от тех, которые указываются в составе композиций. Однако такое расширение все равно не включает воплощений, известных из уровня техники.

Также в данном описании и в формуле изобретения и/или абзацах предполагается, что соединения по изобретению включают все свои стереоизомеры и кристаллические формы (что включает гидратированные формы, полиморфные формы и аморфные формы с содержанием до 15 мас.% кристаллической структуры).

Определения

Термины, используемые в настоящем описании, имеют свои обычные для данной области техники значения, если только не будет указано иное. Органические группы, упомянутые в определениях заместителей формулы (I) или (IA) представляют собой, подобно термину галоген, обобщенные названия для конкретных перечней индивидуальных членов группы. Префикс C_n-C_m в каждом случае обозначает возможное число атомов углерода в группе.

Термин "животное", используемый в данном описании, включает всех млекопитающих, птиц и рыб, а также включает всех позвоночных животных, включая людей. Животные включают, но не ограничиваются только ими, людей, кошек, собак, крупный рогатый скот, кур, коров, оленей, коз, лошадей, лам, свиней, овец и яков. Термин "животное" также включает индивидуальное животное во всех стадиях его развития, включая эмбриональную и зародышевую стадии.

Термин "алкил" относится к насыщенным неразветвленным, разветвленным, циклическим, первичным, вторичным или третичным углеводородам, включающим углеводороды, имеющие от 1 до 20 атомов. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильные группы могут включать C₁-C₁₂, C₁-C₁₀, C₁-C₈, C₁-C₆ или C₁-C₄ алкильные группы. Примеры C₁-C₁₀алкила включают, но не ограничиваются только ими, метил, этил, пропил, 1-метилэтил, бутил, 1-метилпропил, 2-метилпропил, 1,1-диметилэтил, пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, гексил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 1-этилбутил, 2-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-1-метилпропил, 1-этил-2-метилпропил, гептил, октил, 2-этилгексил, нонил и децил, и их изомеры. C₁-C₄ алкил означает, например, метил, этил, пропил, 1-метилэтил, бутил, 1-метилпропил, 2-метилпропил или 1,1-диметилэтил.

Циклические алкильные группы, которые охватываются алкилом, включают циклические группы, содержащие от 3 до 10 атомов углерода и имеющие одно или множество конденсированных колец. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкильные группы включают C₄-C₇ или C₃-C₄ циклические алкильные группы. Неограничивающие примеры циклоалкильных групп включают адаман-

тил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и т.п.

Алкильные группы, описанные здесь, могут быть незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из группы, состоящей из алкила, галогена, галогеналкила, гидроксила, карбоксила, ацила, ацилокси, amino, алкил- или диалкиламино, амидо, ариламино, алкокси, арилокси, нитро, циано, азидо, тиола, имино, сульфоновой кислоты, сульфата, сульфонила, сульфанила, сульфинила, сульфоамила, сложного эфира, фосфонила, фосфинила, фосфорила, фосфина, сложного тиоэфира, простого тиоэфира, галогенангидрида, ангидрида, оксима, гидрозина, карбамата, фосфоновой кислоты, фосфата, фосфоната или любой другой целесообразной функциональной группы, которая не ингибирует биологическую активность соединений по изобретению, где заместитель может быть либо незащищен, либо защищен, в случае необходимости, как это известно специалистам в данной области техники, например, как описано в Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Third Edition, 1999, приведенной здесь в качестве ссылки.

Термин "алкенил" относится как к неразветвленным, так и разветвленным углеродным цепям, которые содержат по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильные группы могут включать C_2 - C_{20} алкенильные группы. В других вариантах осуществления изобретения алкенил включает C_2 - C_{12} , C_2 - C_{10} , C_2 - C_8 , C_2 - C_6 или C_2 - C_4 алкенильные группы. В одном варианте алкенила число двойных связей равно 1-3, в другом варианте алкенила число двойных связей равно один или два. Другие диапазоны количества углерод-углеродных двойных связей и количества атомов углерода также включены в настоящее изобретение в зависимости от расположения алкенильной группы на молекуле. " C_2 - C_{10} -алкенильные" группы могут включать более чем одну двойную связь в цепи. Примеры включают (но не ограничиваются только этими группами) этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-метилэтенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-метил-1-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-метил-2-пропенил, 2-метил-2-пропенил; 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 1-метил-1-бутенил, 2-метил-1-бутенил, 3-метил-1-бутенил, 1-метил-2-бутенил, 2-метил-2-бутенил, 3-метил-2-бутенил, 1-метил-3-бутенил, 2-метил-3-бутенил, 3-метил-3-бутенил, 1,1-диметил-2-пропенил, 1,2-диметил-1-пропенил, 1,2-диметил-2-пропенил, 1-этил-1-пропенил, 1-этил-2-пропенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 1-метил-1-пентенил, 2-метил-1-пентенил, 3-метил-1-пентенил, 4-метил-1-пентенил, 1-метил-2-пентенил, 2-метил-2-пентенил, 3-метил-2-пентенил, 4-метил-2-пентенил, 1-метил-3-пентенил, 2-метил-3-пентенил, 3-метил-3-пентенил, 4-метил-3-пентенил, 1-метил-4-пентенил, 2-метил-4-пентенил, 3-метил-4-пентенил, 4-метил-4-пентенил, 1,1-диметил-2-бутенил, 1,1-диметил-3-бутенил, 1,2-диметил-1-бутенил, 1,2-диметил-2-бутенил, 1,2-диметил-3-бутенил, 1,3-диметил-1-бутенил, 1,3-диметил-2-бутенил, 1,3-диметил-3-бутенил, 2,2-диметил-3-бутенил, 2,3-диметил-1-бутенил, 2,3-диметил-2-бутенил, 2,3-диметил-3-бутенил, 3,3-диметил-1-бутенил, 3,3-диметил-2-бутенил, 1-этил-1-бутенил, 1-этил-2-бутенил, 1-этил-3-бутенил, 2-этил-1-бутенил, 2-этил-2-бутенил, 2-этил-3-бутенил, 1,1,2-триметил-2-пропенил, 1-этил-1-метил-2-пропенил, 1-этил-2-метил-1-пропенил и 1-этил-2-метил-2-пропенил.

"Циклоалкенил" относится к моновалентным циклическим алкенильным группам от 4 до 10 атомов углерода, предпочтительно от 5 до 8 атомов углерода, имеющим одно или множество конденсированных колец, причем конденсированные кольца могут быть или могут не быть циклоалкенильными, при условии, что точка присоединения представляет собой циклоалкенильный кольцевой атом. Примеры циклоалкенильных групп включают, в качестве примера, циклопентен-4-ил, циклооктен-5-ил и т.п. Алкенильные или циклоалкенильные группы могут быть незамещенными или замещенными одним или более заместителями, которые описаны выше для алкила.

"Алкинил" относится как к неразветвленным, так и разветвленным углеродным цепям, которые содержат по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. В одном варианте алкинила число тройных связей равно 1-3; в другом варианте алкинила число тройных связей равно один или два. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкинильные группы включают от C_2 - C_{20} алкинильных групп. В других вариантах осуществления изобретения алкинильные группы могут включать C_2 - C_{12} , C_2 - C_{10} , C_2 - C_8 , C_2 - C_6 или C_2 - C_4 алкинильные группы. Другие диапазоны количества углерод-углеродных тройных связей и количества атомов углерода также включены в настоящее изобретение в зависимости от расположения алкинильной группы на молекуле. Например, термин " C_2 - C_{10} -алкинил", который использован в данном описании, относится к неразветвленной или разветвленной ненасыщенной углеводородной группе, содержащей от 2 до 10 атомов углерода и содержащей по меньшей мере одну тройную связь, такой как этинил, проп-1-ин-1-ил, проп-2-ин-1-ил, н-бут-1-ин-1-ил, н-бут-1-ин-3-ил, н-бут-1-ин-4-ил, н-бут-2-ин-1-ил, н-пент-1-ин-1-ил, н-пент-1-ин-3-ил, н-пент-1-ин-4-ил, н-пент-1-ин-5-ил, н-пент-2-ин-1-ил, н-пент-2-ин-4-ил, н-пент-2-ин-5-ил, 3-метилбут-1-ин-3-ил, 3-метилбут-1-ин-4-ил, н-гекс-1-ин-1-ил, н-гекс-1-ин-3-ил, н-гекс-1-ин-4-ил, н-гекс-1-ин-5-ил, н-гекс-1-ин-6-ил, н-гекс-2-ин-1-ил, н-гекс-2-ин-4-ил, н-гекс-2-ин-5-ил, н-гекс-2-ин-6-ил, н-гекс-3-ин-1-ил, н-гекс-3-ин-2-ил, 3-метилпент-1-ин-1-ил, 3-метилпент-1-ин-3-ил, 3-метилпент-1-ин-4-ил, 3-метилпент-1-ин-5-ил, 4-метилпент-1-ин-1-ил, 4-метилпент-2-ин-4-ил или 4-метилпент-2-ин-5-ил и т.п.

Термин "галогеналкил" относится к алкильной группе, как она определена в данном описании, замещенной одним или большим числом атомов галогена. Например, C_1 - C_4 -галогеналкил включает (но не

ограничивается только этими группами) хлорметил, бромметил, дихлорметил, трихлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорфторметил, дихлорфторметил, хлордифторметил, 1-хлорэтил, 1-бромэтил, 1-фторэтил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-хлор-2-фторэтил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 2,2-дихлор-2-фторэтил, 2,2,2-трихлорэтил, пентафторэтил и т.п.

Термин "фторалкил" при использовании в данном описании относится к алкилу, в котором один или более атомов водорода замещены атомами фтора, например, дифторметил, трифторметил, 1-фторэтил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 1,1,2,2-тетрафторэтил или пентафторэтил.

Термин "галогеналкенил" относится к алкенильной группе, как она определена в описании, которая замещена одним или более атомами галогена.

Термин "галогеналкинил" относится к алкинильной группе, как она определена в описании, которая замещена одним или более атомами галогена.

"Алкокси" относится к алкил-О-, при этом алкил определен выше. Аналогично, термины "алкенилокси", "алкинилокси", "галогеналкокси", "галогеналкенилокси", "галогеналкинилокси", "циклоалкокси", "циклоалкенилокси", "галогенциклоалкокси" и "галогенциклоалкенилокси" относятся к группам алкенил-О-, алкинил-О-, галогеналкил-О-, галогеналкенил-О-, галогеналкинил-О-, циклоалкил-О-, циклоалкенил-О-, галогенциклоалкил-О- и галогенциклоалкенил-О-, соответственно, где алкенил, алкинил, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, циклоалкил, циклоалкенил, галогенциклоалкил и галогенциклоалкенил определены выше. Примеры C_1 - C_6 -алкокси включают (но не ограничиваются только этими группами) метокси, этокси, C_2H_5 - CH_2 -О-, $(CH_3)_2$ СНО-, н-бутокси, C_2H_5 -СН(СН₃)О-, $(CH_3)_2$ СН-СН₂О-, $(CH_3)_3$ СО-, н-пентокси, 1-метилбутокси, 2-метилбутокси, 3-метилбутокси, 1,1-диметилпропокси, 1,2-диметилпропокси, 2,2-диметилпропокси, 1-этилпропокси, н-гексокси, 1-метилпентокси, 2-метилпентокси, 3-метилпентокси, 4-метилпентокси, 1,1-диметилбутокси, 1,2-диметилбутокси, 1,3-диметилбутокси, 2,2-диметилбутокси, 2,3-диметилбутокси, 3,3-диметилбутокси, 1-этилбутокси, 2-этилбутокси, 1,1,2-триметилпропокси, 1,2,2-триметилпропокси, 1-этил-1-метилпропокси, 1-этил-2-метилпропокси и т.п.

"Арил" относится к моновалентной ароматической карбоциклической группе, содержащей от 6 до 14 атомов углерода и содержащей одно кольцо или множество конденсированных колец. В некоторых вариантах осуществления изобретения арильные группы включают C_6 - C_{10} арильные группы. Арильные группы включают (но не ограничиваются только этими группами) фенил, бифенил, нафтил, тетрагидронафтил, фенилциклопропил и инданил. Арильные группы могут быть незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из галогена, циано, нитро, гидроксид, меркапто, amino, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, галогенциклоалкила, галогенциклоалкенила, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, галогеналкокси, галогеналкенилокси, галогеналкинилокси, циклоалкокси, циклоалкенилокси, галогенциклоалкокси, галогенциклоалкенилокси, алкилтио, галогеналкилтио, циклоалкилтио, галогенциклоалкилтио, алкилсульфинила, алкенилсульфинила, алкинилсульфинила, галогеналкилсульфинила, галогеналкенилсульфинила, галогеналкинилсульфинила, алкилсульфонил, алкенилсульфонил, алкинилсульфонил, галогеналкилсульфонил, галогеналкенилсульфонил, галогеналкинилсульфонил, алкиламино, алкениламино, алкиниламино, ди(алкил)амино, ди(алкенил)амино, ди(алкинил)амино или триалкилсилсила.

Термин "аралкил" относится к арильной группе, которая связана с исходным соединением через двухвалентную алкиленовую мостиковую связь, $(-CH_2-)_n$, где n равно 1-12 и где "арил" определен выше.

"Гетероарил" относится к моновалентной ароматической группе, содержащей от 1 до 15 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 10 атомов углерода, и содержащей один или более атомов кислорода, азота или серы в качестве гетероатомов в кольце, предпочтительно от 1 до 4 гетероатомов или от 1 до 3 гетероатомов. Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены. Такие гетероарильные группы могут содержать одно кольцо (например, пиридил или фурил) или множество конденсированных колец, при условии, что точка присоединения представляет собой атом гетероарильного кольца. Предпочтительные гетероарилы включают пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, триазинил, пирролил, индолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, фуранил, тиафенил, фурил, пирролил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, изотиазолил, пиразолил, бензофуранил и бензотиофенил. Гетероарильные кольца могут быть незамещенными или замещенными одной или более группами, которые описаны выше для арила.

Термины "гетероцикл", "гетероциклический" или "гетероцикло" относятся к полностью насыщенным или ненасыщенным циклическим группам, например, 3-7-членным моноциклическим или 4-7-членным моноциклическим; 7-11-членным бициклическим или 10-15-членным трициклическим кольцевым системам, которые содержат один или более атомов кислорода, серы или азота в качестве гетероатомов в кольце, предпочтительно от 1 до 4 или от 1 до 3 гетероатомов. Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены, и гетероатомы азоты необязательно могут быть кватернизованы. Гетероциклическая группа может быть присоединена через любой гетероатом или атом углерода кольца или кольцевой системы и может быть незамещенной или замещенной одной или более группами, которые описаны выше для арильных групп.

Иллюстративные моноциклические гетероциклические группы включают (но не ограничиваются

только этими группами) пирролидинил, пирролил, пиразолил, оксетанил, пиразолинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, изоксазолинил, изоксазолил, тиазолил, тиадиазолил, тиазолидинил, изотиазолил, изотиазолидинил, фурил, тетрагидрофурил, тиенил, оксадиазолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксоазепинил, азепинил, 4-пиперидонил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, придазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинил сульфоксид, тиаморфолинил сульфид, 1,3-диоксалан и тетрагидро-1,1-диоксоиенил, триазолил, триазилил и т.п.

Иллюстративные бициклические гетероциклические группы включают (но не ограничиваются только этими группами) индолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензотиенил, хинуклидинил, хинолинил, тетрагидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индолизинил, бензофурил, хромонил, кумаринил, бензопиранил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил, пирролопиридил, фуropyридил (такой как фуро[2,3-с]пиридинил, фуро[3,2-б]-пиридинил или фуро[2,3-б]пиридинил), дигидроизоиндолил, дигидрохиназолинил (такой как 3,4-дигидро-4-оксохиназолинил), тетрагидрохиназолинил и т.п.

Иллюстративные трициклические гетероциклические группы включают карбазолил, бензидолил, фенантролинил, акридинил, фенантридинил, ксантенил и т.п.

Алкоксикарбонил относится к $-C(=O)-O-$ алкилу, где алкокси определен выше.

Галоген означает атомы фтора, хлора, брома и йода. Указание "галоген" (например, как проиллюстрировано в термине "галогеналкил") относится ко всем степеням замещения от однократного замещения до пергалогензамещения (например, как проиллюстрировано для метила, хлорметил ($-CH_2Cl$), дихлорметил ($-CHCl_2$), трихлорметил ($-CCl_3$)).

Стереизомеры и полиморфные формы

Специалистам в данной области понятно, что некоторые соединения в композициях по изобретению могут находиться или вводиться в виде оптически активных и рацемических форм. Соединения, содержащие один или более хиральных центров, в том числе на атоме серы, могут присутствовать в виде отдельных энантиомеров или диастереомеров или в виде смеси энантиомеров и/или диастереомеров. Например, в данной области техники хорошо известно, что соединения сульфоксида могут быть оптически активными и могут существовать в виде отдельных энантиомеров или рацемических смесей. Кроме того, соединения в композициях по изобретению могут включать один или более хиральных центров, которые приводят к теоретическому ряду оптически активных изомеров. Там, где соединения в композициях по изобретению включают n хиральных центров, соединения могут содержать до 2^n оптических изомеров. Настоящее изобретение включает в себя конкретные энантиомеры или диастереомеры каждого соединения, а также смеси различных энантиомеров и/или диастереомеров соединений по изобретению, которые обладают полезными свойствами, указанными в настоящем описании. Оптически активные формы могут быть получены, например, путем разделения рацемических форм при помощи методов селективной кристаллизации, путем синтеза из оптически активных предшественников, при помощи хирального синтеза, с помощью хроматографического разделения с использованием хиральной стационарной фазы или ферментативной разделением.

Соединения в композициях по настоящему изобретению также могут присутствовать в различных твердых формах, таких как различные кристаллические формы или в форме аморфного твердого вещества. Настоящее изобретение включает в себя различные кристаллические формы, а также аморфные формы соединений по изобретению.

Кроме того, соединения в композициях по настоящему изобретению могут существовать в качестве гидратов или сольватов, в которых определенные количества воды или растворителя связаны с молекулой в кристаллической форме. Композиции по изобретению могут включать гидраты и сольваты активных агентов. Соли Также в рамках данного изобретения рассматриваются соли кислот или оснований, где это применимо, и соединений по изобретению, раскрытых в настоящем описании.

Термин "кислота" подразумевает все фармацевтически приемлемые неорганические или органические кислоты. Неорганические кислоты включают минеральные кислоты, такие как галогенводородные кислоты, такие как бромисто-водородная кислота и соляная кислота, серную кислоту, фосфорные кислоты и азотную кислоту. Органические кислоты включают все фармацевтически приемлемые алифатические, алициклические и ароматические карбоновые кислоты, дикарбоновые кислоты, трикарбоновые и жирные кислоты. В одном варианте кислоты представляют собой линейные или разветвленные, насыщенные или ненасыщенные C_1 - C_{20} алифатические карбоновые кислоты, которые необязательно замещены галогеном или гидроксильными группами, или C_6 - C_{12} ароматические карбоновые кислоты. Примерами таких кислот являются угольная кислота, муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, изопропионовая кислота, валериановая кислота, α -гидроксикислоты, такие как гликолевая кислота и молочная кислота, хлоруксусная кислота, бензойная кислота, метансульфоновая кислота и салициловая кислота. Примеры дикарбоновых кислот включают щавелевую кислоту, яблочную кислоту, янтарную кислоту, винную кислоту, фумаровую кислоту и малеиновую кислоту. Примером трикарбоновой кислоты является лимонная кислота. Жирные кислоты включают все фармацевтически приемлемые насыщенные или ненасыщенные алифатические или ароматические карбоновые кислоты, имеющие от 4 до 24

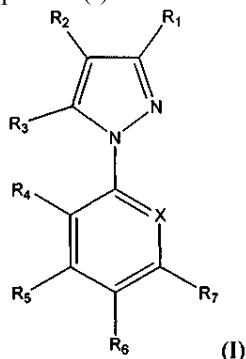
атомов углерода. Примеры включают в себя масляную кислоту, изомасляную кислоту, втор-масляную кислоту, лауриновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, олеиновую кислоту, линолевую кислоту, линоленовую кислоту и фенилстеариновую кислоту. Другие кислоты включают глюконовую кислоту, глюкогептоновую кислоту и лактобионовую кислоту.

Термин "основание" подразумевает все фармацевтически приемлемые неорганические или органические основания, включая гидроксиды, карбонаты или бикарбонаты щелочных или щелочно-земельных металлов. Соли, образованные с такими основаниями, включают, например, соли щелочных металлов и соли щелочно-земельных металлов, включая (но, не ограничиваясь только этими вариантами) такие, как литиевые, натриевые, калиевые, магниевые или кальциевые соли. Соли, образованные с органическими основаниями, включают обычные углеводородные соли и соли гетероциклических аминов, которые включают, например, аммонийные соли (NH_4^+), алкил- и диалкиламмониевые соли, а также соли циклических аминов, такие как морфолиновые и пиперидиновые соли.

1-Арилпиразолы, как класс химических соединений, хорошо известны в данной области техники, и были обнаружено, что в данном классе некоторые соединения являются потенциально активными против широкого ряда насекомых-вредителей и паразитов, представляющих опасность для животных и растений. Например, в данной области техники известно, что производные 1-арилпиразола могут предотвращать, лечить и контролировать эктопаразитарные инвазии у млекопитающих, таких как кошки, собаки и крупный рогатый скот. Некоторые 1-арилпиразолы и их применение против насекомых-вредителей описаны в патентных публикациях США №№ 2008/0132487 и США 2008/0031902; патентах США №№ 4963575; 5122530; 5232940; 5236938; 5246255; 5547974; 5567429; 5576429; 5608077; 5714191; 5814652; 5885607; 5567429; 5817688; 5885607; 5916618; 5922885; 5994386; 6001384; 6010710; 6057355; 6069157; 6083519; 6090751; 6096329; 6124339; 6180798; 6335357; 6350771; 6372774; 6395906; 6413542; 6685954 и 7468381, 7517877 и 7514561; и европейских патентных публикациях №№ EP 0234119, EP 0295117, EP 0352944, EP 0500209, EP 0780378, EP 0846686 и EP 0948485, все из которых включены в настоящее описание во всей полноте посредством ссылок.

Соединения из семейств, описанных в указанных патентах являются чрезвычайно активными, и одно из приведенных соединений, 5-амино-3-циано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)-4-трифторметилсульфинилпиразол или фипронил, является особенно эффективным против насекомых-вредителей, включая блох и иксодовых клещей.

В одном варианте осуществления изобретение относится к композициям, которые содержат по меньшей мере одно соединение 1-арил пиразола (I)



где

R_1 представляет собой водород, циано, нитро, галоген, R_3 , R_8 , формил, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{C}(=\text{NOH})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{NNH}_2)\text{R}_9$ или $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$;

R_2 представляет собой R_8 , галоген, циано, нитро, $-\text{SCN}$, 4,5-дицианоимидазол-2-ил или $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{11}$;

R_3 представляет собой водород, галоген, алкил, галогеналкил, OH , OR_8 , $\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, NR_9R_{10} , $-\text{N}=\text{C}(\text{R}_9)(\text{R}_{14})$, $-\text{N}=\text{C}(\text{R}_{10})-\text{Z}-(\text{R}_9)$, $-\text{N}=\text{C}(\text{R}_{10})-\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{N}(\text{R}_8)-\text{C}(\text{R}_{10})=\text{NR}_9$, $-\text{N}(\text{R}_{11})\text{C}(\text{O})\text{CR}_{15}\text{R}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{N}(\text{R}_{11})\text{C}(\text{O})\text{арил}$, $-\text{N}(\text{R}_{11})\text{C}(\text{O})\text{гетероарил}$ или $-\text{N}(\text{R}_{11})\text{C}(\text{O})\text{OR}_{10}$;

R_4 , R_5 и R_7 независимо представляют собой водород, галоген, алкил, галогеналкил, циано или нитро;

R_6 представляет собой галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, циано, нитро, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}_{12}$ или SF_5 ;

X представляет собой атом азота или $\text{C}-\text{R}_{13}$;

Z представляет собой O , $\text{S}(\text{O})_m$ или NR_9 ;

R_8 представляет собой алкил или галогеналкил;

R_9 представляет собой водород, алкил, галогеналкил или алкокси;

R_{10} представляет собой водород, алкил, галогеналкил, алкокси или $-\text{C}(\text{O})\text{R}_8$;

R_{11} представляет собой алкил, галогеналкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил, галогеналкинил, алкоксиалкил или галогеналкоксиалкил;

R_{12} представляет собой алкил или галогеналкил;

R_{13} представляет собой водород, галоген, циано, нитро, алкил, галогеналкил, алкокси или галогеналкокси;

R_{14} представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;

R_{15} представляет собой водород, галоген, алкокси, галогеналкокси, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, формилокси, алкилкарбонилокси, галогеналкилкарбонилокси, алкилтио, галогеналкилтио, алкилсульфинил, галогеналкилсульфинил, алкилсульфонил, галогеналкилсульфонил, алкиламино, диалкиламино, галогеналкиламино, ди(галогеналкил)амино, арилокси или арилалкокси;

где указанные алкильные, галогеналкильные и алкоксигруппы необязательно замещены алкилом, галогеналкилом, алкокси, арилом или гетероарилом; указанные арильные или гетероарильные группы необязательно замещены одним или более алкилом, галогеналкилом, арилом, галогеном, $C(O)R_8$,

$-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-C(S)NH_2$ или $-S(O)_mR_{11}$,

m равно 0, 1 или 2; и

n равно 0, 1 или 2; или

его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват;

в комбинации с по меньшей мере одним активным агентом на основе макроциклического лактона, по меньшей мере одним соединением IGR и по меньшей мере одним антигельминтным соединением, или их фармацевтически приемлемыми солями, гидратами или сольватами, с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

В одном варианте осуществления изобретение относится к композиции, которая содержит 1-арилпиразол формулы (I), где R_1 представляет собой циано, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-C(=NOH)NH_2$, $-C(=NNH_2)R_9$ или $-C(S)NH_2$, и все другие заместители являются такими, как определено выше.

В другом варианте осуществления изобретение относится к композиции, содержащей 1-арилпиразол формулы (I), где R_3 представляет собой алкил или галогеналкил.

В одном варианте осуществления изобретение относится к композиции, содержащей 1-арилпиразол формулы (I), где

R_1 представляет собой циано, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-C(=NOH)NH_2$, $-C(=NNH_2)R_9$ или $-C(S)NH_2$; и

R_2 представляет собой $-SCN$, 4,5-дицианоимидазол-2-ил или $-S(O)_mR_{11}$.

В другом варианте осуществления изобретение относится к композиции, содержащей 1-арилпиразол формулы (I), где

R_1 представляет собой циано, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-C(=NOH)NH_2$, $-C(=NNH_2)R_9$ или $-C(S)NH_2$;

R_2 представляет собой $-SCN$, 4,5-дицианоимидазол-2-ил или $-S(O)_mR_{11}$; и

R_3 представляет собой алкил, галогеналкил или NR_9R_{10} .

В другом варианте осуществления изобретение относится к композиции, содержащей 1-арилпиразол формулы (I), где

R_1 представляет собой циано;

R_2 представляет собой $-SCN$, 4,5-дицианоимидазол-2-ил или $-S(O)_mR_{11}$ и

R_3 представляет собой $-N=C(R_9)(R_{14})$, $-N=C(R_{10})-Z-(R_9)$, $-N=C(R_{10})-NR_9R_{10}$, $-N(R_8)-C(R_{10})=NR_9$.

В другом варианте осуществления изобретение относится к композиции, содержащей 1-арилпиразол формулы (I), где

R_1 представляет собой циано;

R_2 представляет собой $-SCN$, 4,5-дицианоимидазол-2-ил или $-S(O)_mR_{11}$ и

R_3 представляет собой $-N(R_{11})C(O)CR_{15}R_{10}R_{11}-N(R_{11})C(O)$ арил, $N(R_{11})C(O)$ гетероарил или $-N(R_{11})C(O)OR_{10}$.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к композиции, содержащей 1-арилпиразол формулы (I), где

R_1 представляет собой циано;

R_2 представляет собой $-SCN$, 4,5-дицианоимидазол-2-ил или $-S(O)_mR_{11}$;

R_3 представляет собой алкил, галогеналкил или NR_9R_{10} ;

R_4 , R_5 и R_7 независимо представляют собой водород или галоген и

X представляет собой $C-R_{13}$.

В другом варианте осуществления изобретение относится к композиции, содержащей 1-арилпиразол формулы (I), где

R_1 представляет собой циано;

R_2 представляет собой $-SCN$, 4,5-дицианоимидазол-2-ил или $-S(O)_mR_{11}$;

R_3 представляет собой C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 галогеналкил;

R_6 представляет собой галоген, галогеналкил или SF_5 ; и

X представляет собой $C-R_{13}$.

В одном варианте осуществления изобретение относится к композиции, содержащей 1-арилпиразол

формулы (I), где

R_1 представляет собой циано;

R_2 представляет собой $-S(O)_mR_{11}$;

R_3 представляет собой C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 галогеналкил или NR_9R_{10} ;

R_4 , R_5 и R_7 независимо представляют собой водород или галоген;

R_6 представляет собой галоген, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 галогеналкил или SF_5 ;

X представляет собой $C-R_{13}$ и

R_{13} представляет собой галоген или C_1 - C_4 алогеналкил.

В другом варианте осуществления изобретение относится к композиции, содержащей 1-арилпиразол формулы (I), где

R_1 представляет собой циано;

R_2 представляет собой $-S(O)_mR_{11}$;

R_3 представляет собой $-NH_2$;

R_4 , R_5 и R_7 независимо представляют собой водород или галоген;

R_6 представляет собой C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алогеналкил или SF_5 ;

X представляет собой $C-R_{13}$ и

R_{13} представляет собой водород или галоген.

В еще другом варианте осуществления композиции описывается 1-арилпиразол формулы (I), где

R_1 представляет собой циано;

R_2 представляет собой $-S(O)_mR_{11}$;

R_3 представляет собой метил, этил, пропил или C_1 - C_4 галогеналкил;

R_4 представляет собой галоген;

R_5 и R_7 представляют собой водород;

R_6 представляет собой C_1 - C_4 алогеналкил;

X представляет собой $C-R_{13}$;

R_{11} представляет собой $-CF_3$, $-CClF_2$ или $CFCF_2$ и

R_{13} представляет собой галоген.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к композиции, содержащей 1-арилпиразол формулы (I), где

R_1 представляет собой циано;

R_2 представляет собой $-S(O)_mR_{11}$;

R_3 представляет собой метил или этил;

R_4 представляет собой хлор или фтор;

R_5 и R_7 представляют собой водород;

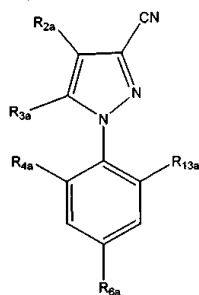
R_6 представляет собой $-CF_3$;

X представляет собой $C-R_{13}$;

R_{11} представляет собой $-CFCl_2$ и CF_3 ; и

R_{13} представляет собой хлор или фтор.

В другом варианте осуществления изобретение относится к композиции, содержащей 1-арилалкил или 5-галогеналкилпиразол формулы (IA) ниже:



(IA)

или его соль, где

R_{2a} представляет собой $-S(O)_mR_{11a}$;

R_{3a} представляет собой метил, этил или C_1 - C_4 галогеналкил;

R_{4a} представляет собой галоген;

R_{6a} представляет собой C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 алогеналкил;

R_{13a} представляет собой галоген;

R_{11a} представляет собой C_1 - C_4 галогеналкил и

m равно 0, 1 или 2; или

его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, в комбинации с по меньшей мере одним активным агентом на основе макроциклического лактона, по меньшей мере одним соединением IGR и по меньшей мере одним антигельминтным соединением или их фармацевтически приемлемыми солями,

гидратами или сольватами, с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

Соединения формулы (IA), а также способы получения указанных соединений описаны в US 2008/0031902 A1 и патенте США No. 7759381 (Lee et al.), которые включены в настоящее описание во всей полноте посредством ссылок.

В другом варианте осуществления изобретение относится к композиции, которая содержит 1-арил-5-алкилпиразол формулы (IA), где

R_{2a} представляет собой $-S(O)_m R_{11a}$;

R_{3a} представляет собой метил или этил;

R_{4a} представляет собой галоген;

R_{6a} представляет собой C_1 - C_4 галогеналкил;

R_{13a} представляет собой галоген;

R_{11a} представляет собой $-CF_3$, $-CClF_2$ или $-CFCF_2$ и

m равно 0, 1 или 2.

В другом варианте осуществления изобретение относится к композиции, которая содержит 1-арил-5-алкилпиразол формулы (IA), где

R_{2a} представляет собой $-S(O)_m R_{11a}$;

R_{3a} представляет собой метил или этил;

R_{4a} представляет собой галоген;

R_{6a} представляет собой C_1 - C_4 галогеналкил;

R_{13a} представляет собой галоген;

R_{11a} представляет собой $-CF_3$, $-CClF_2$ или $-CFCF_2$ и

m равно 0, 1 или 2.

В еще одном другом варианте осуществления изобретения описывается композиция, которая содержит 1-арил-5-алкилпиразол формулы (IA), где

R_{2a} представляет собой $-S(O)_m R_{11a}$;

R_{3a} представляет собой метил;

R_{4a} представляет собой $-Cl$;

R_{6a} представляет собой $-CF_3$;

R_{13a} представляет собой $-F$;

R_{11a} представляет собой $-CFCF_2$ или CF_3 ; и

m равно 0, 1 или 2.

В предпочтительных вариантах осуществления изобретение относится к композициям для лечения или предотвращения паразитарных инфекций или инвазий у животного, содержащим по меньшей мере одно соединение 1-арилпиразола, по меньшей мере один активный агент на основе макроциклического лактона, по меньшей мере один IGR и по меньшей мере одно антигельминтное соединение с фармацевтически приемлемым носителем, где соединение 1-арилпиразола представляет 1-[2,6-дихлор-4-трифторметилфенил]-3-циано-4-трифторметилсульфинил-5-аминопиразол, которое также известно как фипрониол.

Соединения макроциклического лактона также хорошо известны в данной области техники и могут быть получены коммерчески или известными синтетическими методами. Для авермектинов, ивермектина и абамектина можно, например, сделать отсылку на публикацию "Ivermectin and Abamectin", 1989, M.H. Fischer and H. Mrozik, William C. Campbell, published by Springer Verlag., "Macrocyclic Lactones in Antiparasitic Therapy", 2002, J Vercruysse and RS Rew published by CABI Publishing or Albers-Schonberg et al. (1981), "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc, 103, 4216-4221. Для дорамектина может быть посоветована "Veterinary Parasitology", vol. 49, No. 1, July 1993, 5-15. Для милбемицинов отсылка может быть сделана *inter alia*, на Davies H.G. et al., 1986, "Avermectins and Milbemycins", Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. et al., 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, патент США № 4134973 и EP 0677054, все из которых включены в настоящее описание посредством ссылок.

Макроциклические лактоны являются либо природными продуктами, либо их полусинтетическими производными. Структуры авермектинов и милбемицинов схожи, например, общим сложным 16-членным кольцом макроциклического лактона; а в милбемицинах отсутствует гликозидная группа авермектина. Природные авермектины описаны в патенте США № 4310519, принадлежащем Albers-Schonberg et al., а соединения 22,23-дигидроавермектина описаны в Chabala et al., патент США № 4199569. Стоит упомянуть также Kitano, патент США № 4468390, Beuvry et al., патент США № 5824653, EP 0007812 A1, описание патента Великобритании 1390336, EP 0002916, и Ancare патент Новой Зеландии № 237086, *inter alia*. Встречающиеся в природе милбемицины описаны у Aoki et al., патент США № 3950360, а также в различных источниках, указанных в "The Merck Index" 12th ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996). Латидектин описан в "International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)", WHO Drug Information, vol. 17, no. 4, pp. 263- 286, (2003). Полусинтетические производные соединений указанных классов хорошо известны в данной области и описаны, например, патенте США № 5077308, патенте США № 4859657, патенте США № 4963582, патенте США

№ 4855317, патенте США № 4871719, патенте США № 4874749, патенте США № 4427663, патенте США № 4310519, патенте США № 4199569, патенте США № 5055596, патенте США № 4973711, патенте США № 4978677, патенте США № 4920148 и EP 0667054, все включены в настоящее описание посредством ссылок.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции по изобретению содержат по меньшей мере одно соединение 1-арилпиразола в комбинации по меньшей мере с одним соединением типа авермектина или милбемицина, по меньшей мере одним соединением IGR и по меньшей мере одним антигельминтным соединением. Авермектиновые и милбемициновые активные агенты, включают (но не ограничиваются только ими) абамектин, димадектин, дорамектин, эмаектин, эприномектин, ивермектин, латидектин, лепимектин, селамектин, милбемектин, милбемицин D, милбемициноксим, моксидектин или немадектин, или смесь указанных активных агентов.

Класс акарицидов или инсектицидов, известный в качестве регуляторов роста насекомых (IGRs), хорошо известен в данной области техники и представляет большое семейство различных химических классов. Соединения IGR преимущественно включают в композиции по изобретению для того, чтобы обеспечить превосходную эффективность против эктопаразитов. Все такие соединения действуют путем препятствования развитию или росту насекомых вредителей. Например, некоторые соединения IGR действуют посредством блокирования развития неполовозрелых стадий (яиц или личинок) во взрослые стадии, или посредством ингибирования синтеза хитина. Некоторые соединения в классе IGR имитируют ювенильные гормоны. Регуляторы роста насекомых описаны, например, в патенте США № 3748356; патенте США № 3818047; патенте США № 4225598; патенте США № 4798837; патенте США № 4751225, EP 0179022 или U.K. 2140010, а также патенте США №№ 6096329 и 6685954 (все включены в настоящее описание посредством ссылок). Примеры IGRs, подходящих для использования в композициях по изобретению, включают (но не ограничиваются только ими) азадирактин, диофенолан, феноксикарб, гидропрен, кинопрен, метопрен, пирипроксифен, тетрагидроазадирактин, 4-хлор-2-(2-хлор-2-метилпропил)-5-(6-йодо-3-пиридилметокси)пиридин-3-(2H)-он, циромазин, хлорфлуазурон, дифлюбензурон, флуазурон, флуциклоксурон, флуфеноксурон, гексафлумурон, луфенурон, тебуфенозид, тефлюбензурон, трифлумурон, новалурон, 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-трифторметил)фенилмочевина, 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-трифторметил)фенилмочевина, 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенилмочевина и 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-трифторметил)фенилмочевина.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретения композиции по изобретению содержат метопрен, включая (S)-метопрен, пирипроксифены, гидропрен, циромазин и луфенурон.

В композициях по изобретению могут быть использованы различные виды антигельминтных агентов (в дополнение к одному или более макроциклическому лактону). В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции по изобретению могут включать один или более антинематодных агентов, включая (но не ограничиваясь только ими) бензимидазол, имидазотиазол, тетрагидропиримидин, фосфаторганические активные агенты или смеси указанных агентов. В некоторых вариантах осуществления изобретения в композиции могут быть включены бензимидазолы, включающие (но не ограниченные только ими) тиабендазол, камбендазол, парбендазол, оксибендазол, мебендазол, флюбендазол, фебендазол, оксфендазол, альбендазол, циклобендазол, триклабендазол, фебантел, тioenат и его о,о-диметил аналоги.

В других вариантах осуществления изобретения композиции могут включать соединения имидазотиазола, включая (но, не ограничиваясь только ими) тетраимизол, левамизол и бутамизол. Еще в других вариантах осуществления изобретения композиции по изобретению могут включать тетрагидропиримидиновые активные агенты, включая (но, не ограничиваясь только ими) пирантел, оксантел и морантел.

В еще одних вариантах осуществления изобретения композиции могут включать противонематодные соединения фенотиазина, пиперазина в виде нейтрального соединения и различных солевых форм, диэтилкарбамазина, фенолы, такие как дизофенол, соединения мышьяка, такие как арсенамид, этаноламины, такие как бифениум, тениум клозилат, и метиридин; цианокрасители, включающие пирвиния хлорид, пирвиния памоат и дитиазанина иодид; изотиацианаты, включающие битосканат, натрия сурамин, фталофин и различные природные продукты, включающие (но не ограниченные только ими) гигромицин B, α -сантонин и каиновую кислоту.

В других вариантах осуществления изобретения композиции по изобретению могут включать противотрематодные агенты. Подходящие противотрематодные агенты включают (но не ограничиваются только ими) мирацилы, такие как мирацил Д и мирасан; празиквантел, клоназепам и его 3-метил производное, олтипраз, лукантон, гикантон, оксамнихин, амосканат, ниридазол, нитроксинил, различные соединения бисфенолов, известные в данной области техники, включающие гексахлорофен, битионил, битионил сульфоксид и мениклофолан; различные соединения салициланилида, включающие трибромсалан, оксиклозанид, клиоксанид, рафоксанид, бротанид, бромоксанид и клосантел; триклабендазол, диамфенетид, клорсулон, гетолин и эметин.

Также в композициях по изобретению могут быть с определенными преимуществами использованы противостоидные соединения, такие как (но, не ограничиваясь только ими) ареколин в различных солевых формах, бунамидин, никлозамид, нитросканат, паромомидин и паромомидин II.

В некоторых вариантах осуществления изобретения антигельминтный агент в композиции по изобретению может быть биологически активным пептидом или протеином, включая (но, не ограничиваясь только этими вариантами) депсипептиды, которые действуют на нейромышечный синапс посредством стимулирования пресинаптических рецепторов, принадлежащих семейству секретинных рецепторов, что приводит к параличу и смерти паразитов. В одном особенном варианте осуществления депсипептид представляет собой эмодепсид (смотри Willson et al., *Parasitology*, Jan. 2003, 126(Pt 1):79-86).

В другом варианте осуществления изобретения нодулиспоровая кислота и ее производные (класс известных акарицидных, антигельминтных, противопаразитарных и инсектецидных агентов) могут быть включены в композиции по настоящему изобретению. Указанные соединения используют для лечения или предотвращения инфекций у людей и животных, они описаны, например, в патенте США № 5399582, 5962499, 6221894 и 6399786, все из которых включены в настоящее описание во всей полноте посредством ссылок. Композиции могут включать одно или более известных в данной области техники производных нодулиспоровой кислоты, включая все стереоизомеры, которые описаны в литературе, процитированной выше.

В другом варианте осуществления изобретения антигельминтные соединения класса аминокетонитрилов (AA), такие как монепантел (ZOLVIX) и тому подобные, могут быть включены в композиции по изобретению. Указанные соединения описаны, например, в WO 2004/024704; Sager et al., *Veterinary Parasitology*, 2009, 159, 49-54; Kaminsky et al., *Nature* vol. 452, 13 March 2008, 176-181. Композиции по изобретению также могут включать соединения арилоазол-2-илцианоэтиламино, которые описаны в заявке США 2008/0312272 (Soil et al.), и соединения, описанные в заявке на патент США № 12/618,308, и тиаомидные производные указанных соединений, которые описаны в заявке на патент США № 12/582,486, поданной 20 октября 2009, все из которых включены в настоящее описание посредством ссылок.

Композиции по изобретению также могут быть скомбинированы с соединениями парагерктамида и производными указанных соединений, включая дерквантел (смотри Ostlind et al., *Research in Veterinary Science*, 1990, 48, 260-61; и Ostlind et al., *Medical and Veterinary Entomology*, 1997, 11, 407-408). Соединения семейства парагерктамида представляют собой известный класс соединений, которые включают спиродиоксепиноиндольное ядро с активностью против определенных паразитов (смотри Tet. Lett. 1981, 22, 135; J. Antibiotics 1990, 43, 1380, и J. Antibiotics 1991, 44, 492). Кроме того, известны также соединения, структурно близкие соединениям семейства маркфортинов, такие как маркфортин А-С, и они также могут быть скомбинированы с составами настоящего изобретения (смотри J. Chem. Soc. - Chem. Comm. 1980, 601 и Tet. Lett. 1981, 22, 1977). Дополнительные ссылки на производные парагерктамида могут быть найдены, например, в WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432, патенте США 5703078 и патенте США 5750695, все из которых включены в настоящее описание во всей полноте посредством ссылок.

В другом варианте осуществления изобретения композиции по изобретению преимущественно могут включать одно или более соединений из соединений класса изоксазолина. Такие активные агенты описаны в WO 2007/079162, WO 2007/075459 и US 2009/0133319, WO 2007/070606 и US 2009/0143410, WO 2009/003075, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2005/085216 и US 2007/0066617 и WO 2008/122375, все из которых включены в настоящее описание во всей полноте в качестве ссылки.

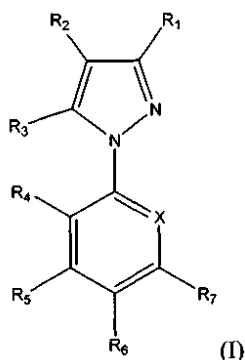
В одном варианте осуществления изобретение относится к композиции, содержащей по меньшей мере один 1-арилпиразол формулы (I) или (IA) в комбинации по меньшей мере с одним активным агентом типа авермектина или милбемицина, по меньшей мере одним соединением IGR и по меньшей мере одним бензимидазольным антигельминтиком, имидазотиазольным антигельминтиком, тетрагидропиримидиновым антигельминтиком, левамизолом, пирантелом или празиквантелом, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

В другом варианте осуществления изобретение относится к композиции, содержащей по меньшей мере один 1-арилпиразол формулы (I) или (IA) в комбинации с по меньшей мере одним соединением из абамектина, димадектина, дорамектина, эмаектина, эприномектина, ивермектина, латидектина, лепимектина, селамектина, милбемектина, милбемицина D, милбемициноксима, моксидектина или немадектина, по меньшей мере одним соединением IGR и по меньшей мере одним бензимидазольным антигельминтиком, имидазотиазольным антигельминтиком, тетрагидропиримидиновым антигельминтиком, левамизолом, пирантелом или празиквантелом, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

В другом варианте осуществления изобретение относится к композиции, содержащей по меньшей мере один 1-арилпиразол формулы (I) или (IA) в комбинации с по меньшей мере одним соединением из абамектина, димадектина, дорамектина, эмаектина, эприномектина, ивермектина, латидектина, лепимектина, селамектина, милбемектина, милбемицина D, милбемициноксима, моксидектина или немадектина, по меньшей мере одним соединением из метопрена, пирипроксифена, гидропрена, циромазина, флуазурона, лufenурина, новалурона, 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил) мочевины или новалурона; и по меньшей мере одним бензимидазольным антигельминтиком, имидазотиазольным антигельминтиком, тетрагидропиримидиновым антигельминтиком, левамизолом, пиранте-

лом или празиквантелом, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

В другом варианте осуществления изобретение относится к композиции, содержащей по меньшей мере один 1-арилпиразол формулы (I)



где R₁ представляет собой циано;

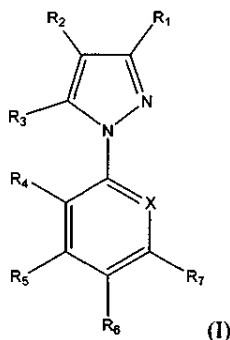
R₂ представляет собой -SCN, 4,5-дицианоимидазол-2-ил или -S(O)_mR₁₁;

R₃ представляет собой алкил, галогеналкил или NR₉R₁₀;

R₄, R₅ и R₇ независимо представляют собой водород или галоген и

X представляет собой C-R₁₃; и R₆, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₃ и m являются такими, как определено выше для формулы (I); в комбинации по меньшей мере с одним соединением из абамектина, димактектина, дорамектина, эмамектина, эприномектина, ивермектина, латидектина, лепимектина, селамектина, милбемектина, милбемицина D, милбемициноксима, моксидектина или немадектина; по меньшей мере одним соединением IGR и по меньшей мере одним антигельминтным соединением, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

В другом варианте осуществления изобретение относится к композиции, содержащей по меньшей мере один 1-арилпиразол формулы (I)



где R₁ представляет собой циано;

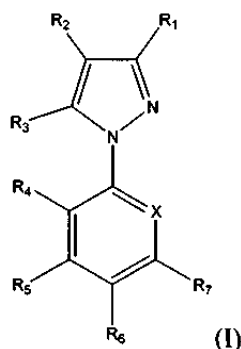
R₂ представляет собой -SCN, 4,5-дицианоимидазол-2-ил или -S(O)_mR₁₁;

R₃ представляет собой алкил, галогеналкил или NR₉R₁₀;

R₄, R₅ и R₇ независимо представляют собой водород или галоген и

X представляет собой C-R₁₃; и R₆, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₃ и m являются такими, как определено выше для (I); в комбинации с по меньшей мере одним соединением из абамектина, димактектина, дорамектина, эмамектина, эприномектина, ивермектина, латидектина, лепимектина, селамектина, милбемектина, милбемицина D, милбемициноксима, моксидектина или немадектина; по меньшей мере одним соединением из азидактина, диофенолана, феноксикарба, гидропрена, кинопрена, метопрена, пирипроксифена, тетрагидроазидактина, 4-хлор-2-(2-хлор-2-метилпропил)-5-(6-иод-3-пиридилметокси)пиридин-3-(2H)она, циромазина, хлорфлуазурина, дифлубензурина, флуазурина, флуциклоксурона, флуфеноксурина, гексафлумурина, луфенурина, тебуфенозида, тефлубензурина, трифлумурина, новалурина, 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-трифторметил)фенилмочевины, 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-трифторметил)фенилмочевины, 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-(1,1,2,2-тетрафторэтоксифенил)мочевины или 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-трифторметил)фенилмочевины; и по меньшей мере одним антигельминтным соединением; в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем и ли разбавителем.

Еще в другом варианте осуществления изобретение относится к композиции, содержащей по меньшей мере один 1-арилпиразол формулы (I)



где R_1 представляет собой циано;

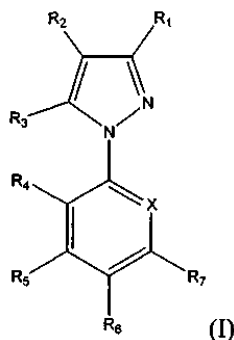
R_2 представляет собой $-SCN$, 4,5-дицианоимидазол-2-ил или $-S(O)_mR_{11}$;

R_3 представляет собой алкил, галогеналкил или NR_9R_{10} ;

R_4 , R_5 и R_7 независимо представляют собой водород или галоген и

X представляет собой $C-R_{13}$; и R_6 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{13} и m являются такими, как определено выше для формулы (I); в комбинации с по меньшей мере одним соединением из абамектина, димадектина, дорамектина, эмамектинина, эприномектина, ивермектина, латидектина, лепимектина, селамектина, милбемектина, милбемицина D, милбемициноксима, моксидектина или немадектина; по меньшей мере одним соединением из азадирактина, диофенолана, феноксикарба, гидропрена, кинопрена, метопрена, пирипроксифена, тетрагидроазадирактина, 4-хлор-2-(2-хлор-2-метилпропил)-5-(6-иод-3-пиридилметокси)пиридин-3-(2H)она, циромазина, хлорфлуазурина, дифлубензурина, флуазурина, флуциклоксурона, флуфеноксурона, гексафлумурина, луфенурина, тебуфенозида, тефлубензурина, трифлумурина, новалурина, 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-трифторметил)фенилмочевины, 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-трифторметил)фенилмочевины, 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенилмочевины или 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-трифторметил)фенилмочевины; и по меньшей мере одним бензимидазольным антигельминтиком, имидазотиазольным антигельминтиком, тетрагидропиримидиновым антигельминтиком, фенотиазином, пиперазином, диалкилкарбамизон, этаноламином, мирацилом, празиквантелом, производным нодулиспоровой кислоты, аминоацетонитрильным антигельминтиком, арилоазол-2-илцианоэтиламинным антигельминтиком, изоксазолиновым активным агентом или паргеквамидным антигельминтиком, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к композиции, содержащей по меньшей мере один 1-арилпиразол формулы (I)



где R_1 представляет собой циано;

R_2 представляет $-SCN$, 4,5-дицианоимидазол-2-ил или $-S(O)_mR_{11}$;

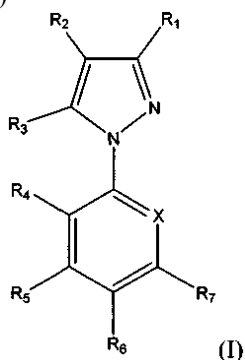
R_3 представляет собой алкил, галогеналкил или NR_9R_{10} ;

R_4 , R_5 и R_7 независимо представляют собой водород или галоген и

X представляет собой $C-R_{13}$; и R_6 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{13} и m являются такими, как определено выше для формулы (I); в комбинации с по меньшей мере одним соединением из абамектина, димадектина, дорамектина, эмамектинина, эприномектина, ивермектина, латидектина, лепимектина, селамектина, милбемектина, милбемицина D, милбемициноксима, моксидектина или немадектина; по меньшей мере одним соединением из азадирактина, диофенолана, феноксикарба, гидропрена, кинопрена, метопрена, пирипроксифена, тетрагидроазадирактина, 4-хлор-2-(2-хлор-2-метилпропил)-5-(6-иод-3-пиридилметокси)пиридин-3-(2H)она, циромазина, хлорфлуазурина, дифлубензурина, флуазурина, флуциклоксурона, флуфеноксурона, гексафлумурина, луфенурина, тебуфенозида, тефлубензурина, трифлумурина, новалурина, 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-трифторметил)фенилмочевины, 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-трифторметил)фенилмочевины, 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенилмочевины или 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-трифторметил)фенилмочевины и по меньшей мере одним соединением из тиабендазола, камбендазола, парбендазола, оксибендазола, мебендазола, флубенда-

зола, фенбендазола, оксфендазола, альбендазола, циклобендазола, триклабендазола, фебантела, тиофаната и его о,о-диметил-аналогов, тетрамизола, левамизола, бутамизола, пирантела, оксанта, морантела, дизофенола, бифениума, тениюм клозилата, метиридина, пирвиния хлорида, пирвиния памоата, дитиазанин иодида, битосканата, сурамина натрия, фталофина, мирацила D, мирасана, празиквантела, клоназепама и его 3-метил-производных, олтипраза, лукантона, гикантона, оксамнихина, амосканата, ниридазола, нитроксинила, гексахлорофена, битионола, битионол сульфоксида и менихлофола, трибромсала, оксиклозанида, клиоксанида, рафоксанида, бротианида, бромоксанида и клосантела, триклабендазола, диамфенетида, клорсулона, гетолина, эметина, ареколина, бунамидина, никлозамида, нитросканата, паромомицина, паромомицина II, депсипептида, такого как эмодепсид, аминокетонитрила, такого как монепантел, соединения арилоазол-2-илцианоэтиламина, такого как N-[2-(6-бром-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин-2-ил)-2-циано-2-метилэтил]-4-трифторметоксифениламин, парагерквотида, такого как дерквантел или маркфортин A, B или C, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к композиции, содержащей по меньшей мере один 1-арилпиразол формулы (I)



где R₁ представляет собой циано;

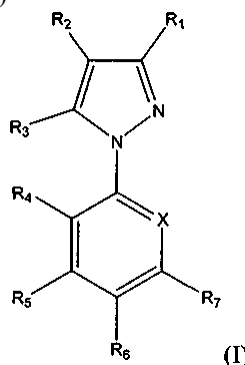
R₂ представляет собой -S(O)_mR₁₁;

R₃ представляет собой NR₉R₁₀;

R₄, R₅ и R₇ независимо представляют собой водород или галоген и

X представляет собой C-R₁₃; и R₆, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₃ и m являются такими, как определено выше для формулы (I); в комбинации по меньшей мере с одним соединением из эприномектина, ивермектина, селамектина, милбемектина, милбемицина D, милбемициноксима или моксидектина; по меньшей мере одним соединением из (S)-метопрена, пирипроксифена, гидропрена, циромазина, флуазурина, луфенурина или новалурона; и по меньшей мере одним бензимидазольным антигельминтиком, имидазотиазольным антигельминтиком, тетрагидропиримидиновым антигельминтиком, фенотиразином, пиперазином, диалкилкарбамазином, этаноламином, мирацилом, празиквантелом, производным нодулиспорной кислоты, аминокетонитрильным антигельминтиком, арилоазол-2-илцианоэтиламинам антигельминтиком, изоксазолиновым активным агентом или парагерквотидным антигельминтиком, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к композиции, содержащей по меньшей мере один 1-арилпиразол формулы (I)



где R₁ представляет собой циано;

R₂ представляет собой -S(O)_mR₁₁;

R₃ представляет собой NR₉R₁₀;

R₄, R₅ и R₇ независимо представляют собой водород или галоген;

R₆ представляет собой C₁-C₄галогеналкил или SF₅;

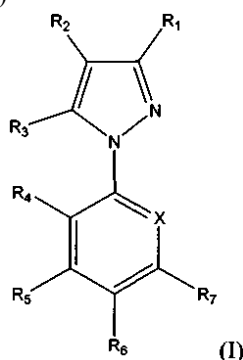
X представляет собой C-R₁₃;

R₁₁ представляет собой C₁-C₄алкил или C₁-C₄галогеналкил;

R_{13} представляет собой галоген и

R_9 и R_{10} и m являются такими, как определено выше для формулы (I); в комбинации с по меньшей мере одним соединением из эприномектина, ивермектина, селамектина, милбемектина, милбемицина D, милбемициноксима или моксидектина; по меньшей мере одним соединением из (S)-метопрена, пирипроксифена, гидропрена, циромазина, флуазурина, луфенурина или новалурона; и по меньшей мере одним тиабендазолом, камбендазолом, парбендазолом, оксибендазолом, мебендазолом, флюбендазолом, фенобендазолом, оксфендазолом, альбендазолом, циклобендазолом, триклабендазолом, фебантелом, тетраметизолом, левамизолом, пирантелом, морантелом, празиквантелом, клосантелом, триклабендазолом, клорсулоном, эмодапсидом, аминоацетонитрилами, таким как монепантел, соединением арилоазол-2-илцианоэтиламина, таким как N-[2-(6-бром-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин-2-ил)-2-циано-2-метилэтил]-4-трифторметоксibenзамид, или парагерквamideм, таким как дерквантел, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к композиции, содержащей по меньшей мере один 1-арилпиразол формулы (I)



где R_1 представляет собой циано;

R_2 представляет собой $-S(O)_mR_{11}$;

R_3 представляет собой NR_9R_{10} ;

R_4 , R_5 и R_7 независимо представляют собой водород или галоген;

R_6 представляет собой C_1 - C_4 алогеналкил или SF_5 ;

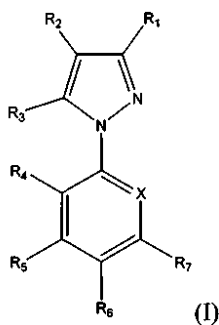
X представляет собой $C-R_{13}$;

R_{11} представляет собой C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 алогеналкил;

R_{13} представляет собой галоген и

R_9 и R_{10} и m являются такими, как определено выше для формулы (I), в комбинации с по меньшей мере одним соединением из эприномектина, ивермектина, селамектина, милбемектина, милбемицина D, милбемициноксима или моксидектина; по меньшей мере одним соединением из (S)-метопрена, пирипроксифена, гидропрена, циромазина, флуазурина, луфенурина или новалурона; и по меньшей мере одним соединением из тиабендазола, оксибендазола, мебендазола, фенобендазола, оксфендазола, альбендазола, триклабендазола, фебантела, левамизола, пирантела, морантела, празиквантела, клосантела, клорсулона, аминоацетонитрила, такого как монепантел, или соединения арилоазол-2-илцианоэтиламина, такого как N-[2-(6-бром-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин-2-ил)-2-циано-2-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид; в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к композиции, содержащей по меньшей мере один 1-арилпиразол формулы (I)



где R_1 представляет собой циано;

R_2 представляет собой $-S(O)_mR_{11}$;

R_3 представляет собой NR_9R_{10} ;

R_4 , R_5 и R_7 независимо представляют собой водород или галоген;

R_6 представляют собой C_1 - C_4 алогеналкил или SF_5 ;

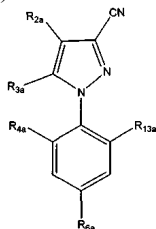
X представляет собой $C-R_{13}$;

R_{11} представляет собой C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 алогеналкил;

R_{13} представляет собой галоген и

R_9 и R_{10} и m являются такими, как определено выше для формулы (I); в комбинации с по меньшей мере одним соединением из эприномектина, ивермектина, милбемициноксима или моксидектина; по меньшей мере одним соединением из (S)-метопрена, пирипроксифена или луфенурана и по меньшей мере одним соединением из фебантела, левамизола, пирантела или празиквантела; в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

В другом варианте осуществления изобретение относится к композиции, содержащей 1-арилалкил- или 5-галогеналкилпиразол формулы (IA) ниже



(IA)

или его соль, где

R_{2a} представляет собой $-S(O)_m R_{11a}$;

R_{3a} представляет собой метил, этил или C_1 - C_4 галогеналкил;

R_{4a} представляет собой галоген;

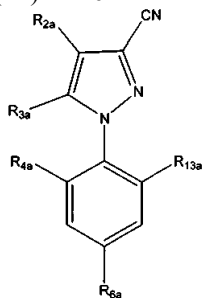
R_{6a} представляет собой C_1 - C_4 алкил или галогеналкил;

R_{13a} представляет собой галоген;

R_{11a} представляет собой C_1 - C_4 галогеналкил и

m равно 0, 1 или 2; в комбинации по меньшей мере с одним соединением из эприномектина, ивермектина, селамектина, милбемектина, милбемицина D, милбемициноксима или моксидектина; по меньшей мере одним соединением из (S)-метопрена, пирипроксифена, гидропрена, циромазина, флуазурана, луфенурана или новалурона; и по меньшей мере одним соединением из тиабендазола, оксбендазола, мебендазола, фенбендазола, оксфендазола, альбендазола, триклабендазола, фебантела, левамизола, пирантела, морантела, празиквантела, клосантела, триклабендазола, клорсулона, аминоацетонитрила, такого как монепантел, соединения арилоазол-2-илцианоэтиламина, такого как N-[2-(6-бром-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин-2-ил)-2-циано-2-метилэтил]-4-трифторметоксибензамид, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

В другом варианте осуществления изобретение относится к композиции, содержащей 1-арилалкил- или 5-галогеналкилпиразол формулы (IA) ниже



(IA)

или его соль, где:

R_{2a} представляет собой $-S(O)_m R_{11a}$;

R_{3a} представляет собой метил или этил;

R_{4a} представляет собой галоген;

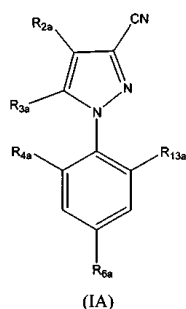
R_{6a} представляет собой C_1 - C_4 галогеналкил;

R_{13a} представляет собой галоген;

R_{11a} представляет собой $-CF_3$, $-CClF_2$ или $-CFCl_2$ и

m равно 0, 1 или 2; в комбинации с по меньшей мере одним соединением из эприномектина, ивермектина, милбемициноксима или моксидектина; по меньшей мере одним соединением из (S)-метопрена, пирипроксифена или луфенурана и по меньшей мере одним соединением из фебантела, левамизола, пирантела или празиквантела; в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

В другом варианте осуществления изобретение относится к композиции, содержащей 1-арилалкил- или 5-галогеналкилпиразол формулы (IA) ниже



или его соль, где:

R_{2a} представляет собой $-S(O)_mR_{11a}$;

R_{3a} представляет собой метил;

R_{4a} представляет собой $-Cl$;

R_{6a} представляет собой $-CF_3$;

R_{13a} представляет собой $-F$;

R_{11a} представляет собой $-CFCl_2$ или CF_3 ; и

m равно 0, 1 или 2; в комбинации по меньшей мере с одним соединением из эприномектина, ивермектина, милбемициноксима или моксидектина; по меньшей мере одним соединением из (S)-метопрена, пирипроксифена или луфенурана; и по меньшей мере одним соединением из фебантела, левамизола, пирантела или празиквантела; в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к композиции, содержащей 5-амино-3-циано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)-4-трифторметилсульфинилпиразол (фипронил) в комбинации с по меньшей мере одним соединением из эприномектина, ивермектина, селамектина, милбемициноксима, милбемицина D, милбемициноксима или моксидектина; по меньшей мере одним соединением из (S)-метопрена, пирипроксифена, гидропрена, циромазина, флуазурана, луфенурана или новалурона; и по меньшей мере одним соединением из тиабендазола, оксбендазола, мебендазола, фенобендазола, оксфендазола, альбендазола, триклабендазола, фебантела, левамизола, пирантела, морантела, празиквантела, клосантела, клорсулона, аминоацетонитрила, такого как монепантел, соединения арилоазол-2-илцианоэтиламина, такого как N-[2-(6-бром-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин-2-ил)-2-циано-2-метилэтил]-4-трифторметоксibenзамид, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к композиции, содержащей 5-амино-3-циано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)-4-трифторметилсульфинилпиразол (фипронил) в комбинации по меньшей мере с одним соединением из эприномектина, ивермектина, милбемициноксима или моксидектина; по меньшей мере одним соединением из (S)-метопрена, пирипроксифена, гидропрена, циромазина, флуазурана, луфенурана или новалурона; и по меньшей мере одним соединением из альбендазола, триклабендазола, левамизола, пирантела или празиквантела, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

Еще в другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к составу, содержащему 5-амино-3-циано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)-4-трифторметилсульфинилпиразол (фипронил) в комбинации с по меньшей мере одним соединением из эприномектина, ивермектина, милбемициноксима или моксидектина; по меньшей мере одним соединением из (S)-метопрена, пирипроксифена, луфенурана или новалурона; и по меньшей мере одним соединением из левамизола, фебантела, пирантела или празиквантела, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к композиции, содержащей 5-амино-3-циано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)-4-трифторметилсульфинилпиразол (фипронил) в комбинации по меньшей мере с одним соединением из эприномектина, ивермектина, милбемициноксима или моксидектина; (S)-метопрена; и по меньшей мере одним соединением из фебантела, пирантела или празиквантела, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

Еще в другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к композиции, содержащей 5-амино-3-циано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)-4-трифторметилсульфинилпиразол (фипронил) в комбинации по меньшей мере с одним соединением из эприномектина, ивермектина, милбемициноксима; (S)-метопрена; или празиквантела, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

Было неожиданно обнаружено, что композиции по изобретению, которые включают в себя по меньшей мере четыре различных активных агента в системе носителя, совместимой с каждым из активных агентов, являются стабильными и эффективными против широкого спектра эктопаразитов и эндопаразитов. Специалисту в данной области понятно, что введение нескольких активных агентов в единую композицию без влияния на стабильность активных веществ во время хранения или эффективность каждого активного компонента при введении, является крайне сложным и непредсказуемым. Четыре класса активных агентов, включенных в композиции по изобретению, имеют существенно различные структуры

и, следовательно, имеют различные требования по растворимости и стабильности. Это представляет серьезную проблему при ведении нескольких активных веществ в единый состав, особенно, в составы, которые требуют нахождения четырех активных агентов в растворе, например, в составах для обмывания или точечной обработки. Растворимость, $\log P$, молекулярный вес и другие физические характеристики каждого активного вещества в системе носителя влияют на возможность доставки лекарственного препарата на шерстяной покров животного или проникновения в кожу по мере необходимости. Подбор подходящей системы носителя, которая способна растворить каждый из активных агентов и образовывать стабильный раствор, обеспечивая в то же время возможность доставки активных веществ в требуемой концентрации в целевые местоположения на теле животном, является очень трудной задачей, непредсказуемой и неочевидной.

Более того, подбор системы носителя, пригодной для получения стабильной композиции, содержащей четыре различных класса активных агентов, также является затруднительным и неочевидным.

В данной области хорошо известно, что очень трудно составить рецептуру, включающую активные агенты типа макроциклического лактона вместе с некоторыми другими активными компонентами, что связано с различными требованиями к носителю и тенденцией макроциклических лактонов к разложению в определенных растворителях. Авермектины и милбемицины плохо растворимы в воде и не совместимы с кислой средой, в то время как некоторые антигельминтные агенты, такие как левамизол, более растворимы в воде и требуют кислого pH для оптимальной стабильности (смотри США 2006/012861 A1). Например, WO 00/74489 описывает жидкие композиции, содержащие макроциклический лактон и другое антигельминтное средство (левамизол), где композиция содержит отдельные фазы, содержащие различные активные вещества, чтобы удовлетворить различные требования по растворимости и стабильности для каждого активного компонента. В патенте США № 6489303 (Jancys et al.) описано, что смешивание макроциклического лактона и другого нерастворимого антигельминтного агента приводило к увеличению скорости разложения активного агента на основе макроциклического лактона, и что для стабилизации смеси потребовался дополнительный избыток антиоксиданта. Таким образом, комбинирование четырех активных агентов, в том числе макроциклического лактона, в одной жидкой композиции, являющейся одновременно и стабильной в течение длительного периода времени, и эффективной против широкого спектра эктопаразитов и эндопаразитов, представляет собой значительное достижение в области ветеринарной медицины, и не является предсказуемым или очевидным.

Композиции по настоящему изобретению объединяют активные агенты, которые являются эффективными в отношении как внутренних, так и внешних паразитов. Например, 1-арилпиразолы и соединения IGR, такие как фипронил и метопрен являются активными против блох и иксодовых клещей на волосяном покрове животного, где блохи и клещи вступают в контакт с соединениями. Напротив, макроциклические лактоны и антигельминтные соединения проявляют свою активность в отношении внутренних паразитов, таких как паразитические черви, посредством системного воздействия. Из-за того, что носитель, средство доставки композиции, имеет решающее влияние на распределение активных веществ на животном, крайне проблематично получить состав, содержащий в какой-то одной системе жидкого носителя комбинацию активных агентов, для которой достаточно лишь какого-то одного из системного или местного воздействия для достижения желаемой эффективности как в отношении внутренних, так и в отношении внешних паразитов. Таким образом, композиции по изобретению, которые в некоторых вариантах осуществления изобретения представлены в форме растворов для наружного нанесения в однородном носителе, являются уникальными в том плане, что они позволяют достичь длительной отличной эффективности против внешних паразитов, таких как блохи и иксодовые клещи, в то же время обеспечивая эффективный контроль внутренних паразитов, таких как *Dirofilaria immitis* (сердечный гельминт), круглых гельминтов и других паразитических червей. Неожиданно оказалось, что композиции по изобретению позволяют достичь требуемого распределения эффективного количества каждого различного активного компонента в требуемом месте животного, что позволяет достичь превосходную эффективность против опасных внутренних и внешних паразитов, что продемонстрировано в примерах. В частности, превосходная эффективность достигалась против *Dirofilaria immitis* (сердечного гельминта), круглых гельминтов, включая *T. cati*, ленточных гельминтов, включая *D. caninum*, и анкилостомы, включая *A. tubaeforme*, при одновременном достижении длительной эффективности против блох и клещей, что является уникальным и заслуживает внимания.

Хорошо известно, что активные компоненты на основе макроциклических лактонов и антигельминтные активные вещества должны проникнуть в кровь, чтобы быть эффективными против внутренних паразитов. Таким образом, составы, направленные на лечение и контроль эндопаразитов, как правило, содержат сильные растворители и/или агенты, улучшающие проникновение, которые могут нарушить барьерную функцию рогового слоя для прохождения активных компонентов в кровь. Примеры растворителей с указанным свойством, включают, среди прочих, диметилсульфоксид и диметилизосорбид. Усилители проникновения включают в себя, среди прочего, соединения с полярной головной группой и длинными алкильными цепями, такие как неионные поверхностно-активные вещества, олеиновая кислота, децилметилсульфоксид и Azone.

Однако такой подход не годится для использования с такими активными агентами, как 1-

арилпиразол или активные компоненты IGR, которые, для того, чтобы быть эффективными против эктопаразитов, таких как блохи и иксодовые клещи, должны присутствовать в эффективной концентрации на поверхности (волосах на коже) животного тогда как чрезмерное проникновение указанных активных компонентов в кровь может привести к снижению эффективности против эктопаразитов, присутствующих на поверхности животного. Кроме того, хорошо известно, что высокие концентрации определенных арилпиразолов в крови могут привести к неблагоприятным последствиям. Таким образом, предполагают, что использование тех растворителей или усилителей проникновения, которые обеспечивают достаточную концентрацию активных агентов типа макроциклического лактона и антигельминтного соединения в крови путем ослабления барьерной функции рогового слоя, не будет подходить для составов, содержащих активные компоненты, которые должны действовать на поверхности животного.

Неожиданно было обнаружено, что композиции для наружного нанесения по настоящему изобретению позволяют достичь как эффективного трансдермального проникновения активных агентов типа макроциклического лактона и антигельминтного соединения, при этом обеспечивая эффективные количества активных агентов типа 1-арипиразола и IGR на поверхности животного. Этот результат является неожиданным, так как ожидалось, что использование растворителей, известных в качестве усилителей проникновения в кровь, также привело бы к попаданию в системный кровоток и больших количеств активных агентов типа 1-арипиразола и IGR, мешая поддержанию эффективных концентраций эктопаразитицидов на поверхности животного. Композиции по изобретению способны эффективно контролировать как эндопаразитов, так и эктопаразитов путем достижения эффективных концентраций каждого активного компонента в нужных местах на теле животного.

В предпочтительном варианте осуществления композиции по изобретению композиция может быть в форме жидкого раствора или суспензии. Фармацевтически приемлемый носитель может быть любым подходящим носителем или разбавителем, обычно используемым в композициях данной области техники, включая водные или органические растворители или смеси растворителей. Указанные органические растворители могут быть обнаружены, например, в Remington Pharmaceutical Sciences, 16th Edition (1986). Органические растворители, которые могут быть использованы в изобретении, включают описанные выше растворители, и включают (но не ограничиваются только ими) ацетилтрибутилцитрат, олеиновую кислоту, сложные эфиры жирных кислот, такие как сложный диметиловый эфир, диизобутиладипат, диизопропиладипат (также известный как CERAPHYL 230), кетоны, включая ацетон, метилизобутилкетон (МИК) и метилэтилкетон и т.п., ацетонитрил, бензиловый спирт, метанол, этиловый спирт, изопропанол, бутанол, простые ароматические эфиры, такие как анизол, бутилдигликоль, амиды, в том числе диметил-ацетамид и диметилформамид, диметилсульфоксид, этиленгликоль, пропиленгликоль, простые эфиры гликолей, включая монометиловый эфир пропиленгликоля, моноэтиловый эфир пропиленгликоля, н-бутиловый эфир дипропиленгликоля, моноэтиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир этиленгликоля, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, гликолькарбонаты, монометилацетамид, монометиловый эфир дипропиленгликоля, жидкие полиоксиэтиленгликоли (ПЭГ) с различными средними молекулярными диапазонами массы, 2-пирролидон, включая N-метилпирролидон, глицеролформаль, диметилизосорбид, триацетин, сложные эфиры C₁-C₁₀ карбоновых кислот, такие как бутил или октилацетат, бензилацетат, ариловые эфиры включая бензилбензоат, этилбензоат и т.п., пропиленкарбонат, бутиленкарбонат и диэтилфталат, или смесь по меньшей мере двух из указанных растворителей.

Указанные растворители могут быть дополнены различными наполнителями в соответствии с природой нужных фаз, например, C₈-C₁₀ каприловым/каприновым триглицеридом (ESTASAN или MIGLYOL 812), олеиновой кислотой или пропиленгликолем.

В одном из вариантов изобретения фармацевтически приемлемый носитель состава содержит C₁-C₁₀ спирты или их сложные эфиры (включая ацетаты, такие как этилацетат и т.п.), C₁₀-C₁₈ насыщенные жирные кислоты или их эфиры, C₁₀-C₁₈ моновенасыщенные жирные кислоты или их эфиры, моноэфиры или диэфиры алифатических дикарбоновых кислот или их смеси.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретения носителем или разбавителем является производное глицерина, включая (но, не ограничиваясь только этими вариантами) сложные моноэфиры глицерина (например, моноглицериды), сложные диэфиры глицерина (например, диглицериды), сложные триэфиры глицерина (например, триглицериды, такие как триацетин), или глицеролформаль, или их смеси. Глицеролформаль представляет собой смесь 5-гидрокси-1,3-диоксана и 4-гидроксиметил-1,3-диоксолана (приблизительно 60:40), которые представляют собой циклические простоефирные соединения, полученные из глицерина и имеющие 2 атома кислорода в кольцевой структуре и замещенные спиртовой группой. Глицеролформаль представляет собой растворитель со слабым запахом и низкой токсичностью для широкого спектра применений в фармацевтической и косметической промышленности, включая антипаразитарные ветеринарные составы.

В другом варианте осуществления изобретения органические растворители могут содержать диизопропиладипат, монометиловый эфир дипропиленгликоля, монометиловый эфир пропиленгликоля, 2-пирролидон, в том числе N-метилпирролидон, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, триацетин, бутилацетат, октилацетат, пропиленкарбонат, олеиновую кислоту, или смесь по меньшей мере двух из этих растворителей.

В одном варианте осуществления изобретения предпочтительные растворители включают сложные эфиры C_1 - C_{10} карбоновых кислот, такие как бутил или октилацетат.

В некоторых вариантах осуществления изобретения носитель содержит диметилисорбид. Диметилисорбид (DMI) является высокочистым растворителем и носителем, который обеспечивает безопасный, эффективный механизм повышения эффективности доставки активных ингредиентов в продуктах личной гигиены и фармацевтических составах. Кроме того, диметилисорбид иногда используется в качестве усилителя проницаемости эпидермиса, обеспечивая повышенное проникновение активных агентов в эпидермис. Он также может обеспечить доставку активных агентов в кожу, избегая при этом кристаллизации активного агента, которая серьезно ограничивает эффективность состава. Диметилисорбид растворим в различных жидкостях, включая воду, хлопковое масло, изопропанол, изопропилмиристат, пропиленгликоль, полисорбат 20 и полисорбат 80. Он не растворяется в гидрогенизированном растительном масле, ланолине, минеральных маслах или силиконовом масле (диметиконе).

В других вариантах осуществления изобретения носитель или разбавитель может быть диметилсульфоксидом (ДМСО), производными гликоля, такими как, например, пропиленгликоль, простые эфиры гликоля, полиэтиленгликолями или глицерином. В качестве носителя или разбавителя также могут быть упомянуты растительные масла, такие как (но не только эти) соевое масло, арахисовое масло, касторовое масло, кукурузное масло, хлопковое масло, оливковое масло, масло из виноградных косточек, подсолнечное масло и т.д.; минеральные масла, такие как (но не только эти) вазелин, парафин, силикон и т.д.; алифатические или циклические углеводороды или, альтернативно, например триглицериды со средней длиной цепи (например, C_8 - C_{12}), или их смеси.

Композиции по изобретению могут иметь различные формы, подходящие для различных форм введения, включая (но без ограничения только ими) пероральные составы, инъекционные составы и наружные, кожные и подкожные составы.

В некоторых вариантах осуществления композиции по изобретению могут находиться в форме, пригодной для перорального применения, например, в качестве приманки (см., например, патент США № 4564631, который включен в настоящее описание посредством ссылки), диетических (пищевых) добавок, пастилок, леденцов, жевательных таблеток, таблеток, твердых или мягких капсул, эмульсий, водных или масляных суспензий, водных или масляных растворов, пероральных составов в виде киселя, диспергируемых порошков или гранул, сиропов или эликсиров, кишечных препаратов или паст. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть получены в соответствии с любым способом, известным в данной области для производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или несколько агентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, горчащих компонентов, ароматизаторов, красителей и консервантов в целях обеспечения фармацевтически сбалансированных и приятных на вкус препаратов.

Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными, фармацевтически приемлемыми наполнителями, которые пригодны для изготовления таблеток. Эти наполнители могут быть, например, инертными разбавителями, такими как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; агентами гранулирования и разрыхлителями, например, кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующими веществами, например крахмал, желатин или гуммиарабик, и смазывающими веществами, например, стеарат магния, стеариновая кислота или тальк, таблетки могут быть без покрытия или они могут быть покрыты с помощью известных методов, чтобы задержать распад и поглощение в желудочно-кишечном тракте и тем самым обеспечить устойчивое действие в течение более длительного периода времени. Например, для временной задержки может быть использовано такое вещество, как моностеарат глицерина или глицерилдистеарат. Таблетки также могут быть покрыты с помощью методики, описанной в патентах США № 4256108, 4166452 и 4265874, которые во всей их полноте включены в настоящее описание посредством ссылки, чтобы сформировать осмотические терапевтические таблетки с контролируемым высвобождением.

Составы для перорального применения могут быть твердыми желатиновыми капсулами, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином. Капсулы также могут быть мягкими желатиновыми капсулами, в которых активный ингредиент смешан с водой или способными смешиваться с водой растворителями, такими как пропиленгликоль, ПЭГли и этанол, или с органической средой, например арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Композиции по изобретению могут также быть в виде эмульсий типа масло-в-воде или вода-в-масле. В качестве органической фазы может использоваться растительное масло, например, оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, например, вазелиновое масло или их смеси. Подходящие эмульгаторы могут быть природными фосфатидами, например, соевым лецитином, и сложными эфирами или частичными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, например, моноолеата сорбитана, и продуктов конденсации указанных частичных эфиров с оксидом этилена, например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеата. Эмульсии могут также содержать подсластители, горчащие агенты, ароматизаторы и/или консерванты.

В одном из вариантов состава композиции по изобретению находятся в форме микроэмульсии.

Микроэмульсии хорошо подходят в качестве жидкой системы носителя. Микроэмульсии представляют собой четвертичные системы, включающие водную фазу, органическую фазу, поверхностно-активное вещество и вторичное поверхностно-активное вещество. Они являются прозрачными и изотропными жидкостями. Микроэмульсии состоят из стабильных дисперсий микрокапель водной фазы в органической фазе или, наоборот, микрокапель органической фазы в водной фазе. Размер указанных микрокапель составляет менее 200 нм (от 1000 до 100000 нм для эмульсии). Межфазная пленка состоит из чередования поверхностно-активных (SA) и со-поверхностно-активных (Co-SA) молекул, которые за счет снижения поверхностного натяжения позволяют микроэмульсии формироваться спонтанно.

В одном варианте осуществления органическая фаза может быть образована из минеральных или растительных масел, из ненасыщенных полиглицозилированных глицеридов или из триглицеридов, или, альтернативно, из смеси таких соединений. В одном варианте осуществления органическая фаза состоит из триглицеридов. В другом варианте осуществления триглицериды представляют собой триглицериды средней длины цепи, например C₈-C₁₀ каприловый/каприновый триглицерид. Другой вариант осуществления органической фазы соответствует % об./об., выбранному из диапазона от примерно 2 до примерно 15%, от примерно 7 до примерно 10%, и от примерно 8 до примерно 9% об./об. микроэмульсии.

Водная фаза включает в себя, например, воду или производные гликоля, такие как пропиленгликоль, простые эфиры гликоля, полиэтиленгликоли или глицерин. В одном варианте осуществления гликоль выбирают из группы, состоящей из пропиленгликоля, моноэтилового эфира диэтиленгликоля, моноэтилового эфира дипропиленгликоля и их смеси. Вообще, доля водной фазы будет составлять от примерно 1 до примерно 4% об./об. в микроэмульсии.

Поверхностно-активные вещества для микроэмульсии включают моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, монометиловый эфир дипропиленгликоля, полиглицозилированные C₈-C₁₀ глицериды или полиглицерил-6 диолеат. В дополнение к указанным поверхностно-активным веществам вторичные поверхностно-активные вещества включают спирты с короткой цепью, такие как этанол и пропанол.

Некоторые соединения являются общими для трех обсуждаемых выше компонентов, а именно, для водной фазы, поверхностно-активного вещества и вторичного поверхностно-активного вещества. Однако уровень квалификации практикующего специалиста позволяет использовать и различные соединения для каждого компонента состава.

Масляные суспензии могут быть получены путем суспендирования активного ингредиента в растительном масле, например, арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как вазелиновое масло. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подсластители, такие как сахароза, сахарин или аспартам, горькие компоненты и ароматизаторы могут быть добавлены, чтобы обеспечить приемлемый по вкусу пероральный препарат. Эти композиции могут быть сохранены путем добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота или других известных консервантов.

Водные суспензии могут содержать активные вещества в смеси с наполнителями, пригодными для изготовления водных суспензий. Такие наполнители представляют собой суспендирующие агенты, например, натрия карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакант и аравийскую камедь; диспергирующие или увлажняющие агенты могут быть природными фосфатидами, например лецитином, или продуктами конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например полиоксиэтиленстеарат, или продуктами конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например гептадекаэтиленоксицетанол, или продуктами конденсации этиленоксида с частичными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такими как полиоксиэтиленсорбитмоноолеат, или продуктами конденсации этиленоксида с частичными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, например, полиэтиленсорбитанмоноолеат. Водные суспензии могут также содержать один или более консервантов, например этил или н-пропил п-гидроксibenзоат, один или более красителей, один или более ароматизаторов, и одного или более подсластителей и/или компонентов, придающих горький вкус, таких как вещества, изложенные выше.

Сиропы и эликсиры могут быть приготовлены с подсластителями, например, глицерином, пропиленгликолем, сорбитом или сахарозой. Такие составы могут содержать также успокоительное средство, консервант, ароматизатор (ы) и/или краситель (и).

В другом варианте осуществления изобретения композиция может быть в виде пасты. Примеры вариантов осуществления в форме пасты включают (но не ограничиваются только ими) варианты, описанные в патентах США №№ 6787342 и 7001889, оба из которых включены в настоящее описание посредством ссылки. В дополнение к активному агенту по изобретению паста может также содержать диоксид кремния; модификатор вязкости; носитель; необязательно, абсорбент и, необязательно, краситель, стабилизатор, поверхностно-активное вещество, или консервант.

В одном варианте осуществления изобретения способ получения состава в виде пасты включает стадии:

- (a) растворение или диспергирование активного агента в носителе путем смешивания;
- (b) добавление диоксида кремния к носителю, содержащему растворенное соединение-активный

агент, и перемешивание до тех пор, пока диоксид кремния не диспергируется в носителе;

(с) отстаивание промежуточного продукта, полученного на стадии (b), в течение времени, достаточного для того, чтобы воздух, захваченный во время стадии (b), вышел, и

(d) добавление модификатора вязкости к промежуточному продукту при перемешивании до получения однородной пасты.

Вышеуказанные стадии иллюстративные и не ограничивают настоящее изобретение. Например, стадия (a) может быть последней стадией.

В одном из вариантов осуществления состав представляет собой пасту, содержащую соединение-активный агент, диоксид кремния, модификатор вязкости, абсорбент, краситель и гидрофильный носитель, который представляет собой триацетин, моноглицерид, диглицерид или триглицерид. Паста может также включать модификатор вязкости, включая (но, не ограничиваясь только ими) ПЭГ-200, ПЭГ-300, ПЭГ-400, ПЭГ-600, моноэтаноламин, триэтаноламин, глицерин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен (20) сорбитанмоноолеат (полисорбат 80 или Tween 80), или полиоксамеры (например, Pluronic L 81); абсорбент, включая (но, не ограничиваясь только ими) карбонат магния, карбонат кальция, крахмал или целлюлозу и ее производные.

К составам по изобретению могут быть добавлены красители. Красители, предусмотренные настоящим изобретением, являются известными в данной области красителями. Конкретные красители включают, например, красители, FD & C Blue # 1 Aluminum Lake, карамель, краситель на основе оксида железа или смесь любого из вышеприведенных красителей. Особенно предпочтительными являются органические красители и диоксид титана. Предпочтительные диапазоны включают от примерно 0,5 до примерно 25%.

В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции могут быть в форме стерильных инъекционных растворов или водных или маслянистых суспензий. Указанные суспензии могут быть получены в соответствии с уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих или увлажняющих агентов и суспендирующих агентов, которые были упомянуты выше. Стерильный инъекционный препарат может быть также стерильным инъекционным раствором или суспензией в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, можно перечислить воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Также могут быть использованы соразтворители, такие как этанол, пропиленгликоль или полиэтиленгликоли. Могут быть использованы консерванты, такие как фенол или бензиловый спирт.

Кроме того, в качестве растворителя или суспензионной среды обычно используют стерильные жирные масла. Для этой цели может быть использовано любое мягкое жирное масло, включая синтетические моно-или диглицериды. Кроме того, в подготовке инъекций находят применение жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения представлены композиции, подходящие для местного введения животным. Наружные, кожные и подкожные составы могут включать в себя эмульсии, кремы, мази, гели, пасты, порошки, шампуни, составы для обливания, готовые к использованию составы, растворы для точечной обработки и суспензии. Местное применение композиций по изобретению позволяет доставлять активные агенты и распространять через сальные железы животного или весь волосяной покров и/или позволяет некоторым активным агентам достичь системного эффекта (концентрация в плазме крови). Когда соединение распространяется через сальные железы, сальные железы могут выступать в качестве резервуара, в результате чего эффект там может быть длительным, например, 1-2 месяца или дольше. Cotchet и соавторы сообщили о распределении фипронила, соединения 1-арилпиразола, в роговой слой, жизнеспособный эпидермис и сальные железы и эпителиальные слои гончих собак после проведения точечной обработки (см. Cochet et al., Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., 1997, 22(3), 211-216). Публикация показала, что используя меченный ^{14}C лекарственный препарат, фипронил смещается от точки применения и распространяется на всю поверхность кожи, где он постоянно обнаруживался вплоть до 56 дней после обработки.

В предпочтительном варианте композиции по изобретению находятся в форме состава для точечной обработки, который наносится на локализованную область на теле животного, а не на всю или большую часть шерсти животного. В одном из вариантов осуществления эта локализованная область находится между лопатками. Составы для точечной обработки в соответствии с настоящим изобретением обеспечивают длительную и эффективность против эктопаразитов и эндопаразитов широкого спектра, в тех случаях когда раствор наносится на млекопитающего или птицу. Составы для точечной обработки относятся к местному применению концентрированного раствора, суспензии, микроэмульсии или эмульсии для периодического применения к точечному положению на животном, как правило, между двумя плечами (раствор типа «на холку»).

Составы для точечной обработки являются хорошо известными методами для наружной доставки противопаразитарного агента для ограниченной области тела хозяина. Так, например, патенты США №№ 5045536 6426333, 6482425, 6962713 и 6998131, все включенные в настоящее описание посредством ссылки, описывают составы для точечного применения. Публикация WO 01/957715, также включенная в

настоящее описание посредством ссылки, описывает способ борьбы с эктопаразитами у мелких грызунов, а также прекращение или профилактику заболеваний, вызванных членистоногими у мелких грызунов, которые включают нанесение составов для наружного нанесения, таких как композиции для точечного нанесения, на кожу или волосяной покров грызунов.

Для композиций точечной обработки фармацевтически приемлемый носитель может быть жидким носителем, как описано в настоящем описании, и другими носителями, описанными в уровне техники, например, в патенте США № 6426333, который включен в настоящее описание посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления изобретения жидкий носитель может необязательно содержать ингибитор кристаллизации, такой как ингибиторы кристаллизации, описанные ниже, или их смеси, для того, чтобы замедлять образование кристаллов или осаждение активных компонентов.

Ветеринарно приемлемый носитель обычно включает разбавитель или носитель (наполнитель), в которых активные вещества являются растворимыми. Как известно специалисту в данной области техники, носитель или разбавитель композиций для наружного применения должны быть в состоянии доставить активные вещества в целевые места, не позволяя активным веществам осажаться из раствора или формировать кристаллы. В некоторых вариантах осуществления изобретения сам носитель или разбавитель композиций будет подходить для того, чтобы избежать осаждения или кристаллизации активных веществ. В других вариантах осуществления изобретения композиции могут включать ингибитор кристаллизации в дополнение к носителю или разбавителю.

В одном из вариантов изобретения носитель для композиции для точечного нанесения может содержать диизопропиладипат, монометиловый эфир дипропиленгликоля, монометиловый эфир пропиленгликоля, 2-пирролидон, N-метилпирролидон, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, триацетин, бутилацетат, октилацетат, пропиленкарбонат, олеиновая кислота, или смесь по меньшей мере двух из указанных растворителей.

В другом варианте осуществления изобретения фармацевтически приемлемый носитель состава содержит C_1 - C_{10} спирты или их сложные эфиры (включая ацетаты, такие как этилацетат и т.п.), C_{10} - C_{18} насыщенные жирные кислоты или их эфиры, C_{10} - C_{18} мононенасыщенные жирные кислоты или их эфиры, моноэфиры или диэфиры алифатических дикарбоновых кислот или их смесей.

В еще одном варианте изобретения предпочтительные растворители включают C_1 - C_{10} эфиры карбоновых кислот, такие как бутил или октилацетат.

В другом предпочтительном варианте изобретения композиции по изобретению, которые являются подходящими для местного применения, будут содержать носители, полученные из глицерина, включая сложные моноэфиры глицерина (например, моноглицериды), сложные диэфиры глицерина (например, диглицериды), сложные триэфиры глицерина (например, триглицериды, такие как триацетин), глицеролформаль, или их смеси.

В другом предпочтительном варианте осуществления композиции по изобретению для наружного применения могут содержать спирт, включая этанол или изопропанол, пропиленгликоль, диметилизосорбид (DMI), 2-пирролидон, N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, глицеролформаль, простые эфиры гликоля, включая моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, монометиловый эфир диэтиленгликоля и т.п., или их смеси.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления композиции для наружного применения по изобретению будут содержать глицеролформаль, диметилизосорбид, N-метилпирролидон, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, или их смеси. В еще одном варианте осуществления изобретения композиции для наружного применения будут содержать глицеролформаль, диметилизосорбид, или их смесь.

Составы для точечного нанесения, описанные, например, в патенте США № 7262214 (включен в настоящее описание посредством ссылки), могут быть получены путем растворения активных ингредиентов в фармацевтически или ветеринарно приемлемом носителе. Кроме того, состав для точечного нанесения может быть получен путем инкапсуляции активных ингредиентов, чтобы оставить остаток терапевтического агента на поверхности тела животного. Массовое содержание терапевтического агента в комбинации будет меняться в зависимости от вида животного-хозяина, подлежащего лечению, тяжести и типа инфекции и веса тела хозяина.

Составы для обливания описаны, например, в патенте США № 6010710, который включен в настоящее описание посредством ссылки. Некоторые составы для обливания являются преимущественно масляными и, как правило, содержат разбавитель или наполнитель (носитель), а также растворитель (например, органический растворитель) для активного ингредиента, если последний не растворим в разбавителе. Другие составы для обливания могут быть в гидрофильных носителях. Состав для обливания может наноситься на домашних животных, таких как крупный рогатый скот и овцы. Как правило, составы для обливания наносят животным в виде полосы на внешнюю поверхность тела животного, например, полосой от головы до хвоста животного. В одном варианте осуществления способ включает применение раствора к домашним животным до того, как они поступают в откормочный сектор. Также возможно, что такое применение является последней операцией перед забоем животных.

Композиции по изобретению также могут использоваться в ошейнике, так как описано в патенте США 5885607, включенном в настоящее описание посредством ссылки. В рамках изобретения могут

быть использованы матрицы, обычно используемые для производства ошейников. В одном из вариантов осуществления ошейников, который может быть упомянут, используются матрицы на основе ПВХ (поливинилхлорид), как описано в патентах США № 3318769, 3852416, 4150109 и 5437869 (все включены в настоящее описание посредством ссылок) и других виниловых полимеров.

Пластификаторы могут быть выбраны, в частности, из адипатов, фталатов, фосфатов и цитратов. В другом варианте осуществления ошейника к ПВХ также добавляют один или более пластификаторов, где указанные пластификаторы выбираются, в частности, из следующих соединений: диэтилфталат, диоктилсебацат, диоктиладипат, диизодецилфталат, ацетилтрибутилцитрат, диэтилгексилфталат, ди-н-бутилфталат, бензилбутилфталат, ацетилтрибутилцитрат, трикрезилфосфат и 2-этилгексилдифенилфосфат.

В другом варианте осуществления ошейника ПВХ матрица используется в присутствии первичного остаточного пластификатора и вторичного пластификатора, в частности, в соответствии с EP 0539295 и EP 0537998.

Из числа вторичных пластификаторов можно упомянуть следующие продукты: ацетилтриэтилцитрат, триэтилцитрат, триацетин, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, трифенилфосфат. К нему также может быть добавлен обычный стабилизатор.

В целях настоящего изобретения термин "внешнее устройство" следует понимать как относящийся к любому устройству, которое может быть прикреплено с внешней стороны тела животного для того, чтобы обеспечить ту же функцию, что и ошейник.

Как правило, активные агенты на основе 1-арилпиразола(ов) присутствуют в составе в концентрации от примерно 1 до примерно 25% (вес./об.). В некоторых вариантах осуществления изобретения активные агенты на основе 1-арилпиразола(ов) присутствуют в составе в концентрации от примерно 1 до примерно 20% или от примерно 5 до примерно 15% (вес./об.). В еще одном варианте осуществления изобретения активный(е) агент(ы) на основе 1-арилпиразола присутствуют в составе в концентрации примерно 8-12% (вес./об.).

Как правило, составы по настоящему изобретению содержат от примерно 0,01 до примерно 10% (вес./об.) активного(ых) агента(ов) на основе макроциклического лактона. Более типично, составы содержат от примерно 0,01 до примерно 5% или от приблизительно 0,01% до приблизительно 2% (вес./об.) активного(ых) агента(ов) на основе макроциклического лактона. Предпочтительно, составы содержат от примерно 0,1 до примерно 5% или от примерно 0,1 до примерно 1% (вес./об.) активного(ых) агента(ов) на основе макроциклического лактона.

Новые и изобретательские составы содержат, как правило, от примерно 1 до примерно 30% (вес./об.) по меньшей мере одного IGR соединения. В других вариантах осуществления изобретения составы содержат от примерно 1 до примерно 20% (вес./об.), от примерно 5 до примерно 15% (вес./об.) одного или более соединений IGR. Более типично, активный агент присутствует в композиции при концентрации около 8-12% (вес./об.).

Количество антигельминтного активного агента(ов) в композиции по изобретению, как правило, составляет от примерно 1 до примерно 30% (вес./об.). Более типично, составы содержат от примерно 1 до примерно 20% (вес./об.), от примерно 5 до примерно 15% (вес./об.), или от примерно 8 до примерно 12% (вес./об.).

В одном из вариантов осуществления изобретения составы по изобретению содержат от примерно 5 до примерно 15% по меньшей мере одного 1-арилпиразола(ов), от примерно 0,01 до примерно 5% по меньшей мере одного макроциклического лактона(ов), от примерно 5 до примерно 15% (вес./об.) по меньшей мере одного IGR активного агента(ов) и от примерно 5 до примерно 15% (вес./об.) по меньшей мере одного антигельминтного активного агента(ов).

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции по изобретению содержат от примерно 5 до примерно 15% по меньшей мере одного 1-арилпиразола(ов), от примерно 0,01 до примерно 5% по меньшей мере одного соединения из абамектина, димадектина, дорамектина, эмаектина, эприномектина, ивермектина, латидектина, лепимектина, селамектина, милбемектина, милбемицина D, милбемициноксима, моксидектина или немадектина; от примерно 5 до примерно 15% (вес./об.) по меньшей мере одного соединения из азадирактина, диофенолана, феноксикарба, гидропрена, кинопрена, метопрена, пирипроксифена, тетрагидроазадирактина, 4-хлор-2-(2-хлор-2-метилпропил)-5-(6-иод-3-пиридилметокси)пиридин-3-(2H)-она, циромазина, хлорфлуазурина, дифлубензурина, флуазурина, флуциклоксурона, флуфеноксурона, гексафлумурина, луфенурина, тебуфенозида, тефлубензурина, трифлумурина, новалурина, 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-трифторметил)фенилмочевины, 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-трифторметил)фенилмочевины, 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенилмочевины или 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-трифторметил)фенилмочевины, и от примерно 5 до примерно 15% (вес./об.) по меньшей мере одного соединения из тиабендазола, камбендазола, парбендазола, оксibenдазола, мебендазола, флубендазола, фенбендазола, оксфендазола, альбендазола, циклобендазола, триклабендазола, фебантела, тиафаната и его о,о-диметил аналогов, тетрализзола, левамиззола, бутамиззола, пирантела, оксантала, морантела, дизофенола, бифениума, тениум клозилата, метиридина, пирвиния хлорида, пирвиния памоата, дитиазанин йодида, битосканата, сурамин

натрия, фталофина, мирацила D, мирасана, празиквантела, клоназепама и его 3-метилпроизводных, олтипраза, лукантона, гикантона, оксамнихина, амосканата, ниридазола, нитроксинила, гексахлорофена, битионола, битионол сульфоксида, менихлофолана, трибромсалана, оксиклозанида, клиоксанида, рафоксанида, бротганида, бромоксанида и клонантела; триклабендазола, диамфенетида, гетолина, эметина, ареколина, бунамидина, никлозамида, нитросканата, паромомицина, паромомицина II, депсипептида, такого как эмодепсид, аминокетонитрила, такого как монепантел, соединения арилоазол-2-илцианоэтиламина, такого как N-[2-(6-бром-2Н-пиразол[4,3-б]пиридин-2-ил)-2-циано-2-метилэтил]-4-трифторметоксibenзамид, парагерквотида, такого как дерквантел, или маркфортина А, В или С, в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

В еще одном варианте осуществления изобретения композиция включает от примерно 5 до примерно 15% (вес./об.) по меньшей мере одного арилпиразола(ов), от примерно 0,01 до примерно 5% (вес./об.) по меньшей мере одного соединения из эприномектина, ивермектина, селамектина, милбемектина, милбемицина D, милбемициноксима или моксидектина; от примерно 5 до примерно 15% (вес./об.) по меньшей мере одного соединения из (S)-метопрена, пирипроксифена, гидропрена, циромазина, флуазурина, луфенурина или новалурона, и от примерно 5 до примерно 15% (вес./об.) по меньшей мере одного соединения из бензимидазольного антигельминтика, имидазотиазольного антигельминтика, тетрагидропиримидинового антигельминтика, фенотиазина, пиперазина, диалкилкарбамазина, этаноламинов, мирацила, празиквантела, производных нодулиспоровой кислоты, аминокетонитрильного антигельминтика, арилоазол-2-илцианоэтиламинового антигельминтика или соединения парагерквотида как антигельминтика.

В еще одном варианте осуществления изобретения композиции по изобретению содержат от примерно 5 до примерно 15% (вес./об.) по меньшей мере одного арилпиразола(ов), от примерно 0,01 до примерно 2% (вес./об.) по меньшей мере одного соединения из эприномектина, ивермектина, селамектина, милбемектина, милбемицина D, милбемициноксима, или моксидектина; от примерно 5 до 15% (вес./об.) по меньшей мере одного соединения из (S)-метопрена, пирипроксифена, гидропрена, циромазина, флуазурина, луфенурина, или новалурона; и от примерно 5 до примерно 15% (вес./об.) по меньшей мере одного соединения из тиабендазола, камбендазола, парбендазола, оксibenдазола, мебендазол, флубендазола, фенбендазола, оксфендазола, альбендазола, циклобендазола, триклабендазола, фебантела, тетраметизола, левамизола, пирантела, морантела, празиквантела, клонантела, триклабендазола, эмодепсида, аминокетонитрила, такого как монепантел, соединения арилоазол-2-илцианоэтиламина, такого как N-[2-(6-бром-2Н-пиразол[4,3-б]пиридин-2-ил)-2-циано-2-метилэтил]-4-трифторметоксibenзамид, или парагерквотида, такого как дерквантел.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции по изобретению содержат от примерно 5 до примерно 15% (вес./об.) фипронила, от примерно 0,01 до 2% (вес./об.) по меньшей мере одного соединения из эприномектина, ивермектина, милбемициноксима или моксидектина, от примерно 5 до примерно 15% (вес./об.) по меньшей мере одного соединения из (S)-метопрена, пирипроксифена, или луфенурина и от примерно 5 до примерно 15% (вес./об.) по меньшей мере одного соединения из фебантела, левамизола, пирантела или празиквантела. В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции по изобретению содержат от примерно 8 до примерно 12% (вес./об.) фипронила, от примерно 0,1 до 1% (вес./об.) по меньшей мере одного соединения из эприномектина, ивермектина, милбемициноксима или моксидектина, от примерно 8 до примерно 12% (вес./об.) по меньшей мере одного соединения из (S)-метопрена, пирипроксифена или луфенурина, и от примерно 8 до примерно 12% (вес./об.) по меньшей мере одного соединения из фебантела, левамизола, пирантела или празиквантела.

В некоторых вариантах осуществления изобретения к композициям для местного применения по изобретению может быть добавлен смягчающий и/или распределяющий по поверхности и/или пленкообразующий агент. В некоторых вариантах осуществления смягчающие и/или распределяющие по поверхности и/или пленкообразующие агенты включают:

(а) поливинилпирролидон, поливиниловые спирты, сополимеры винилацетата и винилпирролидона, полиэтиленгликоли, бензиловый спирт, маннитол, глицерин, сорбит, полиоксиэтиленированные эфиры сорбита, лецитин, натрий карбоксиметилцеллюлозу, силиконовые масла, полидиорганосилоксановые масла (такие как полидиметилсилоксановые (PDMS) масла), например масла, содержащие функциональные группы силанола, или 45V2 масло;

(б) анионные поверхностно-активные вещества, такие как щелочные стеараты, стеараты натрия, калия или аммония, стеарат кальция, стеарат триэтаноламина; натрия абиетинат; алкилсульфаты (например, натрийлаурилсульфат и натрийцетилсульфат); додецилбензолсульфонат натрия, диоктилсульфосукцинат натрия; жирные кислоты (например, кислоты, полученные из кокосового масла);

(с) катионные поверхностно-активные вещества, такие как водорастворимые соли четвертичного аммония формулы $N^+R''R'''R''''Y^-$, в которой радикалы R представляют собой необязательно гидроксигруппированные углеводородные радикалы и Y⁻ представляет собой анион сильной кислоты, такой как галогенид, сульфат и сульфонатные анионы; цетилтриметиламмонийбромид является одним из катионных поверхностно-активных веществ, которые могут быть использованы;

(d) соли амина формулы $N^+R'R''R'''$, в которой радикалы R представляют собой необязательно гидроксильированные углеводородные радикалы; октадециламин гидрохлорид является одним из катионных поверхностно-активных веществ, которые могут быть использованы;

(e) неионные поверхностно-активные вещества, такие как сложные эфиры сорбита, которые являются необязательно полиоксиэтиленированными (например, полисорбат 80), полиоксиэтиленированные простые алкиловые эфиры; полиоксипропилированные жирные спирты, такие как полиоксипропилен-стироловый простой эфир, стеарат полиэтиленгликоля, полиоксиэтиленированные производные касторового масла, сложные эфиры полиглицерина, полиоксиэтиленированные жирные спирты, полиоксиэтиленированные жирные кислоты, сополимеры этиленоксида и пропиленоксида;

(f) амфотерные поверхностно-активные вещества, такие как замещенные лауриловые соединения бетаина и

(g) смесь по меньшей мере двух из указанных агентов.

В одном варианте осуществления изобретения смягчитель используется в количестве от примерно 0,1 до примерно 10%, или от около 0,25 до около 5% (вес./об.).

В одном из вариантов изобретения композиция может быть в виде раствора, готового к использованию, как описано, например, в патенте США № 6395765, который включен в настоящее описание посредством ссылки. В дополнение к активным агентам готовый к употреблению раствор может содержать носитель или разбавитель, в том числе органический растворитель(и), и ингибитор кристаллизации.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор кристаллизации может присутствовать в количестве от примерно 1 до примерно 30% (вес./об.). Как правило, ингибитор кристаллизации может присутствовать в количестве от примерно 1 до примерно 20% (вес./об.) или от примерно 5 до примерно 15% (вес./об.). Приемлемые ингибиторы представляют собой ингибиторы, добавление которых к составу замедляет образование кристаллов активных веществ во время применения состава. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции могут включать и другие ингибиторы кристаллизации, кроме тех, которые перечислены в настоящем документе. В этих вариантах пригодность ингибитора кристаллизации может быть определена путем тестирования его способности замедлять образование кристаллов так, чтобы образец, содержащий 10% (вес./об.) 1-арилпиразола в растворителе, как описано выше, с 10% (вес./об.) ингибитора кристаллизации образовывал бы менее 20, предпочтительно менее 10 кристаллов при размещении на предметном стекле при 20°C в течение 24 ч.

Ингибиторы кристаллизации, полезные для настоящего изобретения, включают следующие соединения, но не ограничиваются только ими:

(a) поливинилпирролидон, поливиниловые спирты, сополимеры винилацетата и винилпирролидона, 2-пирролидон, включая N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, полиэтиленгликоли, бензиловый спирт, маннитол, глицерин, сорбит или полиоксиэтиленированные эфиры сорбита; лецитин, карбоксиметилцеллюлоза натрия, или акриловые производные, такие как полимеры, полученные из акриловых мономеров, включая полиакрилаты или полиметилакрилаты; и растворитель, который описан в настоящем описании, который замедляет кристаллизацию активного агента, а также подобные им соединения;

(b) анионные поверхностно-активные вещества, такие как стеараты щелочные (например, стеарат натрия, калия или аммония), стеарат кальция или стеарат триэтаноламина; натрия абетинат; алкилсульфаты, которые включают (но не ограничиваются только ими) лаурилсульфат натрия и цетилсульфат натрия; додецилбензолсульфонат натрия или диоктилсульфосукцинат натрия; или жирные кислоты (например, кокосовое масло);

(c) катионные поверхностно-активные вещества, такие как водорастворимые соли четвертичного аммония формулы $N^+R'R''R'''Y^-$, в которой радикалы R представляют собой одинаковые или разные необязательно гидроксильированные углеводородные радикалы и Y^- представляет собой анион сильной кислоты, такой как галогенид, сульфат и сульфонатные анионы; цетилтриметиламмонийбромид является одним из катионных поверхностно-активных веществ, которые могут быть использованы;

(d) соли амина формулы $N^+R'R''R'''$, в которой радикалы R представляют собой одинаковые или разные необязательно гидроксильированные углеводородные радикалы; октадециламин гидрохлорид является одним из катионных поверхностно-активных веществ, которые могут быть использованы;

(e) неионные поверхностно-активные вещества, такие как полиоксиэтиленированные сложные эфиры сорбита, например, полисорбат 80, или полиоксиэтиленированные простые алкиловые эфиры; полиэтиленгликольстеарат, полиоксиэтиленированные производные касторового масла, сложные эфиры полиглицерина, полиоксиэтиленированные жирные спирты, полиоксиэтиленированные жирные кислоты или сополимеры этиленоксида и пропиленоксида;

(f) амфотерные поверхностно-активные вещества, такие как замещенные лауриловые соединения бетаина; или

(g) смесь по меньшей мере двух соединений, перечисленных в (a)-(f) выше.

В одном варианте осуществления ингибитора кристаллизации может быть использована пара ингибиторов кристаллизации. Такие пары включают, например, сочетание пленкообразующего агента полимерного типа и поверхностно-активного вещества. Такие агенты могут быть выбраны из упомянутых выше соединений, пригодных для использования в качестве ингибитора кристаллизации.

В одном варианте осуществления пленкообразующий агент являются агентом полимерного типа, включая (но, не ограничиваясь только ими) различные виды поливинилпирролидона, поливиниловых спиртов и сополимеры винилацетата и винилпирролидона.

В одном варианте осуществления поверхностно-активные вещества включают (но не ограничиваются только ими) вещества, изготовленные из неионных поверхностно-активных веществ. В другом варианте осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полиоксиэтиленированный сложный эфир сорбита. В еще одном варианте осуществления поверхностно-активные вещества включают в себя различные виды полисорбата, например, полисорбат 80.

В другом варианте осуществления изобретения пленкообразующий агент и поверхностно-активное вещество могут быть включены в близких или одинаковых количествах в пределах упомянутых выше общих количеств ингибитора кристаллизации.

Объем наносимой композиции для наружного применения никак не ограничивается, если только показано, что количество введенного вещества является безопасным и эффективным. Как правило, применяемый объем зависит от размера и веса животного, а также концентрации активных ингредиентов, степени зараженности паразитами и типа введения. Для композиций для точечного нанесения применяемый объем, как правило, составляет порядка от примерно 0,1 до примерно 1 мл, или от примерно 0,1 до примерно 5 мл, или от примерно 0,1 до примерно 10 мл. В других вариантах изобретения объем может составить от около 4 до около 7 мл. Для более крупных животных объем может быть выше, включая (но, не ограничиваясь) значения вплоть до 10, 20 или до 30 мл или выше. В одном варианте осуществления объем составляет порядка от примерно 0,5 мл до примерно 1 мл или от примерно 0,5 мл до примерно 2 мл для кошек, и порядка от примерно 0,3 до примерно 3 мл или 4 мл для собак, в зависимости от веса животного.

Для композиции для обливания применяемый объем может быть порядка от примерно 0,3 до примерно 100 мл. В других вариантах осуществления изобретения применяемый объем для композиции для обливания может быть от примерно 1 до примерно 100 мл, или примерно от 1 до примерно 50 мл. В других вариантах осуществления изобретения объем может составить от около 5 до около 50 мл или от около 10 до около 100 мл.

Лекарственные формы могут содержать от примерно 0,5 мг до примерно 5 г комбинации активных веществ. В одном варианте осуществления изобретения лекарственная дозировка составляет от примерно 1 мг до примерно 500 мг активного вещества, как правило, примерно 25 мг, примерно 50 мг, примерно 100 мг, примерно 200 мг, примерно 300 мг, примерно 400 мг, примерно 500 мг, примерно 600 мг, примерно 800 мг или примерно 1000 мг.

Способы лечения

В другом аспекте изобретения представлен способ профилактики или лечения паразитарных инвазий/инфекций у животного, включающий ведение композиции, содержащей эффективное количество по меньшей мере одного соединения 1-арилпиразола формулы (I) или (IA) в комбинации с по меньшей мере одним активным агентом на основе макроциклического лактона, по меньшей мере одного соединения IGR и по меньшей мере одного антигельминтного агента, вместе с фармацевтически приемлемым носителем. Композиции или составы по изобретению характеризуются длительной эффективностью против эктопаразитов (например, блох и иксодовых клещей), а также являются активными против эндопаразитов, опасных для животных.

В одном варианте осуществления изобретения представлены способы для лечения или профилактики паразитарных инвазий или инфекций у домашнего животного, которые включают введение животному композиции, содержащей эффективное количество по меньшей мере одного арилпиразола формулы (I) или (IA), по меньшей мере одного соединения IGR, по меньшей мере одного активного агента на основе макроциклического лактона и по меньшей мере одного антигельминтного активного агента. Эктопаразиты, против которых эффективны способы и композиции по изобретению, включают (но не ограничиваются только ими) блох, иксодовых клещей, прочих клещей, москитов, мух и вшей. Композиции и способы по изобретению также эффективны против эндопаразитов, включая (но, не ограничиваясь только ими) цестод, нематод, таких как филярии, *Dirofilaria immitis* (сердечных гельминтов), анкилостом и круглых гельминтов желудочно-кишечного тракта животных и людей.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способам лечения и профилактики паразитарных инфекций и инвазий у животных (либо диких, либо одомашненных), включая домашний скот и домашних животных-компаньонов, таких как кошки, собаки, лошади, куры, овцы, козы, свиньи, индюшки и крупный рогатый скот, с целью избавления указанных хозяев от паразитов, часто встречаемых у таких животных.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к способам и композициям для лечения или профилактики паразитарных инфекций и инвазий у животных-компаньонов, включая (но, не ограничиваясь только ими) кошек и собак. В особо предпочтительном варианте осуществления изобретения описанные способы и композиции используют для профилактики или лечения паразитарных инфекций или инвазий у кошек.

Под терминами "лечение" или "лечить" подразумевается применение или введение композиции по

изобретению животному, которое имеет паразитарное заражение, для искоренения паразитов или сокращения числа паразитов, заразивших подвергнутое лечению животное. Следует отметить, что композиции по изобретению могут быть использованы для предотвращения такой паразитарной инвазии.

Как должно быть понятно специалистам в данной области техники, способы по изобретению включают одновременное введение соединения(ий) 1-арилпиразола, активного агента(ов) на основе макроциклического лактона, IGR соединения(ий) и антигельминтного активного агента(ов) в одном и том же носителе или разбавителе или же отдельное введение, где каждый активный агент или смесь активных агентов присутствуют в своих собственных носителях или разбавителях. Например, когда активные агенты нанесены наружно, соединение(я) 1-арилпиразола может быть нанесено на то же место животному и в то же время, что и другие активные агенты, или же соединение(я) 1-арилпиразола может быть нанесено на другое место животного, отличающееся от мест, где наносят другие активные агенты. Каждый активный агент может быть введен одновременно или последовательно в отдельных носителях, которые могут быть одинаковыми или разными. Кроме того, каждое из активных соединений может быть введено одним и тем же способом введения (например, наружным, пероральным, парентеральным и т.д.), или же различные активные вещества могут быть введены различными способами.

В одном из вариантов осуществления изобретения способ включает введение каждого из 1-арилпиразола(ов), макроциклического лактона(ов), IGR(ов) и антигельминтика(ов) отдельно и последовательно друг за другом.

В другом варианте осуществления изобретения способ включает одновременное введение 1-арилпиразола(ов), макроциклического лактона(ов), IGR(ов) и антигельминтика(ов).

В еще одном варианте осуществления изобретения способ включает введение каждого из 1-арилпиразола(ов), макроциклического лактона(ов), IGR(ов) и антигельминтика(ов) одновременно в одном и том же носителе или разбавителе.

В еще одном варианте осуществления изобретения способ включает введение одного или более активных агентов отдельно от других активных агентов в отдельном носителе, который может быть тем же или отличаться от носителя, используемого для других активных веществ.

В другом аспекте изобретения представлен набор для лечения или профилактики паразитарной инвазии у животного, содержащий по меньшей мере один 1-арилпиразол(ы), по меньшей мере один макроциклический лактон(ы), по меньшей мере один IGR(ы) и по меньшей мере один антигельминтик(и) вместе с фармацевтически приемлемым носителем, и дозирующее устройство для наружного применения композиции. Устройство дозирования может быть пипеткой, шприцами, шариковым аппликатором, капельницами, капсулами, упаковками из фольги, флаконами, контейнером с откручивающимся кончиком и другими контейнерами для однократной дозы и многократной дозы, которое включает в себя эффективную дозу каждого активного агента в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе.

Дополнительные активные агенты

С композициями по изобретению могут быть использованы и дополнительные ветеринарные/фармацевтические активные ингредиенты. В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительные активные агенты могут включать (но без ограничения только ими) акарициды, антигельминтики, антипаразитарные средства и инсектициды. Антипаразитарные агенты могут включать в себя как эктопаразитарные, так и эндопаразитарные агенты.

Ветеринарные фармацевтические средства, которые могут быть включены в композиции по изобретению, хорошо известны в данной области (см., например, Plumb' Veterinary Drug Handbook, 5th Edition, ed. Donald C Plumb, Blackwell Publishing, (2005) или The Merck Veterinary Manual, 9th Edition, (January 2005)) и включают (но не ограничиваются только ими) акарбозу, ацепромазинmaleат, ацетаминофен, ацетазоламид, ацетазоламид натрия, уксусную кислоту, ацетилгидроксамовую кислоту, ацетилцистеин, ацитретин, ацикловир, альбутерол сульфат, алфентанил, аллопуринол, алпрозолам, алтеногест, амантадин, амикацин сульфат, аминокaproновую кислоту, аминокapтaмид гидросульфат, аминокapллин/теофиллин, амиодарон, амитриптилин, амлодипин бесилат, хлорид аммония, молибдат аммония, амоксициллин, клавуланат калия, амфотерицин В дезоксихолат, амфотерицин В на липидной основе, ампициллин, ампролиум, антациды (пероральные), антивенин, апоморфион, апрамицин сульфат, аскорбиновую кислоту, аспарагиназу, аспирин, атенолол, атипамезол, атракуриум бесилат, атропин сульфат, аурнофин, ауротиоглюкоза, азаперон, азатиоприн, азитромицин, баклофен, барбитураты, бенazeпрil, бетаметазон, бетанехол хлорид, бисакодил, субсалицилат висмута, блеомицин сульфат, болденон ундециленат, бромиды, бромкриптин мезилат, буденосид, бупренорфин, буспирон, бусульфат, буторфанол виннокислый, каберголин, кальцитонин лосося, кальцитрол, соли кальция, каптоприл, карбенициллин инданил натрия, карбимазол, карбоплатин, карнитин, капрофен, карведилол, цефадроксил, цефазолин натрия, цефиксим, хлорсулон, цефоперазон натрия, цефотаксим натрия, цефотетан динариевая соль, цефокситин натрия, цефподоксим проксетил, цефтазидим, цефтиофур натрия, цефтиофур, цефтиаксон натрия, цефалексин, цефалоспорины, цефапирин, древесный уголь (активированный), хлорамбуцил, хлорамфеникол, хлордиазепоксид, хлордиазепоксид +/-клиндиниум бромид, хлортиазид, хлорфенирамин maleат, хлорпромазин, хлорпропамид, хлортетрациклин, хорионический гонадотропин (HCG), хром, циметидин, ципрофлоксацин, цисаприд, цисплатин, соли лимонной кислоты, кларитромицин, клемастин фу-

марат, кленбутерол, клиндамицин, клофазимин, кломипрамин, клаоназепам, клонидин, клопростенол натрия, клоразепат дикалиевая соль, клоксациллин, кодеин фосфат, колхицин, кортикотропин (АСТН), косинтропин, циклофосфамид, циклоспорин, ципрогептадин, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин/актиномицин D, далтепарин натрия, даназол, дантролен натрия, дапсон, декохинат, дефероксамин мезилат, деракоксиб, деслорелин ацетат, десмопрессин ацетат, дезоксикортикостерон пивалат, детомидин, дексаметазон, декспантенол, дексраазоксан, декстран, диазепам, диазоксид (пероральный), дихлорфенамид, диклофенак натрия, диклоксациллин, диэтилкарбамазин цитрат, диэтилстильбестрол (DES), дифлоксацин, дигоксин, дигидротахистерол (ДНТ), дилтиазем, дименгидринат, димеркапрол/BAL, диметилсульфоксид, динопрост трометамин, дифенилгидрамин, дисопирамид фосфат, добутамин, докусат/DSS, доласетрон мезилат, домперидон, допамин, дорамектин, доксапрам, доксефин, доксорубицин, доксициклин, эдеат кальция динатриевая соль, кальций ЭДТА, эдрофониум хлорид, эналаприл/эналаприлат, эноксапарин натрия, энрофлоксацин, эфедрин сульфат, эпинефрин, эпоедин/эритропоедин, эприномектин, эпсипрантел, эритромицин, эсмолол, эстрадиол ципионат, этакриновая кислота/этакрилат натрия, этанол (спирт), этидронат натрия, этодолак, этомидат, агенты для этаназии w/пентобарбитал, фамотидин, жирные кислоты (незаменимые/омега), фелбамат, фентанил, сульфат железа, филграстим, финастерид, фипронил, флорфеникол, флуконазол, флуцитозин, флудрокортизон ацетат, флумазенил, флуметазон, флуниксин меглумин, фторурацил (5-FU), флуоксетин, флутиказон пропионат, флувоксамин малеат, фомепизол (4-MP), фуразолидон, фуросемид, габапентин, гемцитабин, гентамицин сульфат, глимепирид, глипизид, глюкагон, глюкокортикоидные агенты, глюкозамин/хондроитин сульфат, глутамин, глибурид, глицерин (пероральный), гликопирролат, гонадорелин, гризеофулвин, гуаифенесин, галотан, гемоглобин глутамер-200 (оксиглобин®), гепарин, гетакрахмал, гиалуронат натрия, гидразалин, гидрохлортиазид, гидрокодон битартрат, гидрокортизон, гидроморфон, гидроксимочевина, гидроксизин, ифосфамид, имидаклоприд, имидокарб дипропинат, импенемциластатин натрия, имипрамин, инаминон лактат, инсулин, интерферон альфа-2a (человеческий рекомбинантный), йодид (натрия/калия), ипекак (сироп), иподат натрия, декстран железа, изофлуран, изопроterenол, изотретиноин, изоксуприн, итраконазол, ивермектин, каолин/пектин, кетамин, кетоназол, кетопрофен, кеторолак трометамин, лактулоза, леупролид, леветирацетам, левотироксин натрия, лидокаин, линкомицин, лиотиронин натрия, лизиноприл, ломустин (CCNU), лизин, магний, маннитол, марбофлоксацин, мехлоретамин, меклизин, меклофенамовая кислота, медетомидин, триглицериды со средней длиной цепей, медроксипрогестерон ацетат, мегестрол ацетат, меларсомин, мелатонин, мелоксикан, мелфалан, меперидин, меркаптопурин, меропенем, метформин, метадон, метазоламид, метенамин манделат/гиппурат, метимазол, метионин, метокарбамол, метогекситал натрия, метотрексат, метоксифлуран, метиленовый синий, метилфенидат, метилпреднизолон, метоклопрамид, метопролол, метронидазол, мексилетин, миболерлон, мидазолам, минеральное масло, миноциклин, мизопростол, митотан, митоксантрон, морфин сульфат, моксидектин, налоксон, мандролон деканоат, напроксен, наркотические анальгетики-агонисты опиоидных рецепторов, неомицин сульфат, неостигмин, ниаминамид, нитазоксанид, нитенпирам, нитрофурантоин, нитроглицерин, нитропруссид натрия, низатидин, новобиоцин натрия, нистатин, октреотид ацетат, олсалазин натрия, омепразол, ондансетрон, опиатные противодиарейные агенты, орбифлоксацин, оксациллин натрия, оксазепам, оксипутирин хлорид, оксиморфон, окситетрациклин, окситоцин, памидронат динатриевая соль, панкреплипаза, панкурониум бромид, паромомицин сульфат, парозетин, пеницилламин, пенициллины универсального действия, пенициллин G, пенициллин V калия, пентазоцин, пентобарбитал натрия, пентосан полисульфат натрия, пентоксифиллин, перголид мезилат, фенотарбитал, феноксифензамин, фенилбутазон, фенилэфрин, фенипропаноламин, фенитоин натрия, феромоны, парентеральный фосфат, фитонадион/витамин K-1, пимобендан, пиперазин, пирлимицин, пироксикам, глюкозаминогликан полисульфат, поназурил, хлорид калия, пралидоксим хлорид, празозин, преднизолон/преднизон, примидон, прокаинамид, прокарбазин, прохлорпиразин, пропантелин бромид, инъекция токсинов пропионобактерий, пропифол, пропранолол, протаминсульфат, псевдоэфедрин, гидрофильный муциллоид листоблошек (медяниц), пиридостигмин бромид, пириламид малеат, пириметамин, хинакрин, хинидин, ранитидин, рифампин, s-аденозил-метионин (S-AMe), солевое/гиперосмотическое слабительное, селамектин, селегилин/l-депренил, сертралин, севеламер, севофлуран, силимарин/млечный сок чертополоха, бикарбонат натрия, полистиролсульфонат натрия, стиболюконат натрия, сульфат натрия, тиосульфат натрия, соматотропин, соталол, спектиномицин, спиронолактон, станозолол, стрептокиназа, стрептозоцин, сукцимер, сукцинилхолин хлорид, сукралфат, суфентанил цитрат, сульфаклопиридазин натрия, сульфадиазин/триметроприм, сульфаметоксизол/триметроприм, сульфадиметоксин, сульфадиметоксин/орметоприм, сульфасалазин, таурин, тепоксалин, тербинафин, тербуталин сульфат, тестостерон, тетрациклин, тиоцетарсамид натрия, тиамин, тиогуанин, тиопентал натрия, тиотепа, тиротропин, тиамулин, тикарцилин динатриевая соль, тилетамин/золазепам, тилмоксин, тиопронин, тобрамицин сульфат, токаирид, толазолон, телфенамовая кислота, топирамид, трамадол, триметинолон ацетонид, триентин, трилостан, тримепраксин тартрат w/преднизолон, трипеленамин, тилозин, урдосиол, вальпроевая кислота, ванадий, ванкомицин, вазопрессин, векурониум бромид, верапамил, винбластин сульфат, винкристин сульфат, витамин E/селен, варфарин натрия, ксиллазин, йохимбин, зафирлукаст, зидовудин (AZT), ацетат цинка/сульфат цинка, зониса-

мид, и их смеси.

В еще одном варианте осуществления изобретения в композицию по изобретению также могут быть добавлены дополнительные инсектициды и акарициды, убивающие взрослых особей. Указанные компоненты включают пиретрины (которые включают в себя цинерин I, цинерин II, жасмолин I, жасмолин II, пиретрин I, пиретрин II и их смеси) и пиретроиды, и карбаматы (которые включают, но не ограничиваются только ими: беномил, карбанолат, карбарил, карбофуран, метиокарб, метолкарб, промазил, пропоксур, алдикарб, бутоксикарб, оксамил, тиокарбосим и тиофанокс).

Подходящие фосфаторганические активные агенты включают (но не ограничиваются только ими) кумафос, трихлорфон, галоксон, нафталофос и дихлофос, гептенофос, мевинфос, монокротофос, TEPP и тетрахлорвинфос.

В еще одних вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению могут включать другие активные агенты, которые являются эффективными против паразитов-членистоногих. Пригодные активные агенты включают (но ограничиваются только ими) бромциклен, хлордан, ДДТ, эндосульфат, линдан, метоксифос, токсафен, бромфос, бромфосэтил, карбофенотион, хлорфенвинфос, хлорпирифос, кротоксифос, цитиоат, диазинон, дихлорентион, диэктоат, диоксатион, этион, фамфур, фенитротрион, фентион, фоспират, йодофенфос, малатион, налед, фосалон, фосмет, фоксим, пропетафос, роннел, стирофос, аллетрин, цигалотрин, циперметрин, дельтаметрин, фенвалерат, флуцитринат, перметрин, фенотрин, пиретрины, ресметрин, бензилбензоат, дисульфид углерода, кротамитон, дифлубензурон, дифениламин, дисульфирам, изоборниттиоцианат ацетат, моносульфирам, пиренонилбутоксид, ротенон, трифенилтин ацетат, трифенилтин гидроксид, деет, диметилфталат, и соединения 1,5a,6,9,9a,9b-гексагидро-4a(4H)-дibenзофуранкарбоксальдегид (MGK-11), 2-(2-этилгексил)-3a,4,7,7a-тетрагидро-4,7-метано-1H-изоиндол-1,3(2H)дион (MGK-264), дипропил-2,5-пиридиндикарбоксилат (MGK-326) и 2-(октилтио)этанол (MGK-874).

Инсектицидный агент, который может быть скомбинирован с соединением по настоящему изобретению для получения композиции, может представлять собой замещенное производное пиридилметила, такое как имидаклоприд. Агенты этого класса описаны выше и, например, в патенте США №4742060 или в EP 0892060.

Квалифицированный специалист в данной области техники будет способен решить, какое индивидуальное соединение может применяться в композиции по настоящему изобретению для лечения конкретной инфекции, вызванной насекомым.

В некоторых вариантах изобретения инсектицидный агент, который может быть скомбинирован с композициями по настоящему изобретению, представляет собой семикарбазон, такой как метафлумизон.

В общем, дополнительный активный агент включается в композицию в количестве между приблизительно 0,1 и приблизительно 1000 мг. Более типично дополнительный активный агент может быть включен в дозе от приблизительно 10 мкг до приблизительно 500 мг, от приблизительно 1 до приблизительно 300 мг, от приблизительно 10 до приблизительно 200 мг или от приблизительно 10 до приблизительно 100 мг. В одном из вариантов осуществления изобретения дополнительный активный агент включен в дозе между около 1 мкг и около 10 мг. В других вариантах осуществления изобретения дополнительный активный агент может быть включен в дозе от около 5 мкг/кг до около 50 мг/кг на единицу веса животного. В других вариантах изобретения дополнительный активный агент может присутствовать в дозе около 0,01 до около 30 мг/кг, от около 0,1 до около 20 мг/кг или от около 0,1 до около 10 мг/кг веса животного. В других вариантах изобретения дополнительный активный агент может присутствовать в дозе от около 5 до около 200 мкг/кг или от около 0,1 до около 1 мг/кг веса животного. В еще одном варианте осуществления изобретения дополнительный активный агент включен в дозе между около 0,5 и около 50 мг/кг.

Необязательно, к любым композициям по настоящему изобретению могут быть добавлены ароматизирующие вещества. Ароматизирующие вещества, которые могут использоваться для изобретения, включают (но не ограничиваются только ими):

(i) эфиры карбоновых кислот, такие как октилацетат, изоамилацетат, изопропилацетат и изобутилацетат;

(ii) ароматизирующие масла, такие как лавандовое масло.

Композиции по изобретению получают путем смешивания соответствующего количества активных агентов, фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя и, необязательно, ингибитора кристаллизации, антиоксиданта, консерванта, пленкообразователя и т.д., чтобы сформировать композицию по изобретению. Различные формы (например, таблетки, пасты, составы для обливания, составы для точечной обработки, ошейники и т.д.) композиции могут быть получены при помощи методов производства раскрытых выше указанных форм, которые могут быть найдены в общих текстах по приготовлению составов, известных специалистам в данной области, например Remington - The Science and Practice of Pharmacy (21st Edition) (2005), Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (11th Edition) (2005) and Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (8th Edition), edited by Allen et al., Lippincott Williams & Wilkins, (2005).

Составы по настоящему изобретению могут содержать и другие инертные ингредиенты, такие как

антиоксиданты, консерванты или стабилизаторы pH. Такие соединения хорошо известны в области производства подобных рецептур. К настоящему составу могут быть добавлены такие антиоксиданты, как альфа-токоферол, аскорбиновая кислота, аскорбилпальмитат, фумаровая кислота, яблочная кислота, аскорбат натрия, натрий метабисульфат, н-пропилгаллат, ВНА (бутилированный гидроксианизол), ВНТ (бутилированный гидрокситолуол) монотиоглицерин и т.п. Антиоксиданты, как правило, добавляют к композиции в количествах от около 0,01 до около 2,0% из расчета на общий вес композиции, при этом диапазон от около 0,05 до около 1,0% является особенно предпочтительным.

Консерванты, такие как парабены (метилпарабен и/или пропилпарабен), используют, соответственно, в составе в количествах от около 0,01 до около 2,0%, при этом диапазон от около 0,05 до около 1,0% является особо предпочтительным. Другие консерванты включают хлорид бензалкония, хлорид бензетония, бензойную кислоту, бензиловый спирт, бронопол, бутилпарабен, цетримид, хлоргексидин, хлорбутанол, хлоркрезол, крезол, этилпарабен, имидамочевину, метилпарабен, фенол, феноксиэтанол, фенилэтиловый спирт, фенилмеркурацетат, фенилмеркурбورات, фенилмеркурнитрат, сорбат калия, бензоат натрия, пропионат натрия, сорбиновую кислоту, тимеросала и т.п. Предпочтительные диапазоны для указанных соединений включают от около 0,01 до около 5%.

Соединения, которые стабилизируют pH состава, также предусматриваются в рамках настоящего изобретения. Опять-таки, подобные соединения хорошо известны практикующему специалисту в данной области. Специалисту известно также, как использовать эти соединения. Буферные системы включают, например, системы, выбранные из уксусной кислоты/ацетата, яблочной кислоты/малата, лимонной кислоты/цитрата, винной кислоты/тарtrate, молочной кислоты/лактата, фосфорной кислоты/фосфата, глицина/глицината, трис, глутаминовой кислоты/глутаматов и карбоната натрия.

Композиции по изобретению вводят в паразитарно эффективных количествах, которые определяются путем введения, например, пероральным, парентеральным, местным и т.д. В каждом аспекте изобретения соединения и композиции могут быть применены против одного вредителя или их комбинации.

Композиции по изобретению можно вводить непрерывно, для лечения или профилактики паразитарных инфекций и инвазий. Таким образом, композиции по изобретению доставляют эффективное количество активных соединений нуждающемуся в этом животному, чтобы контролировать целевых паразитов. Под "эффективным количеством" подразумевают достаточное количество композиции по изобретению, чтобы ликвидировать паразитов, заразивших животных, или уменьшить их количество. В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективное количество активного агента достигает эффективности против целевого паразита по меньшей мере 70%. В других вариантах осуществления изобретения эффективное количество активного агента достигает по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% эффективности в отношении целевых вредителей. Предпочтительно эффективное количество активного агента достигает по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98 или 100% эффективности против целевых паразитов.

Как правило, доза от около 0,001 до около 100 мг на кг массы тела в виде одной дозы или разделенной на несколько доз в течение от 1 до 5 дней является удовлетворительной, но, конечно, могут быть и случаи, когда назначаются более высокие или более низкие диапазоны дозирования, и такие случаи находятся в рамках данного изобретения. Практикующему специалисту известно, как определить конкретный режим дозирования для конкретного хозяина и паразита.

В одном из вариантов осуществления изобретения лечение проводится таким образом, чтобы однократно ввести животному дозу, содержащую между около 0,001 и около 100 мг/кг активных агентов. В другом варианте осуществления вводимая композиция доставляет дозу от около 1 до около 20 мг/кг арилпиразола, от около 1 до около 20 мг/кг IGR, от примерно 0,01 до примерно 5 мг/кг активного агента на основе макроциклического лактона, и от около 1 до около 20 мг/кг антигельминтного соединения. В предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции по изобретению будут доставлять от примерно 5 до примерно 15 мг/кг арилпиразола, от около 5 до около 15 мг/кг IGR, от примерно 0,1 до примерно 1 мг/кг макроциклического лактона и от примерно 5 до примерно 15 мг/кг антигельминтного соединения.

Более высокие количества могут быть предусмотрены для сильно пролонгированного высвобождения в или на тело животного. В другом варианте осуществления изобретения количества активных агентов для птиц и других животных, которые являются небольшими по размеру, составляет более примерно 0,01 мг/кг, а в другом варианте осуществления для лечения мелких птиц и других животных количество составляет между примерно 0,01 и примерно 20 мг/кг веса животного.

Растворы в соответствии с изобретением могут быть нанесены с использованием любых средств, известных для этого, например, с использованием пистолета-аппликатора или измерительной колбы, пипетки, шприца, шарикового аппликатора, капельницы, капсулы, фольгированных пакетов, флаконов, контейнеров с откручивающимся кончиком и других контейнеров для разовой дозы и многократного приема.

В одном из предпочтительных вариантов осуществления способа применения на кошках композиция, содержащая соединение 1-арилпиразола, макроциклический лактон, IGR и антигельминтное соединение, проявляет эффективность против блох по меньшей мере около 80,0% или выше, в течение по

меньшей мере около 43 дней, по меньшей мере около 50 дней, по меньшей мере около 57 дней или по меньшей мере около 63 дней. В другом варианте осуществления такого способа применения на кошках композиция, содержащая соединение 1-арилпиразола, макроциклический лактон, IGR и антигельминтное соединение, проявляет эффективность против блох по меньшей мере 90,0% или выше, в течение по меньшей мере около 43 дней, по меньшей мере около 50 дней или по меньшей мере около 57 дней. В еще одном варианте осуществления изобретения для лечения кошек композиция, содержащая соединение 1-арилпиразола, макроциклический лактон, IGR и антигельминтное соединение, проявляет эффективность против блох по меньшей мере около 95% или выше, в течение по меньшей мере около 36 дней, по меньшей мере около 43 дней или по меньшей мере около 54 дней.

В другом варианте осуществления изобретения для лечения кошек композиция по изобретению, содержащая соединение 1-арилпиразола, макроциклический лактон, IGR и антигельминтное соединение, проявляет эффективность по меньшей мере 90% против иксодовых клещей, в течение по меньшей мере около 30 или 37 дней. В другом варианте осуществления изобретения для лечения кошек композиция, содержащая соединение 1-арилпиразола, макроциклический лактон, IGR и антигельминтное соединение, проявляет эффективность по крайней мере 95% против иксодовых клещей в течение по меньшей мере 30 дней или 37 дней. В каждом из приведенных вариантов применения против блох и иксодовых клещей соединение арилпиразола может быть фипронилом; соединение макроциклического лактона может быть ивермектином, эприномектином или моксидектином; IGR представляет собой (S)-метопрен, пирипроксифен, гидропрен, циромазин, флуазурон, луфенурон, или новалурон, и антигельминтное соединение представляет собой левамизол, фебантел, пирантел и празиквантел.

В другом варианте осуществления изобретения для лечения кошек композиция, содержащая соединение 1-арилпиразола, макроциклический лактон, IGR и антигельминтное соединение, проявляет эффективность по крайней мере 90% на подавление появления личинок из яиц блох в течение по меньшей мере около 47 дней, по меньшей мере около 54 дней или по меньшей мере около 61 дней.

В еще одном варианте осуществления изобретения для лечения кошек композиция по изобретению, содержащая соединение 1-арилпиразола, макроциклический лактон, IGR и антигельминтное соединение, проявляет эффективность по крайней мере 90% против эндопаразитов, включая *Dipylidium caninum* и *Taenia taeniaeformis*. В другом варианте осуществления изобретения для лечения кошек композиция по изобретению проявляет эффективность 100% против *Taenia taeniaeformis*.

В другом варианте осуществления изобретения для лечения кошек композиция, содержащая соединение 1-арилпиразола, макроциклический лактон, IGR и антигельминтное соединение, проявляет эффективность по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или 100% против *Toxocara cati* (аскарида).

В другом варианте осуществления изобретения для лечения кошек композиция изобретения, содержащая соединение 1-арилпиразола, макроциклический лактон, IGR и антигельминтное соединение, проявляет эффективность 100% против *Ancylostoma tubaeforme* (нематоды).

В другом варианте осуществления изобретения для лечения кошек композиция по изобретению, содержащая соединение 1-арилпиразола, макроциклический лактон, IGR и антигельминтное соединение, проявляет эффективность 100% против *Dirofilaria immitis* (сердечного гельминта).

В другом варианте осуществления изобретения для лечения кошек композиция по изобретению, содержащая соединение 1-арилпиразола, макроциклический лактон, IGR и антигельминтное соединение, оказалась безопасной для применения у кошек инфицированных имаго *Dirofilaria immitis* (сердечным гельминтом).

В одном варианте осуществления изобретения один состав, содержащий активный агент в по существу жидком носителе и в форме, которая обеспечивает возможность как однократного применения, так и нескольких применений, повторяемых какое-то небольшое количество раз, может быть введен животному через локализованную область на теле животного, например, между двумя лопатками. В одном варианте осуществления изобретения локализованная область имеет площадь поверхности около 10 см² или более. В другом варианте осуществления изобретения локализованная область имеет площадь поверхности, составляющую от около 5 до около 10 см².

Примеры

Изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые дополнительно раскрывают изобретение, но не предназначены для ограничения объема изобретения и не должны толковаться как такое ограничение.

Пример 1. Эффективность против блох.

Изучали эффективность композиции для точечной обработки по изобретению, содержащей фипронил, (S)-метопрен, эприномектин и празиквантел в фармацевтическом или ветеринарно приемлемом жидком носителе против взрослых блох (*Ctenocephalides felis*), их яиц и личинок у кошек. Композиции содержали фипронил и (S)-метопрен в концентрации, достаточной для доставки дозы 10 мг/кг фипронила и 12 мг/кг (S)-метопрена кошкам, зараженным взрослыми блохами. Было показано, что при объемах 0,10, 0,15 и 0,20 мл/кг и разной концентрации активных агентов, эффективность композиции не менялась.

Все кошки были заражены определенным количеством блох (например, 100) до обработки композициями. В 0 день кошек обрабатывали композицией, за исключением контрольной группы. На 1-й день все кошки были вычесаны для удаления и подсчета живых блох. Впоследствии, еженедельно кошек заражали определенным количеством блох (например, 100). Всех кошек еженедельно вычесывали для удаления и подсчета живых блох через 24 ч после заражения блохами, чтобы определить эффективность композиции в течение промежутка времени. Эффективность или сокращение в процентном выражении лечения рассчитывается в заданной временной точке путем сравнения среднего количества блох в обработанной группе со средним количеством блох в контрольной группе. Начальный момент времени (день 1) позволяет оценить начальное значение эффективности; еженедельные точки позволяют оценить продолжительность эффективности.

В табл. 1 показана эффективность (% сокращения) композиции для точечного нанесения по изобретению, содержащей фипронил, (S)-метопрен, эприномектин и празиквантел в глицеролформале и диметилизосорбиде, в концентрации, достаточной для доставки 10 мг/кг фипронила, 12 мг/кг (S)-метопрена, 0,5 мг/кг эприномектина и 10 мг/кг празиквантела кошкам, зараженным взрослыми блохами (*Ctenocephalides felis*). Объем вводимой композиции составлял 0,2 мл/кг на вес животного.

Таблица 1. Эффективность против взрослых блох (% сокращения)

	День 1	День 3	День 15	День 22	День 29	День 36	День 43	День 50
% сокращения	96.1	99.8	99.9	98.1	99.3	99.6	98.3	91.6

В другом исследовании изучали эффективность композиции в отношении взрослых блох и ее способность ингибировать развитие блошиных яиц и личинок. Эффективность против взрослых блох была протестирована, как описано выше в примере 1, вплоть до 29 дня, после чего эффективность оценивали через четыре дня после каждого заражения. Во время 4-дневного периода после заражения блохами появившиеся блошиные яйца, спадающие с кошек, собирали, подсчитывали и инкубировали. После определенных инкубационных периодов (около 3 дней для оценки рождения личинки и около 35 дней для появления взрослых особей) долю вылупившихся личинок и/или появившихся взрослых особей в обработанной группе сравнивают с долей вылупившихся личинок и/или появившихся взрослых особей в контрольной группе. Табл. 2 показывает подавление композицией, описанной в табл. 1 выше, рождения личинок. В результате высокой эффективности композиции никаких блошиных яиц не появилось до 43-го дня исследования. Эффективность по меньшей мере 90% в отношении ингибирования вылупления личинок наблюдалась в течение 2 недель после ослабления эффекта заражения взрослыми насекомыми, т.е. после момента, когда блошиные яйца появляются на 43-й день.

Таблица 2. Подавление рождения личинок

	День 1	День 15	День 22	День 29	День 36	День
% сокращения взрослых блох	93.7	99.4	99.7	98.8	99.6	98.3
					До дня 47	День 54
Подавление рождения личинок (%)					100	99.2
						День 61
						91.1

Табл. 3 показывает эффективность композиции для точечного нанесения по изобретению, содержащей фипронил, (S)-метопрен, эприномектин и празиквантел в фармацевтически приемлемом носителе (смесь глицеролформала и диметилизосорбида) в концентрациях, достаточных для доставки 10 мг/кг фипронила, 9 мг/кг (S)-метопрена, 0,4 мг/кг эприномектина и 8 мг/кг празиквантела в объемах 0,10 мл/кг на вес животного.

Таблица 3. Эффективность в отношении взрослых блох (%)

	Объем (мл/кг)	День 1	День 15	День 22	День 29	День 36	День 43	День 50	День 57	День 63
% сокращения	0.15	96.6	99.9	99.6	97.5	98.9	99.2	98.0	96.4	88.4
	0.10	96.7	99.8	99.1	97.4	97.7	99.5	97.8	97.9	99.9

Пример 2. Эффективность против иксодовых клещей.

Изучали эффективность композиции по изобретению, содержащей фипронил, (S)-метопрен, эприномектин и празиквантел в фармацевтически приемлемом носителе (смесь глицерол формала и диметилизосорбида), против иксодовых клещей. Композиция содержала активные вещества в концентрациях, достаточных для доставки 10 мг/кг фипронила, 12 мг/кг (S)-метопрена, 0,45 мг/кг эприномектина и 10 мг/кг празиквантела в объеме 0,10 мл/кг на вес животного. Кошки были инфицированы определенным количеством иксодовых клещей (например, 50 особей женского рода, *Ixodes ricinus*) до лечения. В 0 день всех кошек обрабатывали композицией, содержащей фипронил, (S)-метопрен, эприномектин и празиквантел в глицерин формале и диметилизосорбиде. На 2-й день прикрепленных или свободных клещей удаляют из каждой кошки, и живых клещей подсчитывали. Затем еженедельно всех кошек заражали определенным количеством клещей (например, 50 особей женского рода), а через 48 ч прикрепленных и свободных иксодовых клещей удаляли и подсчитывали. Табл. 4 ниже показывает эффективность (% сокращения) композиции в отношении иксодовых клещей.

Таблица 4. Эффективность против иксодовых клещей (% сокращения)

	День 2	День 9	День 16	День 23	День 30	День 37
% сокращения	97.2	100	99.7	98.8	98.8	97.6

Пример 3. Эффективность против эндопаразитов

Изучали эффективность композиций, содержащих (S)-метопрен, эприномектин и празиквантел в фармацевтически приемлемом носителе (смесь глицерол формала и диметилизосорбида) против эндопаразитов. Композиции содержали активные вещества в концентрациях, достаточных для доставки 10 мг/кг фипронила, 12 мг/кг (S)-метопрена, и различных дозы эприномектина и празиквантела.

Кошек заражали инфекционными материалами (яйца, личинки) целевого паразита до начала лечения. Затем проводили проверку и отбор кошек для исследования на основании положительного диагноза целевого паразита (например, идентификация яиц в фекалиях).

Альтернативно, кошки, положительные для целевого паразита, были получены со стороны и затем подтверждалось их заражение паразитами (например, идентификация яиц в фекалиях). В день 0 кошек обрабатывали исследуемой композицией, за исключением контрольной группы. Приблизительно на 7-10 день (время, необходимое для умерщвления паразита и его выведения из организма) кошек умерщвляли и вскрывали для извлечения и подсчета паразитов. Эффективность или процентное сокращение при лечении рассчитывается путем сравнения среднего числа живых целевых паразитов в обработанной группе со средним числом живых целевых паразитов в контрольной группе. Композиции, содержащие дозы празиквантела для доставки 6, 8 или 10 мг/кг, были протестированы на активность против *Dipylidium caninum* в 3 исследованиях. Эффективность композиций, содержащих празиквантел в определенных дозах, была также проверена против *T. taeniaeformis* и *T. cati*. Табл. 5 ниже показывает эффективность композиций, содержащих фипронил в дозе 10 мг/кг, (S)-метопрен в 12 мг/кг и эприномектин, и празиквантел в различных дозах против указанных трех эндопаразитов.

Таблица 5. Эффективность против эндопаразитов

Исследование	% Сокращения				
	Доза празиквантела(мг/кг)	Доза эприномектина (мг/кг)	<i>D. caninum</i>	<i>T. taeniaeformis</i>	<i>T. cati</i>
1	6	2.5	64	100	ne
	8	2.5	78	100	ne
	10	2.5	92	100	ne
2	8	0.5	98	ne	95
	10	0.5	98	ne	87
3	10	0.25	100	ne	95
	10	0.5	91	ne	100

ne = не оценивали

Пример 4. Эффективность дозы эприномектина против эндопаразитов

В 12 отдельных исследованиях изучали эффективность против различных эндопаразитов композиций, содержащих фипронил, (S)-метопрен, празиквантел и различные дозы эприномектина. Композиции содержали концентрации фипронила, (S)-метопрена и празиквантела, достаточные для доставки доз 10, 12 и 10 мг/кг соответственно каждого активного вещества. Концентрацию эприномектина варьировали для доставки доз от 0,1 до 10 мг/кг. В исследовании были использованы кошки, зараженные *A. tubaeforme* (нематоды), *T. cati* (аскариды), *D. caninum* и различными видами *D. immitis* (сердечный гельминт) естественным путем или в рамках эксперимента. Результаты 12 исследований представлены в табл. 6 ниже.

Таблица 6. Эффективность против эндопаразитов

Тип гельминта	% сокращения					
	анкилостома ¹	круглый ²	круглый ²	круглый ²	анкилостома ¹	круглый ³
Тип инфекции	Экспр.	Экспр.	Экспр.	Экспр.	Экспр.	Естеств.
Доза эприномектина (мг/кг)						
10	100	100	--	--	--	--
2.5	100	100	--	--	--	--
1.0	--	--	100			
0.5	--	--	100	97	100	92
0.35	--	--	--	96	100	--
0.25	--	--	--	--	--	--
0.2	--	--	--	92	100	--
0.1	--	--	--	73	100	--

1. A. tubaeforme,

2. T. cati,

3. смешанный D. caninum/T. cati

Табл. 7 показывает влияние доз эприномектина от 0,1 до 0,5 мг/кг на круглые гельминты (аскариды), включая новый штамм T. cati, и на два вида сердечного гельминта (D. immitis). Хотя число необработанных кошек (контрольные), инфицированные D. Immitis, было недостаточным (2/10), чтобы вычислить процентное сокращение, было показано, что самая низкая доза эприномектина эффективна против видов сердечного гельминта.

Таблица 7. Эффективность против эндопаразитов

Тип гельминта	% сокращения					
	Кругл. ⁴	Кругл. ²	Кругл. ⁵	анкилостома ⁶	HW ⁷	HW ⁸
Тип инфекции	Экспер.	Естеств.	Экспер.	Экспер.	Экспер.	Естеств.
Доза эприномектина (мг/кг)						
0.5	-	100	100	100	0/10	0/10
0.4	100	--	--	--	--	--
0.25	--	95	--	--	--	--
0.2	99.5	--	98	100	--	--
0.1	--	--	--	--	0/10	0/10

4. новый штамм T. cati, 2. T. cati,

5. неполовозрелая стадия of T. cati,

6. неполовозрелая стадия of A. tubaeforme,

7. D. immitis штамм EU,

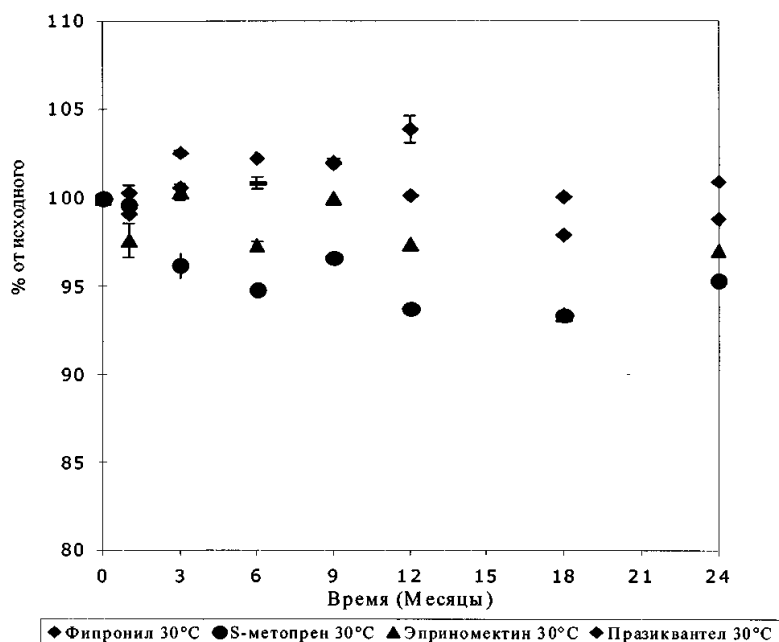
8. D. immitis штамм US HW – анкилостома

В другом исследовании количество необработанных кошек (контрольных), инфицированных штаммом US D. Immitis, было достаточным (12/14), чтобы вычислить процентное снижение, которое составило 100% (0/14).

Пример 5. Стабильность композиции при 30°C

Как уже говорилось выше, удивительно, что композиции по настоящему изобретению, имеющие в составе по меньшей мере один I-арилпиразол, по меньшей мере один макроциклический лактон, по меньшей мере один IGR и по меньшей мере одно антигельминтное соединение с существенно различными физико-химическими свойствами, в том числе в отношении растворимости и совместимости растворителей, могут быть успешно объединены в стабильную композицию в одной системе фармацевтически приемлемого носителя. Стабильность каждого активного вещества в предпочтительной композиции по изобретению, содержащей фипронил, (S)-метопрен, эприномектин и празиквантел в носителе, содержащем глицерол формаль и диметилизосорбид, оценивали при 30°C, с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Исследование показало, что каждое активное вещество в композиции было стабильным в растворе в течение вплоть до 24 месяцев при температуре 30°C в присутствии других соединений.

График стабильности одного из составов вплоть до 24 месяцев при температуре 30°C показан ниже.
Стабильность при 30 С



Как показывают приведенные выше неограничивающие примеры, композиции по изобретению, содержащие по меньшей мере один активный агент на основе арилпиразола, по меньшей мере один макроциклический лактон, по меньшей мере один IGR и по меньшей мере одно антигельминтное соединение, обладают превосходной длительной эффективностью против эктопаразитов и эндопаразитов в млекопитающих (кошки).

Изобретение дополнительно описано в следующих пронумерованных пунктах:

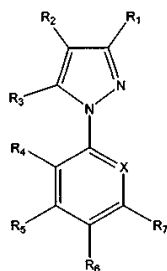
1. Ветеринарная композиция для наружного применения для лечения или предотвращения паразитарных инфекций или инвазий у животного, содержащая:

(а) комбинацию из по меньшей мере одного активного агента на основе 1-арилпиразола, по меньшей мере одного активного агента на основе макроциклического лактона, по меньшей мере одного активного агента, являющегося регулятором роста насекомых, и по меньшей мере одного антигельминтного активного агента;

(b) фармацевтически приемлемый носитель и

(с) необязательно, ингибитор кристаллизации.

2. Ветеринарная композиция для наружного применения по п.1, в которой активный агент на основе 1-арилпиразола имеет формулу (I)



где

R_1 представляет собой водород, циано, нитро, галоген, R_3 , R_8 , формил, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-C(=NOH)NH_2$, $-C(=NNH_2)R_9$, или $-C(S)NH_2$;

R_2 представляет собой R_8 , галоген, циано, нитро, $-SCN$, 4,5-дицианоимидазол-2-ил или $-S(O)_mR_{11}$;

R_3 представляет собой водород, галоген, алкил, галогеналкил, OH, OR_8 , $S(O)_mR_{11}$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, NR_9R_{10} , $-N=C(R_9)(R_{14})$, $-N=C(R_{10})-Z-(R_9)$, $-N=C(R_{10})-NR_9R_{10}$, $-N(R_8)-C(R_{10})=NR_9$, $-N(R_{11})C(O)CR_{15}R_{10}R_{11}$, $-N(R_{11})C(O)арил$, $-N(R_{11})C(O)гетероарил$ или $-N(R_{11})C(O)OR_{10}$;

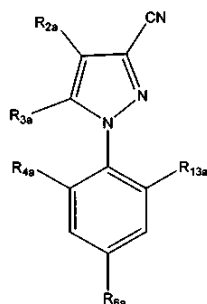
R_4 , R_5 и R_7 независимо представляют собой водород, галоген, алкил, галогеналкил, циано или нитро;

R_6 представляет собой галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, циано, нитро, $-C(O)R_{12}$, $-S(O)_nR_{12}$ или SF_5 ;

X представляет собой атом азота или $C-R_{13}$;

Z представляет собой O, $S(O)_m$ или NR_9 ;

- R_8 представляет собой алкил или галогеналкил;
 R_9 представляет собой водород, алкил, галогеналкил или алкокси;
 R_{10} представляет собой водород, алкил, галогеналкил, алкокси или $-C(O)R_8$;
 R_{11} представляет собой алкил, галогеналкил, алкенил, галогеналкенил, алкинил, галогеналкинил, алкоксиалкил или галогеналкоксиалкил;
 R_{12} представляет собой алкил или галогеналкил;
 R_{13} представляет собой водород, галоген, циано, нитро, алкил, галогеналкил, алкокси или галогеналкокси;
 R_{14} представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;
 R_{15} представляет собой водород, галоген, алкокси, галогеналкокси, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, формилокси, алкилкарбонилкокси, галогеналкилкарбонилкокси, алкилтио, галогеналкилтио, алкилсульфинил, галогеналкилсульфинил, алкилсульфонил, галогеналкилсульфонил, алкиламино, диалкиламино, галогеналкиламино, ди(галогеналкил)амино, арилокси или арилалкокси;
 где указанные группы алкил, галогеналкил и алкокси необязательно замещены алкилом, галогеналкилом, алкокси, арилом или гетероарилом; указанные арильные и гетероарильные группы необязательно замещены одним или более алкилом, галогеналкилом, арилом, галогеном $C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-C(S)NH_2$, или $-S(O)_mR_{11}$;
 m равно 0, 1 или 2; и
 n равно 0, 1 или 2; или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват.
3. Ветеринарная композиция для наружного применения по п.2, в которой
 R_1 представляет собой циано, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-C(=NOH)NH_2$, $-C(=NNH_2)R_9$, или $-C(S)NH_2$;
 R_2 представляет собой $-SCN$, 4,5-дицианоимидазол-2-ил или $-S(O)_mR_{11}$ и
 R_3 представляет собой алкил, галогеналкил или NR_9R_{10} .
4. Ветеринарная композиция для наружного применения по п.2, в которой R_1 представляет собой циано;
 R_2 представляет собой $-S(O)_mR_{11}$;
 R_3 представляет собой C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 галогеналкил или NR_9R_{10} ;
 R_4 , R_5 и R_7 независимо представляют собой водород или галоген;
 R_6 представляет собой галоген, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 галогеналкил или SF_5 ;
 X представляет собой $C-R_{13}$ и
 R_{13} представляет собой галоген или C_1 - C_4 галогеналкил.
5. Ветеринарная композиция для наружного применения по п.1, в которой активный агент на основе 1-арилпиразола имеет формулу (Ia)



(Ia)

- где
 R_{2a} представляет собой $-S(O)_mR_{11a}$;
 R_{3a} представляет собой метил, этил или C_1 - C_4 галогеналкил;
 R_{4a} представляет собой галоген;
 R_{6a} представляет собой C_1 - C_4 алкил или галогеналкил;
 R_{13a} представляет собой галоген;
 R_{11a} представляет собой C_1 - C_4 галогеналкил и
 m равно 0, 1 или 2;
 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват.
6. Ветеринарная композиция для наружного применения по п.1, в которой активный агент на основе 1-арилпиразола представляет собой фипронил.
7. Ветеринарная композиция для наружного применения по п.1, в которой по меньшей мере один активный агент на основе макроциклического лактона представляет собой авермектин или милбемицин.
8. Ветеринарная композиция для наружного применения по п.7, в которой авермектин или милбемицин представляют собой эприномектин, ивермектин, селамектин, милбемектин, милбемицин D, мил-

бемициноксим или моксидектин.

9. Ветеринарная композиция для наружного применения по п.1, в которой по меньшей мере один регулятор роста насекомых представляет собой (S)-метопрен, пирипроксифен, гидропрен, циромазин, флуазурон, луфенурон или новалурон.

10. Ветеринарная композиция для наружного применения по п.1, в которой по меньшей мере один антигельминтный агент представляет собой тиабендазол, оксбендазол, мебендазол, фенбендазол, оксфендазол, альбендазол, триклабендазол, фебантел, левамизол, пирантел, морантел, празиквантел, клосантел, клорсулон, аминокетонитрильный активный агент или арилоазол-2-илцианоэтиламинный активный агент.

11. Ветеринарная композиция для наружного применения по п.1, в которой фармацевтически приемлемый носитель представляет собой C_1 - C_{10} спирт или сложный эфир, C_{10} - C_{18} насыщенную жирную кислоту или сложный эфир, C_{10} - C_{18} моновенасыщенную жирную кислоту или сложный эфир, моноэфиры или диэфиры алифатических дикислот, сложный моноэфир глицерина, сложный диэфир глицерина, сложный триэфир глицерина, гликоль, простой эфир гликоля, сложный эфир гликоля, гликолькарбонат, полиэтиленгликоль, простой моноэфир полиэтиленгликоля, простой диэфир полиэтиленгликоля, сложный моноэфир полиэтиленгликоля, сложный диэфир полиэтиленгликоля или их смесь.

12. Ветеринарная композиция для наружного применения по п.1, в которой фармацевтически приемлемый носитель представляет собой ацетон, ацетонитрил, бензиловый спирт, этанол, изопропанол, диизобутиладипат, диизопропиладипат, глицеролформаль, бутилдигликоль, н-бутиловый эфир дипропиленгликоля, моноэтиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир дипропиленгликоля, жидкие полиоксиэтиленгликоли, монометиловый эфир пропиленгликоля, моноэтиловый эфир пропиленгликоля, диметилизосорбид, 2-пирролидон, N-метилпирролидон, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, триацетин, бутилацетат, октилацетат, пропиленкарбонат, бутиленкарбонат, диметилсульфоксид, диметилформамид, диметилацетамид или их любая комбинация.

13. Ветеринарная композиция для наружного применения по п.1, в которой фармацевтически приемлемый носитель представляет собой триацетин, глицеролформаль, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, диметилизосорбид или их смеси.

14. Ветеринарная композиция для наружного применения по п.1, в которой по меньшей мере один 1-арилпиразол представляет собой фипронил, по меньшей мере один макроциклический лактон представляет собой эприномектин, ивермектин, селамектин, милбемектин, милбемицин D, милбемициноксим или моксидектин; по меньшей мере один IGR представляет собой (S)-метопрен, пирипроксифен, гидропрен, циромазин, флуазурон, луфенурон или новалурон; и по меньшей мере один антигельминтик представляет собой тиабендазол, оксбендазол, мебендазол, фенбендазол, оксфендазол, альбендазол, триклабендазол, фебантел, левамизол, пирантел, морантел, празиквантел, клосантел, клорсулон, аминокетонитрильный активный агент или арилоазол-2-илцианоэтиламинный активный агент.

15. Композиция по п.1 или 13, в которой по меньшей мере один 1-арилпиразол представляет собой фипронил, по меньшей мере один макроциклический лактон представляет собой эприномектин, по меньшей мере один IGR представляет собой (S)-метопрен и по меньшей мере один антигельминтик представляет собой празиквантел.

16. Ветеринарная композиция для наружного применения по п.1 или 15, в которой композиция находится в форме состава для точечного нанесения или обливания.

17. Способ лечения или предотвращения паразитарных инвазий или инфекций у животного, включающий введение нуждающемуся в этом животному эффективного количества ветеринарной композиции для наружного применения по п.1.

18. Способ по п.17, в котором по меньшей мере один 1-арилпиразол представляет собой фипронил, по меньшей мере один макроциклический лактон представляет собой эприномектин, ивермектин или моксидектин, по меньшей мере один IGR представляет собой (S)-метопрен или пирипроксифен и по меньшей мере один антигельминтик представляет собой фебантел, пирантел или празиквантел.

19. Способ по п.17, в котором паразит представляет собой эктопаразита.

20. Способ по п.17, в котором паразит представляет собой эндопаразита.

Имея, таким образом, подробно описанные различные варианты осуществления настоящего изобретения, следует понимать, что изобретение, определенное в приведенных выше пунктах, не должно ограничиваться отдельными деталями, изложенными в приведенном выше описании, так как существует множество очевидных вариаций изобретения, не отступающих от сущности и объема настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Ветеринарная композиция для наружного применения для лечения или предотвращения паразитарных инфекций или инвазий у животного, содержащая:

(а) комбинацию четырех активных агентов, содержащую:

i) два местно-действующих активных агента, где один из местно-действующих активных агентов

является фипронилом, а другой из местно-действующих активных агентов является регулятором роста насекомых; и

ii) два системно-действующих активных агента, где один из системно-действующих активных агентов является празиквантелом, а второй из системно-действующих активных агентов является авермектиновым или милбемициновым активным агентом; и

(b) фармацевтически приемлемый носитель;

где указанная композиция является жидкой композицией для наружного нанесения.

2. Ветеринарная композиция для наружного применения по п.1, в которой авермектин или милбемицин представляют собой эприномектин, ивермектин, селамектин, милбемектин, милбемицин D, милбемициноксим или моксидектин.

3. Ветеринарная композиция для наружного применения по п.1, в которой по меньшей мере один регулятор роста насекомых представляет собой (S)-метопрен, пирипроксифен, гидропрен, циромазин, флуазурон, луфенурон или новалурон.

4. Ветеринарная композиция для наружного применения по п.1, в которой фармацевтически приемлемый носитель представляет собой C_1 - C_{10} спирт или сложный эфир, C_{10} - C_{18} насыщенную жирную кислоту или сложный эфир, C_{10} - C_{18} моненасыщенную жирную кислоту или сложный эфир, моноэфиры или диэфиры алифатических дикислот, сложный моноэфир глицерина, сложный диэфир глицерина, сложный триэфир глицерина, гликоль, простой эфир гликоля, сложный эфир гликоля, гликолькарбонат, полиэтиленгликоль, простой моноэфир полиэтиленгликоля, простой диэфир полиэтиленгликоля, сложный моноэфир полиэтиленгликоля, сложный диэфир полиэтиленгликоля или их смесь.

5. Ветеринарная композиция для наружного применения по п.1, в которой авермектиновый или милбемициновый активный агент представляет собой эприномектин, ивермектин, селамектин, милбемектин, милбемицин D, милбемициноксим или моксидектин; а регулятор роста насекомых представляет собой (S)-метопрен, пирипроксифен, гидропрен, циромазин, флуазурон, луфенурон или новалурон.

6. Ветеринарная композиция для наружного применения по п.5, в которой авермектиновый или милбемициновый активный агент представляет собой эприномектин, а регулятор роста насекомых представляет собой (S)-метопрен.

7. Ветеринарная композиция для наружного применения по п.1, в которой композиция находится в форме состава для точечного нанесения или обливания.

8. Способ лечения или предотвращения паразитарных инвазий или инфекций у животного, включающий стадию, на которой нуждающемуся в этом животному вводят эффективное количество ветеринарной композиции для наружного применения по п.1.

9. Способ по п.8, в котором авермектиновый или милбемициновый активный агент представляет собой эприномектин, а регулятор роста насекомых представляет собой (S)-метопрен.

10. Способ по п.8, в котором паразит представляет собой эктопаразита.

11. Способ по п.8, в котором паразит представляет собой эндопаразита.

12. Композиция по п.6, в которой

фипронил присутствует в количестве от около 5 до около 15% (вес./об.);

эприномектин присутствует в количестве от около 0,01 до около 2% (вес./об.);

(S)-метопрен присутствует в количестве от около 5 до около 15% (вес./об.);

празиквантел присутствует в количестве от около 5 до около 15% (вес./об.).

13. Композиция по п.12, в которой

фипронил присутствует в количестве от около 8 до около 12% (вес./об.);

эприномектин присутствует в количестве от около 0,1 до около 1% (вес./об.);

(S)-метопрен присутствует в количестве от около 8 до около 12% (вес./об.);

празиквантел присутствует в количестве от около 8 до около 12% (вес./об.).

14. Композиция по пп.1, 12 или 13, предназначенная для точечного нанесения.

15. Композиция по п.1, предназначенная для обливания.

16. Композиция по п.1, которая дополнительно содержит от около 0,01 до около 2,0 вес.% антиоксиданта, выбранного из группы, состоящей из альфа-токоферола, аскорбиновой кислоты, аскорбилпальмитата, фумаровой кислоты, яблочной кислоты, аскорбата натрия, натрия метабисульфата, н-пропилгаллата, бутилированного гидроксианизола, бутилированного гидрокситолуола и монотиоглицерина.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2