

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036272**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

2020.10.21

(21) Номер заявки

201792235

(22) Дата подачи заявки

2016.04.06(51) Int. Cl. **A61K 31/422** (2006.01)**A61K 9/00** (2006.01)**A61K 47/10** (2006.01)**A61P 33/00** (2006.01)**A61P 33/14** (2006.01)

**(54) ИНЪЕЦИРУЕМЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЗАМЕДЛЕННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ,
СОДЕРЖАЩИЕ ИЗОКСАЗОЛИНОВОЕ ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО, СПОСОБЫ И
ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **62/144,871**

US-A1-2013137735

(32) **2015.04.08**

US-A1-2010254959

(33) **US**

WO-A1-2014039475

(43) **2018.01.31**

WO-A1-2011075591

(86) **PCT/US2016/026253**

US-A1-2013131016

(87) **WO 2016/164487 2016.10.13**

HIRENKUMAR K. MAKADIA ET AL:

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ**ЭНИМАЛ ХЕЛТ ЮэсЭй ИНК. (US)**

"Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier", POLYMERS, vol. 3, no. 4, 26 August 2011 (2011-08-26), pages 1377-1397, XP055282506, DOI: 10.3390/polym3031377, abstract, page 4, paragraph 2

(72) Изобретатель:

Кэйди Сьюзан Манчини, Чейфец**Питер, Галеска Изабела, Де Фалуа****Лоик Лё Ир (US)**

HATEFI A. ET AL: "Biodegradable injectable in situ forming drug delivery systems", JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 80, no. 1-3, 23 April 2002 (2002-04-23), pages 9-28, XP004348621, ISSN: 0168-3659, DOI: 10.1016/S0168-3659(02)00008-1, the whole document

(74) Представитель:

Агуреев А.П., Фелицына С.Б. (RU)

SHI Y. ET AL: "Recent advances in intravenous delivery of poorly water-soluble compounds", EXPERT OPINION ON DRUG DELIVERY, INFORMA HEALTHCARE, GB, vol. 6, no. 12, 1 January 2009 (2009-01-01), pages 1261-1282, XP009159343, ISSN: 1742-5247, abstract point 3; page 1266

(56) **WO-A1-2015048371**

SUSANNE KILP ET AL: "Pharmacokinetics of fluralaner in dogs following a single oral or intravenous administration", PARASITES & VECTORS, BIOMED CENTRAL LTD, LONDON UK, vol. 7, no. 1, 7 March 2014 (2014-03-07), page 85, XP021179157, ISSN: 1756-3305, DOI: 10.1186/1756-3305-7-85, abstract, page 85, right-hand column, lines 6-11 figure 2

MATSCHKE C. ET AL: "Sustained-release injectables formed in situ and their potential use for veterinary products", JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 85, no. 1-3, 13 December 2002 (2002-12-13), pages 1-15, XP004397760, ISSN: 0168-3659, DOI: 10.1016/S0168-3659(02)00266-3, abstract

US-A1-2013095126

US-A1-2013345221

US-A1-2013324538

US-A1-2002064547

US-A1-2011245274

US-A1-2013143956

(57) Настоящее изобретение касается инъеклируемых препаратов замедленного высвобождения для борьбы с паразитами у животных, содержащих по меньшей мере одно изоксазолиновое действующее вещество, фармацевтически приемлемый полимер и растворитель. В настоящем изобретении описаны также улучшенные способы устранения, борьбы и предотвращения паразитарных инфекций и заражений у животных, включающие введение инъеклируемых препаратов замедленного высвобождения по настоящему изобретению животным, нуждающимся в этом.

B1**036272****036272****B1**

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка истребует приоритет, заявленный в предварительной заявке на патент США № 62/144,871, поданной 8 апреля 2015 г, которая включена в настоящий текст посредством ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

В настоящем изобретении описаны инъеклируемые препараты замедленного высвобождения, содержащие по меньшей мере одно изоксазолиновое действующее вещество, фармацевтически приемлемый полимер и растворитель; применение данных препаратов против паразитов (включая эктопаразитов (например, блохи или клещи) и/или эндопаразитов) и способы предотвращения или лечения паразитарных инфекций и заражений у животных.

Предшествующий уровень техники

Животные, такие как млекопитающие и птицы, часто восприимчивы к паразитарным инфеcтаци-ям/инфекциям. Такие паразиты могут быть эктопаразитами, такими как блохи, клещи и паразитические мухи, и эндопаразитами, такими как нематоды и другие черви. Одомашненные животные, такие как кошки и собаки, часто инфицируются одним или несколькими из следующих эктопаразитов:

блохи (например, *Ctenocephalides* spp., такие как *Ctenocephalides felis* и т.п.);

паразитиформные клещи (например, *Rhipicephalus* spp., *Ixodes* spp., *Dermacentor* spp., *Amblyoma* spp. и т.п.);

акариформные клещи (например, *Demodex* spp., *Sarcoptes* spp., *Otodectes* spp. и т.п.);

вши (например, *Trichodectes* spp., *Cheyletiella* spp., *Linognathus* spp. и т.п.);

москиты (*Aedes* spp., *Culex* spp., *Anopheles* spp. и т.п.); и

мухи (*Hematobia* spp., *Musca* spp., *Stomoxys* spp., *Dermatobia* spp., *Cochliomyia* spp. и т.п.).

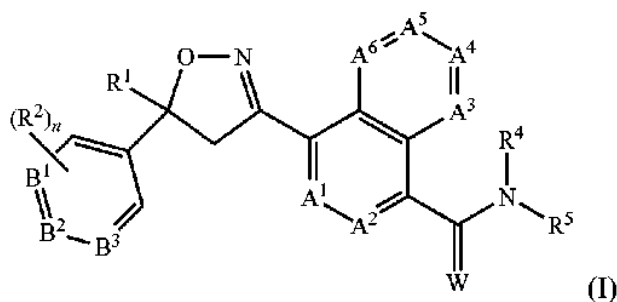
Блохи являются проблемой, потому что они не только отрицательно воздействуют на здоровье животного или человека, но также вызывают большой психологический стресс. Более того, блохи также передают животным и людям патогенные агенты, такие как ленточный червь (*Dipylidium caninum*).

Сходным образом для физического и/или психологического здоровья животного или человека также вредны паразитиформные клещи. Однако наиболее серьезная проблема, связанная с паразитиформными клещами, заключается в том, что они являются переносчиками патогенных агентов, действующих как на людей, так и на животных. Основные болезни, которые могут передаваться клещами, включают боррелиоз (болезнь Лайма, вызываемая *Borrelia burgdorferi*), бабезиоз (или пироплазмоз, вызываемый *Babesia* spp.) и риккетсиозы (например, пятнистая лихорадка Скалистых гор). Паразитиформные клещи также выделяют токсины, которые вызывают воспаление или паралич у хозяина. Иногда эти токсины могут быть фатальными для хозяина.

Аналогично, сельскохозяйственные животные также восприимчивы к паразитарным инфеcтаци-ям. Например, крупный рогатый скот может стать жертвой большого числа паразитов. Доминирующим паразитом крупного рогатого скота в некоторых регионах являются паразитиформные клещи рода *Rhipicephalus*, особенно относящиеся к виду *microplus* (клещ кольчатый), *decoloratus* и *annulatus*. Паразитиформные клещи, такие как *Rhipicephalus microplus* (ранее обозначаемые как *Boophilus microplus*), с трудом поддаются контролю, так как они откладывают яйца на пастбищах для сельскохозяйственных животных. Данный вид паразитиформных клещей считается клещом с одним хозяином, и в незрелых и взрослых стадиях находится на одном животном, до тех пор, пока самка не оплодотворяется и не падает с хозяина, чтобы отложить яйца в окружающей среде. Жизненный цикл таких клещей составляет приблизительно три-четыре недели. Помимо крупного рогатого скота, *Rhipicephalus microplus* может инфицировать буйволов, лошадей, ослов, коз, овец, оленей, свиней и собак. Подобная нагрузка на животных может снизить производительность и нанести вред шкурам, а также распространяет такие болезни, как бабезиоз ("пироплазмоз крупного рогатого скота") и анаплазмоз.

Животные и люди также страдают от эндопаразитических инфекций, включая, например, гельминтоз, вызванных паразитическими червями, классифицированными как цестоды (ленточные черви), нематоды (круглые черви) и трематоды (плоские черви или сосальщики). Эти паразиты негативно влияют на питание животного и наносят большой экономический урон при выращивании свиней, овец, лошадей и крупного рогатого скота, а также негативно влияют на 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 кровеносных сосудах или других тканях и органах, включая филярийных червей и дополнительные кишечные стадии *Strongyloides*, *Toxocara* и *Trichinella*.

Недавно было показано, что изоксазол- и изоксазолинсодержащие соединения эффективны против паразитов, которые поражают животных. Например, в патенте США 7,964,204 (выдан DuPont, полностью включен в настоящий текст посредством ссылки) описаны изоксазолиновые соединения, имеющие приведенную ниже формулу (I), которые проявляют активность в отношении эктопаразитов и/или эндопаразитов.



Кроме того, в опубликованных заявках на патент US 2010/0254960 A1, WO 2007/070606 A2, WO 2007/123855 A2, WO 2010/003923 A1, US7951828 & US7662972, US 2010/0137372 A1, US 2010/0179194 A2, US 2011/0086886 A2, US 2011/0059988 A1, US 2010/0179195 A1 и WO 2007/075459 A2 и в патентах США 7,951,828 и 7,662,972 описаны различные другие паразитицидные изоксазолиновые соединения. Другие опубликованные заявки на патент, в которых описаны различные другие паразитицидные изоксазолиновые соединения и содержащие их препараты, включают WO 2007/079162 A1, WO 2008/154528 A1, WO 2009/002809 A2, WO 2011/149749 A1, WO 2014/439475 A1, US 8,466,115, WO 2012/120399, WO 2014/039484, WO 2014/189837 (Zoetis) и WO2012 120135 A1 (Novartis). В WO 2012/089623 описаны изоксазолиновые препараты для наружного местного применения, содержащие гликофузол. В WO 2013/039948 A1 описаны ветеринарные композиции для наружного применения, содержащие по меньшей мере одно изоксазолиновое действующее вещество, а в WO 2013/119442 A1 описаны пероральные ветеринарные композиции, такие как мягкие жевательные композиции, которые содержат по меньшей мере одно изоксазолиновое действующее вещество.

Помимо дозированных форм для наружного и перорального применения иногда возможно ввести действующие вещества в состав инъеклируемых препаратов замедленного высвобождения, в зависимости от, например, физико-химических свойств индивидуального действующего вещества. Такие свойства включают, например, растворимость, биодоступность и т.д.. В некоторых случаях возможно ввести действующие вещества в препараты замедленного высвобождения, содержащие фармацевтически приемлемый полимер, который контролирует высвобождение действующего вещества из препарата в организме животного в течение продолжительного периода времени. Смысл препаратов "замедленного высвобождения" в области ветеринарной медицины является предметом статьи "Terminology Challenges: Defining Modified Release Dosage Forms in Veterinary Medicine" авторов Marilyn N. Martinez, Danielle Lindquist и Sanja Modric (Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 99, no. 8, August 2010). Предложенное в статье определение дозированной формы "замедленного высвобождения" как "Дозированной формы, которая изготовлена таким образом, чтобы высвобождать содержащееся в ней действующее вещество в течение продолжительного периода времени" согласуется с применением данного термина в настоящей заявке, где компоненты препарата делают характеристики высвобождения действующего вещества, а не свойства самого действующего вещества, ответственными за длительное действие препарата. Например, в патентах US 6,733,767 и US 8,362,086 описаны инъеклируемые препараты длительного действия, содержащие биоактивное вещество, такое как, например, авермектин или милбемицин, и биологически приемлемый полимер. В патенте US 5,330,768 описаны разлагаемые полимерные материалы для доставки лекарственных соединений, полученные смешиванием полимеров, разлагающихся при гидролизе (например, поли(L-молочная кислота)), неионных поверхностно-активных веществ и блок-сополимеров полиэтиленоксида и полипропиленоксида.

Фторированные соединения, такие как некоторые из изоксазолиновых соединений, описанных в препаратах по настоящему изобретению, часто вызывают дополнительные сложности по сравнению с их нефторированными аналогами при введении таких соединений в состав инъеклируемых препаратов замедленного высвобождения, поскольку присутствие фторированных групп делает более сложным достижение целевых характеристик высвобождения соединения из полимерных матриц, формирующих депо. Фторированные органические соединения очень гидрофобны. Частично это происходит вследствие низких значений поверхностной энергии, которые делают такие соединения менее смачиваемыми. См., например, работу N. L. Jarvis and W. A. Zisman, "Surface Chemistry of Fluorochemicals", U.S. Naval Research Laboratory, Washington, D.C. (1965). Это свойство затрудняет смачивание полимеров, таких как поли(L-молочная кислота), что замедляет разложение данного полимера и замедляет высвобождение фторированного соединения из депо.

Несмотря на известные композиции, содержащие изоксазолиновые действующие вещества в отдельности или в комбинации с другими действующими веществами, описанные в приведенных выше документах, существует потребность в ветеринарных композициях и способах с улучшенной эффективностью, биодоступностью и спектром действия для защиты животных от эндопаразитов и/или эктопаразитов. Более конкретно, существует потребность в разработке инъеклируемого препарата длительного действия, содержащего изоксазолиновое соединение, которое имеет хорошую биодоступность и обеспечивает высокий уровень эффективности против эктопаразитов (например, блохи и клещи) в течение дли-

тельного времени (например, от трех (3) до двенадцати (12) месяцев), в то же время характеризуется меньшим раздражением в месте инъекции у животного.

Включение посредством ссылки

Любые вышеупомянутые заявки и все документы, процитированные в них или в ходе их рассмотрения ("документы, процитированные в заявке"), и все документы или ссылки в документах, процитированных в заявке, и все документы, процитированные или упоминаемые в настоящем документе ("документы, процитированные в настоящем документе"), и все документы, процитированные или упомянутые в документах, процитированных в настоящем документе, вместе со всеми инструкциями производителя, описаниями, техническими описаниями изделия и технологическими картами для любых продуктов, упомянутых в настоящем документе или в любом документе, включенном посредством ссылки в настоящий документ, включены в настоящий документ посредством ссылки и могут быть использованы при практическом осуществлении изобретения.

Цитирование или упоминание какого-либо документа в настоящей заявке не является признанием того, что такой документ рассматривается как предшествующий уровень техники для настоящего изобретения.

Сущность изобретения

В настоящем изобретении описаны новые и инновационные инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения или предотвращения паразитарных инфекций или заражений у животного, содержащие противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового действующего вещества, фармацевтически приемлемый полимер и, необязательно, растворитель. В одном варианте осуществления, инъекционные препараты замедленного высвобождения по настоящему изобретению содержат противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового действующего вещества, фармацевтически приемлемый биоразлагаемый полимер, и растворитель. При использовании в настоящем тексте термин "полоксамер" означает блок-сополимер этиленоксида и пропиленоксида. При использовании в настоящем тексте полоксамеры, которые не сополимеризованы с другими фармацевтически приемлемыми полимерами, считаются растворителями или поверхностно-активными веществами, а не фармацевтически приемлемым полимером. Различные марки, источники и названия блок-сополимеров этиленоксида и пропиленоксида могут применяться в инъекционных препаратах замедленного высвобождения по настоящему изобретению. Также в контексте настоящей заявки на патент жидкие полиэтиленгликоли (ПЭГ), не сополимеризованные с другими фармацевтически приемлемыми полимерами, считаются растворителем и не считаются фармацевтически приемлемым полимером.

Согласно настоящему изобретению было обнаружено, что инъекционные препараты замедленного высвобождения по настоящему изобретению в целом показывают желаемую биодоступность и длительность действия. Кроме того, инъекционные препараты замедленного высвобождения по настоящему изобретению не вызывают нежелательного раздражения в месте инъекции у животного. Описанные композиции имеют также желаемый профиль безопасности в отношении теплокровных животных и птиц. Кроме того, было обнаружено, что однократное введение таких препаратов в целом обеспечивает достаточную активность в отношении одного или больше паразитов (например, эктопаразитов), в то же время обеспечивая быстрое начало действия, длительность действия и/или желаемый профиль безопасности и высвобождения.

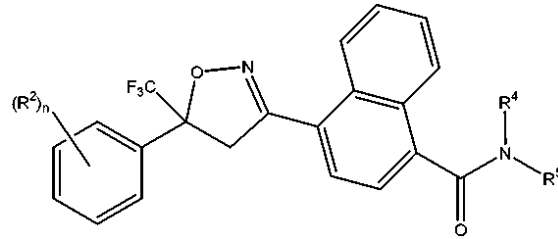
Настоящее изобретение охватывает применение или ветеринарное применение изоксазолиновых композиций для лечения или предотвращения или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных (диких или домашних), включая сельскохозяйственных и комнатных животных, таких как кошки, собаки, лошади, куры, овцы, козы, свиньи, индейки и крупный рогатый скот, имея целью избавление указанных животных-хозяев от паразитов, широко встречающихся у таких животных.

В настоящем изобретении описаны также способы лечения или предотвращения паразитарных инфекций и заражений у животных, включающие введение эффективного количества инъекционных препаратов замедленного высвобождения, содержащих противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения вместе с фармацевтически приемлемым полимером и растворителем. Неожиданно было обнаружено, что инновационные изоксазолин-содержащие инъекционные препараты замедленного высвобождения, описанные в настоящем изобретении, демонстрируют более широкий спектр эффективности в отношении наносящих ущерб паразитов (например, эктопаразитов, таких как блохи и клещи), действуя быстрее и в течение более долгого времени по сравнению с другими инъекционными препаратами, содержащими изоксазолиновые действующие вещества, известными в данной области, в то же время демонстрируя приемлемые характеристики раздражения в месте инъекции.

В настоящем изобретении описано также применение изоксазолина в приготовлении инъекционных препаратов замедленного высвобождения для лечения или предотвращения паразитарных инфекций у животных.

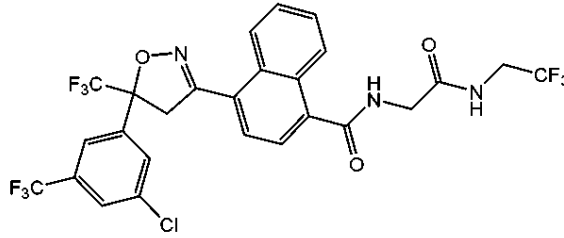
В одном варианте осуществления в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения, содержащие противопаразитарно эффективные количества по меньшей ме-

ре одного изоксазолина, имеющего приведенную ниже формулу (IIa), в комбинации, и фармацевтически или ветеринарно приемлемый полимер и растворитель, где переменные R^2 , R^4 , R^5 и n имеют указанные в настоящем тексте значения

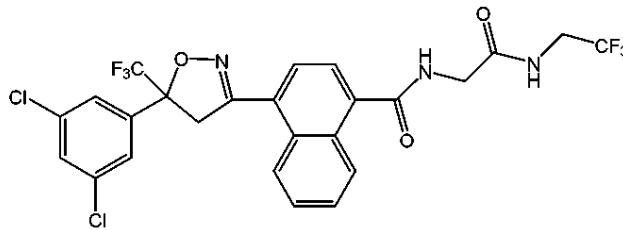


(IIa)

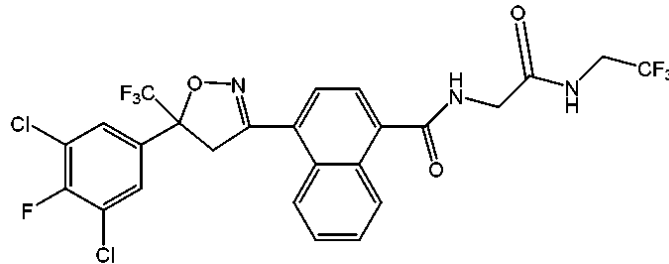
В других вариантах осуществления инъекционные препараты замедленного высвобождения по настоящему изобретению содержат эффективные количества по меньшей мере одного изоксазолинового действующего вещества, имеющего формулы (IIc), (IId), (IIe) или (IIf)



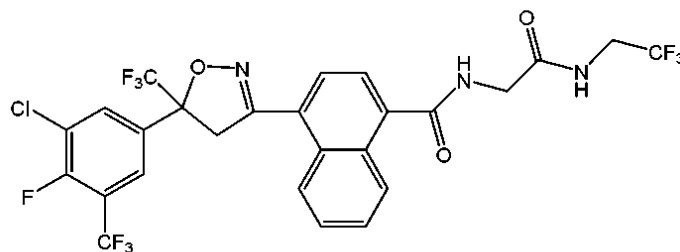
(IIc)



(IId)



(IIe)



(IIf)

В некоторых вариантах осуществления инъекционные препараты замедленного высвобождения и описанные способы включают 4-[5-[3-хлор-5-(трифторметил)фенил]-4,5-дигидро-5-(трифторметил)-3-изоксазолил]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]этил]-1-нафталинкарбоксамид (соединение, имеющее формулу IIc) в качестве действующего вещества. Данные соединения описаны в патентах США № 7,964,204 B2 и 8,410,153 B2, которые оба включены в настоящий текст в полном объеме посредством ссылки.

В других вариантах осуществления инъекционные препараты длительного действия могут допол-

нительно содержать одно или больше дополнительных действующих веществ, обладающих системной активностью. Действующие вещества системного действия могут включать (но не ограничиваются только ими) макроциклические лактоны, такие как авермектин и милбемицин. В одном варианте осуществления инъекционные препараты замедленного высвобождения содержат по меньшей мере один макроциклический лактон, включая (но не ограничиваясь только ими) авермектины или милбемицины. В некоторых вариантах осуществления, авермектины или милбемицины представляют собой эприномектин, ивермектин, абамектин, селамектин, дорамектин, милбемектин, милбемицин D, милбемицин оксим или моксидектин.

Целью настоящего изобретения является не включать в настоящее изобретение никакой ранее известный продукт, способ получения или способ применения продукта, так что заявители сохраняют права и отказываются от прав на какой-либо ранее известный продукт, способ или метод. Также следует отметить, что настоящее изобретение не включает в свой объем никакой продукт, способ получения продукта или способ применения продукта, который не соответствует письменному описанию и требованиям USPTO (35 U.S.C. §112, первый абзац) или ЕРО (Статья 83 в ЕРС), так что заявители сохраняют права и отказываются от прав на какой-либо ранее известный продукт, способ получения продукта или способ применения продукта.

Эти и другие варианты осуществления описаны в следующем далее подробном описании или являются очевидно следующими из него.

Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении описаны новые и инновационные инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения или профилактики паразитарных инфекций или заражений у животного, содержащие противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, фармацевтически приемлемый полимер и необязательно растворитель или смесь растворителей.

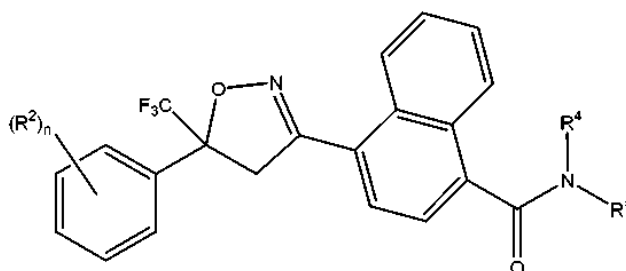
В настоящем изобретении описаны также способы и применение для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, включающие введение животному, нуждающемуся в этом, препарата с замедленным высвобождением, содержащего противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, фармацевтически приемлемый полимер и необязательно растворитель или смесь растворителей.

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения и эффективное количество по меньшей мере одного дополнительного действующего вещества системного действия, фармацевтически приемлемый полимер и необязательно растворитель или смесь растворителей.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтически приемлемый полимер представляет собой фармацевтически приемлемый биоразлагаемый полимер.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

а) противопаразитарно эффективное количество изоксазолинового соединения, имеющего формулу (IIa):



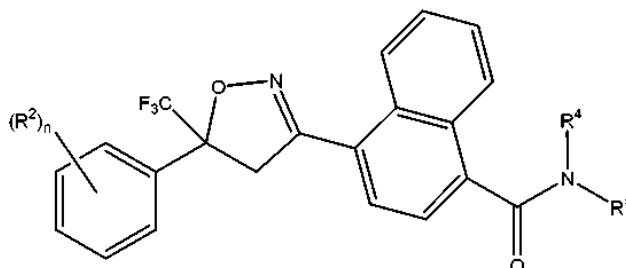
(IIa)

где R^2 независимо представляет собой галоген, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галогеналкил;
 R^4 представляет собой H или C_1 - C_6 -алкил;
 R^5 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный одним или больше R^7 ; и
 R^7 представляет собой C_2 - C_7 -алкилкарбонил, C_2 - C_7 -алкоксикарбонил, C_2 - C_7 -алкиламинокарбонил, C_3 - C_9 -диалкиламинокарбонил, C_2 - C_7 -галогеналкилкарбонил, C_2 - C_7 -галогеналкоксикарбонил, C_2 - C_7 -галогеналкиламинокарбонил, C_3 - C_9 -дигалогеналкиламинокарбонил (например, $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$); и
 n равен 0, 1 или 2,
 или его фармацевтически приемлемой соли;
 б) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый полимер;

- с) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый растворитель;
 д) необязательно антиоксидант;
 е) необязательно поверхностно-активное вещество; и
 ф) необязательно по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую добавку, вспомогательное вещество или их смеси.

В предпочтительном варианте осуществления в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

- а) от 5 до 20% (вес/вес) изоксазолинового соединения, имеющего формулу (IIa)



(IIa)

или его фармацевтически приемлемую соль,
 где R^2 независимо представляет собой галоген, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галогеналкил;
 R^4 представляет собой H или C_1 - C_6 -алкил;
 R^5 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный одним или больше R^7 ; и
 R^7 представляет собой C_2 - C_7 -алкилкарбонил, C_2 - C_7 -алкоксикарбонил, C_2 - C_7 -алкиламинокарбонил, C_3 - C_9 -диалкиламинокарбонил, C_2 - C_7 -галогеналкилкарбонил, C_2 - C_7 -галогеналкоксикарбонил, C_2 - C_7 -галогеналкиламинокарбонил, C_3 - C_9 -дигалогеналкиламинокарбонил; и
 n равен 0, 1 или 2;

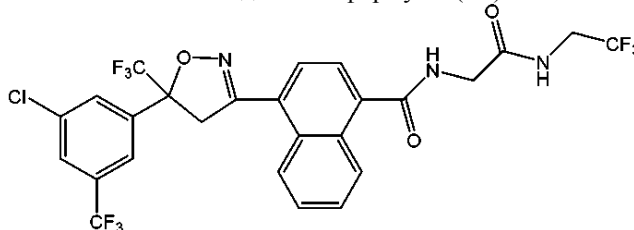
б) от 1 до 30% (вес/вес) фармацевтически приемлемого полимера, который представляет собой сополимер полилактидов и полигликолидов, имеющий соотношение лактида к гликолиду от 40:60 до 85:15 (вес:вес); и

с) от 40 до 85% (вес/вес) растворителя, выбранного из циклического карбоната, диметилизосорбида, полоксамера, сложного эфира глицерина, триглицерида, жидкого полиэтиленгликоля и спирта или их смесей;

где сумма всех компонентов в композиции составляет 100% (вес/вес).

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

- а) 5-20% (вес/вес) изоксазолинового соединения формулы (IIc)



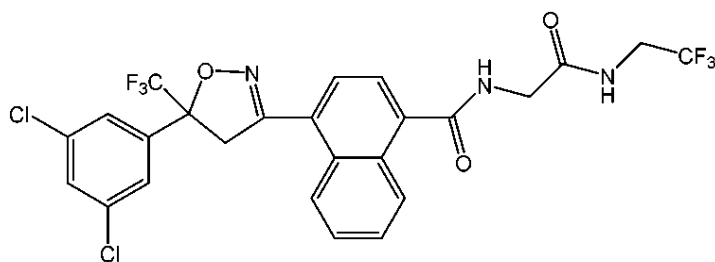
(IIc)

или его фармацевтически приемлемой соли;
 б) 1-30% (вес/вес) фармацевтически приемлемого полимера, который представляет собой сополимер полилактидов и полигликолидов, имеющий соотношение лактида к гликолиду от 40:60 до 85:15 (вес:вес); и
 с) 40 - 85% (вес/вес) растворителя, выбранного из циклического карбоната, диметилизосорбида, полоксамера, сложного эфира глицерина, триглицерида, жидкого полиэтиленгликоля и спирта или их смесей;

где сумма всех компонентов в композиции составляет 100% (вес/вес).

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

- а) 5-20% (вес/вес) изоксазолинового соединения формулы (IId)



(IIId)

или его фармацевтически приемлемой соли;

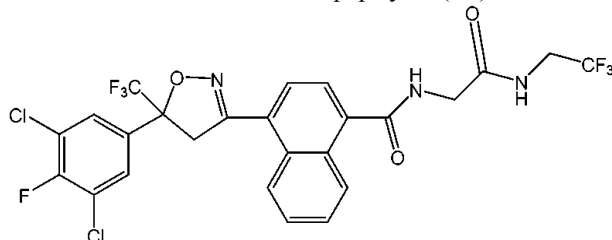
b) 1-30% (вес/вес) фармацевтически приемлемого полимера, который представляет собой сополимер полилактидов и полигликолидов, имеющий соотношение лактида к гликолиду от 40:60 до 85:15 (вес:вес); и

с) 40-85% (вес/вес) растворителя, выбранного из циклического карбоната, диметилизосорбида, полксамера, сложного эфира глицерина, триглицерида, жидкого полиэтиленгликоля и спирта, или их смесей;

где сумма всех компонентов в композиции составляет 100% (вес/вес).

В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

a) 5-20% (вес/вес) изоксазолинового соединения формулы (IIe)



(IIe)

или его фармацевтически приемлемой соли;

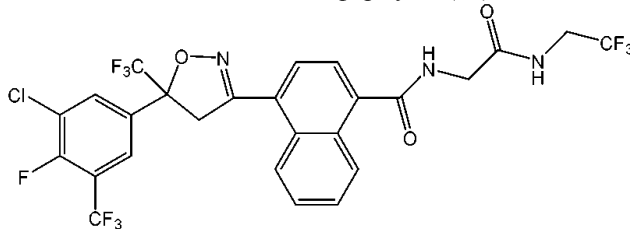
b) 1-30% (вес/вес) фармацевтически приемлемого полимера, который представляет собой сополимер полилактидов и полигликолидов, имеющий соотношение лактида к гликолиду от 40:60 до 85:15 (вес:вес); и

с) 40-85% (вес/вес) растворителя, выбранного из циклического карбоната, диметилизосорбида, полксамера, сложного эфира глицерина, триглицерида, жидкого полиэтиленгликоля и спирта, или их смесей;

где сумма всех компонентов в композиции составляет 100% (вес/вес).

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или предотвращения (профилактики) паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

a) 5-20% (вес/вес) изоксазолинового соединения формулы (IIf)



(IIf)

или его фармацевтически приемлемой соли;

b) 1-30% (вес/вес) фармацевтически приемлемого полимера, который представляет собой сополимер полилактидов и полигликолидов, имеющий соотношение лактида к гликолиду от 40:60 до 85:15 (вес:вес); и

с) 40-85% (вес/вес) растворителя, выбранного из циклического карбоната, диметилизосорбида, полксамера, сложного эфира глицерина, триглицерида, жидкого полиэтиленгликоля и спирта, или их смесей;

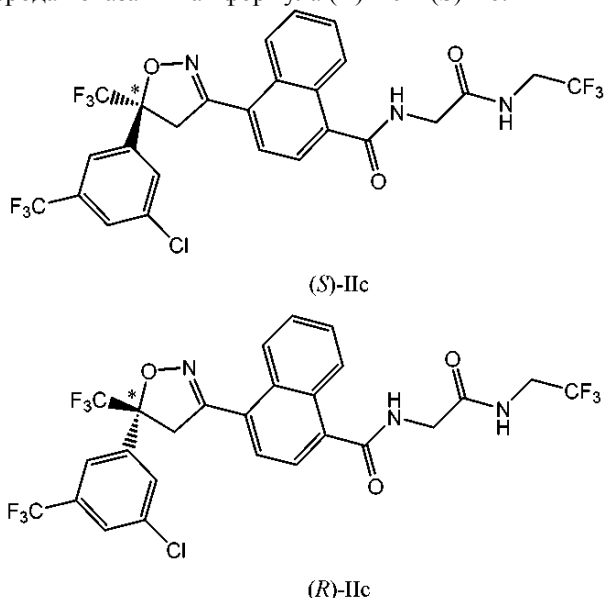
где сумма всех компонентов в композиции составляет 100% (вес/вес).

В другом варианте осуществления инъекционные препараты замедленного высвобождения по настоящему изобретению содержат противопаразитарно эффективное количество 4-[5-[3-хлор-5-

(трифторметил)фенил]-4,5-дигидро-5-(трифторметил)-3-изоксазолил]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифтор-этил)амино]этил]-1-нафталинкарбоксамида (соединение, имеющее формулу Пс).

В другом варианте осуществления фармацевтически приемлемый полимер в описанных выше инъектируемых препаратах замедленного высвобождения может представлять собой сополимер полилактидов и полигликолидов, и растворитель может представлять собой один растворитель, такой как, например, циклический карбонат (например, этиленкарбонат или пропиленкарбонат), или смесь растворителей, содержащую, например, циклический карбонат, сложный эфир глицерина (например, глицерин триацетат) и, необязательно, полуксамер (например, P-124), который может выступать в роли растворителя или поверхностно-активного вещества. В другом варианте осуществления описанные выше препараты с замедленным высвобождением включают антиоксидант, такой как бутилированный гидрокситолуол.

Соединения, имеющие формулы (Па), (Пс), (Пд), (Пе) и (Пф), могут существовать в виде стереоизомеров, поскольку в молекуле присутствует хиральный центр. Эти индивидуальные стереоизомеры охватываются структурными формулами, изображенными в настоящем тексте. Различные стереоизомеры включают энантиомеры, диастереомеры и атропоизомеры. Квалифицированному специалисту в данной области понятно, что один стереоизомер может быть более активным и/или проявлять дополнительные благоприятные свойства в сравнении с другим энантиомером. Кроме того, квалифицированному специалисту в данной области известно, как разделять, обогащать и/или селективно получать стереоизомер описанных в настоящем тексте изоксазолиновых соединений. Изоксазолиновые соединения, описанные в настоящем тексте, содержат четвертичный хиральный атом углерода в пятичленном изоксазолиновом кольце (отмечен звездочкой (*)); поэтому данные соединения содержат по меньшей мере два возможных стереоизомера. Как пример для соединений, имеющих формулу (Пс), два возможных стереоизомера по четвертичному атому углерода показаны как формула (R)-Пс и (S)-Пс:



Соединение, имеющее приведенную выше формулу (S)-Пс, имеет (S)-конфигурацию у хирального атома углерода, а соединение, имеющее формулу (R)-Пс, имеет (R)-конфигурацию.

Изображения молекул, приведенные в настоящем тексте, соответствуют стандартным правилам изображения стереохимии. Для указания стереоконфигурации связи, выходящие из плоскости рисунка по направлению к читателю, изображают сплошными клиньями, где широкий конец клина присоединен к атому, возвышающемуся над плоскостью рисунка в направлении читателя. Связи, выходящие из плоскости рисунка вниз от плоскости листа и по направлению от читателя, изображают пунктирными клиньями, где узкий конец клина присоединен к атому, расположенному дальше от читателя. Линии постоянной ширины означают связи, имеющие противоположное или нейтральное направление относительно связей, показанных сплошными или пунктирными клиньями; линии постоянной ширины означают также связи в молекулах или частях молекул, в которых не предполагается указание конкретной стереоконфигурации.

Таким образом, в другом варианте осуществления инъектируемые препараты замедленного высвобождения по настоящему изобретению содержат противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолина, имеющего формулу (Па), формулу (Пс), формулу (Пд), формулу (Пе), формулу (Пф), который обогащен одним из энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления инъектируемые препараты замедленного высвобождения содержат противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолина, имеющего формулу (Па), формулу (Пс), формулу (Пд), формулу (Пе), формулу (Пф), который обогащен энантиомером, демонстрирующим значительную *in vitro* и *in vivo* активность с благоприятным профилем токсичности (зу-

томер), в то время как соединение или композиция, обогащенная другим энантиомером, демонстрирует значительно более низкую *in vitro* и *in vivo* активность (дистомер), или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления настоящего изобретения более биологически активным энантиомером соединения, имеющего формулу IIc, считают соединение, имеющее изображенную выше формулу (S)-IIc, которое имеет (S)-конфигурацию у хирального атома углерода. Сходным образом, более биологически активные энантиомеры изоксазолиновых соединений, имеющих формулу (IIa), формулу (IIId), формулу (IIe), формулу (IIIf), считаются имеющими (S)-конфигурацию у хирального атома углерода изоксазолинового кольца.

В одном варианте осуществления соединения, имеющие формулу (IIa), формулу (IIc), формулу (IIId), формулу (IIe), формулу (IIIf), присутствующие в композициях по настоящему изобретению, обогащены одним энантиомером относительно другого энантиомера в весовом соотношении по меньшей мере 1,5:1. В другом варианте осуществления соединения, имеющие формулу (IIa), формулу (IIc), формулу (IIId), формулу (IIe), формулу (IIIf), присутствующие в композициях по настоящему изобретению, обогащены одним энантиомером в весовом соотношении по меньшей мере 2:1, по меньшей мере 5:1 или по меньшей мере 10:1.

В другом варианте осуществления соединения, имеющие формулу (IIa), формулу (IIc), формулу (IIId), формулу (IIe), формулу (IIIf), присутствующие в композициях по настоящему изобретению, представляют собой практически чистые энантиомеры. Так, в другом варианте осуществления в настоящем изобретении описаны инъекционные композиции замедленного высвобождения, которые содержат практически чистые энантиомеры соединений, имеющих формулу (IIa), формулу (IIc), формулу (IIId), формулу (IIe), формулу (IIIf).

В одном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению содержит соединение, имеющее формулу (I), которое существенно обогащено энантиомером. Под термином "существенно обогащено" подразумевается, что соотношение вес/вес составляет по меньшей мере примерно 1,5 к 1 или выше в пользу целевого энантиомера. В другом варианте осуществления инъекционные композиции замедленного высвобождения по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (I), которое существенно обогащено (S)-энантиомером. В другом варианте осуществления инъекционные композиции замедленного высвобождения по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (I), которое существенно обогащено (R)-энантиомером.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения композиции содержат соединение, имеющее формулу (I), обогащенное (S)-энантиомером в весовом соотношении по меньшей мере около 2:1 (S) к (R), или больше. В другом варианте осуществления композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (I), обогащенное (S)-энантиомером в весовом соотношении по меньшей мере около 5:1 (S) к (R) или больше. В другом варианте осуществления композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (I), обогащенное (S)-энантиомером в весовом соотношении по меньшей мере около 10:1, (S) к (R), или больше. В другом варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (I), которое представляет собой практически чистый (S)-энантиомер.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, композиции содержат соединение, имеющее формулу (I), обогащенное (R)-энантиомером в весовом соотношении по меньшей мере примерно 2:1 (R) к (S) или больше. В другом варианте осуществления композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (I), обогащенное (R)-энантиомером в весовом соотношении по меньшей мере около 5:1 (R) к (S) или больше. В другом варианте осуществления композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (I), обогащенное (R)-энантиомером в весовом соотношении по меньшей мере около 10:1 (R) к (S) или больше. В другом варианте осуществления композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (I) которое представляет собой практически чистый R-энантиомер.

В одном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению содержит соединение, имеющее формулу (IIa), (IIc), (IIId), (IIe) или (IIIf), которое существенно обогащено энантиомером. В другом варианте осуществления инъекционные композиции замедленного высвобождения по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (IIa), (IIc), (IIId), (IIe) или (IIIf), которое существенно обогащено (S)-энантиомером. В другом варианте осуществления инъекционные композиции замедленного высвобождения по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (IIa), (IIc), (IIId), (IIe) или (IIIf), которое существенно обогащено (R)-энантиомером.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения композиции содержат соединение, имеющее формулу (IIa), (IIc), (IIId), (IIe) или (IIIf), обогащенное (S)-энантиомером в весовом соотношении по меньшей мере около 2:1 (S) к (R) или больше. В другом варианте осуществления композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (IIa), (IIc), (IIId), (IIe) или (IIIf), обогащенное (S)-энантиомером в весовом соотношении по меньшей мере около 5:1 (S) к (R) или больше. В другом варианте осуществления композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (IIa), (IIc), (IIId), (IIe) или (IIIf), обогащенное (S)-энантиомером в весовом соотношении по меньшей мере около 10:1 (S) к (R) или больше. В другом варианте осуществления композиции по на-

стоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (IIa), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf), которое представляет собой практически чистый (S)-энантиомер.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения композиции содержат соединение, имеющее формулу (IIa), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf), обогащенное (R)-энантиомером в весовом соотношении по меньшей мере примерно 2:1 (R) к (S) или больше. В другом варианте осуществления композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (IIa), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf), обогащенное (R)-энантиомером в весовом соотношении по меньшей мере около 5:1 (R) к (S) или больше. В другом варианте осуществления композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (IIa), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf), обогащенное (R)-энантиомером в весовом соотношении по меньшей мере около 10:1 (R) к (S) или больше. В другом варианте осуществления композиции по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (IIa), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf), которое представляет собой практически чистый (R)-энантиомер.

В одном варианте осуществления композиции по настоящему изобретению содержит соединение, имеющее формулу (IIc), которое существенно обогащено энантиомером. В другом варианте осуществления инъектируемые композиции замедленного высвобождения по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (IIc), которое существенно обогащено (S)-энантиомером. В другом варианте осуществления инъектируемые композиции замедленного высвобождения по настоящему изобретению содержат соединение, имеющее формулу (IIc), которое существенно обогащено (R)-энантиомером.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение включает рацемические смеси, например, примерно эквивалентные количества энантиомеров, имеющих формулу (IIa), формулу (IIc), формулу (IId), формулу (IIe), формулу (IIf).

В случае энантиомерной обогащенности один энантиомер присутствует в большем количестве, чем другой, и степень обогащения можно оценить значением энантиомерного избытка ("ee"), который рассчитывают как $(2x-1) \cdot 100\%$, где x это мольная часть доминирующего энантиомера в смеси (например, ee 20% соответствует 60:40 соотношению энантиомеров). В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению содержат соединения, которые имеют энантиомерный избыток по меньшей мере 50%. В других вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению содержат соединения, которые имеют энантиомерный избыток более активного изомера по меньшей мере 75%, энантиомерный избыток более активного изомера по меньшей мере 90%, или энантиомерный избыток более активного изомера по меньшей мере 94%. Особо следует отметить энантиомерно чистые варианты осуществления более активного изомера (эутомера).

Соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде одного или более конформационных изомеров благодаря ограниченному вращению вокруг амидной связи, присоединенной к арильному или гетероарильному кольцу (например, амид, связанный с нафтильной группой в формуле (IIc)). Настоящее изобретение включает смеси конформационных изомеров. Кроме того, настоящее изобретение включает соединения, которые обогащены одним конформером, в сравнении с другими.

Следует понимать, что, помимо хирального атома углерода в изоксазолиновом кольце соединений, имеющих формулы (IIa), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf), некоторые соединения могут включать другие хиральные центры в одном или больше заместителей. Таким образом, данные соединения будут иметь большее число возможных стереоизомеров (например, диастереомеров). Все возможные стереоизомеры охватываются инъектируемыми композициями замедленного высвобождения по настоящему изобретению.

В одном варианте осуществления композиции по настоящему изобретению содержат от примерно 1 до примерно 30% (вес/вес) фармацевтически приемлемого полимера, включая биоразлагаемый полимер. В других вариантах осуществления композиции содержат от примерно 1 до примерно 20% (вес/вес) фармацевтически приемлемого полимера. В другом варианте осуществления композиции содержат от примерно 1 до примерно 15% (вес/вес) или от примерно 1 до примерно 10% (вес/вес) фармацевтически приемлемого полимера. В другом варианте осуществления композиции содержат от примерно 5 до примерно 20% (вес/вес) или от примерно 5 до примерно 15% (вес/вес) фармацевтически приемлемого полимера. В другом варианте осуществления композиции содержат от примерно 10 до примерно 20% (вес/вес) или от примерно 10 до примерно 15% (вес/вес) фармацевтически приемлемого полимера. В другом варианте осуществления композиции содержат от примерно 7 до примерно 13% (вес/вес) или от примерно 8 до примерно 15% (вес/вес) фармацевтически приемлемого полимера. В другом варианте осуществления композиции по настоящему изобретению содержат от примерно 1 до примерно 7% (вес/вес), от примерно 1 до примерно 5% (вес/вес) или от примерно 3 до примерно 7% (вес/вес) фармацевтически приемлемого полимера.

В одном варианте осуществления композиции по настоящему изобретению могут содержать от примерно 40 до примерно 85% (вес/вес) растворителя или смеси растворителей. В другом варианте осуществления, композиции содержат от примерно 40 до примерно 80% (вес/вес), от примерно 50 до примерно 80% (вес/вес) или от примерно 45 до примерно 80% (вес/вес) растворителя или смеси растворителей. В другом варианте осуществления композиции по настоящему изобретению содержат от примерно 60 до примерно 80% (вес/вес) или от примерно 65 до примерно 80% (вес/вес) растворителя или смеси растворителей. В другом варианте осуществления композиции могут содержать от примерно 65 до при-

мерно 75% (вес/вес) или от примерно 70 до примерно 80% (вес/вес) растворителя или смеси растворителей.

В другом варианте осуществления композиции по настоящему изобретению могут содержать от примерно 0,01 до примерно 10% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси. В других вариантах осуществления композиции могут содержать от примерно 0,01 до примерно 5% (вес/вес), от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) или от примерно 0,1 до примерно 5% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

В другом варианте осуществления композиции по настоящему изобретению могут содержать от примерно 0,01 до примерно 5% (вес/вес) антиоксиданта. В других вариантах осуществления композиции могут содержать от примерно 0,01 до примерно 3% (вес/вес) или от примерно 0,01 до примерно 2% (вес/вес) антиоксиданта.

Фармацевтически приемлемые полимеры в инъеклируемых препаратах замедленного высвобождения включают (но не ограничиваются только ими) полилактиды, полигликолиды, поликапролактоны, полиангидриды, полиамиды, полиуретаны, полиэфирамиды, полиортоэфир, полидиоксаноны, полиацетали, поликетали, поликарбонаты, полиортокарбонаты, полифосфазены, псевдо поли(амиды), полигидроксиалканоаты, полигидроксibuтираты, полигидроксиалканоаты, полиалкиленоксалаты, полиалкиленсукцинаты, поли(яблочная кислота), поли(аминокислоты), поли(метилвиниловый эфир), поли(малеиновый ангидрид), хитин, хитозан и сополимеры, терполимеры или их комбинации или смеси, включающие сополимеры полилактидов, поликапролактонов, полигликолидов (например, поли(лактид-согликолид), и сополимеры полиэтиленгликоля или метоксиполиэтиленгликоля с одним или более из поликапролактона, полилактида или любой из остальных упомянутых выше групп полимеров. Также входят в объем настоящего изобретения производные фармацевтически приемлемых полимеров, такие как гидроксированные производные, включая поликапролактон диолы и т.п.

В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемый полимер представляет собой биоразлагаемый полимер. В другом варианте осуществления фармацевтически приемлемый биоразлагаемый полимер может иметь одну или больше или все из следующих характеристик: быть биоразрушаемым вследствие деятельности клеток, быть биоразрушаемым вследствие действия жидких компонентов неживых тел, быть размягчаемым при воздействии тепла, но возвращаться в изначальное состояние при охлаждении, и быть способным в значительной степени растворяться или диспергироваться в смешиваемом с водой носителе или растворителе с образованием раствора или дисперсии. При контакте с водосодержащей жидкостью полимер может способствовать формированию покрытой пленкой или инкапсулированной жидкости или твердого вещества (которые содержат действующее вещество по настоящему изобретению). Типы полимеров, подходящих для применения в описанных в настоящем изобретении композициях, в целом включают любые полимеры, имеющие описанные выше характеристики. Примеры биоразлагаемых полимеров включают (но не ограничиваются только ими) полилактиды, поликапролактоны, полигликолиды, полиортоэфир, полиуретаны, полифосфазены, псевдо поли(амиды) и их сополимеры.

Специалисту в данной области будет понятно, что молекулярный вес полимера -это не дискретное число, а интервал молекулярных весов. Средний молекулярный вес полимера можно определить методами, известными квалифицированным специалистам в данной области, например методом гелепроникающей хроматографии со стандартами молекулярных весов и т.п.. Диапазон молекулярного веса полимера может влиять на физические характеристики материала и на его взаимодействие с действующим веществом. Соответственно, диапазон молекулярного веса полимера может влиять на характеристики композиции с замедленным высвобождением по настоящему изобретению. Например, в некоторых вариантах осуществления, в зависимости от применяющегося действующего вещества и растворителей, можно наблюдать более раннее высвобождение изоксазолинового действующего вещества, когда диапазон средневесовых молекулярных весов составляет от примерно 5 до примерно 20 кДа (килодальтон) или от примерно 7 до примерно 15 кДа. Более позднее высвобождение изоксазолинового действующего вещества может наблюдаться, когда средневесовой молекулярный вес составляет от примерно 30 до примерно 70 кДа (например, от примерно 40 до примерно 70 кДа или от примерно 45 до примерно 60 кДа) или от примерно 90 до примерно 200 кДа (например, от примерно 100 до примерно 150 или от примерно 105 до примерно 130 кДа). В некоторых вариантах осуществления комбинация полимеров, имеющих разные значения среднего молекулярного веса, может обеспечить скорость высвобождения, в которой комбинируется эффект разных применяющихся полимеров.

Определение характеристической вязкости в химии полимеров представляет собой вискозиметрический метод определения молекулярного веса. Она определяется как соотношение натурального логарифма относительной вязкости к массовой концентрации полимера и определяется по времени истечения раствора полимера через узкий капилляр. При использовании в настоящем тексте в отношении диапазона молекулярного веса фармацевтически приемлемого полимера термин "низкий молекулярный вес" (LMW) относится к полимеру, имеющему характеристическую вязкость в диапазоне 0,05-0,29 дл/г; термин "средний молекулярный вес" относится к полимеру, имеющему характеристическую вязкость в диапазоне 0,3-0,55 дл/г; и термин "высокий молекулярный вес" относится к полимеру, имеющему характери-

стическую вязкость в диапазоне 0,55-1,0 дл/г. В другом варианте осуществления фармацевтически приемлемый полимер в препаратах замедленного высвобождения по настоящему изобретению имеет характеристическую вязкость примерно 0,10-0,20 дл/г. В другом варианте осуществления, фармацевтически приемлемый полимер в препаратах замедленного высвобождения имеет характеристическую вязкость примерно 0,35-0,50.

В некоторых вариантах осуществления инъекционные препараты замедленного высвобождения по настоящему изобретению содержат полилактиды, поликапролактоны, полигликолиды и их сополимеры. В другом варианте осуществления композиции содержат полилактид-ко-гликолид сополимер ("PLGA"). PLGA сополимеры могут иметь разные диапазоны молекулярного веса и могут также иметь разное вес:вес соотношение лактида и гликолида. Это соотношение может влиять на свойства сополимера и его взаимодействие с действующим веществом. Поскольку лактидная группа содержит дополнительную метильную группу в боковой цепи, по сравнению с гликолидом, это изменение может влиять на конформацию полимера и изменять взаимодействие полимера с изоксазолиновым действующим веществом (и/или другим действующим веществом, скомбинированным с изоксазолином). Безо всякой привязки к теории, в одном варианте осуществления, композиции по настоящему изобретению, имеющие более высокое соотношение лактида к гликолиду (например, 75:25, в сравнении с 50:50), имеют более сильные водородные связи между действующим веществом и полимером, что приводит к лучшей растворимости действующего вещества *in vivo*. Этот эффект благоприятно сказывается на реакции в месте инъекции и позволяет включать в инъекционные композиции замедленного высвобождения более высокие количества действующего вещества, что обуславливает более продолжительную эффективность.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, когда фармацевтически приемлемый полимер представляет собой PLGA, соотношение лактида и гликолида составляет от примерно 30:70 до примерно 99:1. В другом варианте осуществления настоящего изобретения, когда фармацевтически приемлемый полимер представляет собой PLGA, соотношение лактида и гликолида составляет от примерно 40:60 до примерно 80:15. В другом варианте осуществления настоящего изобретения, когда фармацевтически приемлемый полимер представляет собой PLGA, соотношение лактида и гликолида составляет от примерно 40:60 до примерно 60:40. В другом варианте осуществления настоящего изобретения, когда фармацевтически приемлемый полимер представляет собой PLGA, соотношение лактида и гликолида составляет от примерно 70:30 до примерно 80:20. В другом варианте осуществления настоящего изобретения, когда фармацевтически приемлемый полимер представляет собой PLGA, соотношение лактида и гликолида составляет от примерно 50:50. В другом варианте осуществления настоящего изобретения, когда фармацевтически приемлемый полимер представляет собой PLGA, соотношение лактида и гликолида составляет от примерно 75:25.

В некоторых вариантах осуществления количество PLGA, содержащегося в инъекционном препарате замедленного высвобождения по настоящему изобретению, составляет от примерно 1 до примерно 30% (вес/вес). В другом варианте осуществления, композиции содержат от примерно 1 до примерно 20% (вес/вес) PLGA. В другом варианте осуществления, композиции содержат от примерно 5 до примерно 20%, от примерно 8 до примерно 20% (вес/вес) или от примерно 10 до примерно 20% (вес/вес) PLGA. В другом варианте осуществления композиции содержат от примерно 5 до примерно 15% (вес/вес) PLGA. В других вариантах осуществления количество PLGA, содержащегося в инъекционном препарате замедленного высвобождения по настоящему изобретению, составляет от примерно 3 до примерно 15% (вес/вес) или от примерно 10 до примерно 15% (вес/вес). В другом варианте осуществления, композиции содержат от примерно 7 до примерно 13% или от примерно 8 до примерно 15% (вес/вес) PLGA.

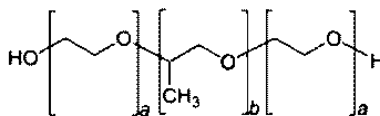
В других вариантах осуществления соотношение вес:вес PLGA и изоксазолинового действующего вещества составляет от примерно 1,5:1 до примерно 1:1,5. В других вариантах осуществления соотношение изоксазолинового действующего вещества и PLGA составляет от примерно 1,25:1 до примерно 1:1,25.

Растворители, применяющиеся в инъекционных препаратах замедленного высвобождения по настоящему изобретению, могут быть индивидуальными или представлять собой смесь растворителей. Неограничивающие примеры этих растворителей включают спирты, такие как этанол, 1-пропанол, изопропанол, эфиры гликолей (например, включая, но не ограничиваясь только ими, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (DGME, Transcutol®), бутил дигликоль, н-бутиловый эфир дипропиленгликоля, моноэтиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир этиленгликоля, моноэтиловый эфир дипропиленгликоля, монометиловый эфир пропиленгликоля, моноэтиловый эфир пропиленгликоля и т.п.), жидкие полиэтиленгликоли (ПЭГ), включая (но не ограничиваясь только ими) PEG 200, PEG 300 и PEG 400; пропиленгликоль, глицерин, сложные эфиры глицерина, включая триацетат глицерина (триацетин), циклические карбонаты (например, этилен карбонат и пропиленкарбонат), 2-пирролидон, N-метилпирролидон, диметил изосорбид (DMI), диметилацетамид (DMA), диметилформамид (DMFA), капролактан, глицерин формаль, ацетон, диметилсульфоксид (DMSO), этилацетат, этиллактат, бензилбензоат или смесь по меньшей мере двух из перечисленных растворителей.

В предпочтительном варианте осуществления примеры растворителей включают растворитель, выбранный из циклического карбоната, диметилизосорбида, полоксамера, сложного эфира глицерина,

триглицерида, жидкого полиэтиленгликоля и спирта или их смесей.

В одном варианте осуществления композиции по настоящему изобретению могут включать один или больше полоксамеров в качестве растворителя или поверхностно-активного вещества. Полоксамеры представляют собой семейство синтетических блок-сополимеров этиленоксида и пропиленоксида. Полоксамеры могут быть жидкими, молочными белыми пастами или порошками, и могут быть представлены следующей структурой:



где a представляет собой целое число от 2 до 130 и b представляет собой целое число от 15 до 67 (см. US 3,740,421). Полоксамеры доступны из коммерческих источников, таких как BASF и Croda. Примером полоксамера является P-124, который является твердым при комнатной температуре. В одном варианте осуществления, полоксамер P-124 имеет значение $a = 12$ и $b = 20$. Другие полоксамеры включают P-128 ($a = 38$ и $b = 29$), P-181 ($a = 3$ и $b = 30$), P-188 ($a = 80$ и $b = 27$), P-237 ($a = 64$ и $b = 37$), P338 ($a = 141$ и $b = 44$) и P407 ($a = 101$ и $b = 56$). В некоторых вариантах осуществления количество полоксамера в случае его присутствия составляет от примерно 0,5 до примерно 20% (вес/вес). В других вариантах осуществления композиции могут содержать в случае его присутствия от примерно 1 до примерно 20% (вес/вес), от примерно 1 до примерно 10% (вес/вес) или от примерно 1 до примерно 5% (вес/вес). В других вариантах осуществления количество полоксамера в случае его присутствия составляет от примерно 1 до примерно 3% (вес/вес).

В одном варианте осуществления композиции по настоящему изобретению содержат растворитель или смесь растворителей, которые смешиваются с водой. Растворители, которые смешиваются с водой, хорошо известны и включают некоторые спирты, жидкие полиэтиленгликоли (ПЭГ), некоторые полоксамеры, гликоли и эфиры гликолей, и полярные апротонные растворители. Смешивающиеся с водой спирты включают (но не ограничиваются только ими) этанол, изопропанол, *n*-пропанол, солкеталь (изопропилден глицерин) или глицерин формаль. Полярные апротонные растворители включают (но не ограничиваются только ими) амиды, такие как диметилацетамид, диметилформамид, 2-пирролидон, *N*-алкилпирролидоны, такие как *N*-метилпирролидон и *N*-октилпирролидон, диметилизосорбид, диметилсульфоксид, циклические карбонаты, включая пропиленкарбонат и этиленкарбонат, и некоторые кетоны, такие как ацетон и т.п. Эфиры гликолей включают (но не ограничиваются только ими) моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (DGME, Transcutol®), бутилдигликоль, *n*-бутиловый эфир дипропиленгликоля, моноэтиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир дипропиленгликоля, монометиловый эфир пропиленгликоля, моноэтиловый эфир пропиленгликоля и т.п.

В одном варианте осуществления препараты замедленного высвобождения по настоящему изобретению содержат полярный протонный растворитель, включая (но не ограничиваясь только ими) спирт, такой как этанол, изопропанол, или гликоль или эфир гликоля.

В другом варианте осуществления инъекционные препараты замедленного высвобождения по настоящему изобретению содержат полярный апротонный растворитель, такой как *N*-метилпирролидон, диметилизосорбид, диметилацетамид или пропиленкарбонат.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения композиции по настоящему изобретению включают несмешивающиеся с водой растворители (например, полностью смешивающиеся с водой, хотя они могут обладать некоторой растворимостью в воде). Неограничивающие примеры таких растворителей включают 1-бутанол, 2-бутанол, 1-пентанол, 3-пентанол, бензиловый спирт, метилтилкетон (МЭК), триацетин, липиды, триглицериды, включая среднецепочечные триглицериды, такие как C_8 - C_{10} -триглицериды, такие как каприк/каприлик триглицериды, производные пропиленгликоля (например, монолаурат пропиленгликоля), каприлокапроил полиоксил-8-глицериды (Labrasol) (неионное диспергируемое в воде поверхностно-активное вещество, изопропил миристат, масла, такие как касторовое масло, соевое масло или другие растительные масла или их производные, такие как эпоксирированные или гидрированные растительные масла, такие как эпоксирированное соевое масло или гидрированное касторовое масло, или смесь по меньшей мере двух из перечисленных растворителей).

В другом варианте осуществления композиция по настоящему изобретению может включать нейтральные масла в качестве растворителя. Нейтральные масла представляют собой триглицериды фракционированных растительных жирных кислот с длиной цепи от C_8 до C_{10} . Два коммерчески доступных продукта известны как MIGLYOL®810 и MIGLYOL®812. В другом варианте осуществления, нейтральное масло представляет собой триглицериды фракционированных растительных жирных кислот с длиной цепи от C_8 до C_{10} в комбинации с линолевой кислотой (около 4-5%). Коммерчески доступный продукт известен как MIGLYOL® 818. В другом варианте осуществления нейтральное масло представляет собой эфир глицерина и фракционированных растительных жирных кислот с длиной цепи от C_8 до C_{10} в комбинации с янтарной кислотой. Коммерчески доступный продукт известен как MIGLYOL® 829. В другом варианте осуществления альное масло представляет собой эфир пропиленгликоля и жирной кислоты. В другом варианте осуществления нейтральное масло может представлять собой диэфир пропи-

ленгликоля и фракционированных растительных жирных кислот с длиной цепи от C_8 до C_{10} . Коммерчески доступный продукт известен как MIGLYOL® 840 (пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат). В другом варианте осуществления растворитель может представлять собой смесь двух или больше нейтральных масел.

Следует понимать, что смеси растворителей могут применяться в качестве растворителя для инъеклируемых препаратов замедленного высвобождения. В одном варианте осуществления композиции по настоящему изобретению может содержать смесь смешивающегося с водой растворителя и растворителя, который не смешивается с водой. Например, в одном варианте осуществления растворитель может представлять собой смесь циклического карбоната, такого как пропиленкарбонат, с триацетином. Разумеется, возможны другие смеси смешивающегося с водой растворителя и несмешивающегося с водой растворителя. В одном варианте осуществления смешивающийся с водой растворитель в смеси растворителей может представлять собой смешивающийся с водой спирт, такой как этанол или изопропанол, глицерин формаль или солкеталь, амид, такой как 2-пирролидон, N-метилпирролидон, диметилизосорбид или диметилацетамид, гликоль, такой как пропиленгликоль, глицерин или эфир гликоля.

В другом варианте осуществления несмешивающийся с водой растворитель в смеси растворителей может представлять собой триацетин, бензиловый спирт, триглицерид, включающая C_8 - C_{10} -триглицериды, такие как каприк/каприлик триглицериды, производные пропиленгликоля (например, монолаурат пропиленгликоля), каприлокапроил полиоксил-8-глицериды (Labrasol); диэфир пропиленгликоля с жирной кислотой, и т.п.

В одном варианте осуществления растворитель может представлять собой смесь смешивающегося с водой растворителя и несмешивающегося с водой растворителя в весовом соотношении от примерно 10 к 1 до примерно 1 к 10, смешивающегося с водой растворителя к несмешивающемуся с водой растворителю. В другом варианте осуществления вес:вес соотношение смешивающегося с водой растворителя к несмешивающемуся с водой растворителю может составлять от примерно 5 к 1 до примерно 1 к 1. В другом варианте осуществления вес:вес соотношение смешивающегося с водой растворителя к несмешивающемуся с водой растворителю может составлять от примерно 3 к 1 до примерно 1 к 1. В другом варианте осуществления вес:вес соотношение смешивающегося с водой растворителя к несмешивающемуся с водой растворителю может составлять от примерно 3 к 1 до примерно 2 к 1, или от примерно 2 к 1 до примерно 1 к 1.

В другом варианте осуществления растворитель может представлять собой смесь смешивающегося с водой растворителя и несмешивающегося с водой растворителя в весовом соотношении примерно 1 к 2 или примерно 1 к 3 смешивающегося с водой растворителя к несмешивающемуся с водой растворителю. В другом варианте осуществления вес:вес соотношение смешивающегося с водой растворителя к несмешивающемуся с водой растворителю может составлять от примерно 1 до примерно 5, от 1 до примерно 7.

В одном варианте осуществления растворитель может представлять собой смесь циклического карбоната (например, пропиленкарбоната) и сложного эфира глицерина (например, триацетина) в весовом соотношении от примерно 10 к 1 до примерно 1 к 1, циклического карбоната (например, пропиленкарбоната) к сложному эфиру глицерина (например, триацетину). В одном варианте осуществления растворитель может представлять собой смесь циклического карбоната (например, пропиленкарбоната) и сложного эфира глицерина (например, триацетина) в весовом соотношении от примерно 5 к 1 до примерно 1 к 1, циклического карбоната (например, пропиленкарбоната) к сложному эфиру глицерина (например, триацетину). В другом варианте осуществления растворитель может представлять собой смесь циклического карбоната (например, пропиленкарбоната) и сложного эфира глицерина (например, триацетина) в весовом соотношении от примерно 3 к 1 до примерно 1 к 1, циклического карбоната (например, пропиленкарбоната) к сложному эфиру глицерина (например, триацетину). В другом варианте осуществления растворитель может представлять собой смесь циклического карбоната (например, пропиленкарбоната) и сложного эфира глицерина (например, триацетина) в весовом соотношении от примерно 2 к 1 до примерно 1 к 1, или от примерно 3:1 до примерно 2:1, циклического карбоната (например, пропиленкарбоната) к сложному эфиру глицерина (например, триацетину). В других вариантах осуществления диапазон вес:вес соотношения циклического карбоната (например, пропиленкарбоната) к сложному эфиру глицерина (например, триацетину) составляет от 1,5:1 до примерно 15:1, или от примерно 2:1 до примерно 6:1.

Поверхностно-активные вещества могут присутствовать в препарате по настоящему изобретению в концентрациях от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес), от примерно 1 до примерно 10% (вес/вес), или от примерно 5 до примерно 10% (вес/вес). Более типично, поверхностно-активные вещества могут присутствовать в концентрациях от примерно 0,1 до примерно 5% (вес/вес) или от примерно 1 до примерно 5% (вес/вес). Примеры поверхностно-активных веществ, которые можно применять в композициях, включают (но не ограничиваются только ими) глицерил моноолеат, эфиры полиоксиэтилен сорбитана с жирными кислотами, эфиры сорбитана, включая сорбитан моноолеат (Span® 20), поливиниловый спирт, полисорбаты, включая полисорбат 20 и полисорбат 80, d- α -токоферил полиэтиленгликоль 1000 сукцинат (TPGS), лаурилсульфат натрия, сополимеры этиленоксида и пропиленоксида (например, по-

локсамеры, такие как LUTROL® F87 и т.п.), полиэтиленгликолевые производные касторового масла, включая полноксил 35 касторовое масло (Stemophor® EL), полиоксил 40 гидрированное касторовое масло (Stemophor® RH 40), полиоксил 60 гидрированное касторовое масло (Stemophor® RH60); пропиленгликоль монолаурат (LAUROGLYCOL®); глицеридные эфиры, включая глицерин каприлат/капрат (CAPMUL® MCM), полиглицеролизированные глицериды (GELUCIRE®), ПЭГ 300 каприлик/каприк глицериды (Softigen® 767), ПЭГ 400 каприлик/каприк глицериды (Labrasol®), ПЭГ 300 олеиновые глицериды (Labrafil® M-1944CS), ПЭГ 300 линолевые глицериды (Labrafil® M-2125CS); полиэтиленгликоль стеараты и полиэтиленгликоль гидроксистеараты, включая полиоксил 8 стеарат (ПЭГ 400 моностеарат), полиоксил 40 стеарат (ПЭГ 1750 моностеарат и т.п.). Полиэтиленгликоль стеараты (синонимы включают макрогол стеараты, полиоксилстеараты, полиоксиэтилен стеараты, этоксилированные стеараты; CAS 9004-99-3, 9005-08-7) представляют собой смеси моно- и дистеаратных эфиров смешанных полиоксиэтиленовых полимеров. Полиэтиленгликоль гидроксистеараты представляют собой смеси моно- и диэфиров гидроксистеариновой кислоты с полиэтиленгликолями. Один полиэтиленгликоль гидроксистеарат, который может применяться в композициях, представляет собой полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат. В другом варианте осуществления препараты по настоящему изобретению могут включать поверхностно-активное вещество полиэтиленгликоль 15 12-гидроксистеарат (Kolliphor® HS 15 от BASF), смесь моно- и диэфиров 12-гидроксистеариновой кислоты с 15 молями этиленоксида. Данные соединения, так же как и их количества, хорошо известны в данной области. В другом варианте осуществления настоящего изобретения препараты по настоящему изобретению могут включать полиоксил 35 касторовое масло (Kolliphor® EL) в качестве поверхностно-активного вещества. В других вариантах осуществления препараты по настоящему изобретению могут включать полиоксил 40 гидрированное касторовое масло (Kolliphor® RH 40) или полиоксил 60 гидрированное касторовое масло в качестве поверхностно-активных веществ. Препараты по настоящему изобретению могут также включать комбинацию поверхностно-активных веществ.

Описанные в настоящем изобретении препараты могут содержать другие инертные ингредиенты, такие как антиоксиданты, консерванты или стабилизаторы pH. Такие соединения хорошо известны в данной области. В препараты по настоящему изобретению можно добавлять такие антиоксиданты, как витамин Е, альфа-токоферол, аскорбиновая кислота, аскорбил пальмитат, лимонная кислота, фумаровая кислота, яблочная кислота, аскорбат натрия, метабисульфат натрия, метабисульфит натрия, н-пропилгаллат, ВНА (бутилированный гидроксианизол), ВНТ (бутилированный гидрокситолуол), ВНА и лимонная кислота, монотиоглицерин, трет-бутилгидрохинон (ТВНҚ) и т.п. Антиоксиданты обычно добавляют в препарат в количествах от примерно 0,01 до примерно 5,0%, из расчета на общий вес препарата, особенно предпочтительно от примерно 0,05 до примерно 2,0%. В другом варианте осуществления, препарат предпочтительно содержит от примерно 0,05 до примерно 1,0% (вес/вес) антиоксиданта.

Консерванты, такие как парабены (метилпарабен, этилпарабен, бутилпарабен и/или пропилпарабен), уместно применять в препарате в количествах от примерно 0,01 до примерно 2,0%, особенно предпочтительно от примерно 0,05 до примерно 1,0%. Другие консерванты включают бензалкония хлорид, бензетония хлорид, бензойную кислоту, бензиловый спирт, бронепоп, цетримид, хлоргексидин, хлорбутанол, хлоркрезол, крезол, имидмочевину, фенол, феноксиэтанол, фенилэтиловый спирт, фенилртутиацетат, фенилртути борат, фенилртути нитрат, сорбат калия, бензоат натрия, пропионат натрия, сорбиновую кислоту, тимеросал и т.п. Предпочтительный ввод указанных соединений включает диапазон от примерно 0,01 до примерно 5%.

В объем настоящего изобретения входят также соединения, стабилизирующие значение pH препарата. Такие соединения тоже хорошо известны квалифицированным специалистам в данной области, равно как и порядок их применения. Буферные системы включают, например, системы, выбранные из группы, состоящей из систем уксусная кислота/ацетат, яблочная кислота/малат, лимонная кислота/цитрат, винная кислота/тарtrat, молочная кислота/лактат, фосфорная кислота/фосфат, глицин/глицинат, трис, глютаминовая кислота/глутаматы и карбонат натрия.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или предотвращения паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

- a) примерно от 5 до 30% (вес/вес) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений, описанных в описанных выше вариантах осуществления (например, соединение, имеющее любую из формул I-VIIa);
- b) от примерно 1 до примерно 40% (вес/вес) фармацевтически приемлемого полимера;
- c) примерно от 40 до 95% (вес/вес) фармацевтически приемлемого растворителя или смеси растворителей;
- d) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2,0% (вес/вес) антиоксиданта;
- e) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и
- f) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 5,0% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

щество, которое обогащено более активным энантиомером (эутомером), в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или предотвращения паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

а) примерно от 5 до 20% (вес/вес) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений, описанных в описанных выше вариантах осуществления (например, соединение, имеющее любую из формул (IIa), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf)), обогащенного (S)-энантиомером;

б) от примерно 1 до примерно 30% (вес/вес) фармацевтически приемлемого полимера;

с) примерно от 40 до 95% (вес/вес) фармацевтически приемлемого растворителя или смеси растворителей;

д) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2,0% (вес/вес) антиоксиданта;

е) необязательно, от 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и

ф) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 5,0% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

В других вариантах осуществления, когда композиции содержат изоксазолиновое действующее вещество, которое обогащено более активным энантиомером (эутомером), в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или предотвращения паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

а) примерно от 5 до 20% (вес/вес) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений, описанных в описанных выше вариантах осуществления (например, соединение, имеющее любую из формул (IIa), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf)), обогащенного (S)-энантиомером;

б) от примерно 1 до примерно 28% (вес/вес) фармацевтически приемлемого полимера;

с) примерно от 40 до 95% (вес/вес) фармацевтически приемлемого растворителя или смеси растворителей;

д) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2,0% (вес/вес) антиоксиданта;

е) необязательно, от 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и

ф) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 5,0% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

В некоторых других вариантах осуществления, когда композиции содержат изоксазолиновое действующее вещество, которое обогащено более активным энантиомером (эутомером), в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или предотвращения паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

а) примерно от 5 до 15% (вес/вес) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений, описанных в описанных выше вариантах осуществления (например, соединение, имеющее любую из формул (IIa), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf)), обогащенного (S)-энантиомером;

б) от примерно 1 до примерно 20% (вес/вес) фармацевтически приемлемого биоразлагаемого полимера;

с) от примерно 50 до примерно 95% (вес/вес) фармацевтически приемлемого растворителя или смеси растворителей;

д) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2,0% (вес/вес) антиоксиданта;

е) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и

ф) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 5,0% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

В некоторых других вариантах осуществления, когда композиции содержат изоксазолиновое действующее вещество, которое обогащено более активным энантиомером (эутомером), в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или предотвращения паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

а) примерно от 5 до 15% (вес/вес) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений, описанных в описанных выше вариантах осуществления (например, соединение, имеющее любую из формул (IIa), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf)), обогащенного (S)-энантиомером;

б) от примерно 5 до примерно 20% (вес/вес) фармацевтически приемлемого биоразлагаемого полимера;

с) от примерно 60 до примерно 95% (вес/вес) фармацевтически приемлемого растворителя или смеси растворителей;

д) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2,0% (вес/вес) антиоксиданта;

е) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и

ф) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 5,0% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

В некоторых других вариантах осуществления, когда композиции содержат изоксазолиновое дейст-

вующее вещество, которое обогащено более активным энантиомером (эутомером), в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или предотвращения паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

а) примерно от 5 до 15% (вес/вес) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений, описанных в описанных выше вариантах осуществления (например, соединение, имеющее любую из формул (IIa), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf)), обогащенного (S)-энантиомером;

б) от примерно 1 до примерно 10% (вес/вес) фармацевтически приемлемого биоразлагаемого полимера;

с) от примерно 60 до примерно 95% (вес/вес) фармацевтически приемлемого растворителя или смеси растворителей;

д) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2,0% (вес/вес) антиоксиданта;

е) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и

ф) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 5,0% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

В некоторых других вариантах осуществления, когда композиции содержат изоксазолиновое действующее вещество, которое обогащено более активным энантиомером (эутомером), в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или предотвращения паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

а) примерно от 5 до 15% (вес/вес) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений, описанных в описанных выше вариантах осуществления (например, соединение, имеющее любую из формул (IIa), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf)), обогащенного (S)-энантиомером;

б) от примерно 3 до примерно 20% (вес/вес) фармацевтически приемлемого биоразлагаемого полимера;

с) от примерно 70 до примерно 95% (вес/вес) фармацевтически приемлемого растворителя или смеси растворителей;

д) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2,0% (вес/вес) антиоксиданта;

е) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и

ф) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 5,0% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

В некоторых других вариантах осуществления, когда композиции содержат изоксазолиновое действующее вещество, которое обогащено более активным энантиомером (эутомером), в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или предотвращения паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

а) примерно от 5 до 15% (вес/вес) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений, описанных в описанных выше вариантах осуществления (например, соединение, имеющее любую из формул (IIa), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf)), обогащенного (S)-энантиомером;

б) от примерно 1 до примерно 5% (вес/вес) фармацевтически приемлемого биоразлагаемого полимера;

с) от примерно 70 до примерно 95% (вес/вес) фармацевтически приемлемого растворителя или смеси растворителей;

д) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2,0% (вес/вес) антиоксиданта;

е) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и

ф) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 5,0% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, когда композиции содержат изоксазолиновое действующее вещество, обогащенное более активным энантиомером (эутомером), в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или предотвращения паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

а) примерно от 10 до 20% (вес/вес) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений, описанных в описанных выше вариантах осуществления (например, соединение, имеющее любую из формул (IIa), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf)), обогащенного (S)-энантиомером;

б) от примерно 8 до примерно 30% (вес/вес) фармацевтически приемлемого биоразлагаемого полимера;

с) от примерно 60 до примерно 90% (вес/вес) фармацевтически приемлемого растворителя или смеси растворителей;

д) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2,0% (вес/вес) антиоксиданта;

е) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и

ф) необязательно, от примерно 0,01% до примерно 5,0% (вес/вес) фармацевтически приемлемой до-

бавки, вспомогательного вещества или их смеси.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, когда композиции содержат изоксазолиновое действующее вещество, обогащенное более активным энантиомером (эутомером), в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или предотвращения паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

а) примерно от 10 до 20% (вес/вес) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений, описанных в описанных выше вариантах осуществления (например, соединение, имеющее любую из формул (IIa), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf)), обогащенного (S)-энантиомером;

б) от примерно 3 до примерно 7% (вес/вес) фармацевтически приемлемого биоразлагаемого полимера;

с) от примерно 60 до примерно 90% (вес/вес) фармацевтически приемлемого растворителя или смеси растворителей;

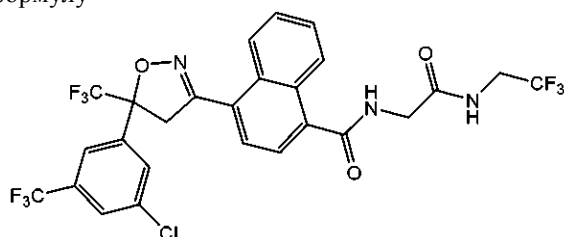
д) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2,0% (вес/вес) антиоксиданта;

е) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и

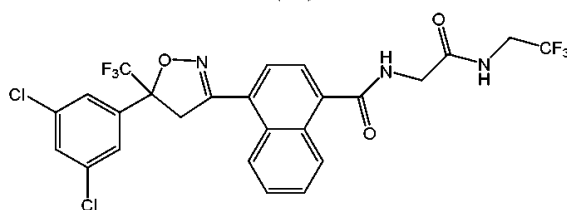
ф) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 5,0% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

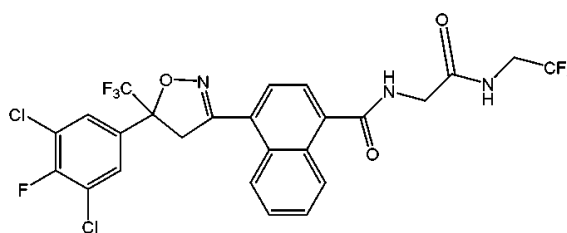
а) примерно от 5 до 30% (вес/вес) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений из описанных выше вариантов осуществления, например, такое, как соединение, имеющее формулу



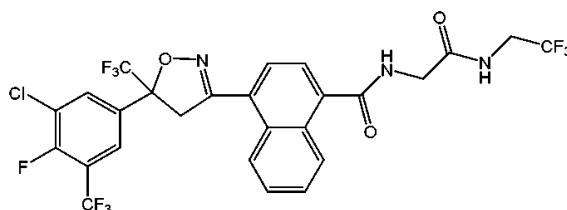
(IIc)



(IId)



(IIe)



(IIf)

или его фармацевтически приемлемой соли;

б) от примерно 1 до примерно 40% (вес/вес) фармацевтически приемлемого полимера;

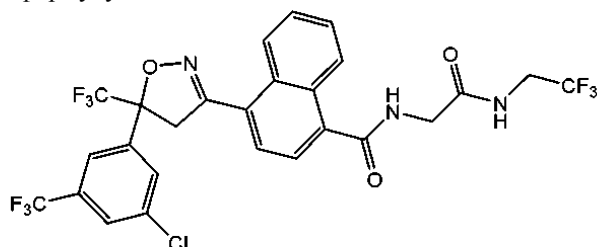
с) от примерно 40 до примерно 95% (вес/вес) растворителя или смеси растворителей;

д) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2,0% (вес/вес) антиоксиданта;

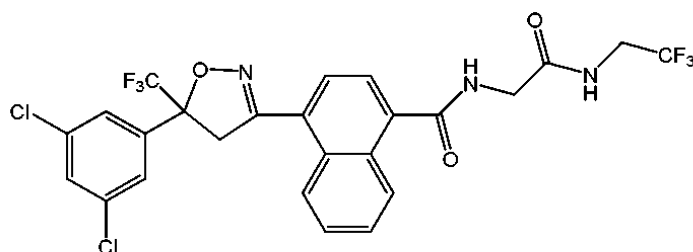
е) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и
 ф) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 5,0% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

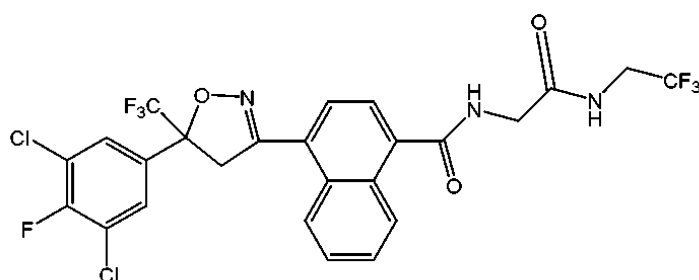
а) примерно от 5 до 30% (вес/вес) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений из описанных выше вариантов осуществления, например, такое, как соединение, имеющее формулу



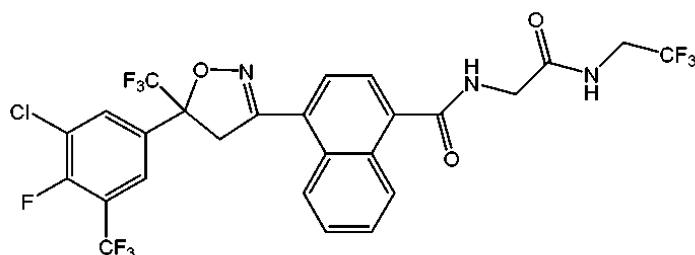
(IIc)



(IIId)



(IIe)



(IIIf)

или его фармацевтически приемлемой соли;

b) от примерно 1 до примерно 30% (вес/вес) фармацевтически приемлемого полимера;

c) от примерно 40 до примерно 95% (вес/вес) растворителя или смеси растворителей;

d) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2,0% (вес/вес) антиоксиданта;

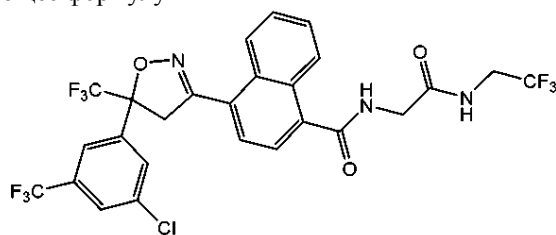
e) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и

f) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 5,0% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

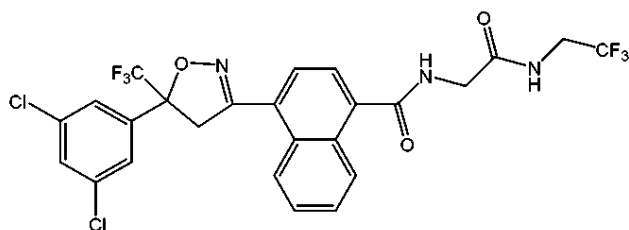
В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

а) примерно от 15 до 30% (вес/вес) изоксазолинового действующего вещества, такого как, напри-

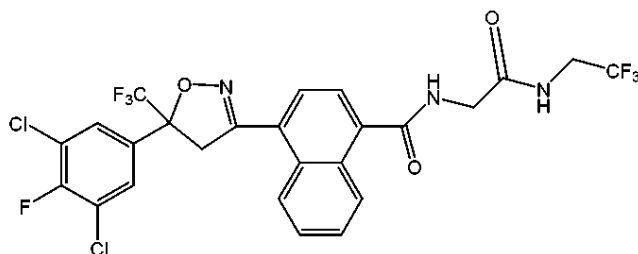
мер, любое из изоксазолиновых соединений из описанных выше вариантов осуществления, например, такое, как соединение, имеющее формулу



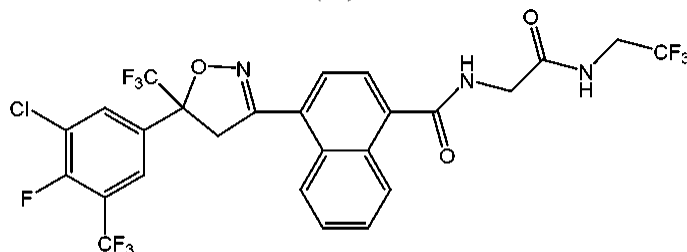
(IIc)



(IIId)



(IIe)



(IIf)

или его фармацевтически приемлемой соли;

b) от примерно 10 до примерно 40% (вес/вес) фармацевтически приемлемого полимера;

c) от примерно 30 до примерно 85% (вес/вес) растворителя или смеси растворителей;

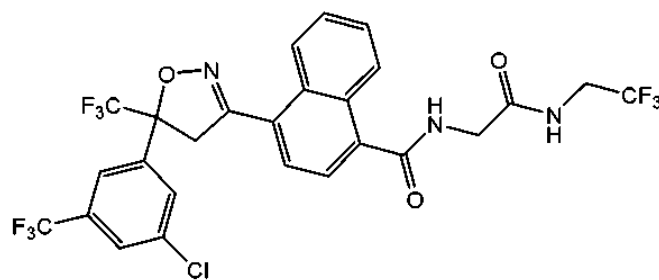
d) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2,0% (вес/вес) антиоксиданта;

e) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и

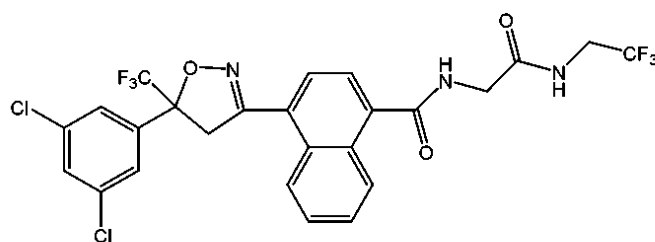
f) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 5,0% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

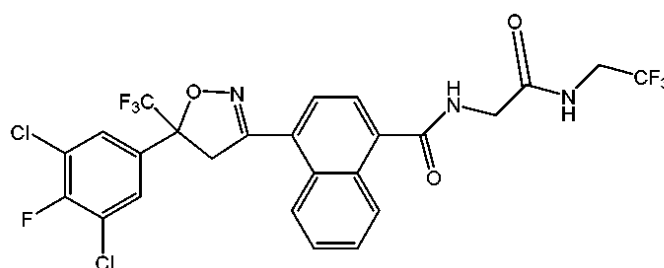
a) примерно от 15 до 30% (вес/вес) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений из описанных выше вариантов осуществления, например, такое, как соединение, имеющее формулу



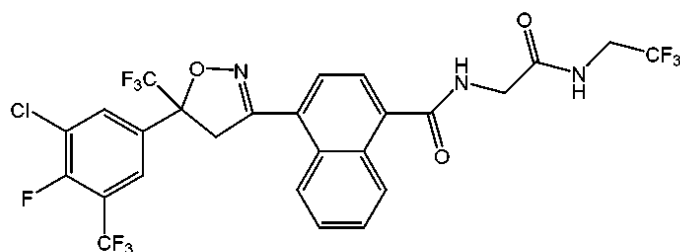
(IIc)



(IId)



(IIe)

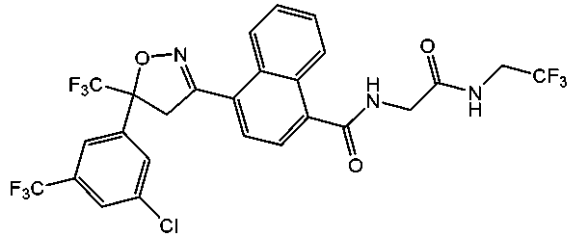


(IIf)

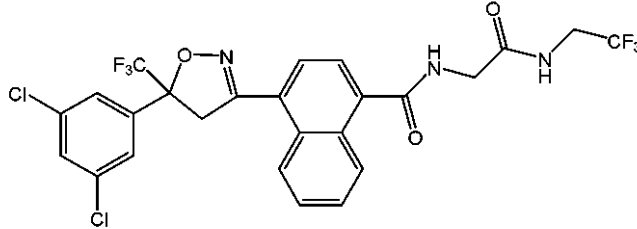
- или его фармацевтически приемлемой соли;
 b) от примерно 1 до примерно 30% (вес/вес) фармацевтически приемлемого полимера;
 c) от примерно 30 до примерно 85% (вес/вес) растворителя или смеси растворителей;
 d) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2,0% (вес/вес) антиоксиданта;
 e) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и
 f) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 5,0% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

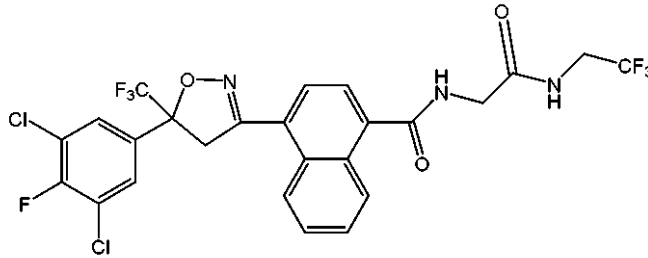
- a) примерно от 20 до 30% (вес/вес) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений из описанных выше вариантов осуществления, например, такое, как соединение, имеющее формулу



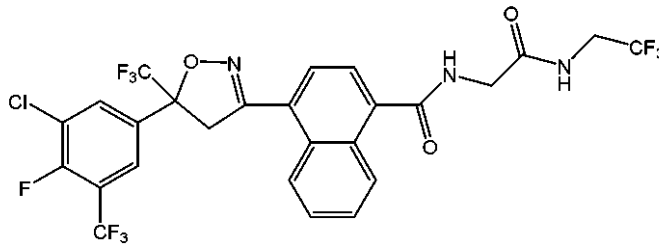
(IIc)



(IId)



(IIe)

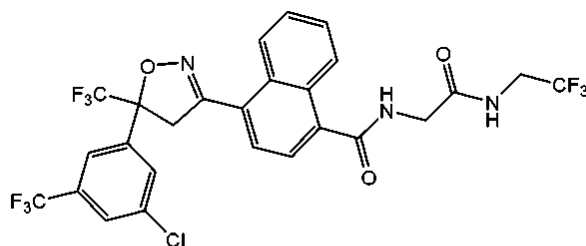


(IIf)

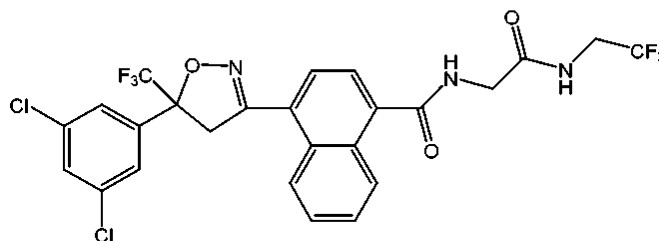
- или его фармацевтически приемлемой соли;
 b) от примерно 15 до примерно 40% (вес/вес) фармацевтически приемлемого полимера;
 c) от примерно 50 до примерно 80% (вес/вес) растворителя или смеси растворителей;
 d) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2,0% (вес/вес) антиоксиданта;
 e) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и
 f) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 5,0% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

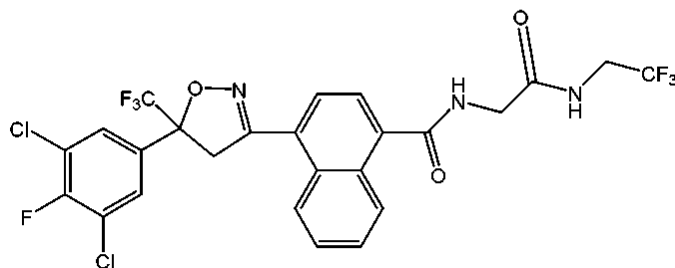
- a) примерно от 20 до 30% (вес/вес) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений из описанных выше вариантов осуществления, например, такое, как соединение, имеющее формулу



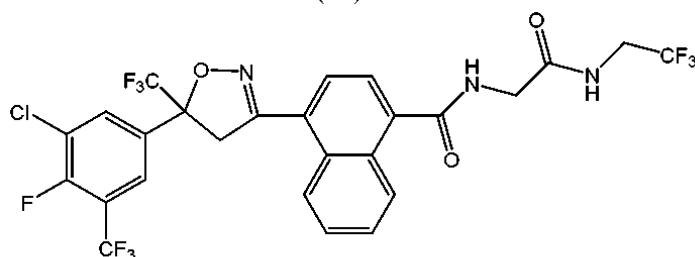
(IIc)



(IIId)



(IIe)

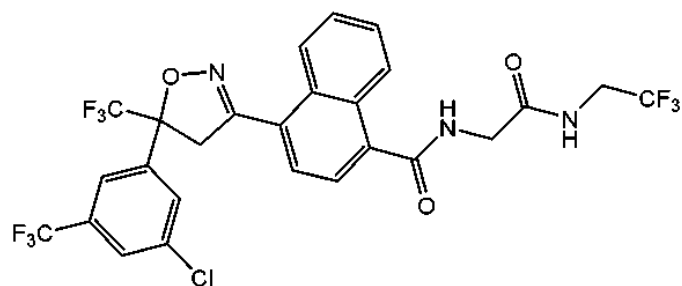


(IIIf)

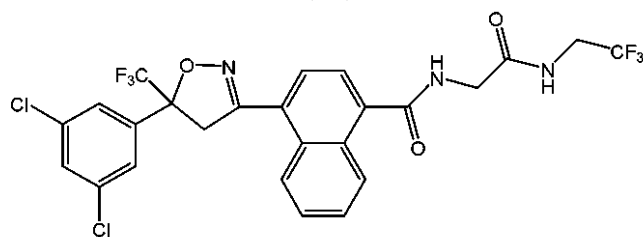
- или его фармацевтически приемлемой соли;
 b) от примерно 5 до примерно 10% (вес/вес) фармацевтически приемлемого полимера;
 c) от примерно 50 до примерно 80% (вес/вес) растворителя или смеси растворителей;
 d) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2,0% (вес/вес) антиоксиданта;
 e) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и
 f) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 5,0% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

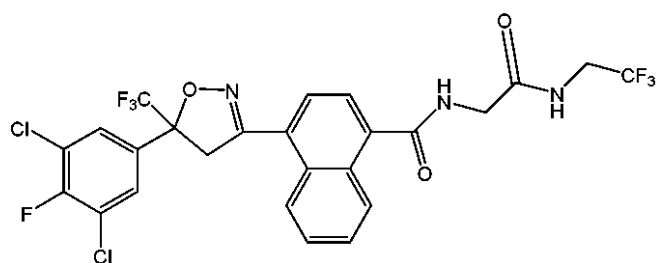
- a) примерно от 15 до 30% (вес/вес) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений из описанных выше вариантов осуществления, например, такое, как соединение, имеющее формулу



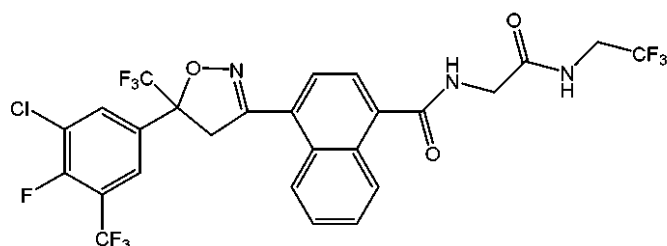
(IIc)



(IId)



(IIe)

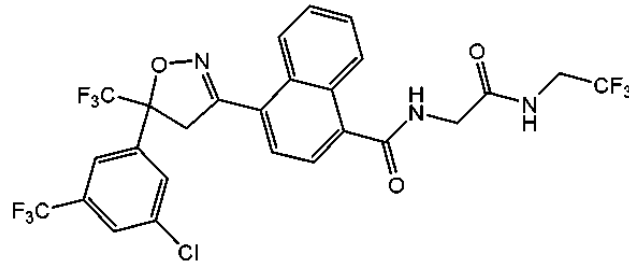


(IIf)

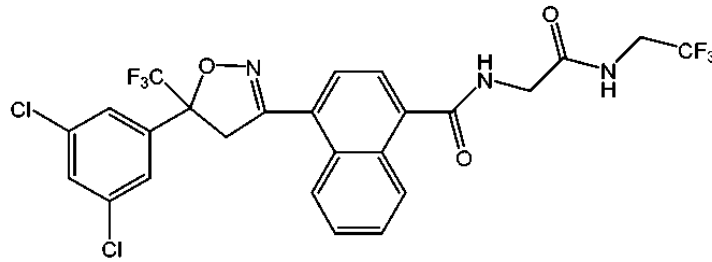
- или его фармацевтически приемлемой соли;
 b) от примерно 10 до примерно 40% (вес/вес) фармацевтически приемлемого полимера;
 c) от примерно 60 до примерно 85% (вес/вес) растворителя или смеси растворителей;
 d) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2,0% (вес/вес) антиоксиданта;
 e) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и
 f) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 5,0% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

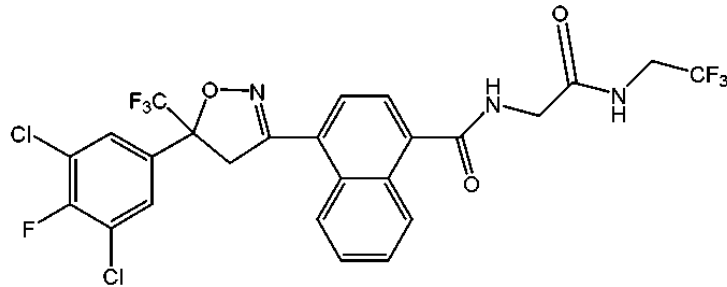
- a) примерно от 15 до 30% (вес/вес) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений из описанных выше вариантов осуществления, например, такое, как соединение, имеющее формулу



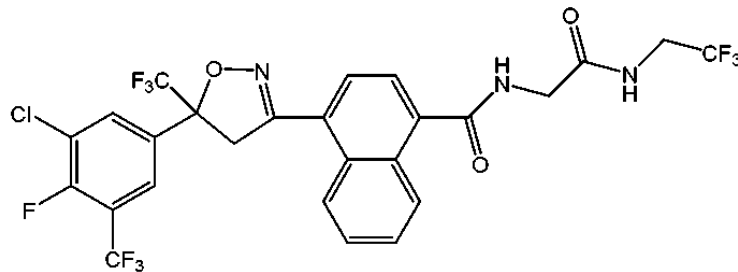
(IIc)



(IIId)



(IIe)

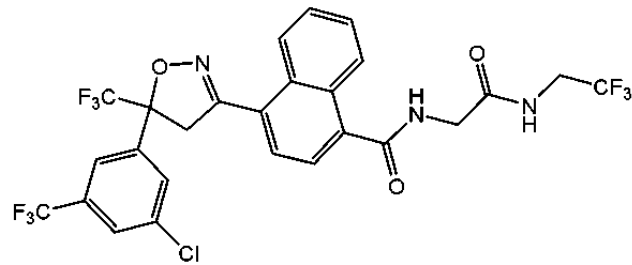


(IIIf)

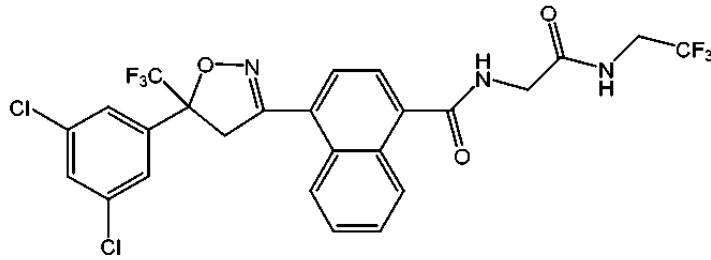
или его фармацевтически приемлемой соли;
 b) от примерно 3 до примерно 7% (вес/вес) фармацевтически приемлемого полимера;
 c) от примерно 60 до примерно 85% (вес/вес) растворителя или смеси растворителей;
 d) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2,0% (вес/вес) антиоксиданта;
 e) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и
 f) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 5,0% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

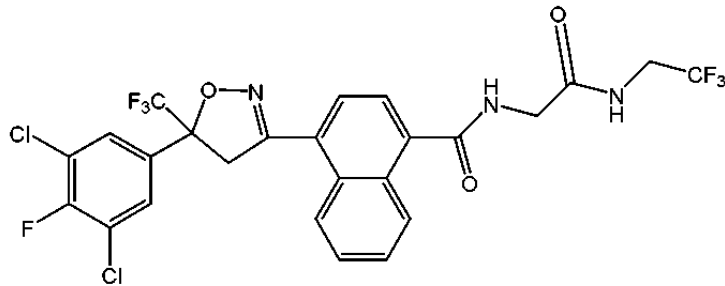
a) примерно от 15 до 30% (вес/вес) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений из описанных выше вариантов осуществления (например, соединение, имеющее формулу I-VIIa), такое как соединение, имеющее формулу



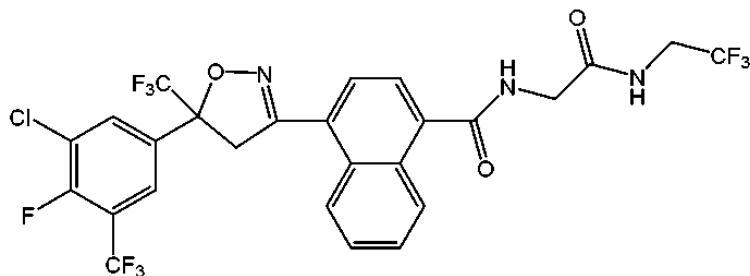
(IIc)



(II d)



(II e)

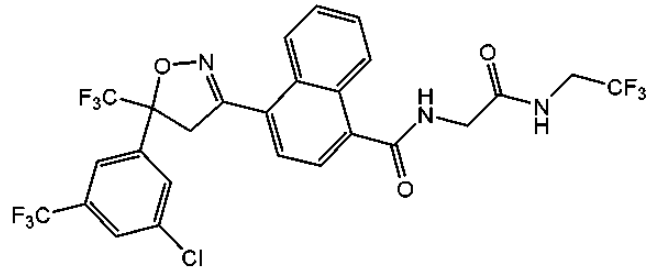


(II f)

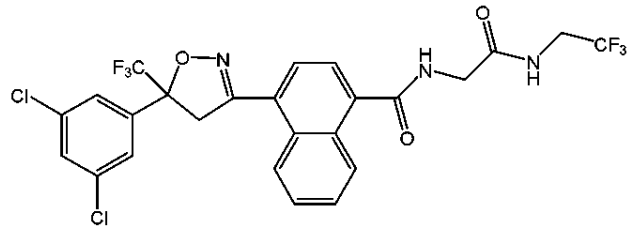
- или его фармацевтически приемлемой соли;
 b) от примерно 12 до примерно 38% (вес/вес) PLGA полимера;
 c) от примерно 55 до примерно 85% (вес/вес) смеси смешивающегося с водой растворителя и не-смешивающегося с водой растворителя;
 d) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2,0% (вес/вес) антиоксиданта;
 e) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и
 f) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 5,0% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

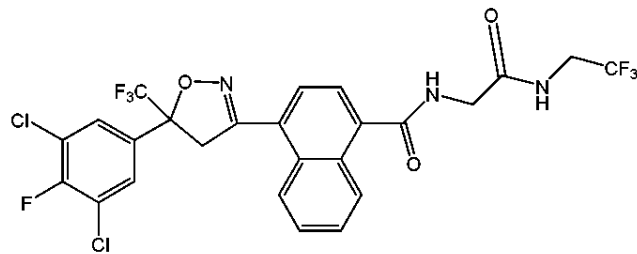
- a) примерно от 15 до 30% (вес/вес) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений из описанных выше вариантов осуществления, например, такое, как соединение, имеющее формулу



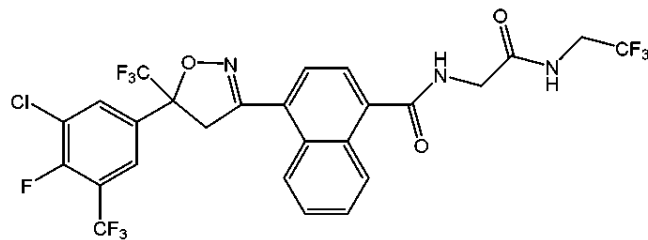
(IIc)



(IId)



(IIe)

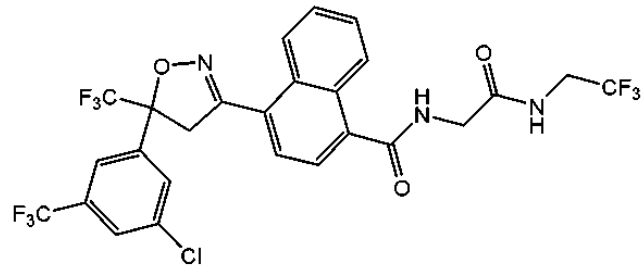


(IIf)

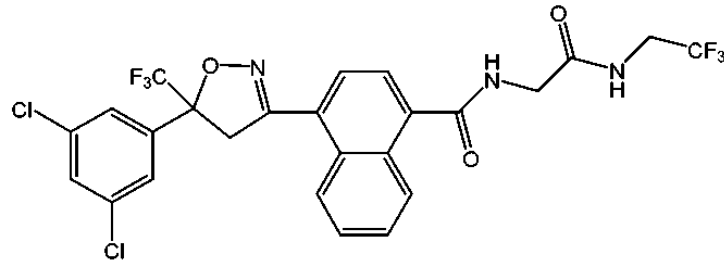
- или его фармацевтически приемлемой соли;
 b) от примерно 1 до примерно 5% (вес/вес) PLGA полимера;
 c) от примерно 55 до примерно 85% (вес/вес) смеси смешивающегося с водой растворителя и не-смешивающегося с водой растворителя;
 d) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2,0% (вес/вес) антиоксиданта;
 e) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и
 f) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 5,0% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

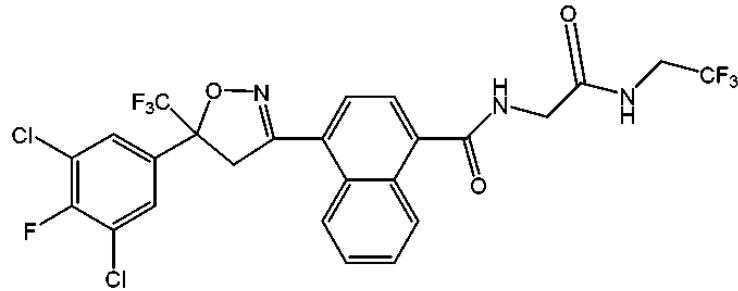
- a) примерно от 15 до 30% (вес/вес) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений из описанных выше вариантов осуществления, например, такое, как соединение, имеющее формулу



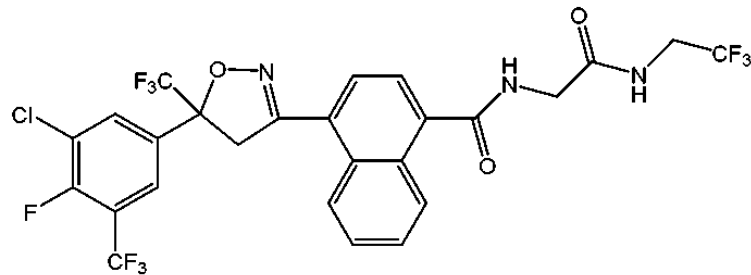
(IIc)



(IIId)



(IIe)



(IIf)

или его фармацевтически приемлемой соли;

b) от примерно 10 до примерно 35% (вес/вес) PLGA полимера;

c) от примерно 60 до примерно 85% (вес/вес) смеси смешивающегося с водой растворителя и несмешивающегося с водой растворителя, где смешивающийся с водой растворитель выбран из группы, состоящей из циклического карбоната, диметилизосорбида, диметилсульфоксида, 2-пирролидона, N-метилпирролидона, N-октилпирролидона, жидкого полиэтиленгликоля, полоксамера, спирта, включая этанол, изопропанол, глицерин формаль и солкеталь, и амида, а несмешивающийся с водой растворитель выбран из группы, состоящей из бензилового спирта, сложного эфира глицерина, триглицерида и сложного эфира пропиленгликоля;

d) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2,0% (вес/вес) антиоксиданта;

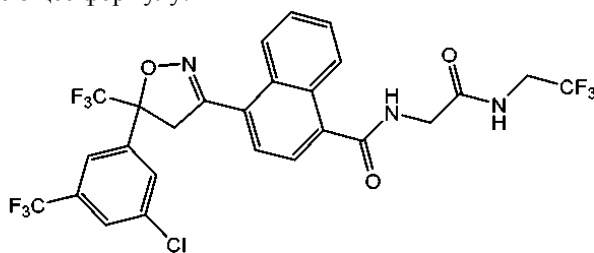
e) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и

f) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 5,0% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

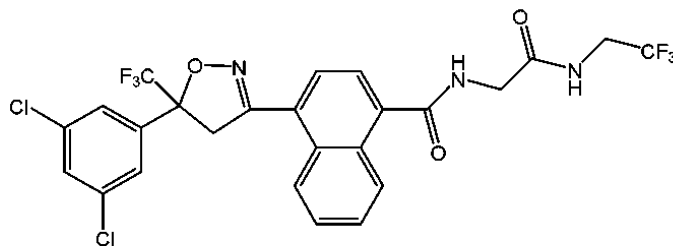
В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

a) примерно от 15 до 30% (вес/вес) изоксазолинового действующего вещества, такого как, напри-

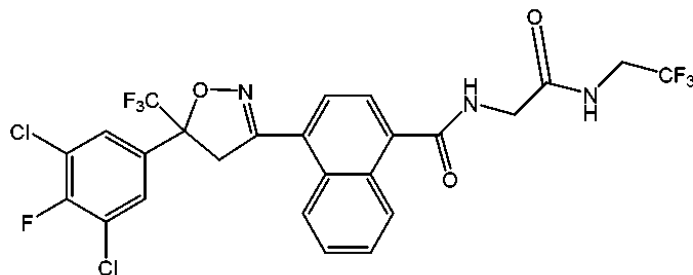
мер, любое из изоксазолиновых соединений из описанных выше вариантов осуществления, например, такое, как соединение, имеющее формулу:



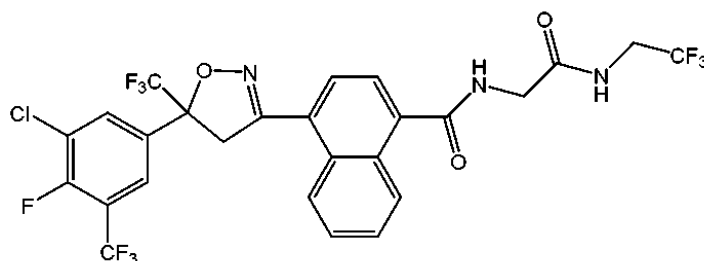
(IIc)



(IIId)



(IIe)



(IIIf)

или его фармацевтически приемлемой соли;

b) от примерно 1 до примерно 7% (вес/вес) PLGA полимера;

c) от примерно 60 до примерно 85% (вес/вес) смеси смешивающегося с водой растворителя и несмешивающегося с водой растворителя, где смешивающийся с водой растворитель выбран из группы, состоящей из циклического карбоната, диметилизосорбида, диметилсульфоксида, 2-пирролидона, N-метилпирролидона, N-октилпирролидона, жидкого полиэтиленгликоля, полоксамера, спирта, включая этанол, изопропанол, глицерин формаль и солкеталь, и амида, а несмешивающийся с водой растворитель выбран из группы, состоящей из бензилового спирта, сложного эфира глицерина, триглицерида и сложного эфира пропиленгликоля;

d) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2,0% (вес/вес) антиоксиданта;

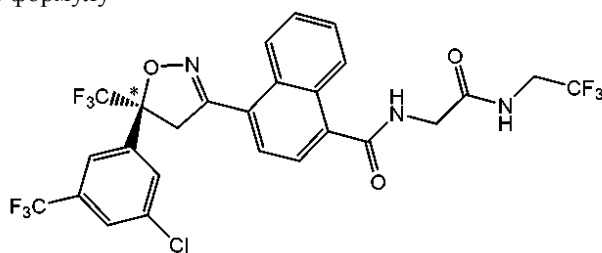
e) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и

f) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 5,0% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

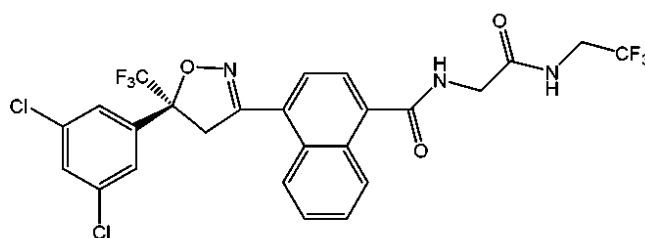
В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

a) примерно от 5 до 20% (вес/вес) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений из описанных выше вариантов осуществления, например, такое,

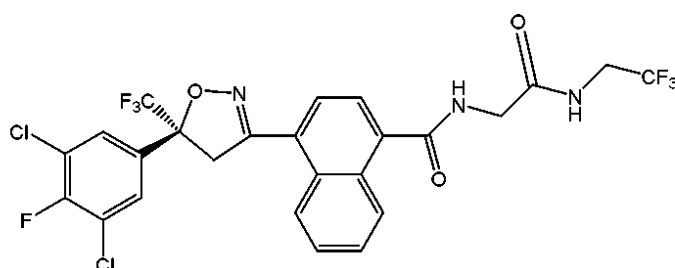
как соединение, имеющее формулу



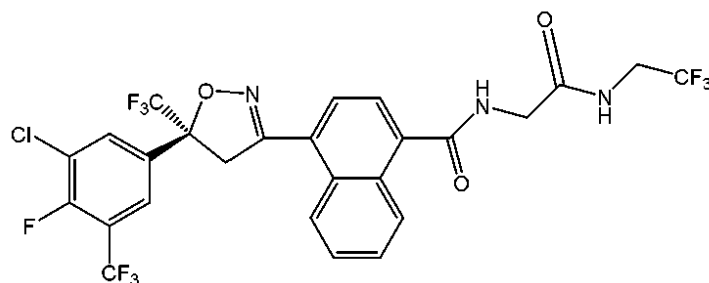
(S)-IIc



(S)-II d



(S)-II e



(S)-II f

или его фармацевтически приемлемой соли;

b) от примерно 1 до примерно 28% (вес/вес) фармацевтически приемлемого полимера;

c) от примерно 40 до примерно 95% (вес/вес) растворителя или смеси растворителей;

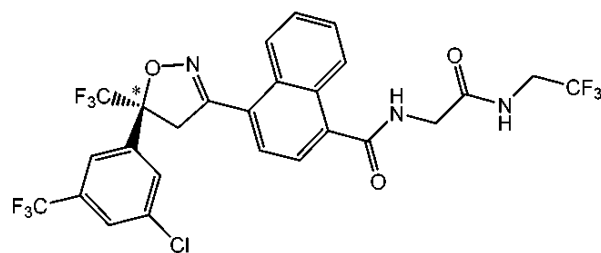
d) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2,0% (вес/вес) антиоксиданта;

e) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и

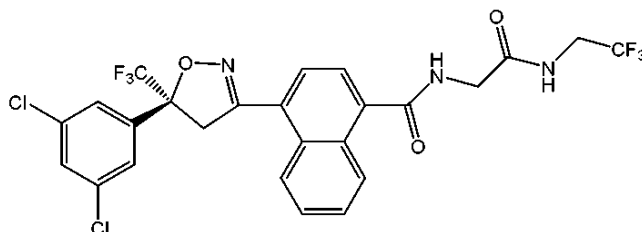
f) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 5,0% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

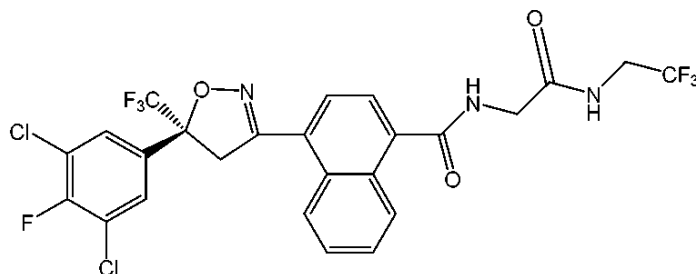
a) примерно от 5 до 20% (вес/вес) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений из описанных выше вариантов осуществления, например, такое, как соединение, имеющее формулу



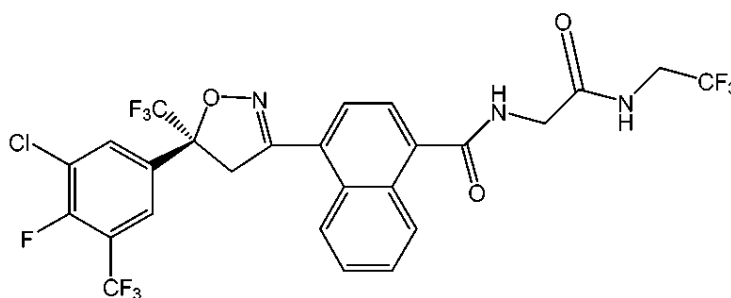
(S)-IIc



(S)-IId



(S)-IIe

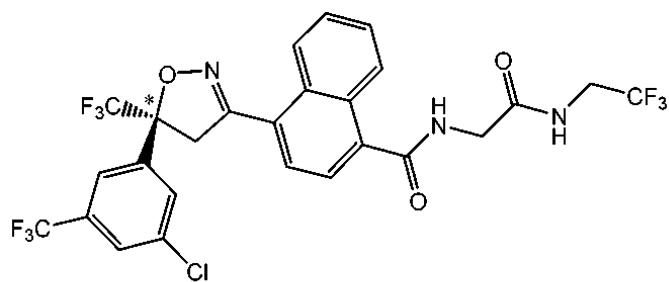


(S)-IIf

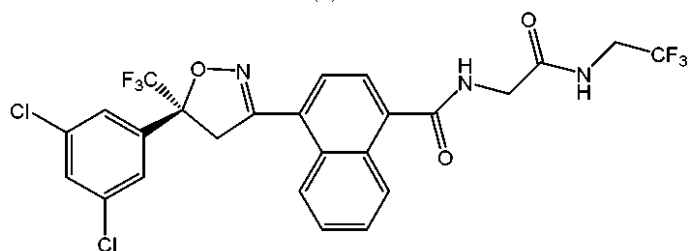
или его фармацевтически приемлемой соли;
 b) от примерно 1 до примерно 30% (вес/вес) фармацевтически приемлемого полимера;
 c) от примерно 40 до примерно 95% (вес/вес) растворителя или смеси растворителей;
 d) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2,0% (вес/вес) антиоксиданта;
 e) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и
 f) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 5,0% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

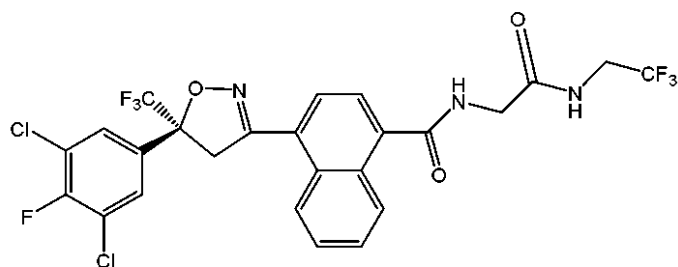
a) примерно от 5 до 15% (вес/вес) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений из описанных выше вариантов осуществления, например, такое, как соединение, имеющее формулу



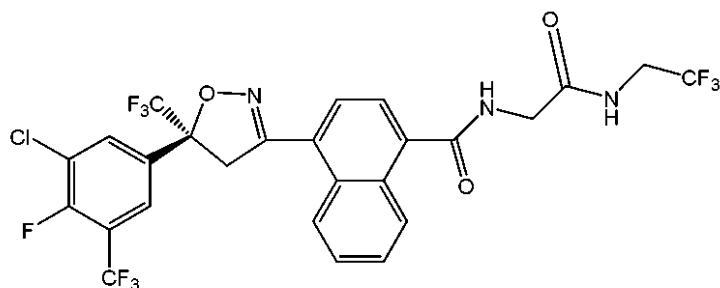
(S)-IIc



(S)-IIId



(S)-IIe

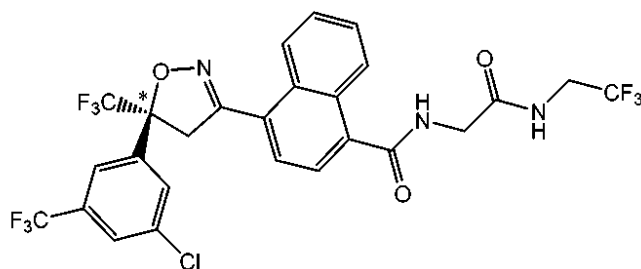
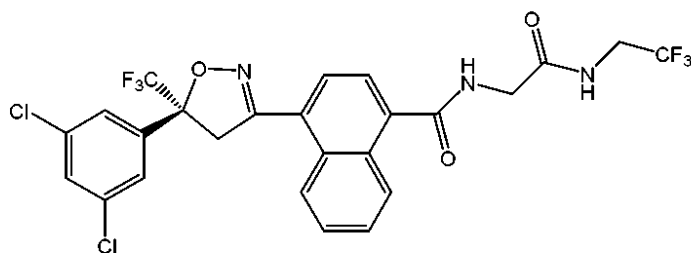
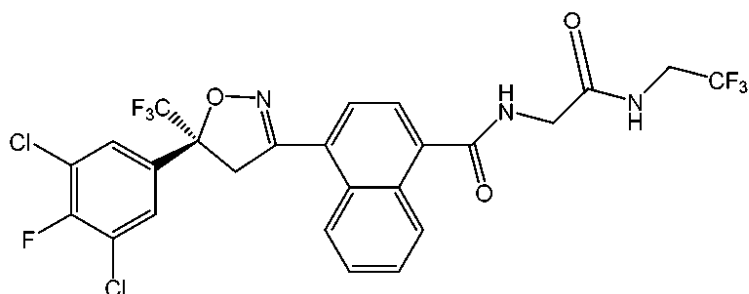
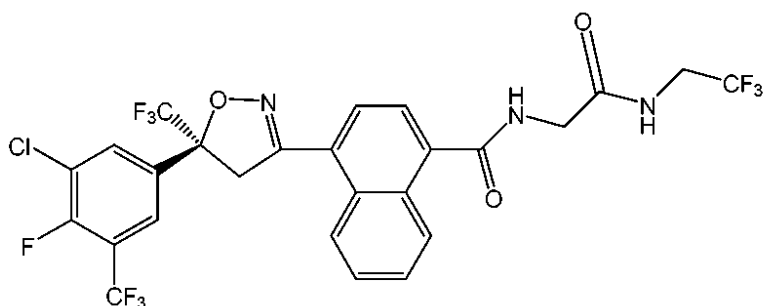


(S)-IIIf

или его фармацевтически приемлемой соли;
 b) от примерно 1 до примерно 20% (вес/вес) фармацевтически приемлемого полимера;
 c) от примерно 50 до примерно 95% (вес/вес) растворителя или смеси растворителей;
 d) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2,0% (вес/вес) антиоксиданта;
 e) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и
 f) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 5,0% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

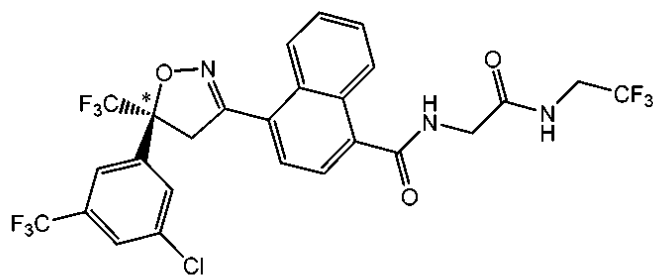
a) примерно от 5 до 15% (вес/вес) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений из описанных выше вариантов осуществления, например, такое, как соединение, имеющее формулу

*(S)*-IIc*(S)*-IId*(S)*-IIe*(S)*-IIf

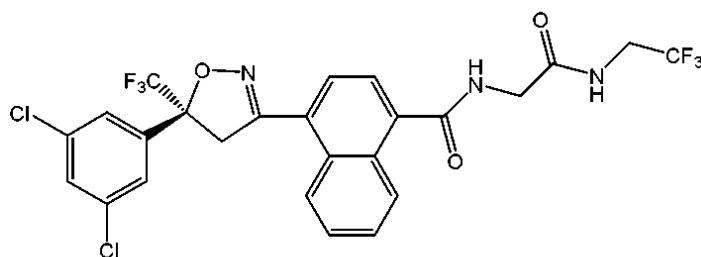
или его фармацевтически приемлемой соли,
b) от примерно 5 до примерно 20% (вес/вес) фармацевтически приемлемого полимера;
c) от примерно 60 до примерно 95% (вес/вес) растворителя или смеси растворителей;
d) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2,0% (вес/вес) антиоксиданта;
e) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и
f) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 5,0% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

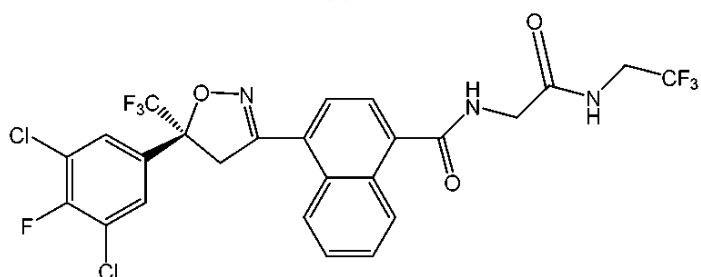
a) примерно от 5 до 15% (вес/вес) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений из описанных выше вариантов осуществления, например, такое, как соединение, имеющее формулу



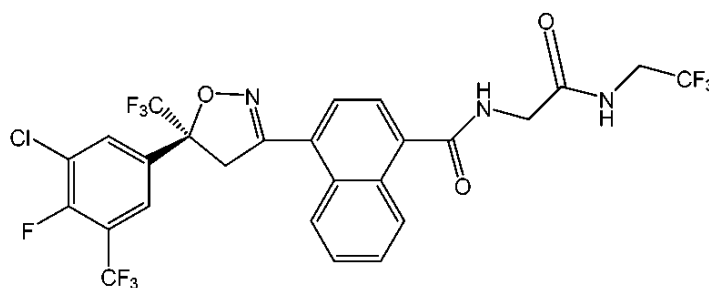
(S)-IIc



(S)-IId



(S)-IIe



(S)-IIf

или его фармацевтически приемлемой соли;

b) от примерно 1 до примерно 10% (вес/вес) фармацевтически приемлемого полимера;

c) от примерно 60 до примерно 95% (вес/вес) растворителя или смеси растворителей;

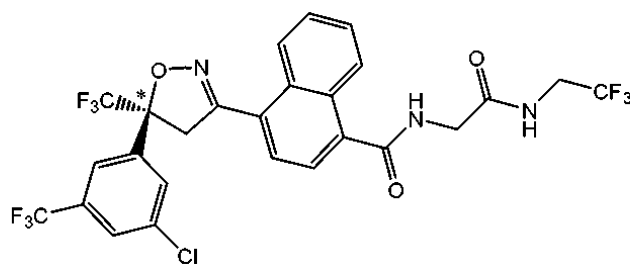
d) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2,0% (вес/вес) антиоксиданта;

e) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и

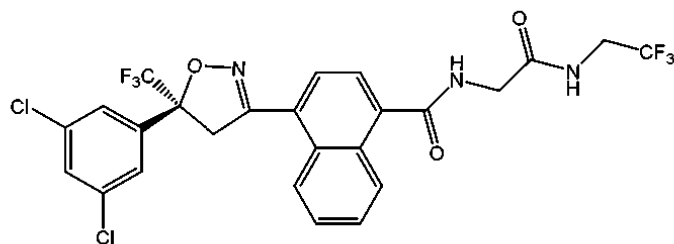
f) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 5,0% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

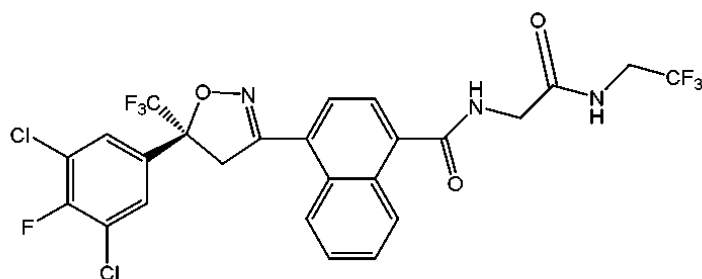
a) примерно от 5 до 15% (вес/вес) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений из описанных выше вариантов осуществления, например, такое, как соединение, имеющее формулу



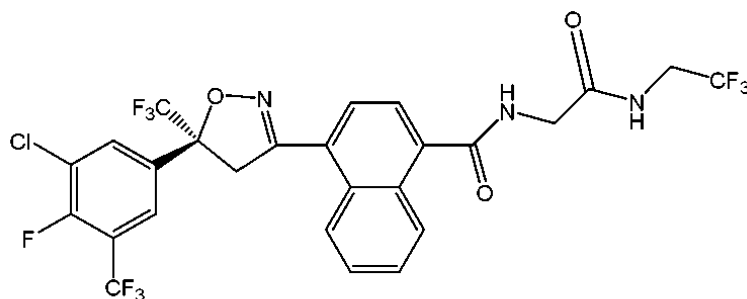
(S)-IIc



(S)-IId



(S)-IIe



(S)-IIf

или его фармацевтически приемлемой соли;

b) от примерно 3 до примерно 20% (вес/вес) фармацевтически приемлемого полимера;

c) от примерно 70 до примерно 95% (вес/вес) растворителя или смеси растворителей;

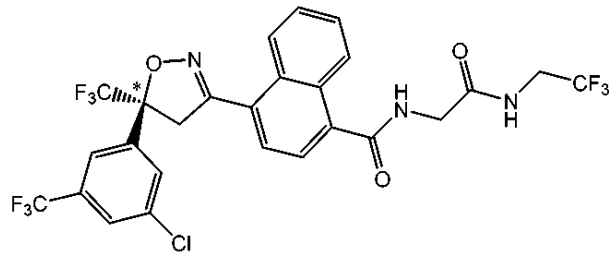
d) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2,0% (вес/вес) антиоксиданта;

e) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и

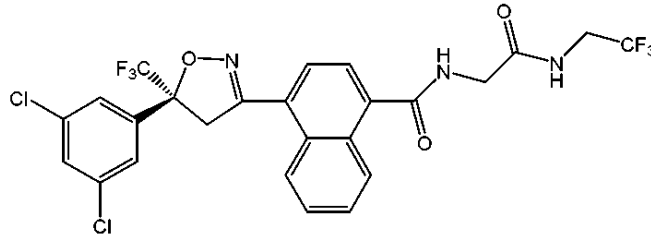
f) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 5,0% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

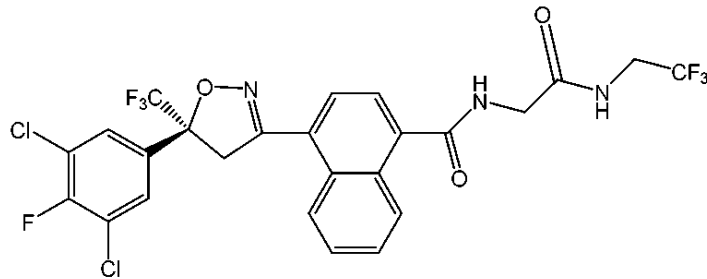
a) примерно от 5 до 15% (вес/вес) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений из описанных выше вариантов осуществления, например, такое, как соединение, имеющее формулу



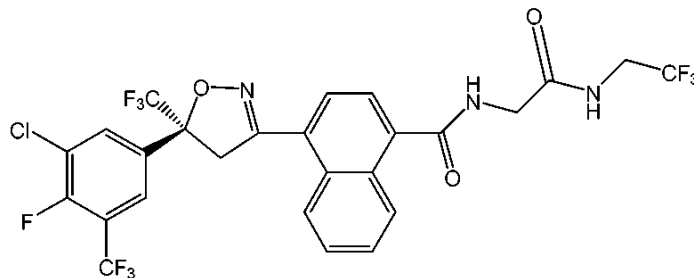
(S)-IIc



(S)-IIId



(S)-IIe

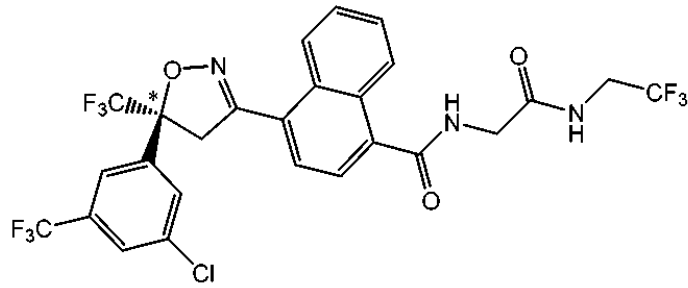


(S)-IIIf

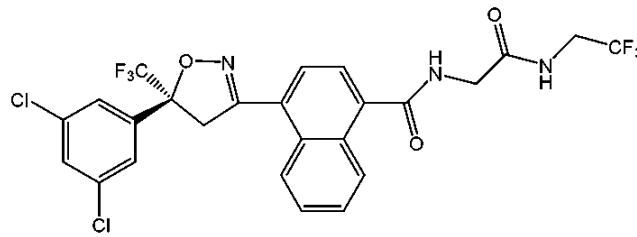
- или его фармацевтически приемлемой соли;
 b) от примерно 1 до примерно 5% (вес/вес) фармацевтически приемлемого полимера;
 c) от примерно 70 до примерно 95% (вес/вес) растворителя или смеси растворителей;
 d) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2,0% (вес/вес) антиоксиданта;
 e) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и
 f) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 5,0% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

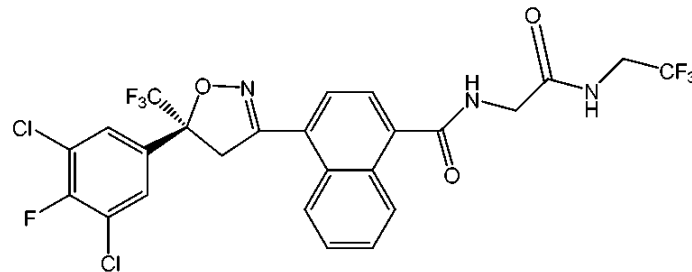
- a) примерно от 10 до 20% (вес/вес) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений из описанных выше вариантов осуществления, например, такое, как соединение, имеющее формулу



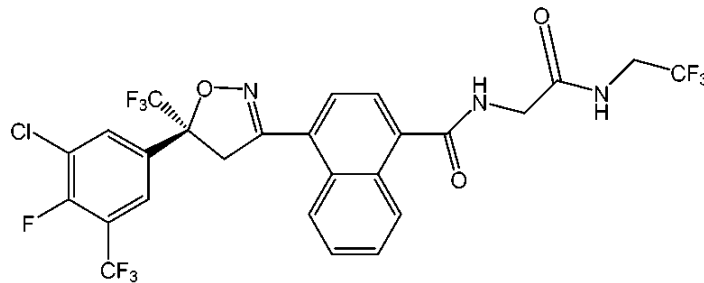
(S)-IIc



(S)-IIId



(S)-IIe



(S)-IIf

или его фармацевтически приемлемой соли;

b) от примерно 8 до примерно 28% (вес/вес) фармацевтически приемлемого полимера;

c) от примерно 60 до примерно 90% (вес/вес) растворителя или смеси растворителей;

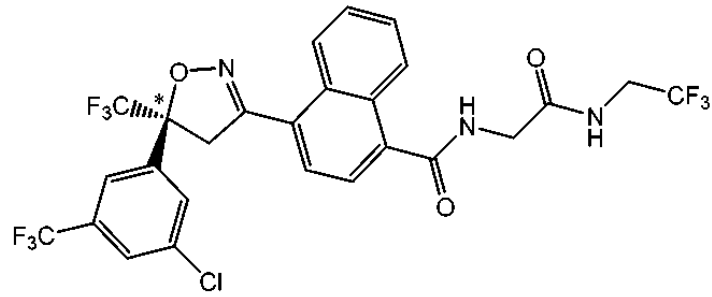
d) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2,0% (вес/вес) антиоксиданта;

e) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и

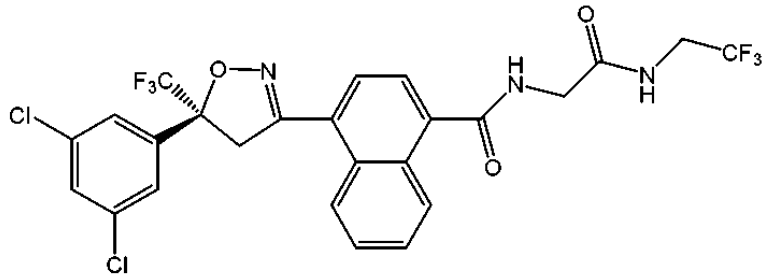
f) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 5,0% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении описаны инъекционные препараты замедленного высвобождения для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, содержащие:

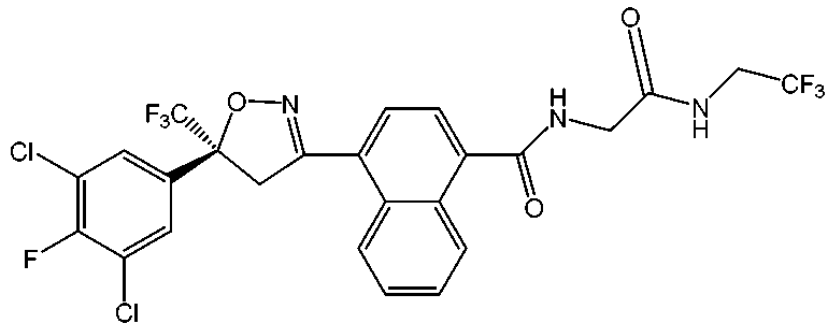
a) примерно от 10 до 20% (вес/вес) изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений из описанных выше вариантов осуществления, например, такое, как соединение, имеющее формулу



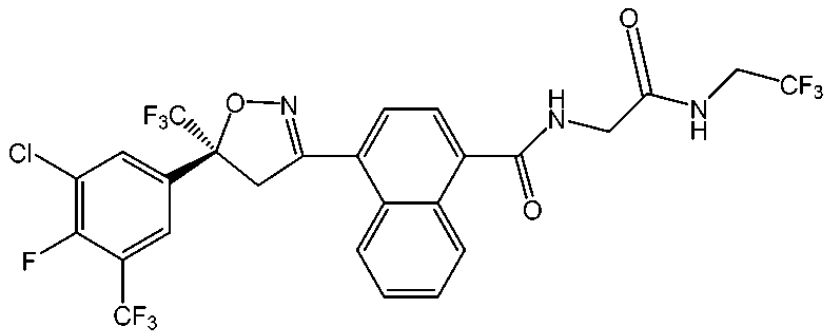
(S)-IIc



(S)-IIId



(S)-IIe



(S)-IIIf

- или его фармацевтически приемлемой соли;
 b) от примерно 3 до примерно 7% (вес/вес) фармацевтически приемлемого полимера;
 c) от примерно 60 до примерно 90% (вес/вес) растворителя или смеси растворителей;
 d) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2,0% (вес/вес) антиоксиданта;
 e) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и
 f) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 5,0% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой инъеклируемый препарат замедленного высвобождения для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, состоящий главным образом из следующих компонентов:

- a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений из описанных выше вариантов осуществления (например, соединение, имеющее любую из формул (IIa), (IIc), (IIId), (IIe) или (IIIf)), и необязательно по меньшей мере одно дополнительное действующее вещество, указанное в на-

стоящей заявке;

- b) фармацевтически приемлемый полимер;
- c) по меньшей мере один растворитель или смесь растворителей;
- d) необязательно антиоксидант;
- e) необязательно поверхностно-активное вещество; и
- f) необязательно по меньшей мере одна фармацевтически приемлемая добавка, вспомогательное вещество или их смесь.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении описан инъеклируемый препарат замедленного высвобождения для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, состоящий главным образом из следующих компонентов:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений из описанных выше вариантов осуществления (например, соединение, имеющее любую из формул (IIa), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf)), и необязательно по меньшей мере одно дополнительное действующее вещество, указанное в настоящей заявке;

b) от примерно 1 до примерно 30% (вес/вес) PLGA полимера;

c) от примерно 40 до примерно 98% (вес/вес) смеси смешивающегося с водой растворителя и несмешивающегося с водой растворителя, где смешивающийся с водой растворитель выбран из группы, состоящей из циклического карбоната, диметилизосорбида, диметилсульфоксида, 2-пирролидона, N-метилпирролидона, N-октилпирролидона, жидкого полиэтиленгликоля, полоксамера, спирта, солкетала и амида, а несмешивающийся с водой растворитель выбран из группы, состоящей из бензилового спирта, сложного эфира глицерина, глицерин формаля, триглицерида, сложного эфира пропиленгликоля и глицерин формаля;

d) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2% (вес/вес) антиоксиданта;

e) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и

f) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 5% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении описан инъеклируемый препарат замедленного высвобождения для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, состоящий главным образом из следующих компонентов:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений из описанных выше вариантов осуществления (например, соединение, имеющее любую из формул (IIa), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf)), и необязательно по меньшей мере одно дополнительное действующее вещество, указанное в настоящей заявке;

b) от примерно 1 до примерно 20% (вес/вес) PLGA полимера;

c) от примерно 40 до примерно 98% (вес/вес) смеси смешивающегося с водой растворителя и несмешивающегося с водой растворителя, где смешивающийся с водой растворитель выбран из группы, состоящей из циклического карбоната, диметилизосорбида, диметилсульфоксида, 2-пирролидона, N-метилпирролидона, N-октилпирролидона, жидкого полиэтиленгликоля, полоксамера, спирта, солкетала и амида, а несмешивающийся с водой растворитель выбран из группы, состоящей из бензилового спирта, сложного эфира глицерина, глицерин формаля, триглицерида, сложного эфира пропиленгликоля и глицерин формаля;

d) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2% (вес/вес) антиоксиданта;

e) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и

f) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 5% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении описан инъеклируемый препарат замедленного высвобождения для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, состоящий главным образом из следующих компонентов:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений из описанных выше вариантов осуществления (например, соединение, имеющее любую из формул (IIa), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf)), и необязательно по меньшей мере одно дополнительное действующее вещество, указанное в настоящей заявке;

b) от примерно 5 до примерно 20% (вес/вес) PLGA полимера;

c) от примерно 40 до примерно 90% (вес/вес) смеси смешивающегося с водой растворителя и несмешивающегося с водой растворителя, где смешивающийся с водой растворитель выбран из группы, состоящей из циклического карбоната, диметилизосорбида, диметилсульфоксида, 2-пирролидона, N-метилпирролидона, N-октилпирролидона, жидкого полиэтиленгликоля, полоксамера, спирта, солкетала и амида, а несмешивающийся с водой растворитель выбран из группы, состоящей из бензилового спирта, сложного эфира глицерина, глицерин формаля, триглицерида, сложного эфира пропиленгликоля и гли-

церин формала;

d) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2% (вес/вес) антиоксиданта;

e) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и

f) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 5% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении описан инъеклируемый препарат замедленного высвобождения для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, состоящий главным образом из следующих компонентов:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений из описанных выше вариантов осуществления (например, соединение, имеющее любую из формул (IIa), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf)), и необязательно по меньшей мере одно дополнительное действующее вещество, указанное в настоящей заявке;

b) от примерно 5 до примерно 15% (вес/вес) PLGA полимера;

c) от примерно 50 до примерно 95% (вес/вес) смеси смешивающегося с водой растворителя и несмешивающегося с водой растворителя, где смешивающийся с водой растворитель выбран из группы, состоящей из циклического карбоната, диметилизосорбида, диметилсульфоксида, 2-пирролидона, N-метилпирролидона, N-октилпирролидона, жидкого полиэтиленгликоля, полноксамера, спирта, солкетала и амида, а несмешивающийся с водой растворитель выбран из группы, состоящей из бензилового спирта, сложного эфира глицерина, глицерин формала, триглицерида, сложного эфира пропиленгликоля и глицерин формала;

d) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2% (вес/вес) антиоксиданта;

e) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и

f) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 5% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении описан инъеклируемый препарат замедленного высвобождения для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, состоящий главным образом из следующих компонентов:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений из описанных выше вариантов осуществления (например, соединение, имеющее любую из формул (IIa), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf)), и необязательно по меньшей мере одно дополнительное действующее вещество, указанное в настоящей заявке;

b) от примерно 1 до примерно 10% (вес/вес) PLGA полимера;

c) от примерно 50 до примерно 95% (вес/вес) смеси смешивающегося с водой растворителя и несмешивающегося с водой растворителя, где смешивающийся с водой растворитель выбран из группы, состоящей из циклического карбоната, диметилизосорбида, диметилсульфоксида, 2-пирролидона, N-метилпирролидона, N-октилпирролидона, жидкого полиэтиленгликоля, полноксамера, спирта, солкетала и амида, а несмешивающийся с водой растворитель выбран из группы, состоящей из бензилового спирта, сложного эфира глицерина, глицерин формала, триглицерида, сложного эфира пропиленгликоля и глицерин формала;

d) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2% (вес/вес) антиоксиданта;

e) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и

f) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 5% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой инъеклируемый препарат замедленного высвобождения для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, состоящий из следующих компонентов:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений из описанных выше вариантов осуществления (например, соединение, имеющее любую из формул (IIa), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf)), и необязательно по меньшей мере одно дополнительное действующее вещество, указанное в настоящей заявке;

b) фармацевтически приемлемый биоразлагаемый полимер;

c) по меньшей мере один растворитель, представляющий собой полярный растворитель, смешивающийся с водой;

d) необязательно антиоксидант;

e) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и

f) необязательно, по меньшей мере одна фармацевтически приемлемая добавка, вспомогательное вещество или их смесь.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении описан инъеклируемый препарат замедленного высвобождения для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у

животных, состоящий из следующих компонентов:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений из описанных выше вариантов осуществления (например, соединение, имеющее любую из формул (IIa), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf)), и необязательно по меньшей мере одно дополнительное действующее вещество, указанное в настоящей заявке;

б) от примерно 1 до примерно 30% (вес/вес) PLGA полимера;

с) от примерно 40 до примерно 98% (вес/вес) смеси смешивающегося с водой растворителя и несмешивающегося с водой растворителя, где смешивающийся с водой растворитель выбран из группы, состоящей из циклического карбоната, диметилизосорбида, диметилсульфоксида, 2-пирролидона, N-метилпирролидона, N-октилпирролидона, жидкого полиэтиленгликоля, полоксамера, спирта, солкетала и амида, а несмешивающийся с водой растворитель выбран из группы, состоящей из бензилового спирта, сложного эфира глицерина, глицерин формаля, триглицерида, сложного эфира пропиленгликоля и глицерин формаля;

д) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2% (вес/вес) антиоксиданта;

е) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и

ф) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 5% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении описан инъеклируемый препарат замедленного высвобождения для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, состоящий из следующих компонентов:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений из описанных выше вариантов осуществления (например, соединение, имеющее любую из формул (IIa), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf)), и необязательно по меньшей мере одно дополнительное действующее вещество, указанное в настоящей заявке;

б) от примерно 1 до примерно 20% (вес/вес) PLGA полимера;

с) от примерно 40 до примерно 98% (вес/вес) смеси смешивающегося с водой растворителя и несмешивающегося с водой растворителя, где смешивающийся с водой растворитель выбран из группы, состоящей из циклического карбоната, диметилизосорбида, диметилсульфоксида, 2-пирролидона, N-метилпирролидона, N-октилпирролидона, жидкого полиэтиленгликоля, полоксамера, спирта, солкетала и амида, а несмешивающийся с водой растворитель выбран из группы, состоящей из бензилового спирта, сложного эфира глицерина, глицерин формаля, триглицерида, сложного эфира пропиленгликоля и глицерин формаля;

д) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2% (вес/вес) антиоксиданта;

е) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и

ф) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 5% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении описан инъеклируемый препарат замедленного высвобождения для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, состоящий из следующих компонентов:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений из описанных выше вариантов осуществления (например, соединение, имеющее любую из формул (IIa), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf)), и необязательно по меньшей мере одно дополнительное действующее вещество, указанное в настоящей заявке;

б) от примерно 5 до примерно 20% (вес/вес) PLGA полимера;

с) от примерно 40 до примерно 90% (вес/вес) смеси смешивающегося с водой растворителя и несмешивающегося с водой растворителя, где смешивающийся с водой растворитель выбран из группы, состоящей из циклического карбоната, диметилизосорбида, диметилсульфоксида, 2-пирролидона, N-метилпирролидона, N-октилпирролидона, жидкого полиэтиленгликоля, полоксамера, спирта, солкетала и амида, а несмешивающийся с водой растворитель выбран из группы, состоящей из бензилового спирта, сложного эфира глицерина, глицерин формаля, триглицерида, сложного эфира пропиленгликоля и глицерин формаля;

д) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2% (вес/вес) антиоксиданта;

е) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и

ф) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 5% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении описан инъеклируемый препарат замедленного высвобождения для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, состоящий из следующих компонентов:

а) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового дейст-

вующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений из описанных выше вариантов осуществления (например, соединение, имеющее любую из формул (IIa), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf)), и необязательно по меньшей мере одно дополнительное действующее вещество, указанное в настоящей заявке;

b) от примерно 1 до примерно 10% (вес/вес) PLGA полимера;

c) от примерно 50 до примерно 98% (вес/вес) смеси смешивающегося с водой растворителя и не смешивающегося с водой растворителя, где смешивающийся с водой растворитель выбран из группы, состоящей из циклического карбоната, диметилизосорбида, диметилсульфоксида, 2-пирролидона, N-метилпирролидона, N-октилпирролидона, жидкого полиэтиленгликоля, полоксамера, спирта, солкетала и амида, а не смешивающийся с водой растворитель выбран из группы, состоящей из бензилового спирта, сложного эфира глицерина, глицерин формаля, триглицерида, сложного эфира пропиленгликоля и глицерин формаля;

d) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2% (вес/вес) антиоксиданта;

e) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и

f) необязательно, от примерно 0,1% до примерно 5% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении описан инъеклируемый препарат замедленного высвобождения для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и заражений у животных, состоящий из следующих компонентов:

a) противопаразитарно эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового действующего вещества, такого как, например, любое из изоксазолиновых соединений из описанных выше вариантов осуществления (например, соединение, имеющее любую из формул (IIa), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf)), и необязательно по меньшей мере одно дополнительное действующее вещество, указанное в настоящей заявке;

b) от примерно 5 до примерно 15% (вес/вес) PLGA полимера;

c) от примерно 50 до примерно 95% (вес/вес) смеси смешивающегося с водой растворителя и не смешивающегося с водой растворителя, где смешивающийся с водой растворитель выбран из группы, состоящей из циклического карбоната, диметилизосорбида, диметилсульфоксида, 2-пирролидона, N-метилпирролидона, N-октилпирролидона, жидкого полиэтиленгликоля, полоксамера, спирта, солкетала и амида, а не смешивающийся с водой растворитель выбран из группы, состоящей из бензилового спирта, сложного эфира глицерина, глицерин формаля, триглицерида, сложного эфира пропиленгликоля и глицерин формаля;

d) необязательно, от примерно 0,01 до примерно 2% (вес/вес) антиоксиданта;

e) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 10% (вес/вес) поверхностно-активного вещества; и

f) необязательно, от примерно 0,1 до примерно 5% (вес/вес) фармацевтически приемлемой добавки, вспомогательного вещества или их смеси.

В другом варианте осуществления, фармацевтически приемлемый полимер в описанных выше инъеклируемых препаратах замедленного высвобождения может представлять собой сополимер полилактидов и полигликолидов, и растворитель может представлять собой индивидуальный растворитель, такой как, например, циклический карбонат (например, этиленкарбонат или пропиленкарбонат), или смесь растворителя, содержащую, например, циклический карбонат, сложный эфир глицерина (например, триацетат глицерина), и, необязательно, полоксамер (например, P-124), который может выступать в роли растворителя или поверхностно-активного вещества. В другом варианте осуществления, описанные выше инъеклируемые препараты с замедленным высвобождением могут дополнительно включать антиоксидант, такой как бутилированный гидрокситолуол (BHT).

Другие варианты осуществления настоящего изобретения представляют собой любые из описанных выше инъеклируемых препаратов замедленного высвобождения, где соотношение PLGA к изоксазолиновому действующему веществу к сополимеру полилактидов и полигликолидов составляет от примерно 1,5:1 до примерно 1:1,5 (вес:вес); средневесовой молекулярный вес сополимера полилактидов и полигликолидов составляет от примерно 5 до примерно 20 кДа; и концентрация сополимера полилактидов и полигликолидов составляет от примерно 8% (вес/вес) до примерно 20% (вес/вес) (например, 12,5% (вес/вес) или 13% (вес/вес)). В другом варианте осуществления любые из описанных выше инъеклируемых препаратов замедленного высвобождения могут дополнительно содержать от 0,5% (вес/вес) до примерно 20% (вес/вес) полоксамера (например, от примерно 1% (вес/вес) до примерно 3% (вес/вес)). В другом варианте осуществления сополимер полилактидов и полигликолидов может иметь соотношение лактида к гликолиду от примерно 75:25 (вес:вес).

Препараты замедленного высвобождения по настоящему изобретению готовят добавлением растворителя или смеси растворителей, неполимерных вспомогательных веществ (например, в случае их наличия, антиоксидантов, поверхностно-активных веществ и т.п.) с последующим добавлением действующего вещества (веществ) при перемешивании. Когда действующее вещество и неактивные вспомогательные вещества полностью растворены, добавляют фармацевтически приемлемый полимер (полимеры), при перемешивании до полного растворения. Разумеется, композиции можно готовить другими

подходящими способами, известными в данной области, при условии, что результирующий препарат представляет собой гомогенный жидкий препарат, подходящий для применения.

В настоящем описании и в формуле изобретения такие термины, как "содержит", "содержащий", "имеющий" и тому подобные, имеют значения, предписанные им в Патентном законодательстве США, и могут означать "включает" "включая" и тому подобные; термины "состоит главным образом из" и "состоящий главным образом из" также имеют значение, предписанное в патентном законодательстве, и данные термины являются неисключающими, допуская присутствие большего, чем перечислено, при условии, что основные или новые характеристики того, что перечислено, не меняются вследствие присутствия большего, чем перечислено, но исключая варианты, известные в предшествующем уровне техники. Термин "состоящий из" исключает любой элемент, стадию или ингредиент, не указанные в формулировке.

Определения

Применяемые в настоящем тексте термины имеют общепринятое в данной области значение, если не указано иное. Органические фрагменты, указанные в определениях переменных, присутствующих в формуле (IIa), являются - как термин "галоген" - собирательными терминами для списков отдельных членов групп. Приставка C_n-C_m в каждом случае указывает возможное число атомов углерода в группе.

Термин "замедленное высвобождение" или "препарат замедленного высвобождения" или "композиция замедленного высвобождения", при применении в настоящем тексте, означает дозированную форму, изготовленную таким образом, чтобы содержащееся в ней действующее вещество (вещества) становилось доступным в течение длительного периода времени благодаря взаимодействию компонентов препарата в комбинации с естественными фармакокинетическими или фармакодинамическими характеристиками действующего вещества (веществ). Данное определение соответствует применению этого термина, известному и общепринятому в области ветеринарии, согласно статье "Terminology Challenges: Defining Modified Release Dosage Forms in Veterinary Medicine" by Marilyn N. Martinez, Danielle Lindquist and Sanja Modric (Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 99, no. 8, August 2010).

Например, препараты замедленного высвобождения по настоящему изобретению понимаются как обеспечивающие эффективность по меньшей мере 90% против блох и/или клещей в течение по меньшей мере 3 месяцев, как описано в настоящем тексте.

Термин "животное" применяется в настоящем тексте для включения всех млекопитающих, птиц и рыб, а также включает всех позвоночных животных. Животные включают (но не ограничиваются только ими) кошек, собак, крупный рогатый скот, кур, коров, оленей, коз, лошадей, лам, свиней, овец и яков. Они также включают отдельное животное на всех стадиях развития, включая эмбриональную и внутриутробную стадии. В некоторых вариантах осуществления "животное" означает животных, не являющихся людьми.

Термин "практически чистый" применяется в настоящем тексте для указания того, что соединение или энантиомер имеет чистоту по меньшей мере примерно 90% (вес/вес), по меньшей мере примерно 95% (вес/вес), по меньшей мере примерно 98% (вес/вес), или выше.

Термин "алкил" относится к насыщенным линейным, разветвленным, циклическим, первичным, вторичным или третичным углеводородам, включая углеводороды, содержащие от 1 до 20 атомов. В некоторых вариантах осуществления, алкильные группы включают C₁-C₁₂, C₁-C₁₀, C₁-C₈, C₁-C₆ или C₁-C₄ алкильные группы. Примеры C₁-C₁₀ алкилов 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 или "циклоалкил", которые охватываются термином "алкил", включают группы с 3-10 атомами углерода, содержащие один или несколько конденсированных циклов. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильные группы включают C₄-C₇ или C₃-C₄ циклические алкильные группы. Неограничивающие примеры циклоалкильных групп включают адамантил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и т.п.

Описанные в настоящем документе алкильные группы могут быть незамещенными или замещены одним или более фрагментами, выбранными из группы, состоящей из алкила, галогена, галогеналкила, гидроксила, карбоксила, ацила, ацилоксигруппы, аминогруппы, алкил- или диалкиламиногруппы, амидо, ариламиногруппы, алкоксигруппы, арилоксигруппы, нитро, циано, азидо, тиола, имино, сульфокислоты, сульфата, сульфонила, сульфанила, сульфинила, сульфоамила, сложного эфира, фосфонила, фосфинила, фосфорила, фосфина, тио-сложного эфира, тио-простого эфира, галогенангидрида, ангидрида, оксима, гидразина, карбамата, фосфокислоты, фосфата, фосфоната или любой другой возможной функциональной группы, которая не подавляет биологическую активность соединений по настоящему изобретению, в незащищенном или при необходимости защищенном виде, как известно специалистам в данной области

техники, например, как описано в книге Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Third Edition, 1999, включенной в настоящий документ посредством ссылки.

Термины, включающие термин "алкил", такие как "алкилциклоалкил", "циклоалкилалкил", "алкиламино-группа" или "диалкиламино-группа" следует понимать как содержащие алкильную группу, определение которой дано выше, связанную с другой функциональной группой, где указанная группа связана с остальной частью соединения через последнюю из перечисленных групп, как будет понятно специалисту в данной области.

Термин "алкенил" относится к линейным и разветвленным углеродным цепям, содержащим по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. В некоторых вариантах осуществления, алкенильные группы могут включать C_2 - C_{20} алкенильные группы. В других вариантах осуществления, "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 составляет 1-3, в другом варианте алкенила число двойных связей равно одному или двум. Другие количества двойных связей углерод-углерод и атомов углерода также входят в определение данного термина, в зависимости от расположения алкенильного фрагмента в молекуле. " C_2 - C_{10} -алкенильные" группы могут содержать больше одной двойной связи в цепи. Примеры включают (но не ограничиваются только ими) этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-метил-этенил, 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.

Термин "алкинил" относится к линейным и разветвленным углеродным цепям, содержащим по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. В одном варианте алкинила, число тройных связей составляет 1-3; в другом варианте алкинила число тройных связей равно одному или двум. В некоторых вариантах осуществления, алкинильные группы включают C_2 - C_{20} -алкинильные группы. В других вариантах осуществления, 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 количества тройных связей углерод-углерод и атомов углерода также входят в определение данного термина, в зависимости от расположения алкинильного фрагмента в молекуле. " C_2 - C_{10} -алкинил" при использовании в настоящем тексте относится к линейным или разветвленным ненасыщенным углеводородным группам, содержащим от 2 до 10 атомов углерода и содержащим по меньшей мере одну тройную связь, таким 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, определение которой дано в настоящем тексте, которая замещена одним или больше атомами галогена. Например, C_1 - C_4 -галогеналкил включает (но не ограничивается только ими) 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 "галогеналкенил" относится к алкенильной группе, определение которой дано в настоящем тексте, которая замещена одним или больше атомами галогена.

Термин "галогеналкинил" относится к алкинильной группе, определение которой дано в настоящем тексте, которая замещена одним или больше атомами галогена.

Термин "алкокси" относится к группе алкил-О-, где алкил имеет указанное выше значение. 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, галоген-

циклоалкил и галогенциклоалкил имеют указанные выше значения. Примеры C_1 - C_6 -алкокси включают (но не ограничиваются только ими) метокси, этокси, $C_2H_5-CH_2O-$, $(CH_3)_2CHO-$, n -бутокси, $C_2H_5-CH(CH_3)O-$, $(CH_3)_2CH-CH_2O-$, $(CH_3)_3CO-$, n -пентокси, 1-метилбутокси, 2-метилбутокси, 3-метилбутокси, 1,1-диметилпропокси, 1,2-диметилпропокси, 2,2-диметилпропокси, 1-этилпропокси, n -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.

Термин "алкилтио" относится к группе алкил-S-, где алкил имеет указанное выше значение. Аналогично, термины "галогеналкилтио", "циклоалкилтио" и т.п. относятся к группам галогеналкил-S- и циклоалкил-S-, где галогеналкил и циклоалкил имеют указанные выше значения.

Термин "алкилсульфинил" относится к группе алкил-S(O)-, где алкил имеет указанное выше значение. Аналогично, термин "галогеналкилсульфинил" относится к группе галогеналкил-S(O)-, где галогеналкил имеет указанное выше значение.

Термин "алкилсульфонил" относится к группе алкил-S(O)₂-, где алкил имеет указанное выше значение. Аналогично, термин "галогеналкилсульфонил" относится к группе галогеналкил-S(O)₂-, где галогеналкил имеет указанное выше значение.

Термины "алкиламино" и "диалкиламино" относятся к группам алкил-NH- и (алкил)₂N-, где алкил имеет указанное выше значение. Аналогично, термин "галогеналкиламино" относится к группе галогеналкил-NH-, где галогеналкил имеет указанное выше значение.

Термины "алкилкарбонил", "алкоксикарбонил", "алкиламинокарбонил" и "диалкиламинокарбонил" относятся к группам алкил-C(O)-, алкокси-C(O)-, алкиламино-C(O)- и диалкиламино-C(O)-, где алкил, алкокси, алкиламино и диалкиламино имеют указанные выше значения. Аналогично, термины "галогеналкилкарбонил", "галогеналкоксикарбонил", "галогеналкиламинокарбонил" и "дигалогеналкиламинокарбонил" относятся к группам галогеналкил-C(O)-, галогеналкокси-C(O)-, галогеналкиламино-C(O)- и дигалогеналкиламино-C(O)-, где галогеналкил, галогеналкокси, галогеналкиламино и дигалогеналкиламино имеют указанные выше значения.

Термин "арил" относится к одновалентной карбоциклической группе, содержащей от 6 до 14 атомов углерода, имеющей один цикл или несколько конденсированных циклов. В некоторых вариантах осуществления, арильные группы включают C_6 - C_{10} -арильные группы. Арильные группы включают (но не ограничиваются только ими) фенил, бифенил, нафтил, тетрагидронафтил, фенилциклопропил и инданил. Арильные группы могут быть незамещенными или быть замещены одним или более заместителями, выбранными из следующих: атом галогена, циано-группа, нитро-группа, гидроксигруппа, меркаптогруппа, аминогруппа, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, галогенциклоалкил, галогенциклоалкенил, алкоксигруппа, алкенилоксигруппа, алкинилоксигруппа, галогеналкоксигруппа, галогеналкенилоксигруппа, галогеналкинилоксигруппа, циклоалкоксигруппа, циклоалкенилоксигруппа, галогенциклоалкоксигруппа, галогенциклоалкенилоксигруппа, алкилтиогруппа, алкилсульфинил, алкенилсульфинил, алкинилсульфинил, галогеналкилсульфинил, галогеналкенилсульфинил, галогеналкинилсульфинил, алкилсульфонил, алкенилсульфонил, алкинилсульфонил, галогеналкилсульфонил, галогеналкенилсульфонил, галогеналкинилсульфонил, алкиламиногруппа, алкениламиногруппа, алкиниламиногруппа, ди(алкил)аминогруппа, ди(алкенил)аминогруппа, ди(алкинил)аминогруппа или триалкилсиллил.

Термины "аралкил" или "арилалкил" относятся к арильной группе, которая связана с остальной частью соединения через дирадикальный алкиленовый мостик, $(-CH_2-)_n$, где n равно 1-12 и где "арил" имеет указанное выше значение.

Термин "гетероарил" относится к одновалентной ароматической группе, содержащей 1-15 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 10 атомов углерода, содержащей один или более гетероатомов кислорода, азота и серы в цикле, предпочтительно 1-4 гетероатома или 1-3 гетероатома. Гетероатомы азота и серы опционально могут быть окислены. Такие гетероарильные группы могут иметь один цикл (например, пиридил или фурил) или несколько конденсированных циклов, при условии, что точка присоединения находится на атоме гетероарильного цикла. Предпочтительные гетероарилы включают пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, триазинил, пирролил, индолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, фуранил, тиофенил, фурил, пирролил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, изотиазолил, пиазолил, бензофуранил и бензотиофенил. Гетероарильные циклы могут быть незамещенными или замещены одним или более фрагментами, определенными выше для термина "арил".

Термин "гетероарилен" (где гетероарильная группа является мостиковой) следует толковать соответствующим образом.

Термины "гетероцикл", "гетероциклический" или "гетероцикло" относится 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 системам, которые могут содержать по меньшей мере один гетероатом в цикле, содержащем по меньшей мере

один атом углерода. Каждый цикл гетероциклической группы, содержащий гетероатом, может содержать 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из атомов азота, атомов кислорода и/или атомов серы, где гетероатомы азота и серы опционально могут быть окислены, и гетероатомы азота опционально могут быть кватернизованы. Гетероциклическая группа может быть присоединена по любому гетероатому или атому углерода в цикле или в циклической системе, и может быть незамещенной или замещенной одним или больше заместителями, как описано выше для арильных групп.

Примеры моноциклических гетероциклических групп включают (но не ограничиваются только ими) 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, пиридазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинил сульфоксид, тиаморфолинил сульфен, 1,3-диоксолан и тетрагидро-1,1-диоксотенил, триазолил, триазинил и т.п.

Примеры бициклических гетероциклических групп включают (но не ограничиваются только ими) индолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензотиенил, хинуклидинил, хинолинил, тетрагидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индолизинил, бензофурил, хромолил, кумаринил, бензопиранил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил, пирролопиридил, фуропиридинил (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-оксо-хиназолинил), тетрагидрохинолинил и т.п.

Термин "гетеробициклилен" (где бициклическая гетероциклическая группа является мостиковой) следует толковать соответствующим образом.

Примеры трициклических гетероциклических групп включают карбазолил, бензидолил, фенантролинил, акридинил, фенантридинил, ксантенил и т.п.

Термин "галоген" означает атомы фтора, хлора, брома и иода. Обозначение "галоген" (например, как в термине "галогеналкил") относится ко всем степеням замещения от однократного замещения до пергалоген-замещения (например, можно проиллюстрировать для метила: хлорметил (-CH₂Cl), дихлорметил (-CHCl₂), трихлорметил (-CCl₃)).

Под термином "обогащенный" подразумевается, что соотношение вес/вес составляет по меньшей мере примерно 1.05 или выше в пользу одного из энантиомеров. Предпочтительно, соотношение вес/вес составляет по меньшей мере примерно 1.05 или выше в пользу энантиомера, который проявляет значительную активность *in vitro* и *in vivo* (эутомер).

Стереизомеры и полиморфные формы

Специалистам в данной области понятно, что некоторые соединения в составе композиций по настоящему изобретению могут существовать и быть выделенными в виде оптически активных и рацемических форм. Соединения, имеющие один или более хиральных центров, включая таковой на атоме серы, могут присутствовать в виде единственных энантиомеров или диастереомеров или в виде смесей энантиомеров и/или диастереомеров. Например, хорошо известно, что сульфоксидные соединения могут быть оптически активными и могут существовать в виде отдельных энантиомеров или рацемических смесей. Кроме того, соединения в составе композиций по настоящему изобретению могут включать один или больше хиральных центров, которые приводят к существованию теоретического числа оптически активных изомеров. Там, где соединения в составе композиций по настоящему изобретению включают *n* хиральных центров, соединения могут иметь до 2^{*n*} оптических изомеров. Настоящее изобретение охватывает частные энантиомеры или диастереомеры каждого соединения, а также смеси различных энантиомеров и/или диастереомеров соединений по настоящему изобретению, которые обладают полезными свойствами, описанными в настоящем документе. Кроме того, настоящее изобретение охватывает композиции, содержащие один или больше конформационных изомеров (например, ротамеров), а также смеси конформационных изомеров. Конформационные изомеры изоксазолиновых соединений могут образовываться в результате затруднения вращения вокруг амидной связи, присоединенной к арильному или гетероарильному кольцу (например, амидная связь, присоединенная к нафтильной группе в формуле (Ic)). Оптически активные формы могут быть получены, например, путем разделения рацемических форм методами селективной кристаллизации, синтеза из оптически активных предшественников, хирального синтеза, хроматографического разделения с использованием хиральной неподвижной фазы или с помощью ферментативного разделения.

Кроме того, соединения в составе композиций по настоящему изобретению могут существовать в виде гидратов или сольватов, в которых определенные стехиометрические количества воды или растворителя ассоциированы с молекулой в кристаллической форме. Композиции по настоящему изобретению могут включать гидраты и сольваты действующих веществ. В некоторых вариантах осуществления, композиции по настоящему изобретению могут включать до 15% (вес/вес), до 20% (вес/вес) или до 30% (вес/вес) определенной твердой формы.

Соли

Также в объем настоящего изобретения входят соли описанных в настоящем тексте соединений с

кислотами и основаниями, в тех случаях, где это возможно.

Термин "соль с кислотой/кислые соли" охватывает соли соединений со всеми фармацевтически приемлемыми неорганическими или органическими кислотами. Неорганические кислоты включают минеральные кислоты, такие как галогеноводородные кислоты, такие как бромистоводородная кислота и хлористоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота и азотная кислота. Органические кислоты включают все фармацевтически приемлемые алифатические, алициклические и ароматические карбоновые кислоты, дикарбоновые кислоты, трикарбоновые кислоты и жирные кислоты. В одном варианте, кислоты представляют собой линейные или разветвленные, насыщенные или ненасыщенные C₁-C₂₀ алифатические карбоновые кислоты, которые необязательно замещены галогенами или гидроксильными группами, или C₆-C₁₂ ароматические карбоновые кислоты. Примерами таких кислот являются угольная кислота, муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, изопропионовая кислота, валеиановая 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, содержащие от 4 до 24 атомов углерода. Примеры включают масляную кислоту, изомасляную кислоту, втор-бутановую 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 "соли с основаниями/основные соли" охватывает соли соединений со всеми фармацевтически приемлемыми неорганическими или органическими основаниями, включая гидроксиды, карбонаты или бикарбонаты щелочных металлов или щелочно-земельных металлов. Соли, сформированные с такими основаниями, включают, например, соли щелочных или щелочно-земельных металлов, включая (но не ограничиваясь только ими) соли лития, натрия, калия, магния или кальция. Соли, сформированные с органическими основаниями, включают соли с общеизвестными углеводородными и гетероциклическими аминами, которые включают, например, соли аммония (NH₄⁺), соли алкил- и диалкиламмония, и соли с циклическими аминами, такие как соли морфолина и пиперидина.

В другом варианте осуществления, инъекционные препараты замедленного высвобождения по настоящему изобретению содержат эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолина или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с по меньшей мере одним другим действующим веществом. В одном варианте осуществления, инъекционные композиции замедленного высвобождения содержат эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, имеющего формулу (IIa), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf), или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с по меньшей мере одним другим действующим веществом, обладающим системной активностью.

В композициях по настоящему изобретению можно применять дополнительные ветеринарно/фармацевтически активные ингредиенты. В некоторых вариантах осуществления, дополнительные действующие вещества могут включать (но не ограничиваются только ими) акарициды, противогельминтные средства, противопаразитарные средства и инсектициды. Противопаразитарные средства могут включать эктопаразитарные и/или эндопаразитарные средства.

Ветеринарные фармацевтические средства, которые можно вводить в состав композиций по настоящему изобретению, хорошо известны в данной области техники (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, ацепромазина малеат, ацетаминофен, ацетазоламид, ацетазоламид натрия, уксусную кислоту, ацетогидроксамовую кислоту, ацетилцистеин, ацитрецин, ацикловир, албендазол, албутерол сульфат, алфентанил, аллопуринол, алпразолам, альтреногест, амантадин, амикацин сульфат, аминокaproновую кислоту, аминокapтанида гидросульфат, аминофиллин/теофиллин, амидарон, амитриптилин, амлодипина безилат, хлорид аммония, молибденат аммония, амоксициллин, клавуланат калия, амфотрещин В дезоксихолат, амфотрещин В на липидной основе, ампициллин, ампролиум, антациды (для перорального применения), антивенин, апоморфион, апрамицина сульфат, аскорбиновую кислоту, аспрагиназу, аспирин, атенолол, атипамезол, атракурия безилат, атропина сульфат, аурунофин, аурутиоглюкозу, азаперон, азатиоприн, азитромицин, баклофен, барбитураты, беназеприл, бетаметазон, болденона ундециленат, бромиды, бромкриптана мезилат, буденозид, бупренорфин, буспирон, бусульфат, буторфанол тартрат, каберголин, кальцитонин лососевых рыб, кальцитрол, соли кальция, каптоприл, карбенициллин инданил натрия, карбимазол, карбоплатин, карнитин, карпрофен, карведилол, цефадроксил, цефазолин натрия, цефиксим, клорсулон, цефоперазон натрия, цефотаксим натрия, цефотетан динатрия, цефокситин натрия, цефподоксим проксетил, цефтазидим, цефтиофур натрия, цефтиофур, цефтиаксон натрия, цефалексин, цефалоспорины, цефапирин, активированный уголь, хлорамбуцил, хлорамфеникол, хлордиаэпоксид, хлордиаэпоксид +/- клидиниум бромид, хлортиазид, хлорфенирамина малеат, хлорпромазин, хлорпропамид, хлортетрациклин, хорионический гонадотропин (ХГЧ), хром, циметидин, ципрофлоксацин, цисаприд,

цисплатин, цитратные соли, кларитромицин, клемастина фумарат, кленбутерол, клиндамицин, клофазимин, кломипрамин, клоназепам, клонидин, клопростенол натрий, клоразепат дикалий, клорсулон, клосациллин, кодеина фосфат, колхицин, кортикотропин (АКТГ), косинтропин, циклофосфамид, циклоспорин, циклогептадин, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин/актиномицин D, далтепарин натрий, даназол, дантролен натрий, дапсон, декохинат, дефероксамина мезилат, деракоксиб, деслорелина ацетат, десмопрессина ацетат, дезоксикортикостерона пивалат, детомидин, дексаметазон, декспантенол, декстраазоксан, декстран, диазепам, диазоксид (перорально), дихлорфенамид, диклофенак натрий, диклосациллин, диэтилкарбамазина цитрат, диэтилстилбестрол (DES), дифлоксацин, дигоксин, дигидротахистерол (DHT), дилтиазем, дименгидринат, димеркапрол/BAL, диметилсульфоксид, динопрост трометамин, дифенилгидрамин, дисопирамида фосфат, добутамин, докузат/DSS, доласетрона мезилат, домперидон, допамин, дорамектин, доксапрам, докsepин, доксорубин, доксициклин, эдетат кальция динатрия, кальция ЭДТА, эдрофония хлорид, эналаприл/эналаприлат, эноксапарин натрий, энрофлоксацин, эфедрина сульфат, эпинефрин, эпоетин/эритропоетин, эприномектин, эпсипрантел, эритромицин, эсмолол, эстрадиол ципионат, этакриновую кислоту/этакринат натрия, этанол (спирт), этидронат натрия, этодолак, этомидат, средства для эвтаназии с пентобарбиталом, фамотидин, жирные кислоты (незаменимые/омега), фелбамат, фентанил, сульфат железа, филграстим, финастерид, фипронил, флорфеникол, флуконазол, флуцитозин, флудрокортизона ацетат, флумазенил, флуметазон, флуниксин меглумин, фторурацил (5-FU), флуоксетин, флутиказона пропионат, флувоксамина малеат, фомепизол (4-MP), фуразолидон, фуросемид, габапентин, гемцитабин, гентамицина сульфат, глимепирид, глипизид, глюкогагон, глюкокортикоидные средства, глюкозамин/хондроитин сульфат, глутамин, глибурид, глицерин (перорально), гликопирролат, гонадорелин, гриссеофульвин, гвайфенезин, галотан, гемоглобин глутамер-200 (оксиглобин®), гепарин, гидроксипропилкрахмал, гиалуронат натрия, гидразалин, гидрохлортиазид, гидрокодона битартрат, гидрокортизон, гидроморфон, гидроксимочевину, гидроксизин, ифосфамид, имидаклоприд, имидакарб дипропионат, импенеи-циластатин натрий, имипрамин, инамринон лактат, инсулин, интерферон альфа-2а (человеческий рекомбинантный), иодид (натрия/калия), ипекак (сироп), иподат натрия, декстран железа, изофлуран, изопротеренол, изотретиноин, изоксуприн, итраконазол, ивермектин, каолин/пектин, кетамин, кетоконазол, кетопрофен, кеторолак трометамин, лактулозу, левпролид, левамизол, левитирацетам, левотироксин натрий, лидокаин, линкомицин, лиотиронин натрий, лизиноприл, ломустин (CCNU), лufenурон, лизин, магний, маннит, марбофлоксацин, мехлорэтамин, меклизин, меклофенамовую кислоту, медетомидин, среднецепочечные триглицериды, медроксипрогестерона ацетат, мегестрола ацетат, меларсомин, мелатонин, мелоксикан, мелфалан, меперидин, меркаптопурин, меропенем, метформин, метадон, метазоламид, метенамина манделат/гиппурат, метимазол, метионин, метокарбамол, метогексикал натрий, метотрексат, метоксифлуран, метиленовый синий, метилфенидат, метилпреднизолон, метоклопрамид, метопролол, метронидазол, мексилетин, миболерлон, мидазолам, милбемицин оксим, минеральное масло, миноциклин, мисопролол, митотан, митоксантрон, морфина сульфат, моксидектин, налоксон, мандролон деканоат, напроксен, наркотические (опиатные) агонистические анальгетики, неомицина сульфат, неостигмин, ниаминамид, нитазоксанид, нитенпирам, нитрофурантоин, нитроглицерин, нитропруссид натрия, низатидин, новобионин натрий, нистатин, октреотида ацетат, олсалазин натрий, омепрозол, ондансетрон, опиатные противодиарейные средства, орбифлоксацин, оксациллин натрий, оксазепам, оксипрометин хлорид, оксиморфон, окситетрациклин, окситоцин, памидронат динатрия, панкреплипазу, панкурония бромид, паромомицина сульфат, парозетин, пеницилламин, общеизвестные пенициллины, пенициллин G, пенициллин V калий, пентазоцин, пентобарбитал натрий, пентосан полисульфат натрия, пентоксифиллин, перголида мезилат, фенобарбитал, феноксибензамин, фенилбутазон, фенилэфрин, фенилпропаноламин, фенитоин натрий, феромоны, парентеральный фосфат, фитонадион/витамин K-1, пимобендан, пиперазин, пирлимицин, пироксикам, полисульфатированный глюкозамингликан, поназурил, хлорид калия, пралидоксим хлорид, празосин, преднизолон/преднизон, примидон, прокаинамид, прокарабазин, прохлорперазин, пропантелина бромид, инъекцию пропионовой бактерии акне, пропифол, пропранолол, протамина сульфат, псевдоэфедрин, объемное слабительное из подорожника, пиридопиримидин бромид, пириламида малеат, пириметамин, хинакрин, хинидин, ранитидин, рифампин, s-аденозил-метионин (SAME), физраствор/гиперосмотическое слабительное, селамектин, селегилин/l-депренил, сертралин, севеламер, севофлуран, силимарин/расторопша, бикарбонат натрия, полистиролсульфонат натрия, стибоглоконат натрия, сульфат натрия, тиосульфат натрия, соматотропин, соталол, спектиномицин, спиронолактон, станозолол, стрептокиназа, стрептозоцин, сукцимер, сукцинилхолин хлорид, сукралфат, суфентанила цитрат, сульфакворпиридазин натрий, сульфадиазин/триметроприм, сульфадиментоксин, сульфадиментоксин/ормететроприм, сульфасалазин, таурин, тепоксалин, тербинафин, тербуталина сульфат, тестостерон, тетрациклин, тиабетазол, тиаетарсамид натрий, тиамин, тиогуанин, тиопентал натрий, тиотепу, тиротропин, тиамулин, тикарцилин динатрий, тилетамин/золазепам, тилмоксин, тиопронин, тобрамицина сульфат, токаинид, толазолон, телфенамовую кислоту, топирамат, трамадол, тримцинолона ацетонид, триентин, трилостан, тримепраксина тартрат с преднизолоном, трипеленнамин, тилосин, урдосиол, вальпроевую кислоту, ванадий, ванкомицин, вазопрессин, векурония бромид, верапамил, винбластин сульфат, винкристина фульфан, витамин E/селен, варфарин натрий, ксилазин, йохимбин, зафирлукаст, зидовудин (АЗТ), ацетат цинка/сульфат цинка, зо-

нисамид и их смеси.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения известные в данной области техники арилпиразольные соединения, такие как фенилпиразолы, можно комбинировать с изоксазолиновыми соединениями в инъеклируемых композициях замедленного высвобождения по настоящему изобретению. Примеры таких фенилпиразольных соединений включают (но не ограничены только ими) фипронил, пирипрол, этипрол и описанные в патентах США № 6,001,384; 6,010,710; 6,083,519; 6,096,329; 6,174,540; 6,685,954 и 6,998,131 (все включены в настоящий текст посредством ссылки, каждый из них выдан Merial, Ltd., Duluth, GA).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в композиции по настоящему изобретению можно добавлять один или больше макроциклических лактонов, которые выступают в качестве акарицида, противогельминтного средства и инсектицида.

Макроциклические лактоны включают (но не ограничиваются только ими) авермектины, такие как абамектин, димадектин, дорамектин, эмадектин, эприномектин, ивермектин, латидектин, лепимектин, селамектин и ML-1,694,554, и милбемицины, такие как милбемектин, милбемицин D, милбемицин оксим, моксидектин и немадектин. Также включены 5-оксо и 5-оксимные производные перечисленных авермектинов и милбемицинов.

Макроциклические лактоновые соединения известны в данной области техники, и их можно легко получать коммерчески или посредством известных в данной области методик синтеза. Сделана ссылка на широко доступную техническую и коммерческую литературу. Для авермектинов, ивермектина и абамектина можно сделать ссылку, например, на работу "Ivermectin и Abamectin", 1989, авторства M.H. Fischer и H. Mrozik, William C. Campbell, опубликованную Springer Verlag, или Albers-Schönberg et al. (1981), "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc, 103, 4216-4221. Относительно дорамектина, можно проконсультироваться в "Veterinary Parasitology", vol. 49, No. 1, July 1993, 5-15. Относительно милбемицинов, можно сделать ссылку, среди прочего на Davies H.G. et al., 1986, "Avermectins и Milbemycins", Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. et al., 1983, Synthesis Of Milbemycins" from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, патенты США №. 4,134,973 и EP 0 677 054.

Макроциклические лактоны представляют собой природные соединения или их полусинтетические производные. Структуры авермектинов и милбемицинов близкородственны, например, у них есть общий сложный 16-членный макроциклический лактоновый цикл. Природные авермектины описаны в патенте США № 4,310,519, а 22,23-дигидроавермектиновые соединения описаны в патенте США № 4,199,569 (оба включены в настоящий текст посредством ссылки). Также следует упомянуть, среди прочих, патенты США № 4,468,390, 5,824,653, EP 0 007 812 A1, патент Великобритании 1 390 336, EP 0 002 916, и патент Новой Зеландии №. 237 086. Природные милбемицины описаны в патенте США № 3,950,360, а также в разных ссылках, процитированных 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 вышеперечисленных классов соединений хорошо известны в данной области и описаны, например, в патентах США № 5,077,308, 4,859,657, 4,963,582, 4,855,317, 4,871,719, 4,874,749, 4,427,663, 4,310,519, 4,199,569, 5,055,596, 4,973,711, 4,978,677, 4,920,148 и EP 0 667 054.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении описаны препараты замедленного высвобождения по настоящему изобретению, содержащие 4-[5-[3-хлор-5-(трифторметил)фенил]-4,5-дигидро-5-(трифторметил)-3-изоксазолил]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]этил]-1-нафталинкарбоксамид (соединение, имеющее формулу IIc) в комбинации с действующим веществом, представляющим собой макроциклический лактон.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении описаны препараты замедленного высвобождения по настоящему изобретению, содержащие 4-[5-[3-хлор-5-(трифторметил)фенил]-4,5-дигидро-5-(трифторметил)-3-изоксазолил]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]этил]-1-нафталинкарбоксамид (соединение, имеющее формулу IIc) в комбинации с ивермектином, эприномектином, селамектином, милбемицин оксимом или моксидектином.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении описаны препараты замедленного высвобождения по настоящему изобретению, содержащие 4-[5-[3-хлор-5-(трифторметил)фенил]-4,5-дигидро-5-(трифторметил)-3-изоксазолил]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]этил]-1-нафталинкарбоксамид, обогащенный (S)-энантиомером или в виде практически чистого (S)-энантиомера (соединение, имеющее формулу (S)-IIc), в комбинации с действующим веществом, представляющим собой макроциклический лактон.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении описаны препараты замедленного высвобождения по настоящему изобретению, содержащие 4-[5-[3-хлор-5-(трифторметил)фенил]-4,5-дигидро-5-(трифторметил)-3-изоксазолил]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]этил]-1-нафталинкарбоксамид, обогащенный (S)-энантиомером или в виде практически чистого (S)-энантиомера (соединение, имеющее формулу (S)-IIc), в комбинации с ивермектином, эприномектином, селамектином, милбемицин оксимом или моксидектином.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в препараты замедленного высвобождения

ния по настоящему изобретению также можно добавлять инсектициды, убивающие взрослых насекомых и клещей. Они включают пиретрины (которые включают цинерин I, цинерин II, жасмолин I, жасмолин II, пиретрин I, пиретрин II и их смеси) и пиретроиды, и карбаматы, включая (но не ограничиваясь только ими) беномил, карбанолат, карбарил, карбофуран, меттиокарб, метолкарб, промацил, пропоксур, алдикарб, бутокарбоксим, оксамил, тиокарбоксим и тиофанокс. В одном варианте осуществления композиции могут включать перметрин в комбинации с изоксазолиновым действующим веществом.

В некоторых вариантах осуществления препараты замедленного высвобождения по настоящему изобретению могут включать одно или более антинематодных средств, включая (но не ограничиваясь только ими) активные вещества из следующих классов: бензимидазолы, имидазотиазолы, тетрагидропиримидины или органофосфаты. В некоторых вариантах осуществления в композиции могут входить бензимидазолы, включая (но не ограничиваясь только ими) тиабендазол, камбендазол, парбендазол, оксibenдазол, мебендазол, флубендазол, фенбендазол, оксфендазол, албендазол, циклобендазол, фебантел, тиофанат и его о,о-диметильный аналог.

В других вариантах осуществления препараты замедленного высвобождения по настоящему изобретению могут включать имидазотиазольные соединения, включая (но не ограничиваясь только ими) тетраимизол, левамизол и бутамизол. В других вариантах осуществления препараты замедленного высвобождения по настоящему изобретению могут включать тетрагидропиримидиновые действующие вещества, включая (но не ограничиваясь только ими) пирантел, оксантел и морантел.

Подходящие органофосфатные действующие вещества включают (но не ограничиваются только ими) кумафос, трихлорфон, галоксон, нафталофос и дихлорфос, гептенофос, мевинфос, монокротофос, тетраэтилпирофосфат и тетрахлорвинфос.

В других вариантах осуществления препараты замедленного высвобождения по настоящему изобретению могут включать антинематодные соединения фенотиазин и пиперазин в виде нейтральных соединений или в виде различных солей, диэтилкарбамазин, фенолы, такие как дисофенол, соединения мышьяка, такие как арсенамид, этаноламины, такие как бэфений, тений клозилат и метиридин; цианиновые красители, включая пирвиний хлорид, пирвиний памоат и дитиазанин иодид; изотиоцианаты, включая битосканат, сурамин натрий, фталофин, и различные природные вещества, включая (но не ограничиваясь только ими), гигромицин В, α -сантонин и каиновую кислоту.

В других вариантах осуществления препараты замедленного высвобождения по настоящему изобретению могут включать противотрематодные средства. Подходящие противотрематодные средства включают (но не ограничиваются только ими) мирацилы, такие как мирацил D и мирасан, празиквантел, эспипрантел, клоназепам и его 3-метальное производное, олтипраз, лукантон, гикантон, оксамнихин, амосканат, ниридазол, нитроксинил, различные бисфенольные соединения, известные в данной области техники, включая гексахлорофен, битионол, битионол сульфоксид и менихлолофан; различные салициланилидные соединения, включая трибромсалан, оксиклозанид, клиоксанид, рафоксанид, бротанид, бромоксанид и клосантел; триклабендазол, диамфенетид, клорсулон, гетолин и эметин.

Противоцестодные соединения также можно преимущественно применять с препаратами замедленного высвобождения по настоящему изобретению, включая (но не ограничиваясь только ими) празиквантел, эспипрантел и ареколин в виде различных солей, бунамидин, никлозамид, нитросканат, паромомицин и паромомицин II.

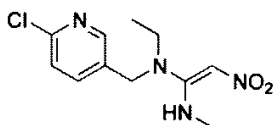
В других вариантах осуществления, препараты замедленного высвобождения по настоящему изобретению могут включать другие действующие вещества, эффективные против членистоногих паразитов. Подходящие действующие вещества включают (но не ограничиваются только ими) бромциклен, хлордан, ДДТ, эндосульфат, линдан, метоксихлор, токсафен, бромфос, бромфос-этил, карбофенотион, хлорфенвинфос, хлорпирифос, кротоксифос, цитиоат, диазинон, дихлорентион, диэмтоат, диоксатион, этион, фамфур, фенитротрион, фентион, фосфпират, иодофенфос, малатион, налед, фосалон, фосмет, фоксим, пропетамфос, роннел, стирофос, аллетрин, цигалотрин, циперметрин, дельтаметрин, фенвалерат, флуцитринат, перметрин, фенотрин, пиретрины, ресметрин, бензилбензоат, дисульфид углерода, кротамитон, дифлубензурон, дифениламин, дисульфирам, изоборнилтиоцианатоацетат, метропрен, моносульфирам, пиренонилбутоксид, ротенон, трифенилолова ацетат, трифенилолова гидроксид, ДЭТА, диметилфталат, и соединения 1,5а,6,9,9а,9b-гексагидро-4а(4H)-добензофуранкарбоксальдегид (MGK-11), 2-(2-этилгексил)-3а,4,7,7а-тетрагидро-4,7-метано-1H-изоиндол-1,3(2H)дион (MGK-264), дипропил-2,5-пириндиндикарбоксилат (MGK-326) и 2-(октилтио)этанол (MGK-874).

Антипаразитарное средство, которое можно комбинировать с изоксазолиновыми соединениями в препаратах замедленного высвобождения по настоящему изобретению, может представлять собой биологически активный пептид или белок, включая (но не ограничиваясь только ими) депсипептиды, которые работают в нейромышечном соединении посредством стимулирования пресинаптических рецепторов, принадлежащих к семейству секретинных рецепторов, что приводит к параличу и смерти паразитов. В одном варианте депсипептида, депсипептид представляет собой эмодепсид (смотри Willson et al., *Parasitology*, Jan. 2003, 126(Pt 1):79-86). В другом варианте депсипептида, депсипептид представляет собой PF1022а или его производное.

В других вариантах осуществления инъекционные препараты замедленного высвобождения по на-

стоящему изобретению могут включать действующее вещество из неоникотиноидного класса пестицидов. Неоникотиноиды связывают и ингибируют специфические никотинацетилхолиновые рецепторы насекомых. В одном варианте осуществления, неоникотиноидное инсектицидное средство, которое можно комбинировать с изоксазолиновым соединением с образованием инъектируемого препарата замедленного высвобождения по настоящему изобретению, представляет собой имидаклоприд. Имидаклоприд является хорошо известным неоникотиноидным действующим веществом и представляет собой ключевой активный ингредиент в паразитицидных продуктах для местного применения Advantage®, Advantage® II, K9 Advantix® и K9 Advantix® II, реализуемых компанией Bayer Animal Health, и в пероральном мягком жевательном препарате Advantus™ от Piedmont Animal Health. Средства из данного класса описаны, например, в патенте США № 4,742,060 или в EP 0 892 060.

В другом варианте осуществления инъектируемые препараты замедленного высвобождения по настоящему изобретению могут включать нитенпирам, другое действующее вещество из неоникотиноидного класса пестицидов. Нитенпирам имеет изображенную ниже химическую структуру и является активным ингредиентом в продукте для перорального введения CAPSTAR™ Tablets, реализуемом компанией Novartis Animal Health.



Нитенпирам является активным средством против взрослых особей блох при ежедневном введении посредством пероральной таблетки. Нитенпирам работает посредством нарушения нормальной нервной трансмиссии и приводит к смерти насекомого. Нитенпирам обладает очень быстрым началом действия против блох. Например, CAPSTAR™ Tablets начинают свое воздействие на блох в течение 30 минут после введения и предназначены для применения один раз в день. Однако, активность для нитенпирама известна только в случае перорального введения в качестве системного паразитицидного средства, как в случае CAPSTAR™ Tablets.

В некоторых вариантах осуществления инсектицидное средство, которое можно комбинировать с препаратами замедленного высвобождения по настоящему изобретению, представляет собой семикарбазон, такой как метафлумизон.

В другом варианте осуществления препараты замедленного высвобождения по настоящему изобретению предпочтительно могут содержать комбинацию изоксазолиновых соединений, известных в данной области. Такие активные средства описаны в документах 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, которые все полностью включены в настоящий текст посредством ссылки.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения нодулиспорую кислоту и ее производные (класс известных акарицидных, противогельминтных, антипаразитарических и инсектицидных средств) можно добавлять в препараты замедленного высвобождения по настоящему изобретению. Данные соединения применяют для лечения или профилактики инфекций у людей и животных, и они описаны, например, в патентах США № 5,399,582, 5,962,499, 6,221,894 и 6,399,786, каждый из которых полностью включен в настоящий текст посредством ссылки. Препараты могут включать одно или больше из известных производных нодулиспоровой кислоты, включая все стереоизомеры, такие как описанные в процитированных выше патентах.

В другом варианте осуществления противогельминтные соединения из класса аминокетонитрилов (AAD), такие как монепантел (ZOLVIX) и т.п., можно комбинировать с препаратами замедленного высвобождения по настоящему изобретению. Данные соединения описаны, например, в WO 2004/024704 и патенте США № 7,084,280 (включены посредством ссылки); Sager et al., *Veterinary Parasitology*, 2009, 159, 49-54; Kaminsky et al., *Nature* vol. 452, 13 March 2008, 176-181.

Композиции по настоящему изобретению также могут включать арилоазол-2-ил цианоэтиламино-соединения, такие как описанные в патенте США № 8,088,801, выданном Soll et al., полное содержание которого включено в настоящий текст посредством ссылки, и тиоамидные производные данных соединений, как описано в патенте США № 7,964,621, который включен в настоящий текст посредством ссылки.

Инъектируемые препараты замедленного высвобождения по настоящему изобретению также можно комбинировать с парагерквамидными соединениями и производными этих соединений, включая дерквантел (см. Ostlind et al., *Research in Veterinary Science*, 1990, 48, 260-61; и Ostlind et al., *Medical and Veterinary Entomology*, 1997, 11, 407-408). Семейство парагерквамидных соединений является известным классом соединений, которые содержат спироциклопентанольное ядро, обладающее активностью в отношении определенных паразитов (см. Tet. Lett. 1981, 22, 135; J. Antibiotics 1990, 43, 1380, и J. Antibiotics 1991, 44, 492). Кроме того, структурно родственное семейство маркфортинов, таких как маркфортины А-С, также известно и может комбинироваться с препаратами по настоящему изобретению (см. J. Chem.

Soc. -Chem. Comm. 1980, 601 и Tet. Lett. 1981, 22, 1977). Дополнительную информацию по производным парагерксамидов можно найти, например, в WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432, патенте США №. 5,703,078 и патенте США №. 5,750,695, полное содержание каждого из которых включено в настоящий текст посредством ссылки.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения композиции могут включать действующее вещество спинозин, вырабатываемое почвенными актиномицетами *Saccharopolyspora spinosa* (см., например, Salgado V.L. and Sparks T.C, "The Spinosyns: Chemistry, Biochemistry, Mode of Action, and Resistance" в *Comprehensive Molecular Insect Science*, vol. 6, pp. 137-173, 2005), или полусинтетическое спинозиновое действующее вещество. Спинозины обычно называют факторами или компонентами А, В, С, D, E, F, G, H, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W или Y, и любые из этих компонентов, или их комбинация, могут применяться в композициях по настоящему изобретению. Спинозиновое соединение может представлять собой 5,6,5-трициклическую систему, сконденсированную с 12-членным макроциклическим лактоном, нейтральным сахаром (рамнозой) и аминокислотой (форозамином). Эти и другие природные спинозиновые соединения, включая 21-бутенил спинозин, вырабатываемый *Saccharopolyspora ragona*, которые могут применяться в композициях по настоящему изобретению, можно получить ферментативными методами по известным в данной области методикам. Другие спинозиновые соединения, которые могут применяться в композициях по настоящему изобретению, описаны в патентах США № 5,496,931; 5,670,364; 5,591,606; 5,571,901; 5,202,242; 5,767,253; 5,840,861; 5,670,486; 5,631,155 и 6,001,981, полное содержание каждого из которых включено в настоящий текст посредством ссылки. Спинозиновые соединения могут включать (но не ограничиваются только ими) спинозин А, спинозин D, спиносад, спинеторам или их комбинацию. Спиносад представляет собой комбинацию спинозина А и спинозина D, а спинеторам представляет собой комбинацию 3'-этоксис-5,6-дигидро спинозина J и 3'-этоксиспинозина L.

В целом, дополнительное действующее вещество включено в препараты замедленного высвобождения по настоящему изобретению в количестве от примерно 0,1 мкг до примерно 1000 мг. Более часто, дополнительное действующее вещество может входить в состав в количестве от примерно 10 мкг до примерно 500 мг, от примерно 1 мг до примерно 300 мг, от примерно 10 мг до примерно 200 мг, или от примерно 10 до примерно 100 мг.

В других вариантах осуществления настоящего изобретения дополнительное действующее вещество может быть включено в композицию в таком количестве, чтобы обеспечить дозировку от примерно 5 мкг/кг до примерно 50 мг/кг веса животного. В других вариантах осуществления дополнительное действующее вещество может входить в композицию в количестве, достаточном для обеспечения дозировки от примерно 0,01 мг/кг до примерно 30 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 20 мг/кг, или от примерно 0,1 мг/кг до примерно 10 мг/кг веса животного. В других вариантах осуществления дополнительное действующее вещество может присутствовать в дозировке от примерно 5 мкг/кг до примерно 200 мкг/кг, или от примерно 0,1 мг/кг до примерно 1 мг/кг веса животного. В другом варианте осуществления настоящего изобретения дополнительное действующее вещество присутствует в дозировке от примерно 0,5 мг/кг до примерно 50 мг/кг.

В одном варианте осуществления препараты замедленного высвобождения по настоящему изобретению, которые содержат по меньшей мере изоксазолиновое действующее вещество, фармацевтически приемлемый полимер и растворитель, неожиданно показали себя стабильными и эффективными в отношении широкого спектра эктопаразитов, и возможно также эндопаразитов, если в состав входит другое действующее вещество, в течение продолжительного периода времени; например, периода от трех (3) до двенадцати (12) месяцев, при этом демонстрируя превосходные свойства в отношении места инъекции.

Дозированные формы могут содержать от примерно 0,5 мг до примерно 5 г комбинации действующих веществ. Более типично, количество действующего вещества (веществ) в композициях по настоящему изобретению составляет от примерно 1 мг до примерно 3 г. В другом варианте осуществления количество действующего вещества (веществ) в композициях составляет от примерно 20 мг до примерно 3 г. В другом варианте осуществления количество действующего вещества (веществ), присутствующего в композициях, составляет от примерно 20 мг до примерно 2 г, от примерно 20 мг до примерно 1,5 г, или от примерно 20 мг до примерно 1 г. В других вариантах осуществления количество действующего вещества (веществ) в композициях составляет от примерно 20 мг до примерно 500 мг, от примерно 30 мг до примерно 200 мг, или от примерно 50 мг до примерно 200 мг. В другом варианте осуществления количество действующего вещества (веществ), присутствующего в композициях, составляет от примерно 50 мг до примерно 2 г, от примерно 50 мг до примерно 1 г, или от примерно 50 мг до примерно 500 мг. В другом варианте осуществления настоящего изобретения количество действующего вещества (веществ) составляет от примерно 100 мг до примерно 2 г, от примерно 100 мг до примерно 1 г, или от примерно 100 мг до примерно 500 мг.

В другом варианте осуществления количество действующего вещества (веществ) составляет от примерно 1 мг до примерно 500 мг действующего вещества, от примерно 1 мг до примерно 100 мг, или от примерно 1 мг до примерно 25 мг. В других вариантах осуществления количество действующего вещества, присутствующего в композиции, составляет от примерно 10 мг от примерно 50 мг, или от примерно 10 мг до примерно 100 мг. В других вариантах осуществления количество действующего веществ-

ва, присутствующего в композиции, составляет от примерно 50 мг до примерно 200 мг, от примерно 100 мг до примерно 300 мг, от примерно 100 мг до примерно 400 мг, от примерно 200 мг до примерно 500 мг, от примерно 300 мг до примерно 600 мг, от примерно 400 мг до примерно 800 мг, или от примерно 500 мг до примерно 1000 мг.

Композиции по настоящему изобретению готовят смешиванием надлежащих количеств действующих веществ, фармацевтически приемлемого полимера, растворителя и, необязательно, антиоксиданта, фармацевтически приемлемой добавки и/или вспомогательного вещества, с получением препарата по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления препараты по настоящему изобретению можно получить согласно методикам приготовления таких форм, описанным в общеизвестных в данной области источниках, например, в работе Remington - *The Science and Practice of Pharmacy* (21st Edition) (2005), Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (11th Edition) (2005) и Ansel's *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (8th Edition), edited by Allen et al., Lippincott Williams & Wilkins, (2005).

Способы лечения

В другом аспекте настоящего изобретения описан способ предотвращения или лечения паразитарной инфекции/заражения у животного, включающий введение животному инъеклируемого препарата замедленного высвобождения, содержащего эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения, фармацевтически приемлемый полимер и растворитель. Препараты по настоящему изобретению обладают длительной эффективностью в отношении эктопаразитов (например, блох и клещей), и в некоторых вариантах осуществления, в которых композиции включают дополнительное действующее вещество, они могут также обладать активностью в отношении эндопаразитов, поражающих животных.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения описаны способы лечения или предотвращения паразитарной инфекции или заражения у домашних животных, включающие введение животному инъеклируемого препарата замедленного высвобождения, содержащего эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового действующего вещества. Эктопаразиты, в отношении которых эффективны способы и композиции по настоящему изобретению, включают (но не ограничиваются только ими) блох, клещей, зудней, комаров, мух и вшей. В некоторых вариантах осуществления, когда препараты по настоящему изобретению включают одно или больше дополнительных действующих веществ, которые активны в отношении внутренних паразитов, описанные композиции и способы по настоящему изобретению могут также обладать активностью в отношении эндопаразитов, включая (но не ограничиваясь только ими) цестоды, нематоды, анкилостомы и круглые черви из пищеварительного тракта животных и человека.

В одном варианте осуществления лечения от эктопаразитов эктопаразиты представляют собой одно или больше насекомых или паукообразных, включая представителей родов *Stenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes*, *Amblyomma*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Sarcoptes*, *Psoroptes*, *Otodectes*, *Chorioptes*, *Hypoderma*, *Damalinia*, *Linognathus*, *Haematopinus*, *Solenopotes*, *Trichodectes* и *Felicola*.

В другом варианте осуществления лечения от эктопаразитов эктопаразиты принадлежат к родам *Stenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor* и/или *Ixodes*. Подвергающиеся лечению эктопаразиты включают (но не ограничиваются только ими) блох, клещей, зудней, комаров, мух, вшей, мясных мух и их комбинации. Частные примеры включают (но не ограничиваются только ими) блох собак и кошек (виды рода *Stenocephalides*, такие как *Stenocephalides felis*, *Stenocephalides canis* и т.п.), клещей (виды рода *Rhipicephalus*, *Ixodes*, *Dermacentor*, *Amblyomma* и т.п.) и зудней (виды рода *Demodex*, *Sarcoptes*, *Otodectes* и т.п.), вшей (виды рода *Trichodectes*, *Cheyletiella*, *Linognathus* и т.п.), комаров (виды рода *Aedes*, *Culex*, *Anopheles* и т.п.) и мух (виды рода *Haematobia*, включая *Haematobia irritans*, виды рода *Musca*, *Stomoxys*, включая *Stomoxys calcitrans*, виды рода *Dermatobia*, *Cochliomyia* и т.п.).

Дополнительные примеры эктопаразитов включают (но не ограничиваются только ими) клещей из рода *Rhipicephalus*, в особенности виды *microplus* (кольчатый клещ), *decoloratus* и *annulatus*; миазы, такие как *Dermatobia hominis* (известный в Бразилии как *Berne*) и *Cochliomyia hominivorax* (зеленая падальница); овечьи миазы, такие как *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (известны в Австралии, Новой Зеландии и Южной Африке как *blowfly strike*), настоящие мухи, а именно такие, у которых взрослые особи представляют собой паразитов, такие как *Haematobia irritans* (малая коровья жигалка) и *Stomoxys calcitrans* (жигалка обыкновенная); вши, такие как *Linognathus vituli* и т.д.; и зудни, такие как *Sarcoptes scabiei* и *Psoroptes ovis*. Приведенный выше список неполный, и другие эктопаразиты хорошо известны в данной области как вредные и опасные для животных и людей. Они включают, например, личинки мигрирующих двукрылых.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композицию можно также применять для лечения от эндопаразитов, таких как гельминты, выбранные из группы, состоящей из *Anaplocephala*, *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Capillaria*, *Cooperia*, *Dipylidium*, *Dirofilaria*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Haemonchus*, *Oesophagostomum*, *Ostertagia*, *Toxocara*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris*, *Angiostrongylus* и *Trichostrongylus*, среди прочих.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении описаны способы лечения и предот-

вращения паразитарных инфекций и заражений у животных (диких или домашних), включая сельскохозяйственных и комнатных животных, таких как кошки, собаки, лошади, птицы (включая кур), овцы, козы, свиньи, олени, индейки и крупный рогатый скот, имея целью избавление указанных животных-хозяев от паразитов, широко встречающихся у таких животных.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении описаны способы и композиции для лечения или предотвращения паразитарных инфекций и заражений у комнатных животных, включая (но не ограничиваясь только ими), кошек и собак. Описанные способы и композиции особенно эффективны для предотвращения или лечения паразитарных инфекций у кошек и собак в виде блох и клещей.

В другом варианте осуществления способы и композиции по настоящему изобретению применяют для лечения или предотвращения паразитарных инфекций и заражений у крупного рогатого скота или овец. При лечении сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот или овцы, описанные способы и композиции особенно эффективны против *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, *Haematobia irritans* (малая кровья жигалка), *Stomoxys calcitrans* (жигалка обыкновенная), и овечьих миаз, таких как *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (известны в Австралии, Новой Зеландии и Южной Африке как blowfly strike).

Термины "лечение" или "лечить" предназначены для обозначения введения препарата замедленного высвобождения по настоящему изобретению животному, которое страдает от паразитарной инфекции, для уничтожения паразитов или снижения числа паразитов, поражающих животное, подвергнутое лечению. Следует отметить, что композиции по настоящему изобретению можно применять для профилактики подобной паразитарной инфекации.

Термины "предотвращать", "предотвращение" или "профилактика" предназначены для обозначения введения препарата замедленного высвобождения по настоящему изобретению животному до того, как проявится паразитарное заражение или инфекция, чтобы не происходило указанного заражения или инфекции.

Препараты по настоящему изобретению вводят в паразитицидно эффективных количествах, пригодных для уменьшения численности конкретных паразитов до требуемой степени, как описано ниже. В каждом аспекте изобретения, соединения и композиции по настоящему изобретению можно применять против одного вида паразитов или против их комбинаций.

Под термином "противопаразитарно эффективное количество" понимают количество композиции по настоящему изобретению, достаточное для уничтожения или снижения количества паразитов, заражающих животное. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество действующего вещества достигает по меньшей мере 70%-ной эффективности (% уменьшения в сравнении с контрольным образцом) против заданных паразитов. В других вариантах осуществления эффективное количество действующего вещества достигает по меньшей мере 80%-ной, или по меньшей мере 90%-ной эффективности против заданных паразитов. Предпочтительно, эффективное количество действующего вещества достигает по меньшей мере 95%-ной, по меньшей мере 98%-ной или 100%-ной эффективности против заданных паразитов.

В целом, достаточной будет дозировка от примерно 0,001 до примерно 100 мг на кг веса тела, в виде однократной дозы или в виде нескольких разделенных доз, в течение периода времени от 1 до 5 дней, но, разумеется, могут быть случаи, когда показаны более высокие или низкие дозировки, и такие случаи также входят в объем настоящего изобретения. Квалифицированный специалист в данной области обладает навыками определения конкретного режима дозирования для каждого хозяина и паразита.

В некоторых вариантах осуществления для домашних животных дозировка изоксазолинового действующего вещества, вводимого из инъеклируемых препаратов замедленного высвобождения по настоящему изобретению, составляет от примерно 0,1 до примерно 50 мг на кг веса тела. Более типично, дозировка вводимого изоксазолинового действующего вещества составляет от примерно 0,5 до примерно 40 мг/кг или от примерно 0,5 до примерно 30 мг/кг веса тела. В другом варианте осуществления дозировка вводимого изоксазолинового действующего вещества составляет от примерно 10 до примерно 40 мг/кг, от примерно 15 до примерно 35 мг/кг или от примерно 20 до примерно 30 мг/кг веса тела. В другом варианте осуществления дозировка изоксазолинового действующего вещества составляет от примерно 20 до примерно 25 мг/кг веса тела.

В других вариантах осуществления вводимая дозировка может быть ниже, в зависимости от животного и вводимого изоксазолина. Например, если композиция содержит более активный энантиомер изоксазолиновых соединений, можно вводить более низкую дозировку. В некоторых вариантах осуществления дозировка составляет от примерно 0,1 до примерно 30 мг/кг веса тела. В другом варианте осуществления дозировка может составлять от примерно 0,1 до примерно 20 мг/кг или от примерно 0,1 до примерно 10 мг/кг веса тела. В других вариантах осуществления дозировка может составлять от примерно 1 до примерно 20 мг/кг веса тела, или от примерно 1 до примерно 10 мг/кг. В другом варианте осуществления дозировка может составлять от примерно 5 до примерно 20 мг/кг, или от примерно 10 до примерно 20 мг/кг веса тела. В другом варианте осуществления дозировка может составлять от примерно 10 до примерно 30 мг/кг веса тела.

В других вариантах осуществления для лечения сельскохозяйственных животных, таких как круп-

ный рогатый скот или овцы, дозировка вводимого изоксазолинового действующего вещества может составлять от примерно 0,1 до примерно 40 мг/кг веса тела. Более типично, вводимая дозировка составляет от примерно 1 до примерно 30 мг/кг, от примерно 1 до примерно 20 мг/кг или от примерно 1 до примерно 10 мг/кг веса тела. В другом варианте осуществления дозировка может составлять от примерно 10 до примерно 25 мг/кг, от примерно 15 до примерно 30 мг/кг веса тела или от примерно 20-30 мг/кг веса тела.

В другом варианте осуществления препараты замедленного высвобождения по настоящему изобретению обеспечивают эффективность в отношении блох и/или клещей по меньшей мере 90% или выше в течение примерно 6 месяцев или больше. В другом варианте осуществления препараты замедленного высвобождения по настоящему изобретению обеспечивают эффективность в отношении блох и/или клещей по меньшей мере 95% или выше в течение примерно 6 месяцев или больше. В другом варианте осуществления препараты замедленного высвобождения по настоящему изобретению обеспечивают эффективность в отношении блох и/или клещей по меньшей мере 90% или выше в течение примерно 9 месяцев или больше. В другом варианте осуществления препараты замедленного высвобождения по настоящему изобретению обеспечивают эффективность в отношении блох и/или клещей по меньшей мере 90% или выше в течение примерно 12 месяцев или больше. В другом варианте осуществления препараты замедленного высвобождения по настоящему изобретению обеспечивают эффективность в отношении блох и/или клещей у кошек и собак по меньшей мере от примерно 90% в течение 2 месяцев или больше. В другом варианте осуществления препараты замедленного высвобождения по настоящему изобретению обеспечивают эффективность в отношении блох и/или клещей у кошек и собак по меньшей мере от примерно 95% в течение 3 месяцев или больше. В другом варианте осуществления композиции обеспечивают эффективность примерно 95% в течение примерно 5 месяцев или дольше.

В другом аспекте настоящего изобретения описан набор для лечения или предотвращения паразитарных инфекций у животного, который содержит препарат замедленного высвобождения по настоящему изобретению и шприц или дозирующее устройство.

ПРИМЕРЫ

Настоящее изобретение далее описано с привлечением приведенных неограничивающих примеров, которые дополнительно иллюстрируют изобретение и не предназначены и не должны интерпретироваться как ограничивающие объем настоящего изобретения.

Примеры препаратов

Перечисленные далее инъекционные препараты замедленного высвобождения готовили посредством смешивания ингредиентов. Если не указано иное, концентрация каждого компонента выражена в процентах (%) по весу (вес/вес), и MW означает средний молекулярный вес.

Пример 1

Соединение, имеющее формулу (IIc)	26%
PLGA со средним мол.весом (MMW) (50:50)	1%
Пропиленкарбонат	50,9%
Триацетин	22,2%
ВНТ	0,02%

Пример 2

Соединение, имеющее формулу (IIc)	26%
Низкомолекулярный (LMW) PLGA (50:50)	5%
Пропиленкарбонат	48,0%
Триацетин	21,0%
ВНТ	0,02%

Пример 3

Соединение, имеющее формулу (IIc)	26%
MMW PLGA (50:50)	5%
Пропиленкарбонат	48,0%
Триацетин	21,0%
ВНТ	0,02%

Пример 4	Соединение, имеющее формулу (IIc)	20%
	MMW PLGA (50:50)	3%
	Пропиленкарбонат	53,9%
	Триацетин	23,1%
	ВНТ	0,02%.
Пример 5	Соединение, имеющее формулу (IIc)	26%
	MMW PLGA (50:50)	3%
	Пропиленкарбонат	49,7%
	Триацетин	21,3%
	ВНТ	0,02%.
Пример 6	Соединение, имеющее формулу (IIc)	20%
	LMW PLGA (50:50)	5%
	Пропиленкарбонат	52,5%
	Триацетин	22,5%
	ВНТ	0,02%.
Пример 7	Соединение, имеющее формулу (S)-IIc	20%
	MMW PLGA (50:50)	5%
	Пропиленкарбонат	52,5%
	Триацетин	22,5%
	ВНТ	0,02%.
Пример 8	Соединение, имеющее формулу (S)-IIc	10%
	LMW PLGA (50:50)	5%
	Пропиленкарбонат	59,5%
	Триацетин	25,5%
	ВНТ	0,02%.
Пример 9	Соединение, имеющее формулу (S)-IIc	10%
	LMW PLGA (50:50)	2,5%
	Пропиленкарбонат	61,25%
	Триацетин	26,25%
	ВНТ	0,02%.
Пример 10	Соединение, имеющее формулу (IIc)	20%
	LMW PLGA (50:50)	7%
	Пропиленкарбонат	51,1%
	Триацетин	21,9%
	ВНТ	0,02%.

Пример 11	Соединение, имеющее формулу (IIc)	20%
	MMW PLGA (50:50)	5%
	Пропиленкарбонат	52,5%
	Триацетин	22,5%
	ВНТ	0,02%.
Пример 12	Соединение, имеющее формулу (IIc)	20%
	High molecular weight (HMW) PLGA (75:25)	5%
	Пропиленкарбонат	52,5%
	Триацетин	22,5%
	ВНТ	0,02%.
Пример 13	Соединение, имеющее формулу (IIc)	15%
	HMW PLGA (75:25)	5%
	Пропиленкарбонат	56%
	Триацетин	24%
	ВНТ	0,02%.
Пример 14	Соединение, имеющее формулу (IIc)	20%
	LMW PLGA (50:50)	5%
	Пропиленкарбонат	75%
	ВНТ	0,02%.
Пример 15	Соединение, имеющее формулу (IIc)	20%
	LMW PLGA (50:50)	5%
	Пропиленкарбонат	73%
	Полоксамер 124	2%
	ВНТ	0,02%.
Пример 16	Соединение, имеющее формулу (IIc)	20%
	LMW PLGA (50:50)	5%
	Пропиленкарбонат	55%
	Полоксамер 124	20%
	ВНТ	0,02%.
Пример 17	Соединение, имеющее формулу (IIc)	20%
	HMW PLGA (50:50)	5%
	Пропиленкарбонат	52,5%
	Триацетин	22,5%
	ВНТ	0,02%.

Пример 18

Соединение, имеющее формулу (IIc)	20%
HMW PLGA (50:50)	5%
Пропиленкарбонат	51,1%
Триацетин	21,9%
Полоксамер 124	2%
ВНТ	0,02%.

Пример 19

Соединение, имеющее формулу (IIc)	12,5%
HMW PLGA (75:25)	12,5%
Пропиленкарбонат	52,5%
Триацетин	22,5%
ВНТ	0,02%.

Пример 20

Соединение, имеющее формулу (S)-IIc	12,5%
HMW PLGA (75:25)	12,5%
Пропиленкарбонат	52,5%
Триацетин	22,5%
ВНТ	0,02%.

Пример 21

Соединение, имеющее формулу (IIc)	12,5%
HMW PLGA (75:25)	12,5%
Пропиленкарбонат	52,5%
Триацетин	22,5%
ВНТ	0,02%.

Пример 22

Соединение, имеющее формулу (IIc)	12,5%
HMW PLGA (75:25)	20%
Пропиленкарбонат	47,5%
Триацетин	20,3%
ВНТ	0,02%.

Пример 23

Соединение, имеющее формулу (IIc)	12,5%
HMW PLGA (75:25)	15%
Пропиленкарбонат	50,7%
Триацетин	21,8%
ВНТ	0,02%.

Пример 24

Соединение, имеющее формулу (IIc)	12,5%
HMW PLGA (75:25)	12,5%
Пропиленкарбонат	51,1%
Триацетин	21,9%
Полоксамер 124	2%
ВНТ	0,02%.

Пример 25

Соединение, имеющее формулу (IIc)	12,5%
LMW PLGA (75:25)	12,5%
Пропиленкарбонат	52,5%
Триацетин	22,5%
ВНТ	0,02%.

Пример 26

Соединение, имеющее формулу (IIc)	12,5%
LMW PLGA (50:50)	12,5%
Пропиленкарбонат	52,5%
Триацетин	22,5%
ВНТ	0,02%.

Примеры тестов на эффективность

Описанные далее примеры демонстрируют эффективность инъеклируемых композиций замедленного высвобождения по настоящему изобретению в отношении эктопаразитов у домашних и сельскохозяйственных животных.

Пример 27.

Проводили исследование с целью определения концентрации изоксазолинового соединения (IIc) в плазме крови собак с течением времени после однократного подкожного инъекционного введения препаратов замедленного высвобождения по настоящему изобретению. Соответственно, препараты замедленного высвобождения из примеров 1, 2 и 3 вводили собакам в дозировке 25 мг/кг в День 0. Концентрацию соединения (IIc) в плазме крови измеряли через определенные промежутки времени, чтобы определить - достаточна ли концентрация данного соединения для борьбы с блохами. Концентрация соединения (IIc) в крови строго коррелирует с эффективностью против блох (см., например, Letendre et al., *Veterinary Parasitology* 201 (2014) 190-197). Так, известно, что концентрация примерно 20 нг/мл соединения (IIc) эффективна для борьбы с блохами у собак (EC₉₀ 23 нг/мл). В настоящем исследовании было обнаружено, что концентрация соединения (IIc) была выше 20 нг/мл в течение по меньшей мере 180 дней после введения. Соответственно, можно ожидать, что препараты замедленного высвобождения из примеров 1, 2 и 3 будут высоко эффективны в плане борьбы с блохами у собак в течение по меньшей мере 180 дней.

Пример 28.

В другом эксперименте измеряли концентрацию соединения (IIc) в плазме крови у собак после однократного подкожного инъекционного введения препаратов замедленного высвобождения из примеров 4 и 5. Было обнаружено, что концентрация соединения (IIc) была выше 20 нг/мл в течение по меньшей мере 5 месяцев (154 дня) после введения. Таким образом, можно ожидать, что препараты замедленного высвобождения из примеров 4 и 5 будут высоко эффективны в плане борьбы с блохами у собак в течение по меньшей мере 5 месяцев.

Пример 29.

В отдельном эксперименте измеряли концентрацию изоксазолинового соединения (IIc) в плазме крови у собак после однократного подкожного инъекционного введения препаратов замедленного высвобождения из примеров 4 и 5. Было обнаружено, что концентрация соединения (IIc) была выше 20 нг/мл в течение по меньшей мере 7 месяцев (28 дней) после введения.

Пример 30	Соединение, имеющее формулу (IIc)	26%
	PLGA (50:50) (MW ~52 кДа)	1%
	Пропиленкарбонат	22,16%
	Триацетин	50,8%
	ВНТ	0,02%
Пример 31	Соединение, имеющее формулу (IIc)	26%
	PLGA (50:50) (MW ~9 кДа)	5%
	Пропиленкарбонат	20,95%
	Триацетин	48,03
	ВНТ	0,02%
Пример 32	Соединение, имеющее формулу (IIc)	26%
	PLGA (50:50) (MW ~52 кДа)	5%
	Пропиленкарбонат	20,95%
	Триацетин	48,03
	ВНТ	0,02%
Пример 33	Соединение, имеющее формулу (IIc)	20%
	PLGA (70:30) (MW ~52 кДа)	3%
	Пропиленкарбонат	53,89%
	Триацетин	23,09%
	ВНТ	0,02%
Пример 34	Соединение, имеющее формулу (IIc)	26%
	PLGA (70:30) (MW ~52 кДа)	3%
	Пропиленкарбонат	49,69%
	Триацетин	21,29%
	ВНТ	0,02%
Пример 35	Соединение, имеющее формулу (IIc)	20%
	PLGA (50:50) (MW ~9)	5%
	Пропиленкарбонат	52,5%
	Триацетин	22,5%
	ВНТ	0,02%
Пример 36	Соединение, имеющее формулу (S)-IIc	20%
	PLGA (50:50) (MW ~9)	5%
	Пропиленкарбонат	52,5%
	Триацетин	22,5%
	ВНТ	0,02%
Пример 37	Соединение, имеющее формулу (S)-IIc	10%
	PLGA (50:50) (MW ~9)	5%

	Пропиленкарбонат	59,5%
	Триацетин	25,5%
	ВНТ	0,02%
Пример 38	Соединение, имеющее формулу (S)-Пс	10%
	PLGA (50:50) (MW ~9)	2,5%
	Пропиленкарбонат	61,25%
	Триацетин	26,25%
	ВНТ	0,02%
Пример 39	Соединение, имеющее формулу (Пс)	20%
	PLGA (50:50) (MW ~ 9)	7%
	Пропиленкарбонат	51,1%
	Триацетин	21,9%
	ВНТ	0,02%
Пример 40	Соединение, имеющее формулу (Пс)	20%
	PLGA (50:50) (MW ~52)	5%
	Пропиленкарбонат	52,5%
	Триацетин	22,5%
	ВНТ	0,02%
Пример 41	Соединение, имеющее формулу (Пс)	20%
	PLGA (75:25) (MW ~111-115)	5%
	Пропиленкарбонат	52,5%
	Триацетин	22,5%
	ВНТ	0,02%
Пример 42	Соединение, имеющее формулу (Пс)	15%
	PLGA (75:25) (MW ~111-115)	5%
	Пропиленкарбонат	56%
	Триацетин	24%
	ВНТ	0,02%
Пример 43	Соединение, имеющее формулу (Пс)	20%
	PLGA (50:50) (MW ~9)	5%
	Пропиленкарбонат	75%
	ВНТ	0,02%

Пример 44	Соединение, имеющее формулу (IIc)	20%
	PLGA (50:50) (MW ~9)	5%
	Пропиленкарбонат	73%
	Полоксамер 124	2%
	ВНТ	0,02%
Пример 45	Соединение, имеющее формулу (IIc)	20%
	PLGA (50:50) (MW ~9)	5%
	Пропиленкарбонат	55%
	Полоксамер 124	20%
	ВНТ	0,02%
Пример 46	Соединение, имеющее формулу (IIc)	12,5%
	PLGA (75:25) (MW ~111-115)	12,5%
	Пропиленкарбонат	52,5%
	Триацетин	22,5%
	ВНТ	0,02%
Пример 47	Соединение, имеющее формулу (IIc)	12,5%
	PLGA (75:25) (MW ~111-115)	20%
	Пропиленкарбонат	47,7%
	Триацетин	20,3%
	ВНТ	0,02%
Пример 48	Соединение, имеющее формулу (IIc)	12,5%
	PLGA (75:25) (MW ~111-115)	15%
	Пропиленкарбонат	50,7%
	Триацетин	21,8%
	ВНТ	0,02%
Пример 49	Соединение, имеющее формулу (IIc)	12,5%
	PLGA (75:25) (MW ~111-115)	12,5%
	Пропиленкарбонат	51,1%
	Триацетин	21,9%
	Полоксамер 124	2%
	ВНТ	0,02%

Пример 50	Соединение, имеющее формулу (IIc)	12,5%
	PLGA (75:25) (MW ~ 9)	12,5%
	Пропиленкарбонат	52,5%
	Триацетин	22,5%
	ВНТ	0,02%
Пример 51	Соединение, имеющее формулу (IIc)	12,5%
	PLGA (50:50) (MW ~9)	12,5%
	Пропиленкарбонат	52,5%
	Триацетин	22,5%
	ВНТ	0,02%
Пример 52	Соединение, имеющее формулу (S)-IIc	12,5%
	PLGA (75:25) (MW ~111-115)	12,5%
	Пропиленкарбонат	52,5%
	Триацетин	22,5%
	ВНТ	0,02%
Пример 53	Соединение, имеющее формулу (IIc)	12,5%
	PLGA (50:50) (MW ~9)	12,5%
	Пропиленкарбонат	52,5%
	Триацетин	22,5%
	ВНТ	0,02%
Пример 54	Соединение, имеющее формулу (S)-IIc	12,5%
	PLGA (50:50) (MW ~9)	12,5%
	Пропиленкарбонат	52,5%
	Триацетин	22,5%
	ВНТ	0,02%
Пример 55	Соединение, имеющее формулу (S)-IIc	12,5%
	PLGA (50:50) (MW ~52)	12,5%
	Пропиленкарбонат	52,5%
	Триацетин	22,5%
	ВНТ	0,02%

Пример 56	Соединение, имеющее формулу (S)-Пс	12,5%
	PLGA (50:50) (MW ~111-115)	12,5%
	Пропиленкарбонат	52,5%
	Триацетин	22,5%
	ВНТ	0,02%
Пример 57	Соединение, имеющее формулу (S)-Пс	12,5%
	PLGA (50:50) (MW ~9)	12,5%
	Пропиленкарбонат	51,1%
	Триацетин	21,9%
	Полоксамер-124	2%
	ВНТ	0,02%
Пример 58	Соединение, имеющее формулу (S)-Пс	12,5%
	PLGA (75:25) (MW ~9)	15%
	Пропиленкарбонат	50,7%
	Триацетин	21,8%
	ВНТ	0,02%
Пример 59	Соединение, имеющее формулу (S)-Пс	12,5%
	PLGA (75:25) (MW ~9)	12,5%
	Пропиленкарбонат	52,5%
	Триацетин	22,5%
	ВНТ	0,02%
Пример 60	Соединение, имеющее формулу (S)-Пс	12,5%
	PLGA (50:50) (MW 9)	12,5%
	Пропиленкарбонат	63,7%
	Триацетин	11,3%
	ВНТ	0,02%
Пример 61	Соединение, имеющее формулу (S)-Пс	12,5%
	PLGA (50:50) (MW ~52)	12,5%
	Пропиленкарбонат	51,1%
	Триацетин	21,9%
	Полоксамер-124	2%
	ВНТ	0,02%

Пример 62

Соединение, имеющее формулу (Ic)	26%
PLGA (50:50) (MW ~52)	1%
Пропиленкарбонат	50,82%
Триацетин	22,2%
ВНТ	0,02%

Пример 63

Соединение, имеющее формулу (Ic)	26%
PLGA (50:50) (MW 9)	5%
Пропиленкарбонат	48,03%
Триацетин	20,95%
ВНТ	0,02%

Пример 64

Соединение, имеющее формулу (Ic)	26%
PLGA (50:50) (MW ~52)	5%
Пропиленкарбонат	48,03%
Триацетин	20,95%

Efficacy Example

Пример 65.

В следующем примере демонстрируется эффективность инъектируемых композиций длительного действия по настоящему изобретению в отношении эктопаразитов у животных-компаньонов (собак).

Готовили композиции для тестовых групп, описанных ниже в таблице. За исключением дозировки, все значения в таблице выражены в % (вес/вес):

Группа	Соединение, имеющее формулу (S)-Ic	PLGA (75:25) (MW ~9) ¹	PLGA (75:25) (MW ~52) ¹	PC ²	Триацетин	P-124 ³	ВНТ	Доза (мг/кг)
1	--	--	12,5	61,21	26,27	--	0,02	-
2	12,5	--	12,5	51,05	21,92	2	0,02	12,5
3	12,5	--	12,5	52,46	22,52	--	0,02	12,5
4	12,5	--	15	49,31	21,17	2	0,02	12,5
5	12,5	15	--	50,71	21,77	--	0,02	12,5
6	12,5	--	12,5	51,06	21,92	2	0,02	6,25

¹Средневесовой молекулярный вес (кДа)

²Пропиленкарбонат

³Полоксамер 124

Протестировали тридцать собак-биглей для определения эффективности инъектируемых композиций замедленного высвобождения по настоящему изобретению (композиции из описанных выше тестовых групп 2-6) в отношении блох (*Ctenocephalides felis*) в течение по меньшей мере 180 дней после введения.

Формировали шесть тестовых групп по пять собак в каждой, каждая тестовая группа получала одну инъекцию указанного выше препарата замедленного высвобождения (группа 1 служит контрольной). Всем собакам делали инъекцию в день 0. Каждое животное заражали *C. felis* в день 6, 34, 69 и 111. Блох подсчитывали при удалении в день 7, 35, 70 и 112. Также подсчитывали блох для групп 5 и 6 в день 190. Процент уменьшения (также именуется эффективностью) количества блох составлял 100% для всех тестовых групп (т.е. групп 2-6) вплоть до дня 112. Процент уменьшения количества блох в день 190 составил 96,9% для группы 5 и 100,0% для группы 6.

Концентрация в плазме крови

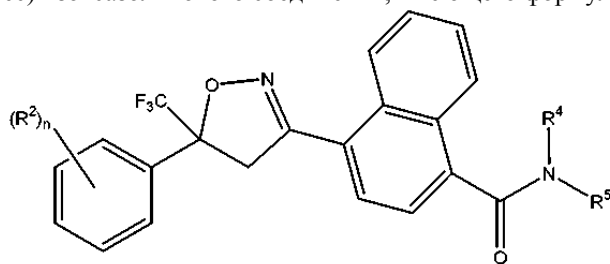
Концентрации изоксазолинового соединения, имеющего формулу (S)-Ic, в плазме крови определяли посредством взятия индивидуальных проб крови у каждого животного в определенные моменты времени после однократной подкожной инъекции указанных выше композиций замедленного высвобождения. Было обнаружено, что концентрация соединения, имеющего формулу (S)-Ic, была выше 50 нг/мл через 183 дня после введения, что указывает на то, что композиции из тестовых групп 2-6 эффективны

против блох и клещей.

Настоящее изобретение дополнительно описано в следующих пронумерованных пунктах:

#1. Инъецируемая композиция замедленного высвобождения для лечения или предотвращения паразитарных инфекций или заражений у теплокровного животного, содержащая:

а) от 5 до 20% (вес/вес) изоксазолинового соединения, имеющего формулу (IIa)



(IIa)

или его фармацевтически приемлемую соль,

где R^2 независимо представляет собой галоген, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галогеналкил;

R^4 представляет собой H или C_1 - C_6 -алкил;

R^5 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный одним или больше R^7 ; и

R^7 представляет собой C_2 - C_7 -алкилкарбонил, C_2 - C_7 -алкоксикарбонил, C_2 - C_7 -алкиламинокарбонил, C_3 - C_9 -диалкиламинокарбонил, C_2 - C_7 -галогеналкилкарбонил, C_2 - C_7 -галогеналкоксикарбонил, C_2 - C_7 -галогеналкиламинокарбонил, C_3 - C_9 -дигалогеналкиламинокарбонил; и

n равен 0, 1 или 2.

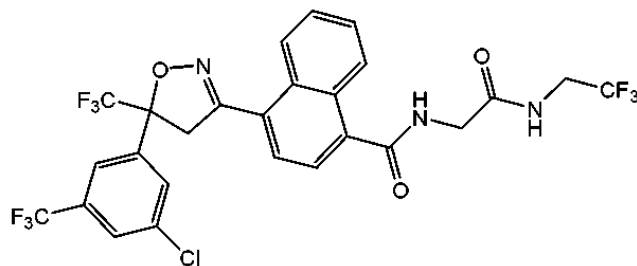
б) от 1 до 30% (вес/вес) фармацевтически приемлемого полимера, который представляет собой сополимер полилактидов и полигликолидов, имеющий соотношение лактида к гликолиду от 40:60 до 85:15 (вес:вес); и

с) от 40 до 85% (вес/вес) растворителя, выбранного из циклического карбоната, диметилизосорбида, полоксамера, сложного эфира глицерина, триглицерида, жидкого полиэтиленгликоля и спирта, или их смесей;

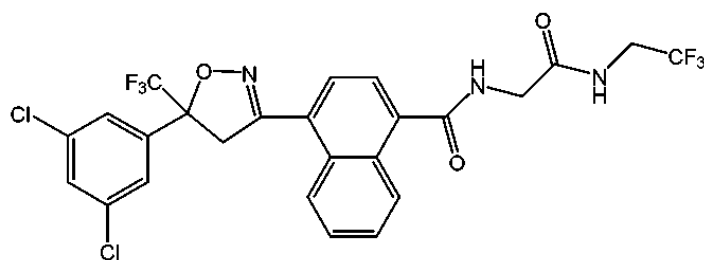
где сумма всех компонентов в композиции составляет 100% (вес/вес).

#2. Инъецируемая композиция замедленного высвобождения для лечения или предотвращения паразитарных инфекций или заражений у теплокровного животного, содержащая:

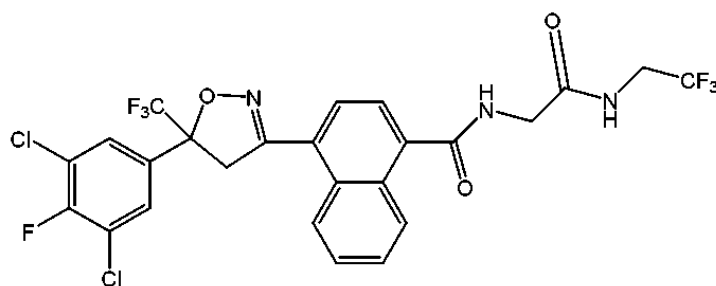
а) 5-20% (вес/вес) изоксазолинового соединения формулы (IIc), (IId), (IIe) или (IIf)



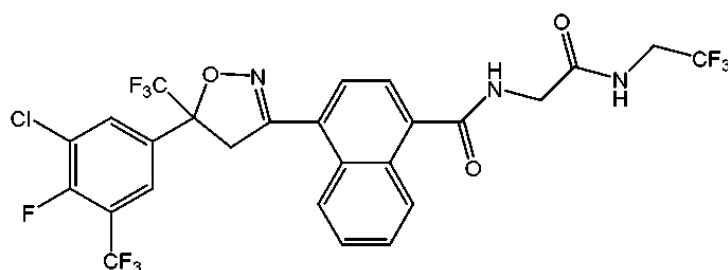
(IIc)



(IId)



(IIe)



(IIf)

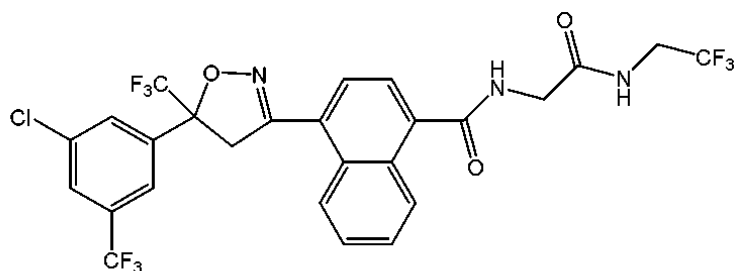
или его фармацевтически приемлемой соли;

b) 1-30% (вес/вес) фармацевтически приемлемого полимера, который представляет собой сополимер полилактоидов и полигликолидов, имеющий соотношение лактида к гликолиду от 40:60 до 85:15 (вес:вес); и

с) 40-85% (вес/вес) растворителя, выбранного из циклического карбоната, диметилизосорбида, поллоксамера, сложного эфира глицерина, триглицерида, жидкого полиэтиленгликоля и спирта, или их смесей;

где сумма всех компонентов в композиции составляет 100% (вес/вес).

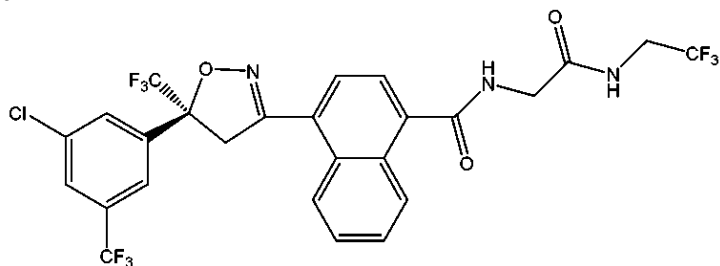
#3. Инъецируемая композиция замедленного высвобождения по п.1, где соединение представляет собой соединение, имеющее формулу (IIc)



(IIc)

или его фармацевтически приемлемую соль.

#4. Инъецируемая композиция замедленного высвобождения по п.1, где изоксазолиновое соединение представляет собой



(S)-IIc

или его фармацевтически приемлемую соль.

#5. Композиция замедленного высвобождения по п.1 или 2, где растворитель представляет собой циклический карбонат.

#6. Композиция замедленного высвобождения по п.1 или 2, где растворитель представляет собой смесь растворителей, содержащую циклический карбонат и сложный эфир глицерина.

#7. Композиция замедленного высвобождения по п.6, где соотношение циклического карбоната и сложного эфира глицерина составляет от 1,5:1 до 15:1 (вес/вес).

#8. Композиция замедленного высвобождения по любому из пп.1-3, где циклический карбонат представляет собой пропиленкарбонат.

#9. Композиция замедленного высвобождения по любому из пп.1-3, где сложный эфир глицерина представляет собой триацетин.

#10. Композиция замедленного высвобождения по любому из пп.1-3, где растворитель представляет собой смесь, содержащую пропиленкарбонат и триацетин.

#11. Композиция замедленного высвобождения по п.6, где смесь растворителей дополнительно содержит полоксамер.

#12. Композиция замедленного высвобождения по п.11, которая содержит от 0,5 до 20% (вес/вес) полоксамера.

#13. Композиция замедленного высвобождения по п.1 или 2, где соотношение сополимера полилактоидов и полигликолидов к изоксазолиновому соединению, имеющему формулу (IIa), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf), составляет от 1,5:1 до 1:1,5 (вес/вес).

#14. Композиция замедленного высвобождения по п.13, где средневесовой молекулярный вес сополимера полилактоидов и полигликолидов составляет от 5 до 20 кДа.

#15. Композиция замедленного высвобождения по п.1 или 2, которая дополнительно содержит эффективное количество макроциклического лактона.

#16. Композиция замедленного высвобождения по п.15, где макроциклический лактон представляет собой абамектин, димадектин, дорамектин, эмадектин, эприномектин, ивермектин, латидектин, лепимектин, селамектин, милбемектин, милбемицин D, милбемицин оксим, моксидектин или немадектин.

#17. Композиция замедленного высвобождения по п.1 или 2, которая лечит или предотвращает блошиную или клещевую инфекцию на 3-12 месяцев.

#18. Композиция замедленного высвобождения по п.1 или 2, которая лечит или предотвращает блошиную или клещевую инфекцию на 5-6 месяцев.

#19. Композиция замедленного высвобождения по п.1 или 2, которая лечит или предотвращает блошиную или клещевую инфекцию на 6 месяцев или больше.

#20. Способ лечения или предотвращения паразитарных инфекций или заражений у животного, нуждающегося в этом, на период от 3 до 12 месяцев, который включает введение инъецируемой композиции замедленного высвобождения по п.1 или 2 указанному животному.

#21. Способ по п.20, где указанное животное представляет собой собаку, кошку, овцу или крупный рогатый скот.

#22. Способ по п.20, где паразитарную инфекцию или заражение лечат или предотвращают в течение от 5 до 6 месяцев.

#23. Способ по п.20, где излечение от паразитов или предотвращение появления паразитов происходит на срок 6 месяцев или больше.

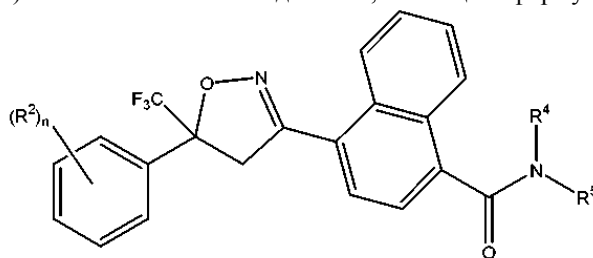
#24. Способ по п.20, где указанные паразиты представляют собой блох и/или клещей.

Несмотря на подробное описание различных вариантов осуществления настоящего изобретения, следует понимать, что описанное выше изобретение не ограничивается частными деталями, приведенными выше в описании, поскольку возможны многие его вариации без выхода за рамки сути и объема настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Инъецируемая композиция замедленного высвобождения для лечения или предотвращения паразитарных инфекций или заражений у теплокровного животного, содержащая:

а) от 5 до 20% (вес/вес) изоксазолинового соединения, имеющего формулу (IIa)



(IIa)

или его фармацевтически приемлемую соль,

где R^2 независимо представляет собой галоген, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галогеналкил;

R^4 представляет собой H или C_1 - C_6 -алкил;

R^5 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный одним или больше R^7 ; и

R^7 представляет собой C_2 - C_7 -алкилкарбонил, C_2 - C_7 -алкоксикарбонил, C_2 - C_7 -алкиламинокарбонил, C_3 - C_9 -диалкиламинокарбонил, C_2 - C_7 -галогеналкилкарбонил, C_2 - C_7 -галогеналкоксикарбонил, C_2 - C_7 -галогеналкиламинокарбонил, C_3 - C_9 -дигалогеналкиламинокарбонил; и

n равен 0, 1 или 2;

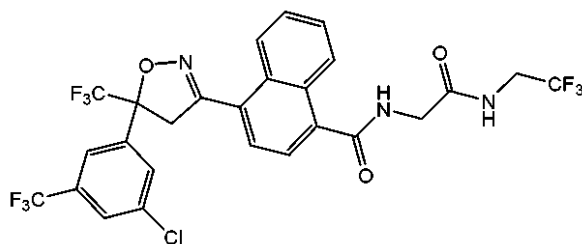
б) от 1 до 30% (вес/вес) фармацевтически приемлемого полимера, который представляет собой сополимер полилактидов и полигликолидов, имеющий соотношение лактида к гликолиду от 40:60 до 85:15 (вес:вес); и

с) от 40 до 85% (вес/вес) растворителя, выбранного из циклического карбоната, диметилизосорбида, полоксамера, сложного эфира глицерина, триглицерида, жидкого полиэтиленгликоля и спирта или их смесей;

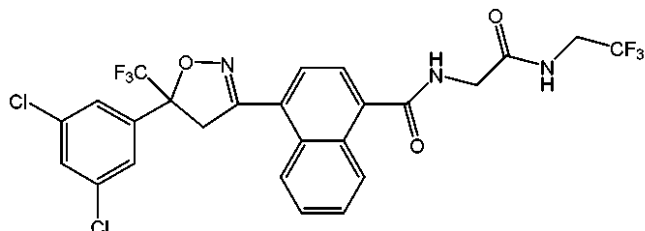
где сумма всех компонентов в композиции составляет 100% (вес/вес).

2. Инъецируемая композиция замедленного высвобождения для лечения или предотвращения паразитарных инфекций или заражений у теплокровного животного, содержащая:

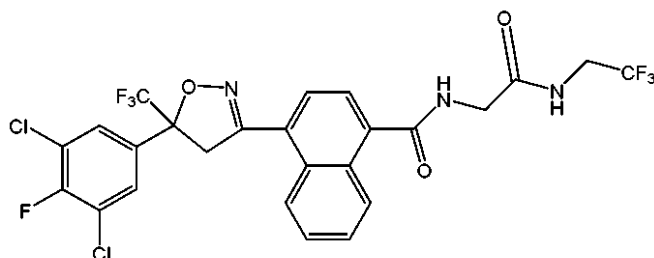
а) 5-20% (вес/вес) изоксазолинового соединения формулы (IIc), (IId), (IIe) или (IIf)



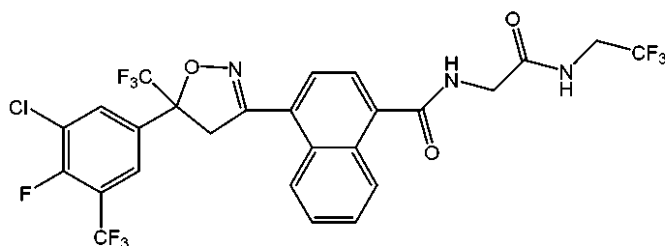
(IIc)



(IIId)



(IIe)



(IIf)

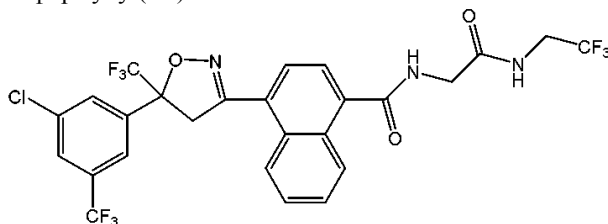
или его фармацевтически приемлемой соли;

b) 1-30% (вес/вес) фармацевтически приемлемого полимера, который представляет собой сополимер полилактидов и полигликолидов, имеющий соотношение лактида к гликолиду от 40:60 до 85:15 (вес:вес); и

с) 40-85% (вес/вес) растворителя, выбранного из циклического карбоната, диметилизосорбида, полксамера, сложного эфира глицерина, триглицерида, жидкого полиэтиленгликоля и спирта или их смесей;

где сумма всех компонентов в композиции составляет 100% (вес/вес).

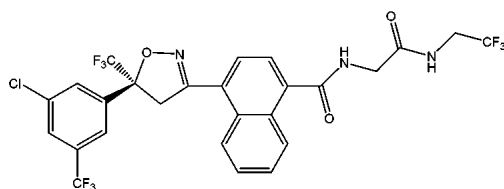
3. Инъецируемая композиция замедленного высвобождения по п.1, где соединение представляет собой соединение, имеющее формулу (IIc)



(IIc)

или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Инъецируемая композиция замедленного высвобождения по п.1, где изоксазолиновое соединение представляет собой:



(S)-IIc

или его фармацевтически приемлемую соль.

5. Композиция замедленного высвобождения по п.1 или 2, где растворитель представляет собой циклический карбонат.

6. Композиция замедленного высвобождения по п.1 или 2, где растворитель представляет собой смесь растворителей, содержащую циклический карбонат и сложный эфир глицерина.

7. Композиция замедленного высвобождения по п.6, где соотношение циклического карбоната и сложного эфира глицерина составляет от 1,5:1 до 15:1 (вес/вес).

8. Композиция замедленного высвобождения по любому из пп.1-3, где циклический карбонат представляет собой пропиленкарбонат.

9. Композиция замедленного высвобождения по любому из пп.1-3, где сложный эфир глицерина представляет собой триацетин.

10. Композиция замедленного высвобождения по любому из пп.1-3, где растворитель представляет собой смесь, содержащую пропиленкарбонат и триацетин.

11. Композиция замедленного высвобождения по п.6, где смесь растворителей дополнительно содержит полоксамер.

12. Композиция замедленного высвобождения по п.11, которая содержит от 0,5 до 20% (вес/вес) полоксамера.

13. Композиция замедленного высвобождения по п.1 или 2, где соотношение сополимера полилактидов и полигликолидов к изоксазолиновому соединению, имеющему формулу (IIa), (IIc), (IId), (IIe) или (IIf), составляет от 1,5:1 до 1:1,5 (вес:вес).

14. Композиция замедленного высвобождения по п.13, где средневесовой молекулярный вес сополимера полилактидов и полигликолидов составляет от 5 до 20 кДа.

15. Композиция замедленного высвобождения по п.1 или 2, которая дополнительно содержит эффективное количество макроциклического лактона.

16. Композиция замедленного высвобождения по п.15, где макроциклический лактон представляет собой абамектин, димадектин, дорамектин, эмамектин, эприномектин, ивермектин, латидектин, лепимектин, селамектин, милбемектин, милбемицин D, милбемицин оксим, моксидектин или немадектин.

17. Композиция замедленного высвобождения по п.1 или 2, которая лечит или предотвращает блошиную или клещевую инфекцию на 3-12 месяцев.

18. Композиция замедленного высвобождения по п.1 или 2, которая лечит или предотвращает блошиную или клещевую инфекцию на 5-6 месяцев.

19. Композиция замедленного высвобождения по п.1 или 2, которая лечит или предотвращает блошиную или клещевую инфекцию на 6 месяцев или больше.

20. Способ лечения или предотвращения паразитарных инфекций или заражений у животного, нуждающегося в этом, на период от 3 до 12 месяцев, который включает введение инъекционной композиции замедленного высвобождения по п.1 или 2 указанному животному.

21. Способ по п.20, где указанное животное представляет собой собаку, кошку, овцу или крупный рогатый скот.

22. Способ по п.20, где паразитарную инфекцию или заражение лечат или предотвращают в течение от 5 до 6 месяцев.

23. Способ по п.20, где излечение от паразитов или предотвращение появления паразитов происходит на срок 6 месяцев или больше.

24. Способ по п.20, где указанные паразиты представляют собой блох и/или клещей.

