

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **038853**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2021.10.28**

(51) Int. Cl. *A01N 25/00* (2006.01)  
*A61P 33/00* (2006.01)  
*A61K 31/42* (2006.01)

(21) Номер заявки  
**201892754**

(22) Дата подачи заявки  
**2012.09.12**

---

(54) **ПЕСТИЦИДНЫЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ИЗОКСАЗОЛИНОВЫЙ АКТИВНЫЙ ИНГРЕДИЕНТ, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

---

(31) **61/533,308**

(56) WO-A2-2009002809  
WO-A1-2007079162  
WO-A1-2012038851  
WO-A1-2011149749  
WO-A2-2011157733

(32) **2011.09.12**

(33) **US**

(43) **2019.05.31**

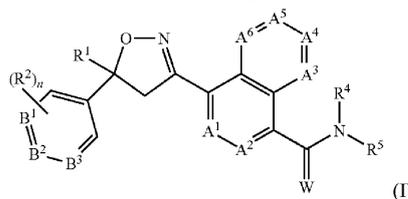
(62) **201790094; 2012.09.12**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ  
ЭНИМАЛ ХЕЛТ ЮЭсЭй ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Солл Марк Д., Розентель Джозеф К.,  
Пейт Джеймс, Шаб Наталья,  
Теджвани-Мотвани Моника,  
Белански Кэрол (US)**

(74) Представитель:  
**Фелицына С.Б., Трошина Л.Ю. (RU)**

(57) Изобретение относится к топическим композициям для борьбы с наружными паразитами и внутренними паразитами животных, которые содержат по меньшей мере одно изоксазолиновое активное соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель, где указанный носитель включает растворитель, который представляет собой моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, необязательно в комбинации с одним или несколькими дополнительными активными компонентами. Кроме того, в изобретении разработаны усовершенствованные способы истребления, подавления и предупреждения паразитарных инфекций и заражения паразитами животных, которые включают введение нуждающемуся животному композиций изобретения.

**B1****038853****038853****B1**

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к топическим ветеринарным композициям, содержащим по меньшей мере один изоксазолиновый активный ингредиент для подавления наружных паразитов и внутренних паразитов у животных; применению указанных композиций против наружных паразитов и/или внутренних паразитов и к способам предупреждения или лечения зараженных животных, инфицированных паразитами.

### Предшествующий уровень техники

Животные, такие как млекопитающие и птицы, часто восприимчивы к заражению/инфицированию паразитами. Указанные паразиты могут быть наружными паразитами, такими как насекомые, и внутренними паразитами, такими как нематоды и другие черви. Одомашненные животные, такие как кошки и собаки, часто заражаются одним или несколькими из следующих наружных паразитов:

блохи (например, *Stenoccephalides* spp., such as *Stenoccephalides felis* и т.п.);

иксодовые клещи (например, виды *Rhipicephalus*, виды *Ixodes*, виды *Dermacentor*, виды *Amblyoma* и т.п.);

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

вши (например, *Trichodectes* виды, *Cheyletiella* виды, *Lignonathus* виды и т.п.);

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

мухи (*Hemantobria* виды, *Musca* виды, *Stomoxys* виды, *Dematobia* виды, *Cochyomyia* виды и т.п.).

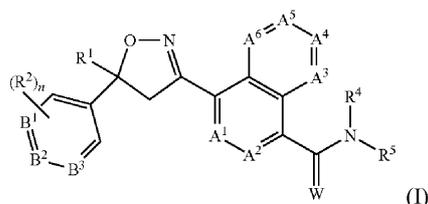
Блохи представляют особую проблему, поскольку не только оказывают вредное воздействие на здоровье животных или людей, но также создают множество психологических стрессов. Более того, блохи также являются переносчиками болезнетворных возбудителей у животных и людей, таких как тышквидный цепень (*Dipylidium caninum*).

Аналогично, иксодовые клещи также наносят вред физическому и психологическому здоровью животных или людей. Однако наиболее серьезная проблема, связанная с иксодовыми клещами, заключается в том, что они являются переносчиками болезнетворных возбудителей у людей, а также животных. Основными заболеваниями, которые вызывают иксодовые клещи, включают в себя боррелиоз (болезнь Льюе, вызванная спирохетой *Borrelia burgdorferi*), бабезиоз (или пироплазмоз, вызванный *Babesia* видом) и риккетсиоз (также известный как пятнистая лихорадка Скалистых гор). Иксодовые клещи также выделяют токсины, которые вызывают воспаление или паралич в организме хозяина. Изредка, указанные токсины являются губительными для хозяина.

Подобным образом, сельскохозяйственные животные также восприимчивы к инфицированию паразитами. Например, крупный рогатый скот поражается множеством паразитов. Среди сельскохозяйственных животных самыми главными паразитами являются иксодовые клещи рода *Rhipicephalus*, особенно из видов *microplus* (иксодовые клещи крупного рогатого скота), *decoloratus* и *annulatus*. Особенно трудно бороться с иксодовыми клещами, такими как *Rhipicephalus microplus* (раньше называемые *Boophilus microplus*), поскольку они обитают на пастбище, где пасутся сельскохозяйственные животные. Полагают, что этот вид иксодовых клещей является паразитом одного хозяина и в течение стадий недоразвитости и зрелости находится на одном животном, прежде чем самка наливается кровью и отваливается от хозяина, чтобы отложить яйца в окружающей среде. Жизненный цикл иксодового клеща составляет приблизительно от трех до четырех недель. Кроме крупного рогатого скота, *Rhipicephalus microplus* может инвазировать на основе буйволов, лошадей, ослов, козлов, овец, оленей, свиней и собак. Тяжелое бремя иксодовых клещей может снижать продуктивность и повреждать кожу животных, а также передавать заболевания, такие как бабезиоз ("лихорадка крупного рогатого скота") и анаплазмоз, вызванный простейшими паразитами.

Животные и люди также страдают от инфицирования внутренними паразитами, в том числе, например, от гельминтоза, который наиболее часто вызван группой паразитических червей, квалифицированных как цестоды (ленточные черви), нематоды (круглые черви) и трематоды (плоские черви или сосальщики). Эти паразиты оказывают негативное действие на питание животных и приводят к значительным экономическим потерям в свиноводстве, овцеводстве, разведении лошадей и скотоводстве, а также поражают домашних животных и домашних птиц. Другие паразиты, которые встречаются в желудочно-кишечном тракте животных и людей, включают *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *trichinella*, *Capillaria*, *Toxocara*, *Toxascaris*, *trichuris*, *Enterobius* и паразиты, которые находятся в крови или других тканях и органах, такие как филярийные черви и внекишечные стадии *Strongyloides*, *Toxocara* и *trichinella*.

Недавно было продемонстрировано, что изоксазол и изоксазолин-содержащие соединения являются эффективными против паразитов, который наносят вред животным. Например, в заявке США 2010/0234219 A1 (фирма DuPont) раскрыты изоксазолиновые соединения согласно формуле (I), которые обладают активностью против наружных паразитов и/или внутренних паразитов:



Кроме того, в опубликованных патентных заявках № US 2010/0254960 A1, WO 2007/070606 A2, WO 2007/123855 A2, WO 2010/003923 A1, US 7951828 и US 7662972, 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 № 7951828 и 7662972 описаны различные другие изоксазолиновые соединения против паразитов. В документе WO 2012/089623 описаны локализованные топические изоксазолиновые рецептуры, содержащие гликофуrol.

Несмотря на композиции, содержащие изоксазолиновые активные ингредиенты индивидуально или в комбинации с другими активными реагентами, описанными в приведенных выше документах, существует потребность в ветеринарных композициях и способах с улучшенной эффективностью, биологической доступностью и спектром действия для защиты животных от внутренних паразитов и/или наружных паразитов. Оптимальные композиции должны обеспечивать контакт и/или соматическую активность, обладать эффективностью, быстро проявлять активность, обладать длительным периодом активности и быть безопасным для животного-реципиента и их владельцев-людей. Настоящее изобретение посвящено указанной потребности.

#### Включение путем ссылки

Все приведенные выше заявки и все цитированные в них документы или приведенные в ходе их рассмотрения ("документы, цитированные по заявке"), и все документы, цитированные или приведенные в документах, цитированных по заявке, и все документы, цитированные или приведенные в этом изобретении ("документы, цитированные изобретением"), и все документы, цитированные или приведенные в цитированных документах описания, вместе с любыми инструкциями производителей, описаниями, техническими характеристиками изделия, и технологических картах для любых продуктов, упомянутых в изобретении или в любом документе, который включен в описание как ссылка, таким образом, включены в изобретение как ссылка и могут быть использованы при практическом осуществлении изобретения.

Цитирование или идентификация любого документа в этом документе не является признанием, что указанный документ доступен как уровень техники для настоящего изобретения.

#### Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к топическим композициям, содержащим по меньшей мере один изоксазолин, индивидуально или в комбинации с другими активными реагентами, и их применению для борьбы с паразитами у (или на) теплокровных животных и птиц. Согласно настоящему изобретению, было установлено, что указанные композиции обычно демонстрируют желательную биологическую доступность и могут обеспечить контактную и/или соматическую активность. Кроме того, композиции также обеспечивают желательный профиль безопасности в отношении реципиентов теплокровных животных и птиц. Кроме того, было обнаружено, что однократное введение указанных композиций обычно обеспечивает значительную активность против одного или нескольких наружных паразитов, хотя также имеется тенденция к приобретению быстрой начальной активности, долговременной активности и/или желательный профиль безопасности.

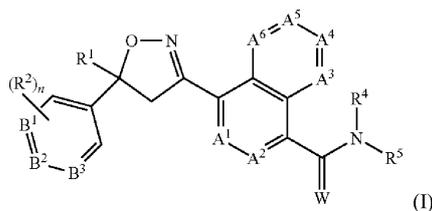
Настоящее изобретение охватывает использование или ветеринарное применение изоксазолиновых композиций для лечения или профилактики инфицирования паразитами и заражение паразитами животных (как диких, так и одомашненных), в том числе домашний скот и комнатные животные, такие как кошки, собаки, лошади, цыплята, овцы, козы, свиньи, индейки и крупный рогатый скот, с целью избавления этих хозяев от паразитов, с которыми обычно сталкиваются указанные животные.

В особенно предпочтительном варианте осуществления композиция представляет собой топическую рецептуру для точечного применения. В другом предпочтительном варианте осуществления, особенно хорошо подходящем для домашнего скота, композиция является топической рецептурой для обливания. Кроме того, изобретение включает другие топические композиции, содержащие изоксазолиновый активный реагент, в том числе распыляемые растворы, аэрозоли, пены и т.п.

В одном варианте осуществления топическая ветеринарная композиция включает в себя фармацевтически приемлемый носитель, где указанный носитель включает растворитель, который представляет собой моноэтиловый эфир диэтиленгликоля.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к топическим ветеринарным композициям для точечного применения или для обливания для лечения или предупреждения инфицирования паразитами или заражения паразитами у животного, содержащим:

- а) по меньшей мере одно изоксазолиновое активное соединение формулы (I)



- в которой  $A^1, A^2, A^3, A^4, A^5$  и  $A^6$  означают  $\text{CH}$ ;  
 $B^1, B^2$  и  $B^3$  независимо представляют собой  $\text{CR}^2$ ;  
 $W$  представляет собой  $\text{O}$ ;  
 $R^1$  означает  $\text{CF}_3$ ;  
каждый  $R^2$  независимо означает  $\text{H}$ , галоген или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -галоидалкил;  
 $R^4$  представляет собой  $\text{H}$  или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил;  
 $R^5$  означает  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ ;  
каждый  $R^7$  независимо означает  $\text{C}_2$ - $\text{C}_7$ -алкилкарбонил,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_7$ -алкоксикарбонил,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_7$ -алкиламинокарбонил,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_9$ -диалкиламинокарбонил,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_7$ -галоидалкилкарбонил,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_7$ -галоидалкоксикарбонил,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_7$ -галоидалкиламинокарбонил или  $\text{C}_3$ - $\text{C}_9$ -дигалоидалкиламинокарбонил;  
 $n$  означает 0, 1 или 2;  
или его фармацевтически приемлемую соль; и  
б) фармацевтически приемлемый носитель, который подходит для применения на шкуре животного; где указанный носитель включает растворитель, который представляет собой моноэтиловый эфир диэтиленгликоля.

В еще одном варианте осуществления топическая ветеринарная композиция включает в себя фармацевтически приемлемый носитель, где указанный фармацевтически приемлемый носитель дополнительно содержит диэфир дикарбоновой кислоты, сложный эфир гликоля, эфир жирной кислоты или сложный эфир полиэтиленгликоля, масло, спирт, сложный эфир глицерина, простой эфир глицерина, пропиленгликоль, этиленгликоль, гликолькарбонат,  $N$ -метилпирролидон или их смесь.

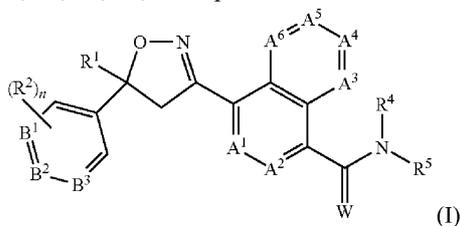
В одном варианте осуществления диэфир дикарбоновой кислоты представляет собой диэфир  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{16}$ -дикарбоновой кислоты, включая (но без ограничения указанным) диэтилсебацат или диизопропиладипнат.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель топической ветеринарной композиции изобретения дополнительно содержит смешанный сложный эфир сахарозы и уксусной и изомасляной кислоты, низкоплавкий воск, твердый жир или блочный сополимер этиленоксида и пропиленоксида или их комбинацию.

В другом варианте осуществления фармацевтически приемлемый носитель дополнительно содержит формаль глицерина, пропиленкарбонат, триацетин или бензиловый спирт или их смесь.

Кроме того, в изобретении разработаны способы лечения или предупреждения заражения и инфицирования животных паразитами, которые включают введение животному эффективного количества композиции, содержащей по меньшей мере один изоксазолин. Неожиданно было установлено, что композиции и рецептуры изобретения, приведенные в описании, демонстрируют более высокий, быстрый и широкий спектр эффективности против вредных наружных паразитов, и в течение длительного времени, по сравнению с композициями, известными из уровня техники.

В одном варианте осуществления в изобретении разработаны топические ветеринарные композиции, которые содержат эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолина формулы (I), в комбинации с фармацевтически или ветеринарно приемлемым жидким носителем, где переменные  $A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6, B^1, B^2, B^3, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, W$  определены в описании:



В некоторых вариантах осуществления топические ветеринарные композиции и 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 в качестве активного агента.

В других вариантах осуществления, кроме того, композиции могут содержать один или несколько дополнительных активных агентов. В одном варианте осуществления композиции содержат по меньшей мере один активный реагент - макроциклический лактон, в том числе (но без ограничения указанным) авермектины или милбемицины. В некоторых вариантах активным реагентом - авермектином или мил-

бемицином является эприномектин, ивермектин, селамектин, милбемектин, милбемицин D, милбемициноксим, или моксидектин.

В другом варианте осуществления топические композиции изобретения включают комбинации изоксазолинового активного реагента с неоникотиноидным активным реагентом - нитенпирамом.

В других вариантах осуществления композиции и способы изобретения дополнительно могут включать активный реагент - регулятор роста насекомых (IGR), в том числе (но без ограничения указанным) метопрен, пирипроксифен, гидропрен, цирوماзин, флуазурон, люфенурон или новалурон. В другом предпочтительном варианте композиции изобретения содержат неоникотиноидный активный реагент, такой как нитенпирам. В других вариантах осуществления композиции и способы содержат по меньшей мере один из числа следующих: тиабендазол, оксibenдазол, мебендазол, фенбендазол, оксфендазол, албендазол, триклабендазол, фебантел, левамизол, пирантел, морантел, празиквантел, клозантел, клорзулон, аминоацетонитрильный активный реагент или активный реагент арилоазол-2-иллианоэтиламино.

Целью изобретения не является включение любого ранее известного продукта в изобретение, способ получения продукта или способа применения продукта, так что заявитель оставляет за собой право и, таким образом, описывает дискламацию любого ранее известного продукта, процесса или способа. Кроме того, отмечается, что изобретение не подразумевает охвата в объеме изобретения любого продукта, процесса, или получения продукта, или способа применения продукта, который не соответствует письменному описанию, и снятие запрета требований USPTO (35 U.S.C. §112, первый параграф) или ЕРО (статья 83 ЕРС), так что заявитель оставляет за собой право и, таким образом, описывает дискламацию любого ранее известного продукта, процесса или способа получения продукта, или способа применения продукта.

Эти и другие варианты осуществления описаны или являются очевидными из следующего ниже подробного описания и входят в состав изобретения.

#### **Краткое описание чертежей**

Фиг. 1 представляет собой график, который демонстрирует длительно сохраняемую эффективность композиции для точечного применения, содержащей соединение А, против блох *Ctenocephalides felis* у кошек (пример 9).

Фиг. 2 представляет собой график, который демонстрирует длительно сохраняемую эффективность композиции для обливания, содержащей соединение А, против *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* у крупного рогатого скота, на основе числа сброшенных иксодовых клещей (пример 15).

Фиг. 3 представляет собой график, который демонстрирует длительно сохраняемую эффективность композиции для обливания, содержащей соединение А, против *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* у крупного рогатого скота, на основе массы сброшенных иксодовых клещей (пример 15).

#### **Осуществление изобретения**

В настоящем изобретении разработаны новые и патентоспособные топические композиции, содержащие по меньшей мере одно изоксазолиновое соединение вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, которые являются подходящими для топического применения для животных.

В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции предпочтительно включают рецептуры для точечного применения или для обливания, которые наносятся на локальную область тела животного. Рецептуры топических распыляемых растворов, аэрозоли или пены, которые обычно включают пониженную концентрацию активного агента, также входят в состав изобретения. Указанные рецептуры обеспечивают неожиданно эффективную защиту животных от паразитов в течение длительного периода времени. Кроме того, рецептуры обеспечивают очень быстрое уничтожение паразитов, заражающих животных.

Кроме того, предложены способы и их применение для лечения и/или предупреждения инфицирования паразитами и заражения паразитами животных, которые включают введение животному эффективного количества рецептуры изобретения.

Изобретение включает в себя по меньшей мере следующие признаки:

(a) топическая ветеринарная композиция, которая демонстрирует более высокую активность против паразитов животных, содержащая по меньшей мере один изоксазолиновый активный ингредиент вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, и которая является подходящей для топического применения на животных;

(b) топическая ветеринарная композиция, которая демонстрирует более длительно сохраняемую эффективность, которая содержит по меньшей мере одно изоксазолиновое соединение формулы (I), описанное в изобретении, вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, и которая является подходящей для топического применения на животных;

(c) топическая ветеринарная композиция, которая демонстрирует более длительно сохраняемую эффективность, которая содержит по меньшей мере один изоксазолиновый активный ингредиент в комбинации с одним или несколькими другими активными реагентами, вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, и которая является подходящей для топического применения на животных;

(d) топическая ветеринарная композиция, содержащая эффективное количество изоксазолинового

активного ингредиента, вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, и которая является подходящей для топического применения на животных, где носитель не содержит гликофурул;

(e) топическая ветеринарная композиция, содержащая эффективное количество изоксазолинового активного ингредиента, вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, и которая является подходящей для топического применения на животных, где носитель не является бинарной смесью пропиленгликоля и формала глицерина;

(f) способ лечения или предупреждения инфицирования паразитами и заражения паразитами животных, который включает введение эффективного количества композиции, содержащей по меньшей мере один изоксазолиновый активный ингредиент вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем;

(g) способ лечения или предупреждения инфицирования паразитами и заражение паразитами животных, который включает введение эффективного количества композиции, содержащей по меньшей мере один изоксазолиновый активный ингредиент с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, и которая является подходящей для топического применения на животных;

(h) способы лечения или предупреждения инфицирования паразитами и заражения паразитами животных, который включает введение эффективного количества композиции, содержащей по меньшей мере один изоксазолиновый активный ингредиент в комбинации с одним или несколькими другими активными реагентами, вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, и которая является подходящей для топического применения на животных;

(i) применение ветеринарной композиции, содержащей по меньшей мере одно изоксазолиновое соединение, включающее соединение формулы (I), вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, для лечения или предохранения животных от паразитов.

В настоящем описании и в формуле изобретения такие термины, как "содержит", "включающий", "содержащий" и "имеющий" и т.п., могут иметь значение, приписанное в Патентном законодательстве США и может означать "включает", "включающий" и т.п.; подобным образом, выражения "практически состоящий" или "практически содержит" имеют значение, приписанное в Патентном законодательстве США, причем термины имеют возможность расширения, допуская наличие большего, чем то, что перечислено, при условии, что основные или новые характеристики того, что перечислено, не изменяются при наличии большего, чем то, что перечислено, но исключают варианты уровня техники.

#### Определения

Используемые в изобретении термины будут иметь обычные значения в уровне техники, если не указано другое. Органические функциональные группы, упомянутые в определениях переменных формулы (I), представляют собой - подобно термину галоген - собирательные термины для индивидуального перечисления членов отдельной группы. Приставка C<sub>n</sub>-C<sub>m</sub> в каждом случае указывает возможное число атомов углерода в группе.

Термин "животное" используется в изобретении для включения всех млекопитающих, птиц и рыб, а также включает в себя всех позвоночных животных. Термин "животные" включает в себя (но не ограничивается) кошек, собак, крупный рогатый скот, цыплят, коров, оленей, коз, лошадей, лам, свиней, овец и яков. Кроме того, термин включает индивидуальное животное на всех стадиях развития, включая эмбриональное и зародышевое состояния. В некоторых вариантах животное может не быть человеком.

Термин "жирная кислота" относится к карбоновым кислотам, имеющим от 4 до 26 атомов углерода.

Термины "жирный спирт" или "алифатический спирт с длинной цепью" относятся к алифатическим спиртам, содержащим от 6 до 20 атомов углерода.

Термин "низкоплавкий" относится к веществам, которые являются твёрдыми при комнатной температуре, но переходят в жидкое состояние ниже 50°C.

Термин "алкил" относится к насыщенным линейным, разветвлённым, циклическим, первичным, вторичным или третичным углеводородам, в том числе те, которые имеют от 1 до 20 атомов. В некоторых вариантах алкильные группы могут включать C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкильные группы. Примеры C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкила включают (но не ограничиваются указанным) 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.

Термин "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил" означает, например, метил, этил, пропил, 1-метилэтил, бутил, 1-метилпропил, 2-метилпропил или 1,1-диметилэтил.

Циклические алкильные группы или "циклоалкил", которые входят в определение алкил, включают группы от 3 до 10 атомов углерода, имеют одно или множество конденсированных колец. В некоторых вариантах циклоалкильные группы включают в себя C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> или C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-циклические алкильные группы. Неограничивающие примеры циклоалкильных групп включают адамантил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и т.п.

Описанные в изобретении алкильные группы могут быть незамещенными или замещенными одним или несколькими функциональными группами, выбранными из группы, состоящей из алкила, галоида, галоидалкила, гидроксила, карбоксила, ацила, ацилокси, amino, алкил- или диалкиламино, амидо, ариламино, алкокси, арилокси, нитро, циано, азидо, тиола, имино, сульфоновой кислоты, сульфата, сульфонила, сульфанила, сульфинила, сульфамонила, сложного эфира, фосфонила, фосфинила, фосфорила, фосфина, сложного тиоэфира, простого тиоэфира, галида кислоты, ангидрида, оксима, гидразина, карбамата, фосфорной кислоты, фосфата, фосфоната, или любой другой практической функциональной группы, которая не ингибирует биологическую активность соединений изобретения, или незащищенных, или защищенных в случае необходимости, что известно специалистам в этой области техники, например, как рекомендуется в книге Greene, et al., *Защитные группы в органическом синтезе*, John Wiley и Sons, третье издание, 1999, которая включена в изобретение как ссылка.

Выражения, включающие термин "алкил", такие как "алкилциклоалкил", "циклоалкилалкил", "алкиламино" или "диалкиламино", следует понимать, как содержащие алкильную группу, которая определена выше, связанную с другой функциональной группой, где группа связывается с соединением через последнюю указанную группу, что понятно специалистам в этой области техники.

Термин "алкенил" относится к линейным, а также разветвленным углеродным цепям, в которых имеется по меньшей мере одна углерод-углеродная двойная связь. В некоторых вариантах 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 осуществления алкенила количество двойных связей составляет 1-3. В другом варианте алкенила количество двойных связей составляет одну или две. Другие варианты углерод-углеродных двойных связей и числа атомов углерода также предполагаются, в зависимости от положения алкенильной группы в молекуле. Группы " $C_2$ - $C_{10}$ -алкенил" могут включать больше чем одну двойную связь в цепи. Примеры включают (но не ограничиваются указанным), этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-метилэтенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-метил-1-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-метил-2-пропенил, 2-метил-2-пропенил; 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 1-метил-1-бутенил, 2-метил-1-бутенил, 3-метил-1-бутенил, 1-метил-2-бутенил, 2-метил-2-бутенил, 3-метил-2-бутенил, 1-метил-3-бутенил, 2-метил-3-бутенил, 3-метил-3-бутенил, 1,1-диметил-2-пропенил, 1,2-диметил-1-пропенил, 1,2-диметил-2-пропенил, 1-этил-1-пропенил, 1-этил-2-пропенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 1-метил-1-пентенил, 2-метил-1-пентенил, 3-метил-1-пентенил, 4-метил-1-пентенил, 1-метил-2-пентенил, 2-метил-2-пентенил, 3-метил-2-пентенил, 4-метил-2-пентенил, 1-метил-3-пентенил, 2-метил-3-пентенил, 3-метил-3-пентенил, 4-метил-3-пентенил, 1-метил-4-пентенил, 2-метил-4-пентенил, 3-метил-4-пентенил, 4-метил-4-пентенил, 1,1-диметил-2-бутенил, 1,1-диметил-3-бутенил, 1,2-диметил-1-бутенил, 1,2-диметил-2-бутенил, 1,2-диметил-3-бутенил, 1,3-диметил-1-бутенил, 1,3-диметил-2-бутенил, 1,3-диметил-3-бутенил, 2,2-диметил-3-бутенил, 2,3-диметил-1-бутенил, 2,3-диметил-2-бутенил, 2,3-диметил-3-бутенил, 3,3-диметил-1-бутенил, 3,3-диметил-2-бутенил, 1-этил-1-бутенил, 1-этил-2-бутенил, 1-этил-3-бутенил, 2-этил-1-бутенил, 2-этил-2-бутенил, 2-этил-3-бутенил, 1,1,2-триметил-2-пропенил, 1-этил-1-метил-2-пропенил, 1-этил-2-метил-1-пропенил и 1-этил-2-метил-2-пропенил.

Термин "алкинил" относится к линейным, а также разветвленным углеродным цепям, в которых имеется по меньшей мере одна углерод-углеродная тройная связь. В одном варианте осуществления алкинила количество тройных связей составляет 1-3; в другом варианте алкинила количество тройных связей составляет одну или две. В некоторых вариантах алкинильные группы включают  $C_2$ - $C_{20}$ -алкинильные группы. В других вариантах 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 варианты углерод-углеродных тройных связей и числа атомов углерода также предполагаются, в зависимости от положения алкенильной группы в молекуле. Например, используемый в изобретении термин " $C_2$ - $C_{10}$ -алкинил" относится к линейной или разветвленной ненасыщенной углеводородной группе, имеющей от 2 до 10 атомов углерода и содержащей по меньшей мере одну тройную связь, такой как этинил, проп-1-ин-1-ил, проп-2-ин-1-ил, н-бут-1-ин-1-ил, н-бут-1-ин-3-ил, н-бут-1-ин-4-ил, н-бут-2-ин-1-ил, н-пент-1-ин-1-ил, н-пент-1-ин-3-ил, н-пент-1-ин-4-ил, н-пент-1-ин-5-ил, н-пент-2-ин-1-ил, н-пент-2-ин-4-ил, н-пент-2-ин-5-ил, 3-метилбут-1-ин-3-ил, 3-метилбут-1-ин-4-ил, н-гекс-1-ин-1-ил, н-гекс-1-ин-3-ил, н-гекс-1-ин-4-ил, н-гекс-1-ин-5-ил, н-гекс-1-ин-6-ил, н-гекс-2-ин-1-ил, н-гекс-2-ин-4-ил, н-гекс-2-ин-5-ил, н-гекс-2-ин-6-ил, н-гекс-3-ин-1-ил, н-гекс-3-ин-2-ил, 3-метилпент-1-ин-1-ил, 3-метилпент-1-ин-3-ил, 3-метилпент-1-ин-4-ил, 3-метилпент-1-ин-5-ил, 4-метилпент-1-ин-1-ил, 4-метилпент-2-ин-4-ил или 4-метилпент-2-ин-5-ил и т.п.

Термин "галоидалкил" относится к алкильной группе, которая определена в изобретении и которая замещена одним или несколькими атомами галогена. Например,  $C_1$ - $C_4$ -галоидалкил включает (но не ограничивается указанным) 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 "галоидалкенил" относится к алкенильной группе, которая определена в изобретении и которая замещена одним или несколькими атомами галогена.

Термин "галоидалкинил" относится к алкинильной группе, которая определена в изобретении и которая замещена одним или несколькими атомами галогена.

Термин "алкокси" относится к группе алкил-О-, где алкил такой, как определено выше. Аналогично, термины "алкенилокси", "алкинилокси", "галоидалкокси", "галоидалкенилокси", "галоидалкинилокси", "циклоалкокси", "циклоалкенилокси", "галоидциклоалкокси" и "галоидциклоалкенилокси" относятся к соответствующим группам алкенил-О-, алкинил-О-, галоидалкил-О-, галоидалкенил-О-, галоидалкинил-О-, циклоалкил-О-, циклоалкенил-О-, галоидциклоалкил-О- и галоидциклоалкенил-О-, где алкенил, алкинил, галоидалкил, галоидалкенил, галоидалкинил, циклоалкил, циклоалкенил, галоидциклоалкил, и галоидциклоалкенил такие, как определено выше. Примеры группы C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси включают (но не ограничиваются указанным) метокси, этокси, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>O-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHO-, н-бутокси, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)O-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-CH<sub>2</sub>O-, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO-, н-пентокси, 1-метилбутокси, 2-метилбутокси, 3-метилбутокси, 1,1-диметилпропокси, 1,2-диметилпропокси, 2,2-диметилпропокси, 1-этилпропокси, н-гексокси, 1-метилпентокси, 2-метилпентокси, 3-метилпентокси, 4-метилпентокси, 1,1-диметилбутокси, 1,2-диметилбутокси, 1,3-диметилбутокси, 2,2-диметилбутокси, 2,3-диметилбутокси, 3,3-диметилбутокси, 1-этилбутокси, 2-этилбутокси, 1,1,2-триметилпропокси, 1,2,2-триметилпропокси, 1-этил-1-метилпропокси, 1-этил-2-метилпропокси и т.п.

Термин "алкилтио" относится к группе алкил-S-, где алкил такой, как определено выше. Аналогично, термины "галоидалкилтио", "циклоалкилтио" и т.п., относятся к галоидалкил-S- и циклоалкил-S-, где галоидалкил и циклоалкил такие, как определено выше.

Термин "алкилсульфинил" относится к группе алкил-S(O)-, где алкил такой, как определено выше. Аналогично, термин "галоидалкилсульфинил" относится к галоидалкил-S(O)-, где галоидалкил такой, как определено выше.

Термин "алкилсульфонил" относится к группе алкил-S(O)<sub>2</sub>-, где алкил такой, как определено выше. Аналогично, термин "галоидалкилсульфонил" относится к группе галоидалкил-S(O)<sub>2</sub>-, где галоидалкил такой, как определено выше.

Термины "алкиламино" и "диалкиламино" относятся к группам алкил-NH- и (алкил)<sub>2</sub>N-, где алкил такой, как определено выше. Аналогично, термин "галоидалкиламино" относится к группе галоидалкил-NH-, где галоидалкил такой, как определено выше.

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 такие, как определено выше. Аналогично, термины "галоидалкилкарбонил", "галоидалкоксикарбонил", "галоидалкиламинокарбонил" и "дигалоидалкиламинокарбонил" относятся к группам галоидалкил-C(O)-, галоидалкокси-C(O)-, галоидалкиламино-C(O)- и дигалоидалкиламино-C(O)-, где группы галоидалкил, галоидалкокси, галоидалкиламино и дигалоидалкиламино такие, как определено выше.

"Арил" относится к одновалентной ароматической карбоциклической группе, имеющей от 6 до 14 атомов углерода и единственное кольцо или несколько конденсированных колец. В некоторых вариантах арильные группы включают C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арильные группы. Арильные группы включают (но не ограничиваются указанным) фенил, бифенил, нафтил, тетрагидронафтил, фенилциклопропил и инданил. Арильные группы могут быть незамещенными или замещенными одной или несколькими группами, выбранными из галогена, циано, нитро, гидроксид, меркапто, амино, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, галоидалкила, галоидалкенила, галоидалкинила, галоидциклоалкила, галоидциклоалкенила, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, галоидалкокси, галоидалкенилокси, галоидалкинилокси, циклоалкокси, циклоалкенилокси, галоидциклоалкокси, галоидциклоалкенилокси, алкилтио, галоидалкилтио, циклоалкилтио, галоидциклоалкилтио, алкилсульфинил, алкенилсульфинил, алкинилсульфинил, галоидалкилсульфинил, галоидалкенилсульфинил, галоидалкинилсульфинил, алкилсульфонил, алкенилсульфонил, алкинилсульфонил, галоидалкилсульфонил, галоидалкенилсульфонил, галоидалкинилсульфонил, алкиламино, алкениламино, алкиниламино, ди(алкил)амино, ди(алкенил)амино, ди(алкинил)амино, или триалкилсилсила.

Термины "аралкил" или "арилалкил" относятся к арильной группе, которая связана с родственным соединением с помощью бирадикального алкиленового мостика, (-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, где n означает 1-12, причем "арил" такой, как определено выше.

"Гетероарил" относится к одновалентной ароматической группе, имеющей от 1 до 15 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 10 атомов углерода и один или несколько гетероатомов - кислорода, азота, и серы внутри кольца, предпочтительно от 1 до 4 гетероатомов или от 1 до 3 гетероатомов. Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены. Указанные гетероарильные группы могут иметь единственное кольцо (например, пиридил или фурил) или множество конденсированных колец при условии, что место присоединения приходится на атом гетероарильного кольца. Предпочтительные гетероарилы включают пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, триазинил, пирролил, индолил, хинолил, изохинолил, хиनाзолил, хиноксалинил, фуранил, тиофенил, фурил, пирролил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, изотиазолил, пиразолил, бензофуранил и бензотиофенил. Гетероарильные кольца могут быть незамещенными или замещенными одной или несколькими группами, которые описаны выше для

арила.

Термины "гетероциклил", "гетероциклический" или "гетероцикло" относятся к полностью насыщенным или ненасыщенным, циклическим группам, например 3-7-членным моноциклическим или 4-7-членным моноциклическим; 7-11-членным бициклическим или 10-15-членным трициклическим кольчатым системам, в кольце которых имеется один или несколько гетероатомов - кислорода, серы или азота, предпочтительно от 1 до 4 или от 1 до 3 гетероатомов. Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены, причем азотные гетероатомы необязательно могут быть подвергнуты кватернизации. Гетероциклическая группа может быть присоединена к любому гетероатому или атому углерода кольца или кольчатой системы и может быть незамещенной или замещенной одной или несколькими функциональными группами, которые описаны выше для арильных групп.

Характерные моноциклические гетероциклические группы включают (но не ограничиваются указанным) пирролидинил, пирролил, пиразолил, оксетанил, пиразолинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, изоксазолинил, изоксазолил, тиазолил, тиадиазолил, тиазолидинил, изотиазолил, изотиазолидинил, фурил, тетрагидрофурил, тиенил, охадиазолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролодинил, азепинил, 4-пиперидонил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинил-сульфоксид, тиаморфолинил-сульфон, 1,3-диоксолан и тетрагидро-1,1-диоксопиенил, триазолил, триазилил и т.п.

Характерные бициклические гетероциклические группы включают (но не ограничиваются указанным) индолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензотиенил, хинуклидинил, хинолил, тетрагидроизохинолил, изохинолил, бензимидазолил, бензопиранил, индолизинил, бензофурил, хромолил, кумаринил, бензопиранил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил, пирролопиридил, фуропиридинил (такие как фуро[2,3-с]пиридинил, фуро[3,2-в]пиридинил) или фуро[2,3-в]пиридинил), дигидроизоиндолил, дигидрохиназолинил (такие как 3,4-дигидро-4-оксо-хиназолинил), тетрагидрохинолил и т.п.

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

Термин "галоген" означает атомы фтора, хлора, брома и йода. Обозначение "галоид" (например, как видно из термина галоидалкил) относится ко всем степеням замещения, от однократного замещения до пергалойдного замещения (например, как демонстрируется для метила: хлорметил (-CH<sub>2</sub>Cl), дихлорметил (-CHCl<sub>2</sub>), трихлорметил (-CCl<sub>3</sub>)).

Стереоизомеры и полиморфные формы.

Специалисты в этой области техники могут признать, что некоторые соединения в рамках композиций изобретения могут существовать и выделяться в виде оптически активных и рацемических форм. Соединения, имеющие один или несколько хиральных центров, в том числе при атоме серы, могут находиться в виде отдельных энантиомеров или диастереомеров или в виде смесей энантиомеров и/или диастереомеров. Например, хорошо известно из уровня техники, что сульфоксидные соединения могут быть оптически активными и могут находиться в виде отдельных энантиомеров или рацемических смесей. Кроме того, соединения в рамках композиций изобретения могут включать один или несколько хиральных центров, что приводит к теоретически возможному числу оптически активных изомеров. Когда соединения в рамках композиций изобретения включают n хиральных центров, эти соединения могут содержать до 2<sup>n</sup> оптических изомеров. Настоящее изобретение также включает в себя специфические энантиомеры или диастереомеры каждого соединения в виде смесей различных энантиомеров и/или диастереомеров соединений изобретения, которые обладают полезными свойствами, описанными в изобретении. Оптически активные формы могут быть получены, например, путем расщепления рацемических форм с использованием методик селективной кристаллизации, путем синтеза из оптически активных предшественников, с помощью хирального синтеза, путем хроматографического разделения с использованием хиральной неподвижной фазы или путем ферментативного расщепления.

Соединения в рамках композиций настоящего изобретения также могут находиться в различных твердых фазах, таких как различные кристаллические формы, или в аморфном твердом состоянии. Настоящее изобретение включает в себя различные кристаллические формы, а также аморфные формы соединений изобретения.

Кроме того, соединения в рамках композиций изобретения могут существовать в виде гидратов или сольватов, в которых определенное стехиометрическое количество воды или растворителя связано с молекулой в кристаллической форме. Композиции изобретения могут включать гидраты и сольваты активных реагентов. В некоторых вариантах композиции изобретения могут включать до 15% (по массе), до 20% (по массе) или до 30% (по массе) конкретной твердой формы.

Соли.

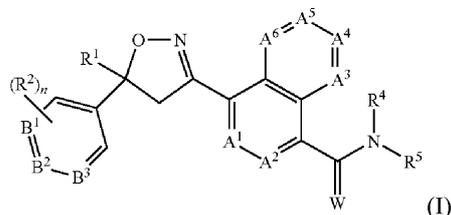
Кроме того, предполагается, что в объем изобретения входят кислотные или основные соли соединений, разработанных в изобретении, когда это применимо.

Термин "кислотная соль" означает соли соединений с любыми фармацевтически приемлемыми неорганическими или органическими кислотами. Неорганические кислоты включают минеральные кислоты, такие как гидрогалогидные кислоты, например бромистоводородная кислота и хлористоводородная

кислота, серная кислота, фосфорные кислоты 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 осуществления кислот указанные кислоты являются линейными или разветвленными, насыщенными или ненасыщенными C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-алифатическими карбоновыми кислотами, которые необязательно замещены галогеном или гидроксильными группами, или C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-ароматическими карбоновыми кислотами. Примерами таких кислот являются углекислота, муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, изопрпионовая кислота, валериановая кислота, α-гидроксикислоты, такие как гликолевая кислота и молочная кислота, хлоруксусная кислота, бензойная кислота, метансульфоновая кислота и салициловая кислота. Примеры дикарбоновых кислот включают шавелевую кислоту, яблочную кислоту, янтарную кислоту, винную кислоту, фумаровую кислоту и малеиновую кислоту. Примером трикарбоновой кислоты является лимонная кислота. Жирные кислоты включают все фармацевтически приемлемые насыщенные или ненасыщенные алифатические или ароматические карбоновые кислоты, имеющие от 4 до 24 атомов углерода. Примеры включают масляную кислоту, изомасляную кислоту, втор-масляную кислоту, лауриновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, олеиновую кислоту, линолеиновую кислоту, линоленовую кислоту и фенилстеариновую кислоту. Другие кислоты включают глюконовую кислоту, гликогептоновую кислоту и лактобионовую кислоту.

Термин "основная соль" означает соли соединений со всеми фармацевтически приемлемыми неорганическими или органическими основаниями, в том числе с гидроксидами, карбонатами или бикарбонатами щелочных металлов или щелочноземельных металлов. Соли, образовавшиеся с такими основаниями, включают, например, соли щелочных металлов и щелочноземельных металлов, в том числе (но без ограничения указанным) соли лития, натрия, калия, магния или кальция. Соли, образовавшиеся с органическими основаниями, включают обычные соли углеводородных аминов и гетероциклических аминов, которые включают, например, аммонийные соли (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), алкил- и диалкиламмонийные соли и соли циклических аминов, такие как соли морфолина и пиперидина.

В одном варианте осуществления изобретение предоставляет топические ветеринарные композиции, содержащие эффективные количества по меньшей мере одного изоксазолина формулы (I), указанной ниже, в комбинации с фармацевтически или ветеринарно приемлемым жидким носителем, где указанный носитель включает растворитель, который представляет собой моноэтиловый эфир диэтиленгликоля:



где A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup> и A<sup>6</sup> означают CH;  
 B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> и B<sup>3</sup> независимо представляют собой CR<sup>2</sup>;  
 W представляет собой O;  
 R<sup>1</sup> означает CF<sub>3</sub>;  
 каждый R<sup>2</sup> независимо означает H, галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоидалкил;  
 R<sup>4</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;  
 R<sup>5</sup> означает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R<sup>7</sup>;  
 каждый R<sup>7</sup> независимо означает C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-алкилкарбонил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксикарбонил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-алкиламинокарбонил, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>-диалкиламинокарбонил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-галоидалкилкарбонил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-галоидалкоксикарбонил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-галоидалкиламинокарбонил или C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>-дигалоидалкиламинокарбонил;  
 n означает 0, 1 или 2.

В еще одном варианте изобретение предоставляет композицию, содержащую изоксазолин формулы (I), в которой

W представляет собой O;  
 R<sup>4</sup> означает H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;  
 R<sup>5</sup> означает группу -CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;  
 каждый из заместителей A<sup>1</sup>=A<sup>2</sup>=A<sup>3</sup>=A<sup>4</sup>=A<sup>5</sup>=A<sup>6</sup> означает CH;  
 R<sup>1</sup> является CF<sub>3</sub>;  
 B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, и B<sup>3</sup> независимо означают CH, C-галоген или C-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галоидалкил.  
 В другом варианте осуществления формулы (I)  
 B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> и B<sup>3</sup> независимо означают CR<sup>2</sup>;  
 W является атомом O;  
 R<sup>4</sup> означает H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

$R^5$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R^7$ .

В еще одном варианте формулы (I)

$R^1$  является группой  $CF_3$ ;

каждый  $A^1, A^2, A^3, A^4, A^5$  и  $A^6$  означает  $CR^3$ ;

$V^2$  представляет собой  $CR^2$ ;

каждый  $R^3$  независимо означает H.

В другом варианте осуществления

$V^2$  представляет собой CH;

каждый  $V^1$  и  $V^3$  означает  $CR^2$ , где каждый  $R^2$  независимо означает галоген или  $C_1$ - $C_3$ -галоидалкил;

каждый  $A^1, A^2, A^3, A^4, A^5$  и  $A^6$  представляет собой  $CR^3$ ;

$R^3$  означает H;

n означает 2.

В еще одном варианте формулы (I)

$R^1$  является группой  $CF_3$ ;

каждый  $A^1, A^2, A^3, A^4, A^5$  и  $A^6$  представляет собой  $CR^3$ ;

$V^2$  является группой CH;

каждый  $V^1$  и  $V^3$  означает  $CR^2$ ;

каждый  $R^3$  независимо означает H;

каждый  $R^2$  независимо означает галоген или  $C_1$ - $C_3$ -галоидалкил;

$R^4$  является атомом H;

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

$R^7$  означает  $C_2$ - $C_7$ -алкилкарбонил,  $C_2$ - $C_7$ -алкоксикарбонил,  $C_2$ - $C_7$ -алкиламинокарбонил,  $C_3$ - $C_9$ -диалкилминокарбонил,  $C_2$ - $C_7$ -галоидалкилкарбонил,  $C_2$ - $C_7$ -галоидалкоксикарбонил,  $C_2$ - $C_7$ -галоид-алкиламинокарбонил,  $C_3$ - $C_9$ -дигалоидалкиламинокарбонил.

В еще одном варианте формулы (I)

$R^1$  является группой  $CF_3$ ;

каждый  $A^1, A^2, A^3, A^4, A^5$  и  $A^6$  означает CH;

$V^2$  представляет собой CH;

каждый  $V^1$  и  $V^3$  означает  $CR^2$ ;

каждый  $R^2$  независимо означает галоген или  $C_1$ - $C_3$ -галоидалкил;

$R^4$  является атомом H;

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

$R^7$  означает  $C_2$ - $C_7$ -алкиламинокарбонил,  $C_3$ - $C_9$ -диалкиламинокарбонил,  $C_2$ - $C_7$ -галоидалкиламинокарбонил или  $C_3$ - $C_9$ -дигалоидалкиламинокарбонил.

В предпочтительном варианте осуществления предложена топическая композиция, содержащая изоксазолиновый активный ингредиент формулы (I), в которой

$R^1$  является группой  $CF_3$ ;

W означает атом O;

каждый  $A^1, A^2, A^3, A^4, A^5$  и  $A^6$  представляет собой CH;

$V^2$  означает CH;

$V^1$  означает C-Cl;

$V^3$  означает C- $CF_3$ ;

$R^4$  означает H;

$R^5$  означает  $CH_2C(O)NHCH_2CF_3$ ;

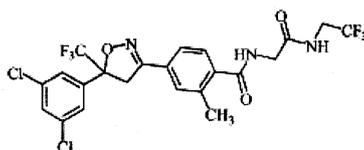
n означает 2.

В предпочтительном варианте осуществления изоксазолиновое соединение представляет собой 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 A).

В другом варианте осуществления композиции изобретения могут включать одно или несколько изоксазолиновых соединений, описанных 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 изобретение как ссылки.

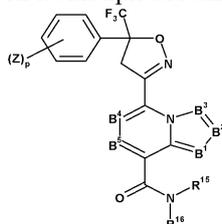
В другом предпочтительном варианте изобретение предоставляет топические композиции, содержащие изоксазолиновый активный ингредиент, описанный в WO 2009/02451 A2 и WO 2011/075591 A1, которые оба полностью включены в изобретение как ссылки, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

В другом предпочтительном варианте изобретение предоставляет топические композиции, содержащие соединение 11-1, описанное в WO 2009/02451A2, которое имеет структуру:



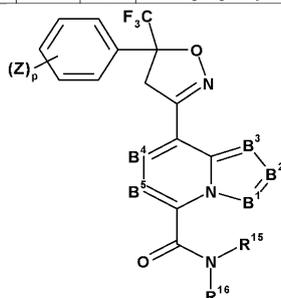
в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, описанным в изобретении.

В еще одном варианте изобретение предоставляет топические композиции, содержащие одно или несколько изоксазолиновых соединений формул от 1.001 до 1.025 и от 2.001 до 2.018, описанных в WO 2011075591, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, описанным в изобретении:



Соединения от 1.001 до 1.025

Соединение №	(Z) <sub>p</sub>	B <sup>5</sup>	B <sup>4</sup>	B <sup>3</sup>	B <sup>2</sup>	B <sup>1</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>	MS/MH <sup>+</sup>	Время реакции (мин)	Метод LCMS
1.001	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	582	2,21	1
1.002	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	525	2,32	1
1.003	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	597	2,06	1
1.004	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	583	2,07	1
1.005	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	664	2,14	1
1.006	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	650	2,18	1
1.007	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	585	2,31	1
1.008	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	648	2,18	1
1.009	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	584	2,24	1
1.010	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
1.011	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	581	2,20	1
1.012	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
1.013	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	516	2,26	1
1.014	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
1.015	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
1.016	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>			
1.017	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	609	2,12	1
1.018	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	552	2,17	1
1.019	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	544	2,18	1
1.020	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
1.021	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
1.022	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>			
1.023	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
1.024	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
1.025	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>			



Соединения от 2.001 до 2.018

Соединение №	(Z) <sub>p</sub>	B <sup>5</sup>	B <sup>4</sup>	B <sup>3</sup>	B <sup>2</sup>	B <sup>1</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>	MS/MH <sup>+</sup>	Время реакции (мин)	Метод LCMS
2.001	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
2.002	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
2.003	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>			
2.004	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	650	1,85	1
2.005	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
2.006	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>			
2.007	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
2.008	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
2.009	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>			
2.010	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
2.011	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
2.012	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>			
2.013	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
2.014	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
2.015	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>			
2.016	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
2.017	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
2.018	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>			

MS - масс-спектрометрия;

LCMS - жидкостная хромато-масс-спектрометрия.

В одном варианте осуществления изобретение предоставляет топическую композицию, содержащую по меньшей мере один изоксазолин формулы (I), в комбинации по меньшей мере с одним другим активным реагентом и фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

Дополнительные ветеринарно/фармацевтически активные компоненты могут быть использованы с композициями изобретения. В некоторых вариантах дополнительные активные реагенты могут включать (но не ограничиваются указанным) акарициды, антигельминтные, антипаразитарные и инсектицидные препараты. Антипаразитарные препараты могут включать как эктопаразитарные, так и/или эндопаразитарные агенты.

Ветеринарно-фармацевтические препараты, которые могут быть включены в композиции изобретения, являются хорошо известными из уровня техники (например, см. Справочник ветеринарных препаратов (Plumb' Veterinary Drug Handbook), 5-е изд., ред. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) или Ветеринарный справочник (The Merck Veterinary Manual), 9-е изд. (январь 2005 г.)) и включают (но не ограничиваются указанным) акарбозу, малеат ацетопромазина, ацетаминофен, ацетазоламид, ацетазоламид натрия, уксусную кислоту, ацетогидроксамовую кислоту, ацетилцистеин, ацитретин, ацикловир, албендазол, албутерол сульфат, алфентанил, аллопуринол, алпразолам, алтреногест, амантадин, амикацин сульфат, аминокaproновая кислота, аминокapтанид-гидросульфат, амиофиллин/теофиллин, амиодарон, амитриптилин, безилат млодипина хлористый аммоний, молибденат аммония, атоксициллин, клавуланат калия, дезоксихолат амфотерицина В, амфотерицин В на липидной основе, ампициллин, ампролиум, антациды (оральные), антивенин, апоморфион, апрамицин сульфат, аскорбиновую кислоту, аспарагиназу, аспиринг, атенолол, атипамезол, атракуриум безилат, атропин сульфат, ауринофин, аурутиоглюкозу, азаперон, азатиоприн, азитромицин, баклофен, барбитураты, беназеприл, бетаметазон, бетанехол хлорид, бисакодил, основной салицилат висмута, блеомицин сульфат, болденон ундециленат, бромиды, бромкриптин мезилат, буденозид, бупренорфин, буспирон, бусульфат, буторфанол тартрат, каберголин, кальцитонин сальмон, кальцитрол, соли кальция, каптоприл, карбенициллин инданил натрия, карбимазол, карбоплатину, карнитин, карпрофен, карведилол, цефадроксил, цефазолин натрия, цефиксим, клорзулон, цефоперазон натрия, цефотаксим натрия, динатрийцефотетан, цефокситин натрия, цефподоксим проксетил, цефтазидим, цефтиофур натрия, цефтиофур, цефтиаксон натрия, цефалексин, цефалоспорин, цефапирин, древесный уголь (активированный), хлорамбуцил, хлорамфеникол, хлордиазэпоксид, хлордиазэпоксид +/- бромид клидиния, хлортиазид, хлорфенирамин малеат, хлорпромазин, хлорпропамид, хлортетрациклин, хорионический гонадотропин (HCG), хром, циметидин, ципрофлоксацин, цисаприд, цисплатина, соли лимонной кислоты, кларитромицин, клемастин фумарат, кленбутерол, клиндамицин, клофазимин, кломипрамин, клаоназепам, клонидин, клопростенол натрия, дикалий хлоразепат, клорзулон, клоксациллин, кодеинфосфат, колхицин, кортикотропин (ACTH), косинтропин, циклофосфамид, циклоспорин, ципрогептадин, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин/актиномицин D, далтепарин натрия, даназол, дантролен натрия, дапсон, декоквинат, дефероксамин мезилат, деракоксиб, деслорелин ацетат, десмопрессин ацетат, десоксикортикостерон пивалат, детомидин, дексаметазон, декспантенол, дексраа-зоксан, декстран, диазепам, diaзоксид (орально), дихлорфенамид, диклофенак натрия, диклосациллин, диэтилкарбамазин цитрат, диэтилстилбэстрол (DES), дифлоксацин, дигоксин дигидротахистерол (DHT), дилтиазем, дименгидринат, димеркапрол/BAL, диметилсульфоксид, динопрост трометамин, дифенилгидрамин, диизопирамид фосфат, добутамин, докузат/DSS, долазетрон мезилат, домперидон, допамин, дорамектин, доксапрам, доксепин, доксорубин, доксициклин, кальций эдетат динатрий, кальций ЭД-ТУК, эдрофоний хлорид, эналаприл/эналаприлат, эноксапарин натрия, энрофлоксацин, эфедрин сульфат, эпинефрин, эоэтин/эритропозин, эприномектин, эпсипрантел, эритромицин, эсмолол, эстрадиол ципионат, этакриновая кислота/этакринат натрия, этанол (спирт), этидронат натрия, этодолак, этомидат, препараты эвтаназии w/пентобарбитал, фамотидин, жирные кислоты (существенные/омега), фелбамат, фентанил, сульфат двухвалентного железа, филграстим, финастерид, фипронил, флорфеникол, флуконазол, флуцитозин, флудрокортизон ацетат, флумазенил, флуметазон, флуниксин меглюмин, фторурацил (5-FU), флуоксетин, флутиказон пропионат, флувоксамин малеат, фомепизол (4-MP), фуразолидон, фуросемид, габапентин, гемцитабин, гентамицин сульфат, глимепирид, глипизид, глюкагон, глюкокортикоидные препараты, глюкозамин/хондроитинсульфат, глутамин, глибурид, глицерин (орально), гликопирролат, гонадорелин, гризеофульвин, гваифенезин, галотан, гемоглобин глютамер-200 (OXYGLOBIN®), гепарин, хитакрахмал, гиалуронат натрия, гидразалин, гидрохлортиазид, гидрокодон битартрат, гидрокортизон, гидроморфон, гидроксимочевина, гидроксизин, ифосфамид, имидаклоприд, имидакарб дипропионат, импенем-циластатин натрия, имипрамин, инамрион лактат, инсулин, интерферон альфа-1a (рекомбинантный, человеческий), иодид (натрия/калия), ипекакуана (сироп), иподат натрия, декстран железа, изофлуран, изопротеренол, изотретиноин, изоксуприн, итраконазол, ивермектин, каолин/пектин, кетамин, кетоконазол, кетопрофен, кеторолак трометамин, лактулоза, лейпролид, левамизол, леветирацетам, левотиноксин натрия, лидокаин, линкомицин, лиотиронин натрия, лизиноприл, ломустин (CCNU), люфенурон, лизин, магний, маннит, марбофлоксацин, мехлорэтамин, меклизин, меклофенаминовая кислота, медетомидин, среднепочечные триглицериды, ацетат медроксипрогестерона, ацетат мегэстрола, меларсомин, мелатонин, мелоксикан, мелфалан, меперидин, меркаптопурин, меропенем, метформин, метадон, метазоламид, метенамин манделат/соль гиппуровой кислоты, метимазол, метионин, метокар-

бамол, метогексигал натрия, метотрексат, метоксифлуран, метиленовый голубой, метилфенидат, метилпреднизолон, метоклопрамид, метопролол, метронидазол, мексилетин, миболерлон, мидазолам милбемициноксим, минеральное масло, миноциклин, мизопропростол, митотан, митоксантрон, морфин сульфат, моксидектин, налоксон, мандролон деканоат, напроксен, наркотические (опиумсодержащие) агонист-анальгетик, неомицин сульфат, неостигмин, ниацинамид, нитазоксанид, нитенпирам, нитрофурантоин, нитроглицерин, нитропруссид натрия, низатидин, новобиоцин натрия, нистатин, октреотид ацетат, олсалазин натрия, омепрозол, ондансетрон, опиумсодержащее средство от диспепсии, орбифлоксацин, оксациллин натрия, оксазепам, оксибутирин хлорид, оксиморфон, окситетрациклин, окситоцин, динатрий памидронат, панкреплипаза, панцироний бромид, паромомицин сульфат, парозетин, пенцилламин, общеизвестные пенициллины, пенициллин G, пенициллин V калий, пентазоцин, пентобарбитал натрия, пентозан полисульфат натрия, пентоксифиллин, перголид мезилат, фенобарбитал, феноксибензамин, фенилбутазон, фенилэфрин, фенипропаноламин, фенитоин натрия, феромоны, парэнтеральный фосфат, фитонадион/витамин K-1, пимобендан, пиперазин, пирлимицин, пироксикам, полисульфатированный гликозаминогликан, поназурил, хлорид калия, пралидоксим хлорид, празозин, преднизолон/преднизон, примидон, прокаинамид, прокарибазин, прохлорперазин, пропантелин бромид, пропионилбактериальное урвое заражение, пропофол, пропранолол, протамин сульфат, псевдоэфедрин, Psyllium гидрофильный муциллоид, пиридистигмин бромид, пириламид малеат, пириметамин, акрихин, квинидин, ранитидин, рифампин, s-аденозилметионин (SAMe), солевое/гиперосмотическое слабительное средство, селамектин, селегилин/l-депренил, сертралин, севеламер, севофлуран, силимарин/молочный чертополох, бикарбонат натрия, полистирол сульфат натрия, стибоглюконат натрия, сульфат натрия, тиосульфат натрия, соматотропин, солатол, спектиномицин, спиронолактон, станозолол, стрептокиназа, стрептозоцин, сукцимер, сукцинилхолин хлорид, сукралфат, суфентанил цитрат, сульфохлорпиридазин натрия, сульфадиазин/триметроприм, сульфаметоксазол/триметроприм, сульфадиментоксин, сульфадиметоксин/орметоприм, сульфасалазин, таурин, тепоксалин, тербинафин, тербуталин сульфат, тестостерон, тетрациклин, тиацетарсамид натрия, тиамин, тиогуанин, тиопентал натрия, тиотепа, тиротропин, тиамулин, динатрий тикарцилин, тилетамин/золазепам, тилмоксин, тиопронин, тобрамицин сульфат, токаинид, толазоллин, телфенаминовая кислота, топирамат, трамадол, тримцинолон ацетонид, триентин, трилостан, тримепраксин татрат водн./преднизолон, трипеленамин, тилозин, урдосоил, валеропропановая кислота, ванадий, ванкомицин, вазопрессин, векуроний бромид, верапамил, винбластин сульфат, винкристин сульфат, витамин E/селен, варфарин натрия, ксислазин, иохимбин, зафирлукаст, зидовудин (AZT), ацетат цинка/сульфат цинка, зонисамид и их смеси.

В одном варианте осуществления арилпиразоловые соединения, такие как известные из уровня техники фенилпиразолы, могут комбинироваться с изоксазолиновыми соединениями в топических композициях изобретения. Примеры указанных арилпиразоловых соединений включают, но не ограничиваются указанными в патентах США № 6001384; 6010710; 6083519; 6096329; 6174540; 6685954 и 6998131 (описания которых включены в изобретение как ссылки, каждый из которых переуступлен фирме Meial, Ltd., Duluth, GA).

В другом варианте осуществления один или несколько макроциклических лактонов или лактамов, которые оказывают акарицидное, антигельминтное и/или инсектицидное действие, могут быть добавлены в композиции изобретения.

Макроциклические лактоны включают (но не ограничиваются указанным) авермектины, такие как абамектин, димадектин, дорамектин, емаектин, эприномектин, ивермектин, латидектин, лепимектин, селамектин и ML-1694554, и милбемицины, такие как милбемектин, милбемицин D, моксидектин и немадектин. Кроме того, в состав входят 5-оксо- и 5-оксимные производные указанных авермектинов и милбемицинов. Примеры комбинаций арилпиразоловых соединений с макроциклическими лактонами включают, но не ограничиваются указанными в патентах США № 6426333; 6482425; 6962713 и 6998131 (описания которых включены в изобретение как ссылки, каждый из которых переуступлен фирме Meial, Ltd., Duluth, GA).

Макроциклические лактоновые соединения известны из уровня техники и могут быть легко получены в промышленности или с использованием синтетических приемов, известных из уровня техники. Приведены ссылки на общедоступные технические и промышленные документы. Для авермектинов, ивермектина и абамектина можно сослаться, например, на работы "Ивермектин и абамектин", 1989, авторы M.H. Fischer и H. Mrozik, William C. Campbell, издательство Springer Verlag, или Albers-Schönberg и др. (1981), "Avermectins Structure Determination" (Структурное определение авермектинов), J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. Для дорамектина можно обратиться к публикации в "Veterinary Parasitology", том 49, № 1, июль 1993, 5-15. В случае милбемицинов, кроме того, можно сослаться на работы: Davies H.G. и др., 1986, "Авермектины и милбемицины", Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. и др., 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins (Синтез милбемицинов из авермектинов), Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, и патенты: США № 4134973 и EP 0677054.

Макроциклические лактоны представляют собой или природные продукты или являются их полусинтетическими производными. Структуры авермектинов и милбемицинов являются весьма близкими, например, в них совместно используется комплекс с 16-членным кольцом макроциклического лактона.

Природные продукты авермектинов описаны в патенте США № 4310519, и 22,23-дигидро-авермектиновые соединения описаны в патенте США № 4199569. Кроме того, можно упомянуть патенты США № 4468390, 5824653, EP 0007812 A1, заявку на патент Великобритании 1390336, EP 0002916 и патент Новой Зеландии № 237086, среди прочих. Милбемицины природного происхождения описаны в патенте США № 3950360, а также в различных ссылках, приведенных в справочнике "The Merck Index" 12-е изд., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996). Латидектин описан в "International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)", WHO Drug Information, том 17, № 4, с. 263- 286, (2003). Полусинтетические производные соединений этих классов хорошо известны из уровня техники и описаны, например, в патентах США № 5077308, 4859657, 4963582, 4855317, 4871719, 4874749, 4427663, 4310519, 4199569, 5055596, 4973711, 4978677, 4920148 и EP 0667054.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение включает в себя топическую композицию, содержащую изоксазолиновое соединение в комбинации с классом акарицидов или инсектицидов, известных в качестве регуляторов роста насекомых (IGR). Соединения, принадлежащие к указанной группе, хорошо известны практикующим специалистам и представляют собой обширный диапазон различных химических классов. Все эти соединения действуют путем вмешательства в развитие или рост насекомых-вредителей. Регуляторы роста насекомых описаны, например, в патентах США № 3748356, 3818047, 4225598, 4798837, 4751225, EP 0179022 или U.K. 2140 010, а также в патентах США № 6096329 и 6685954 (которые все включены в изобретение как ссылки).

В одном варианте осуществления IGR представляет собой соединение, которое имитирует ювенильный гормон. Примеры имитаторов ювенильных гормонов включают азадирахтин, диофенолан, феноксикарб, гидропрен, кинопрен, метопрен, пирипроксифен, тетрагидроазадирахтин и 4-хлор-2-(2-хлор-2-метил-пропил)-5-(6-йодо-3-пиридилметокси)пиридазин-3(2H)-он.

В особенно предпочтительном варианте осуществления композиции изобретения содержат изоксазолиновое соединение формулы (I) в комбинации с метопреном или пирипроксифеном и фармацевтически приемлемым носителем. Неожиданно было обнаружено, что композиции, содержащие изоксазолиновое соединение формулы (I) в комбинации с метопреном или пирипроксифеном, обладают более высокой длительно сохраняемой эффективностью, которую нельзя было предсказать на основе активности каждого индивидуального компонента.

В другом варианте осуществления IGR соединение является ингибитором синтеза хитина. Ингибиторы синтеза хитина включают хлорфлуазурон, циромазин, дифлубензурон, флуазурон, флуциклохурон, флуфенохурон, гексафлуморон, люфенурон, тебуфенозид, тефлубензурон, трифлуморон, новалурон, 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенилмочевину, 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенилмочевину и 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-трифторметил)фенилмочевину.

В еще одном варианте изобретения адультицидные инсектициды и акарициды также могут быть добавлены в композицию изобретения. Указанные выше включают пиретрины (которые включают цинерин I, цинерин II, ясмолин I, ясмолин II, пиретрин I, пиретрин II и их смеси), пиретроиды и карбаматы, в том числе (но без ограничения указанным) беномил, карбанолат, карбарил, карбофуран, меттиокарб, меттолкарб, промазил, пропоксур, алдикарб, бутокарбоксим, оксамил, тиокарбоксим и тиофанокс.

В некоторых вариантах композиции изобретения могут включать один или несколько антинематодных препаратов, в том числе (но без ограничения указанным) активные реагенты из классов соединений: бензимидазолы, имидазотиазолы, тетрагидропиримидины и органофосфаты. В некоторых вариантах бензимидазолы включают (но без ограничения указанным) тиабендазол, камбендазол, парбендазол, оксибендазол, мебендазол, флубендазол, фенобендазол, оксфендазол, албендазол, циклобендазол, фебантел, тиофанат, и их о,о-диметилловые аналоги могут быть включены в композиции.

В других вариантах осуществления композиции могут включать имидазотиазоловые соединения, в том числе (но без ограничения указанным) тетраимизол, левамизол и бутамизол. В некоторых других вариантах осуществления композиции изобретения могут включать тетрагидропиримидиновые активные реагенты, в том числе (но без ограничения указанным) пирантел, оксантел, и морантел. Подходящие органофосфатные активные реагенты включают (но не ограничиваются указанным) кумафос, трихлофон, галоксон, нафталофос и дихлорвос, гептенофос, мевинфос, монокротофос, ТЕРР и тетрахлофвинфос.

В других вариантах осуществления композиции могут включать антинематодные соединения - фенотиазин и пиперазин, в качестве нейтрального соединения или в различных солевых формах, диэтилкарбамазин, фенолы, такие как дисофенол, мышьяковистые препараты, такие как арсенамид, этаноламины, такие как бифенит, тенний-клозилат и метиридин; цианиновые красители, в том числе пирвиний хлорид, пирвиний памоат и дитиазанин йодид; изотиоцианаты, включая битосканат, сурамин натрия, фталофин и различные природные продукты, в том числе (но без ограничения указанным) гигромицин В,  $\alpha$ -сантонин и каиновая кислота.

В других вариантах осуществления композиции изобретения могут включать антитрематоидные препараты. Подходящие антитрематоидные препараты включают (но не ограничиваются указанным) мирацилы, такие как мирацил D и мирасан; празиквантел, клоназепам и его 3-метильное производное, олтипраз, лукантон, гикантон, оксамниквин, амосканат, ниридазол, нитроксинил, различные бисфеноль-

ные соединения, известные из уровня техники, включая гексахлорофен, битионол, битионол-сульфоксид и менихлофолан; различные салициланилидные соединения, в том числе трибромсалан, оксиклозанид, клиоксанид, рафоксанид, бротианид, бромханид и клозантел; триклабендазол, диамфенетид, клорзулон, хетолин и зметин.

Антицестодные соединения также могут быть выгодно использованы в композициях изобретения, в том числе (но без ограничения указанным) ареколин в различных солевых формах, бунамидин, никлозамид, нитросканат, паромомицин и паромомицин II.

В некоторых других вариантах осуществления композиции изобретения могут включать другие активные препараты, которые являются эффективными против артроподовых паразитов. Подходящие активные препараты включают (но не ограничиваются указанным) бромциклен, хлордан, DDT, эндосульфат, линдан, метоксихлор, токсафен, бромфос, этилбромфос, карбофентион, хлорфенвинфос, хлорпирифос, кротоксифос, цитиоат, диазинон, дихлорентион, диэптоат, диоксатион, этион, фамфур, фенитротин, фентион, фоспират, иодофенфос, малатион, налед (органофосфатный инсектицид), фосалон, фосмет, фоксим, пропетафос, роннел, стирофос, аллетрин, цигалотрин, циперметрин, дельтаметрин, фенвалерат, флуситринат, перметрин, фенотрин, пиретрины, ресметрин, бензилбензоат, дисульфид углерода, кротамитон, дифлубензурон, дифениламин, дисульфирам, изоборнилтиоцианато ацетат, метопрен, моносульфирам, пиренонилбутоксид, ротенон, ацетат трифенилолова, гидроксид трифенилолова, диэтил(мета)толуамид, диметилфталат и соединения:

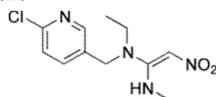
- 1,5a,6,9,9a,9b-гексагидро-4a(4H)-добензофуранкарбоксальдегид (MGK-11),
- 2-(2-этилгексил)-3a,4,7,7a-тетрагидро-4,7-метано-1H-изоиндол-1,3(2H)дион (MGK-264),
- дипропил-2,5-пиридиндикарбоксилат (MGK-326) и 2-(октилтио)этанол (MGK-874).

В особенно предпочтительном варианте осуществления топические композиции изобретения будут включать перметрин в комбинации с изоксазолиновым активным ингредиентом.

Антипаразитический препарат, который может сочетаться с соединением изобретения с образованием композиции, может быть биологически активным пептидом или белком, в том числе (но без ограничения указанным) депсипептиды, которые действуют на нервно-мышечное соединение путем стимуляции пресинаптических рецепторов, принадлежащих к семейству секретинового рецептора, что приводит к параличу и гибели паразитов. В одном варианте осуществления депсипептида он представляет собой эмодапсид (см. Willson и др., *Parasitology*, Jan. 2003, 126 (часть 1): с. 79-86).

В другом варианте осуществления композиции изобретения могут содержать активный реагент из класса неоникотиноидных пестицидов. Неоникотиноиды связывают и ингибируют специфически никотиновые ацетилхолиновые рецепторы насекомых. В одном варианте осуществления неоникотиноидный инсектицидный препарат, который можно комбинировать с изоксазолиновым соединением с образованием топической композиции изобретения, представляет собой имидаклоприд. Имидаклоприд является хорошо известным неоникотиноидным активным препаратом и является активным компонентом в топических поражающих паразитов продуктах: Advantage®, Advantage® II, K9 Advantage® и K9 Advantage® II, продаваемых фирмой Bayer Animal Health. Препараты этого класса описаны, например, в патенте США № 4742060 или в EP 0892060.

В другом варианте осуществления топические композиции изобретения могут содержать нитенпирам, другой активный препарат неоникотиноидного класса пестицидов. Нитенпирам имеет следующую химическую структуру и является активным компонентом орального продукта - таблеток CAPSTAR™, продаваемых фирмой Novartis Animal Health:



Нитенпирам обладает активностью против взрослых блох, при ежедневном приеме в виде пероральных таблеток. Нитенпирам функционирует путем вмешательства в нормальную нейротрансмиссию, что приводит к гибели насекомого. Нитенпирам обладает весьма быстрым действием против блох. Например, таблетки CAPSTAR™ начинают действовать против блох уже после 30 мин после введения, причем в большинстве случаев их использование назначается 1 раз в день. Однако известно, что нитенпирам является эффективным только при пероральном назначении в качестве соматического средства от паразитов, в виде таблеток CAPSTAR™. Поэтому оказалось неочевидным и неожиданным, что топические композиции изобретения, содержащие комбинацию нитенпирама с изоксазолиновым активным препаратом, демонстрируют весьма быстрое действие нитенпирама, поскольку для этого активного препарата не наблюдалась активность при топическом введении. Топические композиции изобретения, содержащие комбинации изоксазолинового активного препарата с длительным сроком службы и быстрым действием активного препарата, такого как неоникотиноидный активный препарат - нитенпирам, обеспечивают оптимальное сочетание скорости действия и длительности сохранения активности против наземных паразитов.

Нитенпирам обладает довольно малой величиной логарифма коэффициента распределения (logP) в системе октанол/вода (-0,64) и относительно высокой растворимостью в воде - 840 г/л при 20°C и pH 7

(см. приложение к справочнику "Supplement to Compendium on Continuing Education for the practicing veterinarian", том 23, № 3(a), март 2001 г.), что указывает на малую вероятность его применения для топической подачи. С учетом довольно малой величины  $\log P$  нитенпирама и весьма высокой растворимости в воде специалист в этой области техники довольно скептически относился бы к возможности эффективной подачи этого активного препарата в топической композиции. Эффективность топических композиций изобретения, которые содержат нитенпирам, является еще более неожиданной с учетом физико-химических свойств указанного соединения.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения разработаны топические композиции, содержащие по меньшей мере одно изоксазолиновое соединение в комбинации с IGR и неоникотиноидным активным препаратом. В еще одном предпочтительном варианте изобретения предоставляется топические композиции, содержащие изоксазолиновое соединение формулы (I) вместе с IGR, который имитирует ювенильный гормон и нитенпирам. В еще одном предпочтительном варианте осуществления изобретения предоставляется топические композиции для точечного применения или композиции для обливания, 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 А) в комбинации с (S)-метопреном или пирипроксифеном и нитенпирамом.

В другом варианте осуществления изобретения разработаны топические композиции изобретения для точечного применения или композиции для обливания, которые содержат 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 А) в комбинации с соединениями: нитенпирам, (S)-метопрен или пирипроксифен и авермектин или милбемицин. В еще одном варианте изобретения предоставлены топические композиции, которые содержат 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 А), в комбинации с соединениями: нитенпирам и/или (S)-метопрен, или пирипроксифен и/или авермектин, или милбемицин и/или празиквантел. В этом варианте осуществления присутствие соединений авермектина или милбемицина и/или празиквантела обеспечивает сильную активность против внутренних паразитов, дополнительно к активности против наружных паразитов.

В некоторых вариантах осуществления инсектицидный препарат, который может комбинироваться с композициями изобретения, представляет собой семикарбазон, такой как метафлумизон.

В другом варианте осуществления композиции изобретения могут выгодно включать комбинацию изоксазолиновых соединений, известных из уровня техники. Такие активные препараты 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 изобретение как ссылки.

В другом варианте осуществления в композиции изобретения могут быть добавлены нодулиспорная кислота и ее производные (класс известных акарицидных, антигельминтных, антипаразитических и инсектицидных препаратов). Эти соединения применяются для лечения или предупреждения инфекционных заболеваний у людей и животных, и они описаны, например, в патентах США № 5399582, 5962499, 6221894 и 6399786, которые все, таким образом, полностью включены в изобретение как ссылки. Композиции могут включать одну или несколько известных из уровня техники производных нодулиспорной кислоты, в том числе все стереоизомеры, такие как описанные в цитированных выше патентах.

В другом варианте осуществления антигельминтные соединения класса аминокетонитрильных (AAD) соединений, таких как монерантел (ZOLVIX) и т.п., могут быть добавлены в композиции изобретения. Указанные соединения описаны, например, в WO 2004/024704 и патенте США № 7084280 (включены со ссылкой); в статьях Sager и др., *Veterinary Parasitology*, 2009, 159, 49-54; Kaminsky и др., *Nature*, том 452, 13 марта 2008 г., с. 176-181. Кроме того, композиции изобретения могут включать арилоазол-2-илцианоэтиламиновые соединения, такие как описанные в патенте США № 8088801 выданном Soll и др., который полностью включен в изобретение, и тиоамидные производные указанных соединений, описанных в патенте США № 7964621, который включен в изобретение как ссылка.

Кроме того, композиции изобретения могут комбинироваться с парагерквямидными соединениями и производными указанных соединений, в том числе дерквантелом (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 парагерквямидных соединений представляет собой известный класс соединений, которые включают спироциксопептино-индольное ядро, с активностью против определенных паразитов (смотрите статьи в *Tet. Lett.* 1981, 22, 135; *J. Antibiotics* 1990, 43, 1380, и *J. Antibiotics* 1991, 44, 492). Кроме того, также известно структурно родственное семейство маркфортиновых соединений, таких как маркфортины А-С, и они могут комбинироваться с композициями изобретения (см. *J. Chem. Soc. - Chem. Comm.* 1980, 601 и *Tet. Lett.* 1981, 22, 1977). Дополнительные ссылки на парагерквямидные производные можно найти, например, в документах WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432, в патентах США № 5703078 и 5750695, которые все, таким образом, полностью включены в изобретение как ссылки.

В общем, дополнительный активный агент вводится в композицию в количестве приблизительно между 0,1 мкг и 1000 мг. Более типично, дополнительный активный агент может вводиться в количестве приблизительно от 10 мкг до 500 мг, приблизительно от 1 до 300 мг, приблизительно от 10 до 200 мг или приблизительно от 10 до 100 мг.

В других вариантах осуществления изобретения дополнительный активный агент может вводиться в композицию для того, чтобы подавать дозу приблизительно от 5 мкг /кг до 50 мг/кг от массы животного. В других вариантах осуществления дополнительный активный агент может присутствовать в количестве, которое достаточно для подачи дозы приблизительно от 0,1 до 30 мг/кг, приблизительно от 0,1 до 20 мг/кг или приблизительно от 0,1 до 10 мг/кг от массы животного. В других вариантах осуществления дополнительный активный агент может присутствовать в количестве приблизительно от 5 до 200 мкг/кг или приблизительно от 0,1 до приблизительно 1 мг/кг от массы животного. В еще одном варианте изобретения дополнительный активный агент вводится в количестве приблизительно от 0,5 до 50 мг/кг.

Неожиданно было обнаружено, что топические композиции изобретения, которые включают по меньшей мере один изоксазолиновый активный препарат и фармацевтически приемлемый носитель, который подходит для топического применения для животных, являются стабильными и эффективными против широкого спектра наружных паразитов в течение продолжительного времени.

В предпочтительном варианте осуществления композиций изобретения топическая композиция может находиться в виде жидкого раствора или суспензии, которая содержит фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, приемлемый для применения на шкуре животного. Топические, кожные и подкожные рецептуры могут включать эмульсии, кремы, притирания, гели, пасты, порошки, шампуни, рецептуры для обливания, готовые к употреблению рецептуры, растворы и суспензии для точечного применения.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения разработаны топические композиции, подходящие для топического введения в локальную область тела животного, в том числе композиции в виде рецептур для точечного применения или композиций для обливаний. В другом варианте осуществления топические композиции могут находиться в виде рецептур распыляемого раствора, аэрозоля или пенистой рецептуры, подходящей для введения животному. В некоторых вариантах рецептуры жидкого раствора или суспензии, содержащие изоксазолиновые активные ингредиенты, могут быть в форме распыляемого раствора, подаваемого дозирующим насосом или дозирующим аэрозолем.

Изоксазолиновые активные ингредиенты, такие как в формуле (I), являются соматически активными, так что наружные паразиты поражаются, когда они сосут кровь из организма хозяина. Следовательно, требуется минимальная концентрация соединений при соматической циркуляции в организме животных. Однако в некоторых случаях изоксазолиновый активный ингредиент также может обладать активностью при контакте паразита с поверхностью тела животного. Таким образом, в некоторых вариантах топического применения композиции согласно изобретению могут обеспечить подачу активных ингредиентов и их распределение, с топическим покрытием всей шерсти и/или также могут обеспечить распределение активного ингредиента с помощью сальных желез животных. Когда соединение распределяется во всех сальных железах, указанные сальные железы могут служить резервуаром, и таким образом, может обеспечиваться продолжительное воздействие, например по меньшей мере один месяц или больше. Например, Cochet и сотрудники сообщили о распределении фипронила, 1-арилпиразолового соединения в роговом слое, в жизнеспособном эпидермисе и сальных железах и эпителиальных слоях у собак бигль (порода собак) после точечного введения (см. Cochet и др., Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., 1997, 22(3), 211-216). С использованием лекарственного средства с радиоизотопом <sup>14</sup>C, в этой работе продемонстрировано, что фипронил перемещается из места нанесения и распределяется по всей коже, где он постоянно детектируется в течение 56 дней после обработки.

Топическое применение композиций согласно изобретению обеспечивает эффективную трансдермальную подачу активного ингредиента через кожу в систему соматической циркуляции при достаточной концентрации, чтобы обеспечить отличную эффективность против наружных паразитов. В другом предпочтительном варианте композиции изобретения распределение активного ингредиента достигается как топически, по всему шерстному покрову животных, так и трансдермально в кровотоки. В этом варианте топические композиции обеспечивают высокий уровень эффективности при неожиданно низкой концентрации изоксазолинового активного ингредиента в плазме.

Внешний слой эпидермиса, роговой слой, образует основной барьер для выхода воды, а также проникновения чужеродных веществ в систему циркуляции. Имеется уникальная мембрана, состоящая из мертвых тонкопластинчатых клеток, корнеоцитов, которые заполнены плотным кератином, между которыми находится богатый липидами слой, состоящий из многочисленных двойных слоев липидов. Общая согласованность заключается в том, что большинство чужеродных веществ проходит сквозь богатый липидами слой между пластинчатыми клетками. Подача активных веществ через кожу представляет собой значительную проблему, с учетом роли кожи как барьера, предотвращающего проникновение посторонних веществ. Для того чтобы активный компонент прошел сквозь роговой слой, ему необходимо последовательно проникнуть через двойные слои и, следовательно, пересечь множество гидрофильно-липофильных поверхностей раздела. В связи с эффективным барьером кожи трансдермальная подача

обычно свойственна только для сильнодействующих соединений, для которых требуется лишь небольшая доза.

Только материалы, которые обладают хорошими характеристиками растворимости в маслах, а также в воде, будут способны эффективно и относительно легко проникать через кожу. Одна из главных проблем при обработке кожи или использовании кожи для подачи вещества в систему соматической циркуляции возникает от требования, что активное вещество должно обладать соответствующими физико-химическими свойствами, чтобы попасть в место действия или циркуляции. Если вещество является чрезмерно гидрофильным, оно останется на поверхности кожи. Если вещество является чрезмерно липофильным, оно будет проникать внутрь богатого липидами слоя между клетками, и возникнут затруднения для более глубокого проникновения. Только небольшие соединения, обладающие сбалансированной растворимостью в маслах и воде и  $\log P \sim 2$  (коэффициент распределения в смеси октанол/вода), могут проникать сквозь роговой слой и в систему соматической циркуляции в достаточной степени (см. Kennet B. Sloan (ред.) (1992), *Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery*, с. 6, Marcel Dekker, New York). Примеры включают никотин и нитроглицерин (ТНГ). Однако даже эти вещества не поглощаются в значительной степени. Таким образом, многие соединения не пригодны для трансдермальной подачи из-за присущих им физико-химических свойств.

Следует понимать, что способность активного ингредиента распределяться или топически, или трансдермально зависит от физико-химических характеристик соединения, а также от неактивных вспомогательных агентов композиции, которые могут индуцировать проникновение активного препарата в кожу. Хотя отсутствует общий способ подачи любого активного ингредиента или топически по всему шерстному покрову животного, или трансдермально в организм животного, известны некоторые приемы для усиления проникновения активных препаратов в кожу животных. Обычно в композиции используются вещества, называемые "усилители проникновения", предназначенные для трансдермальной подачи лекарственных средств с целью увеличения количества активного вещества, которое подается в систему соматической циркуляции. Усилители проникновения представляют собой соединения различных классов, в том числе определенные растворители, такие как диметилсульфоксид (ДМСО), пирролидоны, этанол, пропиленгликоль, этилацетат, диметилацетамид и другие, которые способны разрушать барьерную функцию рогового слоя. Было показано, что другие вещества также способны увеличивать поток некоторых активных ингредиентов через кожу. Они включают липофильные соединения, такие как лаурокапрам (Азон); жирные кислоты или спирты, такие как олеиновая кислота, олеиловый спирт, линолеиловая кислота и т.п.; некоторые эфиры жирных кислот, такие как изопропилмирикат, метиланоат, метилкапрат и другие. Кроме того, известны смеси некоторых усилителей проникновения с пропиленгликолем, которые усиливают подачу определенных активных ингредиентов. Например, см. книгу "Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement", под ред. Kenneth A. Walters и Jonathan Hadgraft, Marcel Dekker, Inc. New York, 1993; ISBN 0-8247-9017-0.

В некоторых вариантах осуществления изобретения рецептуры композиций составляют с целью регулирования скорости проникновения изоксазолинового соединения для того, чтобы поддерживать эффективную концентрацию активного вещества в плазме в течение длительного периода времени и значительно продлить период эффективности. Так, в одном варианте осуществления изобретения составляют рецептуры топических композиций с системой носителя, который индуцирует распространение изоксазолинового активного ингредиента (ингредиентов) внутри кожи, чтобы получить эффект резервуара и регулировать скорость проникновения соединения в систему соматической циркуляции в течение длительного периода времени. Таким образом, изобретение предоставляет топические композиции, которые демонстрируют неожиданно длительно сохраняемую эффективность против наружных паразитов. Необходимо отметить, что указанный подход применим только для ингредиентов с высокой активностью, с которыми можно добиться желательной паразитицидной эффективности при низкой концентрации в плазме, поскольку для соединений с малой активностью невозможно получить эффективную концентрацию.

Обнаружено, что топические композиции настоящего изобретения, содержащие изоксазолиновый активный препарат в носителе, содержащем липофильный растворитель или систему липофильного растворителя, обладают отличной эффективностью против наружных паразитов в течение длительного периода времени. Несмотря на нежелательность ограничения теорией, полагают, что неактивные вспомогательные агенты в определенных топических композициях изобретения способствуют распространению изоксазолинового активного ингредиента внутри кожи в течение более длительного периода времени, наряду с тем, что обеспечивается постоянная диффузия активного препарата в систему циркуляции со скоростью, которая обеспечивает необходимую концентрацию активного вещества в кровотоке, которая будет эффективной против наружных паразитов в течение более длительного периода времени. Это отличается от подходов в традиционных топических композициях, которые разрабатываются с целью усиления перехода активных ингредиентов через кожу животного в систему соматической циркуляции, чтобы быстро получить желательный биологический эффект. Таким образом, в одном варианте осуществления в настоящем изобретении используются неактивные вспомогательные агенты, которые препятствуют быстрому проникновению изоксазолиновых активных ингредиентов в систему соматической циркуля-

ции.

В одном варианте осуществления изобретение предоставляет топические композиции, содержащие изоксазолиновый активный ингредиент в фармацевтически приемлемом носителе, где носитель не включает соединение, усиливающее проникновение изоксазолинового активного ингредиента. В другом варианте осуществления изобретение предоставляет топические композиции, содержащие изоксазолиновый активный ингредиент и фармацевтически приемлемый носитель, где носитель содержит растворитель или растворяющую систему, которая способствует распространению изоксазолинового активного ингредиента в коже животных в течение более длительного периода времени.

В одном варианте осуществления изобретения, включающем носитель, который увеличивает длительность эффективности топических композиций, указанный носитель может содержать растворитель, выбранный из эфиров карбоновых кислот, диэфиров дикарбоновых кислот, эфиров жирных кислот или диэфиров жирных кислот или их комбинации, в том числе (но без ограничения указанным) изопропил пальмитат, изостеарил лактат, диизопропиладипинат, дибутиладипинат, диэтил себацинат, дибутил себацинат, октил пальмитат, полиэтиленгликоль (ПЭГ) стеарат и цетеарил октаноат; масла, включая (но без ограничения указанным) минеральное масло, диглицериды, триглицериды, масло жожобы, лецитин и касторовое масло или их комбинации; алифатические спирты с длинной цепью, такие как изостеариловый спирт и т.п.; жирные спирты и их сложные эфиры, в том числе, например, цетиловый спирт, цетеариловый спирт и т.п. или их комбинации; полиэтиленгликоли с различной молекулярной массой, в том числе (но без ограничения указанным) ПЭГ 300, ПЭГ 400, ПЭГ 600 и ПЭГ 1000 или их комбинации; и простые эфиры гликолей, включая (но без ограничения указанным) моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (Transcutol®), бутилдигликоль, монометиловый эфир пропиленгликоля, моноэтиловый эфир пропиленгликоля, н-бутиловый эфир дипропиленгликоля, моноэтиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир этиленгликоля и монометиловый эфир дипропиленгликоля или их комбинации; или комбинации из двух или более указанных растворителей.

Вспомогательные агенты, которые также могут способствовать распространению активного ингредиента в коже в течение более длительного периода времени и могут быть введены в композиции изобретения, включают (но не ограничиваются указанным) смешанные сложные эфиры сахарозы и карбоновых кислот, в том числе изобутират ацетат сахарозы (ИБАС) и т.п.; воски с низкой температурой плавления, гидрированные растительные масла, глицериды каприловой/каприновой кислоты; сложные эфиры глицерина, включая, например, триацетин, глицерин моноолеат, глицерин моноолеинат, стеарат глицерина, дистеарат глицерина и т.п.; триглицериды, в том числе, например, триглицериды каприловой, каприновой/миристиновой/стеариновой кислот; термопластичные полимеры, такие как Плуроник и полксамеры, включая, например, Lutrol F127 как таковой или в смеси с другими полксамерами; или их комбинации.

В другом варианте осуществления изобретения фармацевтически приемлемый носитель для топических композиций содержит смесь диэфира дикарбоновой кислоты, индивидуального или в комбинации с одним или несколькими дополнительными растворителями, перечисленными выше, и/или "маслянистое" липофильное вещество, в том числе жидкий или низкоплавкий липофильный активный препарат, такой как (S)-метопрен, пирипроксифен и/или перметрин; и/или смешанный сложный эфир сахарозы и карбоновых кислот, в том числе смешанный сложный эфир сахарозы и уксусной и изомасляной кислот, такой как изобутират ацетат сахарозы (ИБАС), и/или низкоплавкие воски, и/или твердые жиры.

Несмотря на нежелательность ограничения теорией, включение определенных липофильных растворителей в топические композиции изобретения увеличивает время пребывания изоксазолинового активного ингредиента внутри кожи, наряду с тем, что обеспечивается эффективная концентрация активного ингредиента, который медленно проходит в систему циркуляции с целью достижения желательной эффективности в течение более длительного периода времени.

В предпочтительном варианте осуществления диэфира дикарбоновой кислоты представляет собой диэтилсебацинат или диизопропиладипинат. В другом варианте осуществления смесь растворителей, включающая эфир дикарбоновой кислоты, содержит гликоль или полигликоль или гликоль или простой или сложный эфир полигликоля, в том числе (но без ограничения указанным) этиленгликоль (ЭГ), пропиленгликоль (ПГ), жидкие полиоксиэтиленгликоли (ПЭГи) различных сортов, в том числе ПЭГ 400, ЭГ или ПГ монокаприлат, ЭГ или ПГ каприлат, ЭГ или ПГ монолаурат, ЭГ или ПГ дикаприлат/дикапрат, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (МЭДГ, Transcutol®), бутил дигликоль, н-бутиловый эфир дипропиленгликоля, моноэтиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир дипропиленгликоля, монометиловый эфир пропиленгликоля, моноэтиловый эфир пропиленгликоля, и т.п., или их комбинации; простой эфир, включая (но без ограничения указанным) диметиловый эфир изосорбита; сложный эфир или диэфир кислоты, в том числе (но без ограничения указанным) триацетин, лаурил лактат; и другие растворители, включая формаль глицерина, или их смеси.

В предпочтительных вариантах осуществления носитель для топических композиций содержит диалкиловый эфир дикарбоновой кислоты, такой как диэтилсебацинат, диизопропилсебацинат, диизопропиладипинат, дибутиладипинат или их комбинации, индивидуально или в комбинации с растворителями,

выбранными из:

- a) сложного эфира пропиленгликоля (ПГ), в том числе ПГ монокаприлат, ПГ каприлат, ПГ монолаурат, ПГ дикаприлат/дикапрат или их комбинации;
- b) эфирного растворителя, включая диметиловый эфир изосорбита, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (также известен как МЭДГ или Transcutol®) или их комбинации;
- c) эфира карбоновой кислоты, включая (но без ограничения указанным) триацетин, лаурил-лактат, изопропил-пальмитат, диизопропил-себацат или их комбинации; и
- d) других "маслянистых или липофильных органических растворителей, включая формаль глицерина и т.п.

В некоторых вариантах дополнительные растворители, объединенные с эфиром карбоновой кислоты или диэфиром дикарбоновой кислоты, присутствуют в количестве по меньшей мере приблизительно 1% (по объему), по меньшей мере приблизительно 5% (по объему), по меньшей мере приблизительно 9,0% (по объему), по меньшей мере приблизительно 13% (по объему), по меньшей мере приблизительно 17% (по объему) или по меньшей мере приблизительно 20% (по объему). Предпочтительно дополнительные растворители могут присутствовать в количестве по меньшей мере приблизительно 9% (по объему).

В других вариантах осуществления дополнительные растворители могут присутствовать в количестве приблизительно 5-70% (по объему), приблизительно 10-60% (по объему), приблизительно 10-50% (по объему), приблизительно 15-60% (по объему) или приблизительно 15-50% (по объему). В предпочтительных вариантах дополнительные растворители могут присутствовать в количестве приблизительно 20-70% (по объему), приблизительно 20-60% (по объему), 0-50% (по объему) или приблизительно 25-50% (по объему).

Фармацевтически приемлемый носитель может включать подходящие носители или разбавители, которые обычно используются в области рецептур, включая водные или органические растворители или смеси растворителей. Эти органические растворители могут быть найдены, например, в справочнике Ремингтона (Remington Pharmaceutical Sciences), 21-е изд. (2005). Другие растворители и/или добавки, которые могут быть использованы в топических композициях, включают (но не ограничиваются указанным) эфиры и сложные эфиры ПЭГ, включая (но без ограничения указанным) ПЭГ эфиры карбоновых кислот и дикарбоновых кислот и ПЭГ эфиры жирных кислот, сложные эфиры глицерина, включая триацетин, глицериды каприловой/каприновой кислоты (Miglyol 812®) и т.п.; простые эфиры глицерина, включая формаль глицерина; пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат (Miglyol 840®), лаурил-лактат, триацетин, диизопропиладипинат (ДИПА, также известен как CERAPHYL 230), диизобутиладипинат, диметиловый эфир изосорбита (ДМЭИ), ацетилтрибутил-цитрат, олеиновую кислоту; эфиры карбоновых кислот, включая эфиры дикислот, кетоны, включая ацетон, метилизобутилкетон (МИК), метилэтилкетон, и т.п.; ацетонитрил, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-спирты, включая бензиловый спирт, метанол, этиловый спирт, изопропанол, и бутанол; ароматические простые эфиры, такие как анизол; амиды, включая диметилацетамид, монометилацетамид и диметилформамид; диметилсульфоксид (ДМСО), этиленгликоль, пропиленгликоль, глицолькарбонат, включая (но без ограничения указанным) пропиленкарбонат и бутиленкарбонат; 2-пирролидон, N-метилпирролидон, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкиловые эфиры карбоновых кислот, включая бутил- или октилацетат и бензилацетат; C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкиловые эфиры дикарбоновых кислот; ариловые сложные эфиры, включая бензилбензоат, этил бензоат и т.п.; и диэтилфталат или смесь по меньшей мере двух из указанных растворителей.

Однако в одном варианте осуществления изобретение предоставляет топические композиции, содержащие по меньшей мере один изоксазолиновый активный препарат, необязательно в комбинации с одним или несколькими дополнительными активными препаратами, в фармацевтически приемлемом носителе, причем носитель не содержит гликофуrol. В другом варианте осуществления фармацевтически приемлемый носитель топических композиций не содержит бинарную смесь пропиленгликоля и формаль глицерина.

В качестве носителя или разбавителя также могут быть упомянуты растительные масла, такие как (но без ограничения) соевое масло, арахисовое масло, касторовое масло, кукурузное масло, хлопковое масло, оливковое масло, виноградное масло, подсолнечное масло и др.; минеральные масла, такие как (но без ограничения указанным) петролатум, парафиновое масло, силиконовое масло и др.; алифатические или циклические углеводороды, включая лимонен или в качестве альтернативы, например, триглицериды со средней цепочкой (такие как C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub>), или их смеси.

В одном варианте осуществления растворители и/или добавки, которые регулируют скорость проникновения активного вещества, могут быть добавлены в композицию, содержащую одну из рецептур носителя, описанных в изобретении, включая носители, содержащие диалкиловый эфир дикарбоновой кислоты, такой как диэтилсебацат или т.п. В другом варианте осуществления растворители и/или добавки, которые регулируют скорость проникновения активного вещества, могут быть добавлены в носители, содержащие другие растворители, описанные в изобретении, или могут быть использованы индивидуально в композиции.

Специалисты в этой области техники могут признать, что природа шкуры различных животных будет отличаться, причем может быть более или менее проницаемой для изоксазолинового активного ингредиента. Например, удерживание изоксазолинового активного ингредиента на шкуре кошки может быть более трудным, чем для собаки. Следовательно, в некоторых случаях для определенных животных в топических композициях изобретения может быть использован растворитель, который усиливает проникновение изоксазолинового активного ингредиента через шкуру животных, в отличие от растворителей и вспомогательных агентов, которые удерживают активный ингредиент на шкуре животных в течение более длительного периода времени. Таким образом, в другом варианте осуществления изобретения предоставлены топические композиции, которые включают растворители, усиливающие проникновение изоксазолиновых активных ингредиентов через шкуру животного. Указанные растворители обеспечивают более значительную долю активного ингредиента в коже и таким образом, улучшают эффективность и ее продолжительность во времени. В этом варианте осуществления растворитель, усиливающий проникновение, обеспечивает более значительную долю изоксазолинового активного ингредиента, проникшего через кожу в систему соматической циркуляции. Специалисты в этой области техники могут признать, что этот эффект обеспечит более значительный уровень эффективности при меньших дозах активного вещества.

Селективные растворители, которые усиливают проникновение изоксазолинового активного ингредиента, включают (но не ограничиваются указанным) диметиловый эфир изосорбита и простые эфиры гликоля, включая (но без ограничения указанным) моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (МЭДГ, Transcutol®), бутилдигликоль, н-бутиловый эфир дипропиленгликоля, моноэтиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир дипропиленгликоля, монометиловый эфир пропиленгликоля, моноэтиловый эфир пропиленгликоля и т.п. Могут быть использованы другие растворители, которые усиливают проникновение изоксазолинового активного ингредиента, описанные ниже.

В одном варианте осуществления изобретения фармацевтически приемлемый носитель композиции может содержать C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub>-алифатические спирты с длинной цепью или их сложные эфиры. В другом варианте осуществления носитель содержит C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-спирты или их сложные эфиры, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-спирты или их сложные эфиры или C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-спирты или их сложные эфиры. В некоторых вариантах изобретения сложные эфиры, образовавшиеся из спирта, включают эфиры C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-карбоновых кислот или дикислот или эфиры C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub>-карбоновых кислот или дикислот. Сложные эфиры включают (но не ограничиваются указанным) ацетаты, такие как этилацетат и т.п.; и эфиры C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-спиртов и дикарбоновой кислоты или гидроксизамещенных карбоновых кислот.

В другом варианте осуществления фармацевтически приемлемый носитель содержит C<sub>4</sub>-C<sub>22</sub>-жирные кислоты или их эфиры, включая эфиры с C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>-спиртами с длинной цепью, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-спиртами, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-спиртами или C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-спиртами; C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>-насыщенными жирными кислотами или их эфирами, включая сложные эфиры с C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>-спиртами с длинной цепью, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-спиртами, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-спиртами или C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-спиртами; C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>-ненасыщенными жирными кислотами или их эфирами, включая сложные эфиры с C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>-спиртами с длинной цепью, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-спиртами, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-спиртами или C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-спиртами; моноэфирами или диэфирами C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub>-алифатических карбоновых кислот и карбоновых дикислот, включая сложные эфиры с C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>-спиртами с длинной цепью, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-спиртами, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-спиртами или C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-спиртами или их смесями. В других вариантах осуществления носитель может включать C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>- или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-спирты или их сложные эфиры.

В другом варианте осуществления композиции изобретения содержат ароматические спирты или их сложные эфиры. В одном предпочтительном варианте топические композиции изобретения могут включать бензиловый спирт в качестве растворителя.

В другом варианте осуществления предпочтительные растворители включают C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкиловые эфиры карбоновых кислот, такие как бутилацетат, октилацетат, лаурил-лактат или изопропил-пальмитат, и C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкиловые эфиры дикарбоновых кислот, включая диизопропиладипинат, диэтилсебацинат и диизопропилсебацинат. В других вариантах осуществления носители могут включать C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>- или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкиловые эфиры карбоновых кислот или C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>- или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкиловые диэфиры дикарбоновых кислот. В одном варианте осуществления карбоновая кислота или дикарбоновая кислота представляет собой C<sub>4</sub>-C<sub>22</sub>- жирную кислоту или дикарбоновую кислоту. В другом варианте осуществления карбоновая кислота или дикарбоновая кислот представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-карбоновую кислоту или дикарбоновую кислоту. В других вариантах осуществления карбоновая кислота или дикарбоновая кислот представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>- или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-карбоновую кислоту или дикарбоновую кислоту.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления носитель или разбавитель включают производное глицерина, включая (но без ограничения указанным) сложные моноэфиры глицерина (например, моноглицериды), сложные диэфиры глицерина (например, диглицериды), сложные триэфиры глицерина (например, триглицериды такие как триацетин), или формаль глицерина, или их смеси. Формаль глицерина представляет собой смесь 5-гидрокси-1,3-диоксана и 4-гидроксиметил-1,3-диоксолана (приблизительно 60:40), которые являются циклическими эфирными соединениями, произведенными из глицерина, содержащими 2 атома кислорода в структуре кольца и замещенными спиртовой группой.

Формаль глицерина представляет собой растворитель со слабым запахом и низкой токсичностью для самых разных областей применения в фармацевтической и косметической промышленности, включая антипаразитарные ветеринарные композиции.

В другом варианте осуществления изобретения органические растворители могут содержать диизопрониладипинат, монометиловый эфир дипропиленгликоля, монометиловый эфир пропиленгликоля, 2-пирролидон, N-метилпирролидон, моноэтилового эфира диэтиленгликоля, триацетин, бутилацетат, бензиловый спирт, октилацетат, пропиленкарбонат, олеиновую кислоту или смесь по меньшей мере двух из указанных растворителей.

В некоторых вариантах осуществления изобретения носитель содержит диметиловый эфир изосорбита. Диметиловый эфир изосорбита (ДМЭИ) представляет собой растворитель и носитель высокой чистоты, который обеспечивает механизм усиления безопасной, эффективной подачи активных компонентов продуктов личной гигиены и фармацевтических композиций. Кроме того, диметиловый эфир изосорбита иногда используется в качестве усилителя эпидермального проникновения для того, чтобы обеспечить усиленное проникновение активных ингредиентов в эпидермис. Этот эфир также может обеспечить подачу активных ингредиентов внутрь кожи наряду с тем, что он препятствует кристаллизации активного ингредиента, что может сильно ограничивать эффективность композиции. Диметиловый эфир изосорбита обладает растворимостью во многих компонентах, включая воду, хлопковое масло, изопропанол, изопропил-миристал, пропиленгликоль, полисорбат 20 и полисорбат 80.

В других вариантах осуществления носитель или разбавитель может содержать производное гликоля, включая (но без ограничения указанным) пропиленгликоль, этиленгликоль; простые эфиры гликоля и простые эфиры полигликолей, включая (но без ограничения указанным) бутилдигликоль, монометиловый эфир пропиленгликоля, моноэтилового эфира пропиленгликоля, n-бутилового эфира дипропиленгликоля, моноэтилового эфира этиленгликоля, монометилового эфира этиленгликоля, монометилового эфира дипропиленгликоля и моноэтилового эфира диэтиленгликоля (МЭДГ или Transcutol®).

В предпочтительном варианте осуществления топические композиции изобретения, содержащие изоксазолиновый активный ингредиент (ингредиенты), растворены в фармацевтически приемлемом носителе, содержащем один или несколько растворителей. В некоторых вариантах осуществления изобретения растворители включают (но не ограничиваются указанным) диметиловый эфир изосорбита (ДМЭИ), формаль глицерина (метилидиноглицерин или формаль глицерина), триацетин, жидкие полиэтиленгликоли, включая ПЭГ 400, диизопрониладипинат (ДИПА), изопропил-пальмитат, силиконовые флюиды, включая Силиконовый флюид 200 и Силиконовый флюид Iest и/или Силиконовый флюид 2est и т.п.; пропиленгликоль (или другие алифатические двухатомные спирты), бензиловый спирт, сложные эфиры пропиленгликоля, включая пропиленгликоль-дикаприлат/дикапрат, пропиленкарбонат, пропиленгликоль монокаприлат, пропиленгликоль дикаприлат, пропиленгликоль монолаурат и пропиленгликоль дилаурат; алкиловые эфиры дикарбоновых кислот, включая диэтилсебацинат (ДЭС), диизопронилсебацинат; и эфиры или дизфиры жирных кислот или их комбинации.

В варианте осуществления изобретения композиции могут включать поверхностно-активные вещества. Поверхностно-активные вещества могут быть анионными, катионными, неионными или амфотерными поверхностно-активными веществами. Анионные поверхностно-активные вещества включают (но не ограничиваются указанным) стеараты щелочных металлов; стеарат кальция; стеарат триэтаноламина; абиеат натрия; алкилсульфаты; додецилбензолсульфонат натрия, диоктилсульфосукцинат натрия; жирные кислоты и т.п. Примеры катионного поверхностно-активного вещества включают (но не ограничиваются указанным) водорастворимые соли четвертичного аммония формулы; цетилтриметиламмоний бромид и октадециламин-гидрохлорид. Неионные поверхностно-активные вещества, которые могут быть использованы в композициях, включают (но не ограничиваются указанным) полиоксиэтилированные (пэгилированные) сложные эфиры, включая (но без ограничения указанным) сложные эфиры сорбита и эфиры жирных кислот; полиэтиленгликоль стеарат, полиоксиэтилированные производные касторового масла, сложные полиэфиры глицерина, полиоксиэтилированные жирные спирты, полиоксиэтилированные жирные кислоты, и сополимеры этиленоксида и пропиленоксида, включая (но без ограничения указанным) блочные сополимеры этиленоксида и пропиленоксида, такие как поллоксамеры и т.п. (например, сорта Lutrol® F и сорта L от фирмы BASF, включая Lutrol® F68, F87, F108 и F127 и другие), и т.п. Дополнительные примеры поверхностно-активных веществ включают (но не ограничиваются указанным) CAPRYOL™ 90 (пропиленгликоль монокаприлат), CAPRYOL™ ПГМС (пропиленгликоль монокаприлат), которые являются маслянистыми жидкостями, имеющими коэффициент ГЛБ (гидрофильный-липофильный баланс) 6 и 5 соответственно. Они могут быть использованы в топических композициях в качестве компонента поверхностно-активного вещества в микроэмульсиях и в качестве солюбилизатора/усилителя проникновения.

Используемые в изобретении коэффициенты ГЛБ имеют следующее общее значение: соединения с коэффициентом ГЛБ <10 обладают тенденцией к растворению в липидах (нерастворимы в воде), и растворители с ГЛБ >10 обладают тенденцией к растворению в воде. Поверхностно-активные вещества, имеющие коэффициент ГЛБ между 4 и 8, обычно используются в качестве противопенных препаратов.

Поверхностно-активные вещества, имеющие ГЛБ от 7 до 11, могут быть использованы в качестве водомасляных (в/м) эмульгаторов. Коэффициент ГЛБ от 12 до 16 обычно свидетельствует о том, что поверхностно-активное вещество может быть использовано в эмульсиях масло-в-воде, и ГЛБ от 1 до 14 является характеристикой смачивающего агента. Коэффициент ГЛБ от 12 до 15 является типичной характеристикой моющих веществ, и ГЛБ от 16 до 20 указывает на солиubilизатор или гидротропный агент. Существует значительное перекрытие диапазонов/областей применения, и специалист в этой области техники легко поймет, что индивидуально коэффициент ГЛБ нельзя использовать для предсказания, будет ли конкретное поверхностно-активное вещество выполнять специфическую функцию (например, противопенный препарат, эмульгатор, смачивающий агент, солиubilизатор, гидротропный агент). Следовательно, в общем, определение подходящих системы растворителя, активного препарата, поверхностно-активного вещества (веществ) и других вспомогательных агентов обязательно включает в себя нестандартные эксперименты и исследовательские работы.

Кроме того, композиции могут включать поверхностно-активные вещества, такие как олеиловые макроглицериды (полиоксил-глицериды, например, LABRAFIL® M1944CS и LABRAFIL® M2125CS, которые оба имеют ГЛБ = 4). Указанные соединения также могут быть использованы, например, в качестве масляной фазы для эмульсий, микроэмульсий и в качестве усилителя проникновения.

В другом варианте осуществления полиоксил-глицериды могут включать полиэтиленгликоль-глицериды каприловой/каприновой кислоты, такие как LABRASOL® M2125CS, которые оба имеют ГЛБ = 14. Топически это вещество используется как поверхностно-активное вещество в микроэмульсиях, а также может играть роль агента растворимости/усилителя проникновения в топических композициях.

В другом варианте осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой LAUROGLYCOL™ 90 (пропиленгликоль-монолаурат), имеющий коэффициент ГЛБ = 5. Он является компонентом поверхностно-активного вещества для микроэмульсий в топических композициях, а также может играть роль агента растворимости/усилителя проникновения в топических композициях. В некоторых вариантах поверхностно-активное вещество представляет собой PLUROL® OLEIQUE CC497 (полиглицерил-олеат), имеющий ГЛБ = 6.

Некоторые растворители, подходящие для топических композиций, могут быть охарактеризованы, как имеющие хорошие свойства распространения, наряду с тем, что другие растворители для топических композиций могут быть охарактеризованы по способности усиливать проникновение активных препаратов через кожный барьер в систему соматической циркуляции (см., например, книгу *Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement*, редакторы Jonathan Hadgraft и К.А. Walters, Marcel Dekker, Inc. New York, 1993). В некоторых случаях растворители, подходящие для топических композиций, могут иметь хорошие характеристики распространения, а также характеристики проникновения. ДИПА, диизопропил-себадинат, ДЭС и Miglyol 840 обладают хорошими характеристиками распространения, а также проникновения. Transcutol, ДМЭИ, лаурил-лактат, пропиленгликоль-каприлат, пропиленгликоль-монокаприлат и пропиленгликоль-монолаурат обладают хорошими характеристиками проникновения, однако полагают что они имеют особенно хорошие свойства распространения. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции могут содержать смеси растворителей, которые будут усиливать способность распространения и/или усиливать проникающую способность композиции.

В некоторых вариантах осуществления изобретения разработаны рецептуры, в которых носитель содержит растворители, которые демонстрируют хорошие характеристики распространения и проникновения, включая (но без ограничения указанным) ДИПА, диизопропилсебадинат, ДЭС и Miglyol 840. В других вариантах изобретения предоставляет композиции, в которых носитель содержит растворители, которые демонстрируют хорошие характеристики распространения. В еще одном варианте изобретения разработаны композиции, в которых носитель содержит растворители, которые усиливают проникновение активного ингредиента через кожу в систему соматической циркуляции.

В одном варианте осуществления композиция демонстрирует длительно сохраняемую эффективность и обеспечивает защиту домашних животных от паразитов по меньшей мере один месяц. В одном варианте осуществления композиция содержит носитель, который включает растворяющую систему, состоящую из алкиловых эфиров карбоновых кислот или диэфиров дикарбоновых кислот. В другом варианте осуществления композиция содержит смесь растворителей, содержащих алкиловые эфиры карбоновых кислот или диэфиры дикарбоновых кислот.

В другом варианте осуществления композиции изобретения в течение довольно длительного периода сохраняют по меньшей мере 90% эффективность против блох и/или иксодовых клещей, т.е. в течение периода по меньшей мере 1 месяц, по меньшей мере 2 месяца, по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 4 месяца, по меньшей мере 5 месяцев или по меньшей мере 6 месяцев против блох и/или иксодовых клещей. В одном варианте осуществления композиция длительного действия содержит носитель, который включает алкиловые эфиры карбоновых кислот или диэфиры дикарбоновых кислот, в том числе диэтилсебадинат и диизопропиладипинат. В другом варианте осуществления композиция длительного действия содержит алкиловые эфиры карбоновых кислот или диэфиры дикарбоновых кислот в комбинации с сорастворителем, включая (но без ограничения указанным) сложный эфир пропиленгликоля (ПГ),

в том числе ПГ монокаприлат, ПГ каприлат, ПГ монолаурат и ПГ дикаприлат/дикапрат; моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (МЭДГ, Transcutol®), минеральное масло, триглицериды, диглицериды, изостеариловый спирт, изостеарил-лактат, дибутиладипинат, дибутыл-себагинат; полиэтиленгликоли (ПЭГи), включая ПЭГ 400, ПЭГ стеарат; лецитин, касторовое масло и производные касторового масла, пленкообразующие, миристил-мирилат, диметиконол аргинин, ацетилизобутират сахарозы и т.п. или их комбинации.

В еще одном варианте осуществления композиции длительного действия, которые обеспечивают 90% эффективность против блох и/или иксодовых клещей по меньшей мере в течение 1 месяца, по меньшей мере 2 месяца, по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 4 месяца, по меньшей мере 5 месяцев, или по меньшей мере, 6 месяцев, содержат носитель, который включает диметиловый эфир изосорбита. Как рассмотрено выше, ДМЭИ является известным усилителем проникновения, и использование растворителя в некоторых топических рецептурах изобретения приводит к увеличению подачи активного ингредиента в систему соматической циркуляции. В частности, было установлено, что использование ДМЭИ в топических композициях для кошек неожиданно приводит к эффективности по меньшей мере в течение 3 месяцев, по меньшей мере 4 месяца, по меньшей мере 5 месяцев или даже по меньшей мере 6 месяцев против блох.

В еще одном варианте осуществления композиции длительного действия, которые обеспечивают по меньшей мере 90% эффективность против блох и/или иксодовых клещей, содержат простой эфир гликоля, включая (но без ограничения указанным) моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (МЭДГ, Transcutol®), бутыл дигликоль, н-бутиловый эфир дипропиленгликоля, моноэтиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир дипропиленгликоля, монометиловый эфир пропиленгликоля, моноэтиловый эфир пропиленгликоля и т.п.

Как рассмотрено выше, изоксазолиновые активные ингредиенты, такие как вещества формулы (I), и особенно 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-нафталин-карбоксамид (соединение А), являются соматически активными, так что наружные паразиты поражаются, когда сосут кровь хозяина для своего питания. Следовательно, требуется минимальная концентрация соединений в системе соматической циркуляции животных, чтобы эффективно уничтожать наружных паразитов, таких как иксодовые клещи и блохи. Неожиданно было обнаружено, что топические композиции изобретения, содержащие изоксазолиновое активное соединение, обеспечивают отличную эффективность против блох и иксодовых клещей при непредвиденной, очень низкой концентрации в плазме. В некоторых вариантах топические композиции изобретения, содержащие селективные растворители и вспомогательные агенты, включая диалкиловые эфиры дикарбоновых кислот, такие как диэтилсебагинат и т.п., обеспечивают постоянную низкую концентрацию активного ингредиента в течение длительного периода времени. В некоторых вариантах концентрация активного ингредиента в плазме, которая является достаточной для получения по меньшей мере 90% эффективности против блох и/или иксодовых клещей, является меньше или равной приблизительно 200 нг/мл или меньше или равной приблизительно 150 нг/мл. В других предпочтительных вариантах осуществления концентрация изоксазолинового активного соединения в плазме, необходимая для достижения 90% эффективности против блох и/или иксодовых клещей, является меньше или равной приблизительно 100 нг/мл, меньше или равной приблизительно 75 нг/мл или даже меньше или равной приблизительно 50 нг/мл. В других вариантах осуществления изобретения концентрация изоксазолинового активного соединения в плазме, необходимая для достижения 90% эффективности против блох и/или иксодовых клещей, составляет приблизительно 75-100 нг/мл, приблизительно 50-75 нг/мл или приблизительно 30-50 нг/мл.

Более того, также неожиданно было установлено, что концентрация изоксазолинового активного соединения (соединение А) в плазме, необходимая для достижения по меньшей мере 90% эффективности против некоторых видов иксодовых клещей, по сравнению с необработанными организмами или контрольной группой, обработанной плацебо, значительно меньше, чем концентрация в плазме, необходимая для достижения 90% эффективности при другом способе введения, при котором достигается высокое соматическое воздействие, такое как оральное или инъекционное введение. Было установлено, что концентрация изоксазолинового активного ингредиента, необходимая для достижения 90% эффективности против иксодовых клещей видов *A. Americanum*, *D. variabilis* и *R. sanguineus* на собаках, была приблизительно на 42, 36 и 32% ниже, чем концентрация, необходимая для орального введения (см. пример 13). Этот эффект является неожиданным и непредвиденным для активного ингредиента, который является активным против наружных паразитов за счет поглощения крови в качестве питания, как для соединений изоксазолинового класса. Несмотря на нежелательность ограничения теорией, пониженная концентрация в плазме, необходимая для достижения 90% эффективности для топических композиций изобретения, может указывать на то, что композиции обеспечивают защиту против наружных паразитов путем топического действия на поверхности тела животных, а также соматического действия. Повышенная эффективность топических композиций изобретения против указанных видов иксодовых клещей при существенно более низкой концентрации в плазме может обеспечить более длительный период эффективности

на основе способности неактивных вспомогательных агентов в композициях изобретения, чтобы получить медленную подачу эффективного количества изоксазолиновых активных соединений в кровоток из места применения.

Как указано выше, неожиданно было установлено, что добавление некоторых других активных агентов наряду с изоксазолиновым активным соединением в топические композиции изобретения значительно повышает длительно сохраняемую эффективность композиций. Например, включение IGR активного препарата, такого как метопрен, имитирующий ювенильный гормон, в топические композиции приводит к значительному увеличению длительно сохраняемой эффективности против наружных паразитов. Таким образом, в одном предпочтительном варианте осуществления изобретение предоставляет топические композиции весьма длительного действия, содержащие по меньшей мере одно изоксазолиновое активное соединение в комбинации с регулятором роста насекомых (IGR). Предпочтительно IGR может быть имитатором ювенильного гормона, включающим азадирахтин, диофенолан, феноксикарб, гидропрен, кинопрен, пирипроксифен, тетрагидроазадирахтин или 4-хлор-2-(2-хлор-2-метилпропил)-5-(6-йодо-3-пиридилметокси)пиридизин-3(2H)-он, как указано в изобретении. Более предпочтительно IGR может быть метопреном или пирипроксифеном. Как описано в неограничивающих примерах, включение IGR (S)-метопрена с изоксазолиновым активным соединением приводит к значительному увеличению длительной эффективности. Этот эффект является неожиданным и непредвиденным, так как метопрен не является адультицидом (см. примеры 1-3).

В другом варианте осуществления изобретения неожиданно было установлено, что включение неоникотиноидного активного агента, такого как нитенпирам, в топические композиции изобретения значительно увеличивает скорость уничтожения блох под действием композиции. Так, например, топическая композиция, содержащая нитенпирам в комбинации с изоксазолиновым активным соединением и необязательно IGR активным агентом, и/или другими маслянистыми активными агентами, и/или активными агентами с низкой температурой плавления, такими как перметрин, обеспечивают эффективность по меньшей мере 90% против блох, уже через 12 ч после введения топической композиции, а также обеспечивают эффективность длительного действия. В других вариантах изобретения топические композиции обеспечивают эффективность по меньшей мере 90% против блох уже через 9 или 6 ч после введения. В одном варианте осуществления изобретения композиции, содержащие комбинацию нитенпирама и изоксазолинового активного ингредиента, обеспечивают эффективность по меньшей мере 90% против блох уже через 12, 9 или 6 ч после обработки и эффективность по меньшей мере 90% в течение периода по меньшей мере 1 месяц. В других вариантах осуществления композиции, содержащие комбинацию нитенпирама и изоксазолинового активного соединения, обеспечивают по меньшей мере 90% эффективность уже через 12, 9 или 6 ч после обработки и эффективность по меньшей мере 90% в течение периода по меньшей мере 2 месяца или по меньшей мере 3 месяца или больше. Быстрое и длительное действие защиты, предоставляемое комбинацией неоникотиноидного нитенпирама и изоксазолинового активного соединения, является весьма неожиданным и непредвиденным, поскольку известно, что нитенпирам является эффективным только при оральном введении, как с продуктом CAPSTAR™ Tablets.

В других вариантах осуществления композиции изобретения могут находиться в виде эмульсий масло-в-воде или вода-в-масле. В некоторых вариантах осуществления масляная фаза может представлять собой растительные масла, например оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, например жидкий парафин, или их смеси. Подходящие эмульгирующие препараты включают фосфатиды природного происхождения, например соевые, лецитин и сложные эфиры или частичные эфиры, произведенные из жирных кислот и гекситоловые ангидриды, например моноэфир сорбита и олеиновой кислоты, и продукты конденсации указанных частичных сложных эфиров с этиленоксидом, например моноолеат полиоксиэтилен-сорбит, и т.п. В некоторых вариантах эмульсии также могут содержать консервирующие средства.

В другом варианте осуществления композиция изобретения находится в виде микроэмульсии. Микроэмульсии хорошо подходят в качестве жидкого носителя.

Микроэмульсии обычно представляют собой четвертичные системы, содержащие водную фазу, масляную фазу, поверхностно-активное вещество и компонент поверхностно-активного вещества. Обычно микроэмульсии представляют собой полупрозрачные и изотропные жидкости. Микроэмульсии включают в себя стабильные дисперсии микрокапель водной фазы в масляной фазе или, наоборот, микрокапель масляной фазы в водной фазе. Обычно размер этих микрокапель составляет меньше чем 200 нм (от 1000 до 100000 нм для эмульсий). Межфазная пленка включает в себя чередование молекул поверхностно-активных (ПА) и поверхностно-активных компонентов (ко-ПА), причем за счет уменьшения межфазного натяжения обеспечивается самопроизвольное образование микроэмульсии.

В одном варианте осуществления масляной фазы, указанная фаза может образоваться из минеральных или растительных масел, из ненасыщенных полиглицозилированных глицеридов или из триглицеридов или в качестве альтернативы из смеси указанных соединений. В одном варианте осуществления масляная фаза содержит триглицериды. В другом варианте осуществления масляной фазы триглицериды представляют собой триглицериды со средней цепью, например триглицерид C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>-каприловой/каприновой кислот. В другом варианте осуществления масляная фаза будет состав-

лять объемную долю в диапазоне, выбранном из группы, состоящей приблизительно от 1 до приблизительно 20%; приблизительно от 2 до 15%; приблизительно от 7 до 10% и приблизительно от 8 до 9% от объема микроэмульсии.

Обычно водная фаза содержит, например, воду или производные гликоля, такие как пропиленгликоль, простые эфиры гликоля, полиэтиленгликолей или глицерина. В одном варианте осуществления гликолевых производных, гликоль выбирают из группы, состоящей из пропиленгликоля, моноэтилового эфира диэтиленгликоля, моноэтилового эфира дипропиленгликоля и их смесей. Обычно доля водной фазы будет составлять приблизительно от 1 до приблизительно 10% по объему или приблизительно от 1 до 4% от объема микроэмульсии.

Поверхностно-активные вещества для микроэмульсии обычно включают моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, монометиловый эфир дипропиленгликоля, полигликолизированные  $C_8$ - $C_{10}$ -глицериды или полиглицерил-6-диолеат, или комбинации указанных поверхностно-активных веществ. Кроме указанных поверхностно-активных веществ, компоненты поверхностно-активных веществ включают спирты с короткой цепью, такие как этанол и пропанол. Кроме того, в качестве поверхностно-активных веществ могут быть использованы полоксамеры и Плуроник F127.

Некоторые соединения являются общими для трех рассмотренных выше компонентов, т.е. водная фаза, поверхностно-активное вещество и компонент поверхностно-активного вещества. Однако это относится к компетенции практикующего специалиста - использовать различные соединения для каждого компонента в той же композиции.

Масляные суспензии могут быть составлены путем суспендирования активного компонента в растительном масле, например арахисовом масле, оливковом масле, конопляном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин и т.п. Эти масляные суспензии могут содержать загуститель, например пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт и т.п. Указанные композиции могут предохраняться путем добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота или другие известные предохраняющие средства.

Водные суспензии могут содержать активные препараты в смеси со вспомогательными агентами, подходящими для получения водных суспензий. Такие вспомогательные агенты включают суспендирующие агенты, например натрий карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и смола акации; диспергирующие или смачивающие препараты могут быть фосфатидом природного происхождения, например лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например полиоксиэтиленстеарат, или продукты конденсации этиленоксида со спиртами с длинной цепью, например гептадекаэтиленоксидетанол, или продукты конденсации этиленоксида с частичными эфирами, произведенными из жирных кислот и гекситола, такими как моноолеат полиоксиэтиленсорбита, или продукты конденсации этиленоксида с частичными эфирами, произведенными из жирных кислот и гекситоловых ангидридов, например моноолеат полиоксиэтиленсорбита. Кроме того, водные суспензии могут содержать одно или несколько предохраняющих средств, например этил, или n-пропил, p-гидроксibenзоат, один или несколько окрашивающих веществ.

В композиции изобретения могут быть добавлены красящие вещества. Рассматриваемые в настоящем изобретении красящие вещества являются общеизвестными из уровня техники. Конкретные красящие вещества включают, например, красители FD&C Blue #1 Aluminum Lake, жжёный сахар, красящие вещества на основе оксида железа или любые смеси из указанных выше. Особенно предпочтительными являются органические красители и диоксид титана. Предпочтительными являются диапазоны приблизительно от 0,01 до приблизительно 2% (мас./об.), более предпочтительно приблизительно от 0,01 до 0,5% (мас./об.).

В предпочтительном варианте осуществления композиции изобретения имеют форму рецептуры для точечного применения, т.е. применяются на локализованных участках тела животного, но не на всей шкуре животного или на большей части шкуры животного. В одном варианте осуществления локализованный участок находится в области загривка. Композиции для точечного применения согласно настоящему изобретению обеспечивают продолжительный и широкий спектр эффективности против наружных паразитов и/или внутренних паразитов, когда раствор применяется для животного. Композиции для точечного применения обеспечивают топическое введение концентрированного раствора, суспензии, микроэмульсии или эмульсии для периодического применения на локализованных участках тела животного, главным образом, в области загривка.

Композиции для точечного применения являются хорошо известным приемом для топической подачи определенных антипаразитарных препаратов на ограниченной области тела хозяина. Однако не все соединения пригодны для композиций для точечного применения, поскольку физико-химические характеристики активного ингредиента могут не обеспечить эффективное топическое или трансдермальное распределение соединения. В патентах США № 5045536, 6395765; 6096329; 7262214; 6426333; 6482425; 6962713; 6998131 и 7531186, описание которых включено в изобретение как ссылка, описаны композиции для точечного применения. В документе WO 01/957715, который также включен в изобретение как ссылка, описан способ подавления наружных паразитов у мелких грызунов, а также прерывание

или предупреждения заболеваний мелких грызунов, вызванных членистоногими, который включает в себя нанесение топической композиции, такой как композиция для точечного применения, на шкуру или шерсть грызунов.

Композиции для точечного применения могут быть приготовлены путем растворения активных компонентов в фармацевтически или ветеринарно приемлемом носителе. Альтернативно, композиция для точечного применения может быть приготовлена путем инкапсуляции активных компонентов, которые оставляют пленку терапевтического препарата на поверхности тела животного. Указанные рецептуры могут изменяться с учетом массы терапевтического препарата в комбинации, в зависимости от вида обрабатываемого животного-хозяина, серьезности и типа заражения и массы тела хозяина.

В композиции для точечного применения фармацевтически приемлемый носитель может быть жидким носителем, как описано в изобретении, и другими носителями, которые описаны в уровне техники, например в патенте США № 6395765 и других патентах, перечисленных в предшествующем параграфе. В некоторых вариантах жидкие носители необязательно могут содержать ингибитор кристаллизации, такой как ингибиторы кристаллизации, описанные ниже, или их смеси, которые ингибируют образование кристаллов или осаждение активных компонентов.

Обычно ветеринарно приемлемый носитель может содержать разбавитель или носитель, в котором растворимы активные препараты. Для специалистов в этой области техники будет очевидно, что носитель или разбавитель топических композиций должен обеспечить подачу активных ингредиентов в заданное местоположение без осаждения активных веществ из раствора или без образования кристаллов. В некоторых вариантах носитель или разбавитель композиции будет применяться для предотвращения осаждения или кристаллизации активных веществ. В других вариантах осуществления композиции могут включать компонент, ингибирующий кристаллизацию, дополнительно к носителю или разбавителю.

Ингибиторы кристаллизации, которые применяются в изобретении, включают (но без ограничения указанным):

(a) поливинилпирролидон, поливиниловые спирты, сополимеры винилацетата и винилпирролидона, 2-пирролидона, включая N-метилпирролидон, диметилсульфоксид, полиэтиленгликоля, сополимеры, полиоксипропилен и полиоксипропилен, бензиловый спирт, маннит, глицерин, сорбит или полиоксипропиленованные сложные эфиры сорбита; лецитин или натрий-карбоксиметилцеллюлозу; или акриловые производные, такие как полимеры, произведенные из акриловых мономеров, включая полиакрилаты или полиметакрилаты; и растворители, описанные в изобретении, которые ингибируют кристаллизацию активных веществ, и подобных соединений;

(b) анионные поверхностно-активные вещества, такие как стеараты щелочных металлов (например, стеараты натрия, калия или аммония); стеарат кальция или стеарат триэтаноламина; абиетат натрия; алкилсульфаты, которые включают (но без ограничения указанным) лаурилсульфат натрия и цетилсульфат натрия; додецилбензолсульфонат натрия или диоктилсульфосукцинат натрия; или жирные кислоты (например, кокосовое масло);

(c) катионные поверхностно-активные вещества, такие как водорастворимые соли четвертичного аммония формулы  $N^+R''R''R''R''Y^-$ , в которой радикалы R являются идентичными или различными, необязательно гидроксильными углеводородными радикалами и Y представляет собой анион сильной кислоты, такой как галидный, сульфатный и сульфатный анион; цетилтриметиламмоний бромид является одним из катионных поверхностно-активных веществ, которые могут быть использованы;

(d) аминные соли формулы  $N^+HR''R''R''Y^-$ , в которой радикалы R являются одинаковыми или различными, необязательно гидроксильными углеводородными радикалами и Y<sup>-</sup> представляет собой анион минеральной или органической кислоты; гидрохлорид октадециламина является одним из катионных поверхностно-активных веществ, которое может быть использовано;

(e) неионные поверхностно-активные вещества, такие как необязательно полиоксиэтилированные сложные эфиры сорбита, например Полисорбат 80, или полиоксиэтилированные алкиловые эфиры; полиэтиленгликоль стеарат, полиоксиэтилированные производные касторового масла, включая гидрированное касторовое масло и его производные, сложные эфиры полиглицерина, полиоксиэтилированные жирные спирты, полиоксиэтилированные жирные кислоты или сополимеры этиленоксида и пропиленоксида;

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

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

В одном варианте осуществления ингибитора кристаллизации может быть использована пара ингибиторов кристаллизации. Указанные пары включают, например, комбинацию пленкообразующего агента полимерного типа и поверхностно-активное вещество. Другие пары ингибиторов кристаллизации включают полиэтиленгликоль и неионные поверхностно-активные вещества. Также рассматриваются дополнительные пары ингибиторов кристаллизации, включая другие смеси. Эти препараты можно выбрать из соединений, указанных выше как ингибиторы кристаллизации.

В одном варианте осуществления пленкообразующего агента, это вещество представляет собой полимеры, которые включают (но без ограничения указанным) различные типы, поливинилпирролидон,

поливиниловые спирты, полиэтиленгликоли и сополимеры винилацетата и винилпирролидона.

В одном варианте осуществления поверхностно-активного вещества включают, но не ограничиваются, ПАВы, которые получены из неионных поверхностно-активных веществ. В другом варианте осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полиоксиэтилированный сложный эфир сорбита. В еще одном варианте осуществления поверхностно-активное вещество включает различные виды полисорбата, например Полисорбат 80, и полиоксиэтилированные производные касторового масла, включая гидрированные производные касторового масла.

В другом варианте осуществления изобретения пленкообразующий агент и поверхностно-активное вещество могут быть введены в подобных или одинаковых количествах, в пределах общего количества ингибитора кристаллизации, упомянутого выше.

В некоторых вариантах ингибитор кристаллизации может присутствовать в концентрации приблизительно от 1 до приблизительно 30% (мас./об.). Обычно ингибитор кристаллизации может присутствовать в концентрации приблизительно от 1 до 20% (мас./об.), приблизительно от 1 до 10% (мас./об.) или приблизительно от 5 до 15% (мас./об.). Приемлемыми ингибиторами являются такие, добавление которых в композицию ингибирует образование кристаллов активного вещества при нанесении композиции. В некоторых вариантах композиции могут включать соединения, которые действуют как ингибиторы кристаллизации, отличающиеся от тех, что перечислены в изобретении. В этих вариантах осуществления пригодность ингибитора кристаллизации можно определить путем испытания: если он в достаточной степени ингибирует образование кристаллов, то в пробе, которая содержит 10% (мас./об.) изоксазолинового активного ингредиента в описанном выше растворителе с 10% (мас./об.) ингибитора кристаллизации, будут находиться менее 20, предпочтительно меньше чем 10 кристаллов, после нанесения на стеклянную пластину при 20°C в течение 24 ч.

В некоторых вариантах осуществления изобретения смягчающее средство, и/или средство распространения, и/или пленкообразующий агент могут быть добавлены в топические композиции изобретения. Смягчающие средства, распространяющие агенты и пленкообразующие агенты являются хорошо известными из уровня техники. В различных вариантах смягчающие средства, распространяющие агенты и пленкообразующие агенты, которые могут быть использованы в топических композициях, включают компоненты, перечисленные выше в пунктах от (а) до (g), включая полимерные производные, такие как поливинилпирролидон, поливиниловые спирты и сополимеры винилацетата и винилпирролидона; анионные поверхностно-активные вещества; катионные поверхностно-активные вещества; неионные поверхностно-активные вещества; амфотерные поверхностно-активные вещества; соли аминов, и их комбинации. В одном варианте осуществления смягчающее средство используется в концентрации приблизительно от 0,1 до приблизительно 10%, или приблизительно от 0,25 до 5% (мас./об.).

Необязательно, в любые композиции изобретения может быть добавлено душистое вещество. Душистые вещества, которые используются для изобретения включают (но без ограничения указанным):

(i) эфиры карбоновых кислот, такие как октилацетат, изоамилацетат, изопропил-ацетат и изобутил-ацетат;

(ii) душистые масла, такие как лавандовое масло.

Композиции изобретения могут содержать другие инертные компоненты, такие как антиоксиданты, предохраняющие средства, или рН стабилизаторы. Эти соединения хорошо известны в области композиций. Антиоксиданты, такие как витамин Е, альфа-токоферол, аскорбиновая кислота, аскорбил-пальмитат, лимонная кислота, fumarовая кислота, яблочная кислота, аскорбат натрия, метабисульфат натрия, метабисульфит натрия, n-пропил галлат, БГА (бутилированный гидроксианизол), БГТ (бутилированный гидрокситолуол), БГА и лимонная кислота, моноиоглицерин, трет-бутилгидрохинон (ТБГХ) и т.п., могут быть добавлены в композицию изобретения. Обычно антиоксиданты добавляют в композицию в количестве приблизительно от 0,01 до 2,0% в расчете на суммарную массу композиции, причем приблизительно от 0,05 до 1,0% являются особенно предпочтительными.

Консервирующие средства, такие как парабыны (метилпарабен и/или пропилпарабен), целесообразно используются в рецептуре в количестве в диапазоне приблизительно от 0,01 до приблизительно 2,0%, причем приблизительно от 0,05 до 1,0% являются особенно предпочтительными. Другие консервирующие средства включают бензальфоний хлорид, бензетоний хлорид, бензойную кислоту, бензиловый спирт, бронопол, бутилпарабен, цетримид, хлоргексидин, хлорбутанол, хлоркрезол, крезол, этилпарабен, имидмочевину, метилпарабен, фенол, феноксиэтанол, фенилэтиловый спирт, фенилмеркур-ацетат, фенилмеркур-борат, фенилмеркур-нитрат, сорбат калия, бензоат натрия, пропионат натрия, сорбиновую кислоту, тимеросал и т.п. Предпочтительный диапазон содержания этих соединений включает приблизительно от 0,01 до приблизительно 5%.

Также рассматриваются соединения, которые стабилизируют рН композиции. И в этом случае указанные соединения хорошо известны практикующим специалистам в этой области, так же как способ применения этих соединений. Буферные системы включают, например, системы, выбранные из группы, состоящей из уксусной кислоты/ацетата, яблочной кислоты/малата, лимонной кислоты/цитрата, винной кислоты/тартрата, молочной кислоты/лактата, фосфорной кислоты/фосфата, глицина/глицината, трисаминметана, глютаминовой кислоты/глутамата и карбоната натрия.

В других вариантах осуществления топические композиции изобретения могут иметь форму рецептуры для обливаний. Рецептуры для обливаний описаны, например, в патенте США № 6010710, который включен в изобретение как ссылка. Некоторые рецептуры для обливаний преимущественно являются масляными и обычно содержат разбавитель или носитель, а также растворитель (например, органический растворитель) для активного компонента, если он нерастворим в разбавителе. Другие рецептуры для обливаний могут находиться в гидрофильных носителях, например в спирте, гликоле или в носителе на основе простого эфира гликоля. Рецептуры для обливаний обычно вводятся домашнему скоту, таким животным, как крупный рогатый скот и овцы. Рецептуры для обливаний обычно наносятся животным в виде полосы на внешней поверхности тела животного, например полосы от головы до хвоста животного. В одном варианте осуществления способ применения включает нанесение раствора домашнему скоту до прибытия животных на ферму для откорма, причем возможно применение такой обработки животных на последней стадии, при забое скота.

Обычно изоксазолиновые активные соединения присутствуют в композиции в концентрации приблизительно от 1 до 25% (мас./об.). В некоторых вариантах осуществления изобретения изоксазолиновые активные соединения присутствуют в композиции в концентрации приблизительно от 1 до 20% (мас./об.), приблизительно от 1 до 10% (мас./об.), приблизительно от 5 до 15% (мас./об.) или приблизительно от 5 до 10% (мас./об.). В других вариантах изоксазолиновые активные соединения присутствуют в композициях в концентрации приблизительно от 1 до 5% (мас./об.), приблизительно от 3 до 6% (мас./об.) или приблизительно от 0,5 до 2,0% (мас./об.).

Объем применяемой топической композиции не ограничивается до тех пор, пока количество введенного вещества является целесообразным и демонстрируется его безопасность и эффективность. Типично, применяемый объем зависит от объема и массы животного, а также от концентрации активного вещества, степени заражения паразитами и способа назначения. В случае композиций для точечного применения вводимый объем обычно составляет приблизительно от 0,1 до приблизительно 10 мл, приблизительно от 0,1 до 5 мл или приблизительно от 0,1 до приблизительно 1 мл. В других вариантах осуществления может составлять приблизительно от 4 до приблизительно 7 мл. Для более крупных животных можно использовать больший объем, включая (но без ограничения указанным) до 10 мл, вплоть до 20 мл или больше. В одном варианте осуществления величина объема составляет приблизительно от 0,5 до приблизительно 1 мл или приблизительно от 0,5 до 2 мл для кошек и приблизительно от 0,3 до 3 или 4 мл для собак, в зависимости от массы животного.

Для композиции в форме для обливаний применяемый объем может составлять приблизительно от 0,3 до приблизительно 100 мл. В других вариантах осуществления применяемый объем композиции для обливаний может быть приблизительно от 1 до приблизительно 100 мл или приблизительно от 1 до 50 мл. В еще одном варианте осуществления объем композиции может быть приблизительно от 5 до 50 мл или приблизительно от 10 до 100 мл.

Лекарственная форма может содержать приблизительно от 0,5 мг до приблизительно 5 г комбинации активных веществ. Более типично, активное вещество присутствует в количестве приблизительно от 1 до приблизительно 500 мг активного вещества, приблизительно от 1 до 100 мг или приблизительно от 1 до приблизительно 25 мг. В еще одном варианте осуществления активное вещество присутствует в композиции в количестве приблизительно от 10 до 50 мг или приблизительно от 10 до приблизительно 100 мг. В других вариантах осуществления активное вещество присутствует в композиции в количестве приблизительно от 50 до приблизительно 200 мг, приблизительно от 100 до 300 мг, приблизительно от 100 до 400 мг, приблизительно от 200 до 500 мг, приблизительно от 300 до 600 мг, приблизительно от 400 до 800 мг, или приблизительно от 500 до приблизительно 1000 мг.

Композиции изобретения получают путем смешивания подходящих количеств активных веществ с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем и необязательно с ингибитором кристаллизации, антиоксидантом, консервирующим средством, пленкообразующим агентом и др., с образованием композиции изобретения. В некоторых вариантах осуществления композиция может быть получена с использованием следующего способа получения таких форм, как описано выше, с описанием получения указанных форм, приведенном в тексте общих рецептур, которые известны из уровня техники, например, в Ремингтоновском справочнике (Remington - The Science and Practice of Pharmacy (21<sup>st</sup> Edition) (2005), Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (11<sup>th</sup> Edition) (2005) и Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (8<sup>th</sup> Edition), под редакцией Allen и др., Lippincott Williams & Wilkins (2005).

Способы лечения.

В другом замысле изобретения предложен способ предупреждения или лечения заражения паразитами/инфицирования животных, который включает введение животному топической композиции, содержащей эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового активного соединения вместе с фармацевтически приемлемым носителем, который является подходящим для применения на шкуру животного. Композиции или рецептуры изобретения обладают продолжительной эффективностью против наружных паразитов (например, от блох и иксодовых клещей) и в некоторых вариантах также могут быть активными против внутренних паразитов, причиняющих вред животным.

В одном варианте осуществления изобретения предложены методы лечения или предупреждения заражения паразитами или инфицирования домашних животных, который включает введение животному топической композиции, содержащей эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового активного соединения. Наружные паразиты, против которых способы и композиции изобретения являются эффективными, включают (но не ограничиваются указанным) блох, иксодовых клещей, клещей, москитов, мух и вшей. В некоторых вариантах, в которых композиции содержат один или несколько дополнительных активных веществ, которые обладают эффективностью против внутренних паразитов, способы и композиции изобретения также могут быть активными против внутренних паразитов, включая (но без ограничения указанным) цестоды, нематоды, анкилостомы и круглых глистов в пищеварительном тракте животных и людей.

В одном варианте осуществления лечения от наружных паразитов паразит представляет собой один или несколько насекомых или паукообразных, включая таких из родов *Stenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes*, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Sarcoptes*, *Psoroptes*, *Otodectes*, *Chorioptes*, *Hypoderma*, *Damalina*, *Linognathus*, *Haematopinus*, *Solenoptes*, *Trichodectes* и *Felicola*.

В другом варианте осуществления лечения от наружных паразитов паразит относится к родам *Stenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes* и/или *Boophilus*. Обрабатываемые наружные паразиты включают (но без ограничения указанным) блох, иксодовых клещей, клещей, москитов, мух, вшей, мясных мух и их комбинации. Специфические примеры включают (но не ограничиваются указанным) блох кошек и собак (*Stenocephalides felis*, *Stenocephalides* sp. и т.п.), иксодовых клещей (*Rhipicephalus* sp., *Ixodes* sp., *Dermacentor* sp., *Amblyomma* sp. и т.п.) и клещей (*Demodex* sp., *Sarcoptes* sp., *Otodectes* sp. и т.п.), вшей (*Trichodectes* sp., *Cheyletiella* sp., *Lignonathus* sp. и т.п.), москитов (*Aedes* sp., *Culex* sp., *Anopheles* sp. и т.п.) и мух (*Haematobia* sp., включая виды *Haematobia irritans*, *Musca* sp., *Stomoxys* sp., включая *Stomoxys calcitrans*, *Dematobia* sp., *Cochliomyia* sp. и т.п.).

Дополнительные примеры наружных паразитов включают (но без ограничения указанным) иксодовых клещей рода *Boophilus*, особенно клещей видов *microplus* (иксодовые клещи крупного рогатого скота), *decoloratus* и *annulatus*, такие как *Dermatobia hominis* (в Бразилии известен как *Berne*) и *Cochliomyia hominivorax* (зелёная падальница); энтомозы овец, такие как *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (известно как откладывание яиц мясными мухами в Австралии, Новой Зеландии и Южной Африке); специфические мухи, а именно те, чьи взрослые особи являются паразитами, такие как *Haematobia irritans* (жигалка коровья малая) и *Stomoxys calcitrans* (жигалка осенняя); вши, такие как *Linognathus vituli* и др.; и клещи, такие как *Sarcoptes scabiei* и *Psoroptes ovis*. Приведенный выше перечень не является исчерпывающим, и из уровня техники хорошо известны другие наружные паразиты, которые наносят вред животным и людям. Такими являются, например, мигрирующие личинки двукрылых.

В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция также может быть использована для обработки против внутренних паразитов, таких как глисты, выбранные из группы, состоящей из *Anaplocephala*, *Ancylostoma*, *Anecator*, *Ascaris*, *Capillaria*, *Cooperia*, *Dipylidium*, *Dirofilaria*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Haemonchus*, *Oesophagostomum*, *Ostertagia*, *Toxocara*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris*, и *Trichostrongylus*, среди других.

В одном варианте осуществления осуществления изобретения предоставляет способы лечения и предупреждения инфицирования паразитами и заражения паразитами животных (как диких, так и одомашненных), включая домашний скот и комнатных животных, таких как кошки, собаки, лошади, птицы, в том числе цыплята, овцы, козы, свиньи, индейки и крупный рогатый скот, с целью избавления указанных хозяев от паразитов, которые обычно поражают указанных животных.

В предпочтительном варианте изобретения предоставляет способы и композиции для лечения или предупреждения инфицирования паразитами и заражения паразитами комнатных животных, включая (но без ограничения указанным) кошек и собак. Эти способы и композиции являются особенно эффективными для предупреждения или лечения заражения кошек и собак паразитами - блохами и иксодовыми клещами.

В другом предпочтительном варианте способы и композиции изобретения используются для лечения или предупреждения инфицирования паразитами и заражения паразитами крупного рогатого скота или овец. При лечении животных - домашнего скота, таких как крупный рогатый скот или овцы, способы и композиции являются особенно эффективными против *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus*, *Haematobia irritans* (жигалка коровья малая), *Stomoxys calcitrans* (жигалка осенняя), и энтомоза овец, такого как *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (известно как откладывание яиц мясными мухами в Австралии, Новой Зеландии и Южной Африке).

Подразумевается, что термины "обработка", или "обрабатывать", или "лечение" означают применение или введение композиции изобретения животным, у которых имеется заражение паразитами, уничтожение паразитов или уменьшение числа паразитов у зараженных животных, подвергающихся лечению. Отмечается, что композиции изобретения могут быть использованы для предупреждения указанного заражения паразитами.

Композиции изобретения вводятся в паразитицидно эффективном количестве, которое является подходящим для подавления указанных паразитов в заданной степени, как описано ниже. В каждом за-

мысле изобретения соединения и композиции изобретения могут быть использованы против отдельных вредителей или их комбинации.

Композиции изобретения могут быть введены непрерывно для лечения или предупреждения инфицирования паразитами или заражения паразитами. Таким образом, композиции изобретения подают эффективное количество активных соединений нуждающемуся животному для подавления заданных паразитов. Под выражением "эффективное количество" подразумевается достаточное количество композиции изобретения для истребления или уменьшения числа паразитов у зараженных животных. В некоторых вариантах эффективное количество активного вещества соответствует по меньшей мере 70% эффективности против заданных паразитов. В других вариантах осуществления эффективное количество активного вещества соответствует по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% эффективности против заданных паразитов. Предпочтительно эффективное количество активного ингредиента будет соответствовать по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% эффективности против заданных паразитов.

Обычно достаточная доза будет составлять приблизительно от 0,001 до приблизительно 100 мг на 1 кг массы тела, задаваемая в виде однократной дозы или отдельными дозами в течение периода от 1 до 5 дней, однако, конечно, могут быть случаи с предписанием повышенного или более низкого из указанных диапазонов, и такие дозы входят в объем настоящего изобретения. Определение конкретного режима дозирования для специфического хозяина и паразита вполне соответствует обычной компетенции практикующего специалиста.

В некоторых вариантах осуществления для комнатных животных доза изоксазолинового активного вещества, введенная из топических композиций изобретения, составляет приблизительно между 0,1 и 30 мг на 1 кг массы тела. Более типичной введенной дозой изоксазолинового активного вещества является приблизительно от 0,5 до приблизительно 20 мг/кг или приблизительно от 0,5 до приблизительно 15 мг/кг массы тела. Предпочтительно введенная доза изоксазолинового активного вещества составляет приблизительно от 0,5 до приблизительно 10 мг/кг, приблизительно от 0,5 до 8 мг/кг или приблизительно от 0,5 до 5 мг/кг массы тела.

В некоторых вариантах осуществления для лечения и предупреждения инфицирования паразитами и заражений у кошек введенная доза изоксазолинового активного вещества будет составлять приблизительно от 0,5 до приблизительно 2 мг/кг массы тела, предпочтительно приблизительно 1 мг/кг массы тела. В других вариантах осуществления для весьма длительного действия лечения и защиты кошек от заражения паразитами или инфекций может вводиться доза приблизительно от 2 до приблизительно 15 мг/кг массы тела или предпочтительно приблизительно от 5 до 15 мг/кг массы тела.

В некоторых вариантах осуществления для лечения и защиты собак от заражения паразитами и инфекций может вводиться доза изоксазолинового активного вещества приблизительно от 2 до приблизительно 15 мг/кг массы тела. В других вариантах осуществления может вводиться доза приблизительно от 2 до приблизительно 8 мг/кг или приблизительно от 2 до 5 мг/кг массы тела.

В других вариантах осуществления для лечения животных, таких как крупный рогатый скот или овцы, введенная доза изоксазолинового активного вещества может составлять приблизительно от 1 до приблизительно 30 мг/кг массы тела. Более типично, введенная доза будет составлять приблизительно от 1 до приблизительно 20 мг/кг или приблизительно от 1 до 15 мг/кг. Предпочтительно доза изоксазолинового активного вещества, введенная животным домашнего скота будет составлять приблизительно от 1 до приблизительно 10 мг/кг массы тела.

Могут быть предусмотрены повышенные дозировки для более продолжительного выделения в (или на) тело животного. В другом варианте лечения количество активных веществ, введенных птицам и другим мелким животным, будет больше чем приблизительно 0,01 мг/кг, и в другом варианте осуществления для лечения мелкой птицы и других животных количество веществ составляет приблизительно между 0,01 и приблизительно 20 мг/кг от массы животного. Более типичная доза изоксазолинов для мелких животных и птиц составляет приблизительно от 0,5 до приблизительно 15 мг/кг, приблизительно от 0,5 до 10 мг/кг массы тела или приблизительно от 0,5 до 5 мг/кг массы тела.

В одном варианте осуществления способа применения для собак или кошек композиция, содержащая изоксазолиновое соединение, обладает эффективностью против блох и/или иксодовых клещей по меньшей мере приблизительно 90,0% или выше, приблизительно в течение 1 месяца или больше. В другом варианте осуществления композиции изобретения обеспечивают эффективность против блох и/или иксодовых клещей по меньшей мере 95,0% или выше приблизительно в течение 30 дней или больше.

В другом варианте осуществления топические композиции изобретения обеспечивают 80% эффективность против блох и/или иксодовых клещей у кошек и собак по меньшей мере приблизительно в течение двух месяцев или больше. В другом варианте осуществления топические композиции изобретения обеспечивают 90% эффективность против блох и/или иксодовых клещей у кошек и собак по меньшей мере приблизительно в течение двух месяцев или больше. В еще одном варианте композиции обеспечивают приблизительно 95% эффективность приблизительно в течение 2 месяцев или больше.

В другом варианте осуществления композиции обладает эффективностью по меньшей мере приблизительно 80% против блох и/или иксодовых клещей приблизительно в течение 3 месяцев или больше. В еще одном варианте топические композиции изобретения обеспечивают эффективность по меньшей мере

приблизительно 90% против блох и/или иксодовых клещей в течение 3 месяцев или больше. В еще одном варианте топические композиции изобретения обеспечивают эффективность по меньшей мере приблизительно 90% против блох и/или иксодовых клещей в течение 3 месяцев или больше. В еще одном варианте топические композиции изобретения обеспечивают эффективность против блох и/или иксодовых клещей у кошек и/или собак по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% приблизительно в течение от 3 месяцев до приблизительно 6 месяцев или больше.

В одном варианте осуществления изобретения топические композиции изобретения для точечного применения вводятся в локальную область тела животного, например, в область загривка. В одном варианте осуществления изобретения, указанная локальная область имеет площадь поверхности приблизительно 10 см<sup>2</sup> или больше. В другом варианте осуществления изобретения, локальная область площадь поверхности приблизительно между 5 и приблизительно 10 см<sup>2</sup> или меньше.

В другом варианте осуществления изобретения топические композиции для обливания могут вводиться по линии, вдоль спины животных приблизительно в области загривка и крестца.

Растворы согласно изобретению могут быть нанесены с использованием любых, по сути известных средств, например с помощью лопаточки для нанесения или калиброванной колбы, пипетки, шприца, ролика, капельницы, капсулы, упаковки в фольге, ампулы, контейнера с изогнутым наконечником, дозированного аэрозоля или распыляемого раствора и других контейнеров с однократной и многократной дозой.

В другом аспекте изобретения предложен комплект для лечения или предупреждения заражения животных паразитами, который содержит по меньшей мере один изоксазолиновый активный ингредиент вместе с фармацевтически приемлемым носителем и дозирующее устройство для топического применения композиции. Указанное дозирующее устройство может представлять собой пипетку, шприц, ролик, капельницу, капсулу, упаковку в фольге, ампулу, контейнеру с изогнутым наконечником, дозированный аэрозоль или распыляемый раствор и другие контейнеры с однократной и многократной дозой, которые содержат эффективную дозу каждого активного вещества в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе.

Важным аспектом изобретения является разработка многоразового контейнера, содержащего топическую композицию изобретения, из которой могут быть введены точные аликвоты однократной дозы топической композиции длительного действия. Композиция должна оставаться стабильной к повторному воздействию внешней окружающей среды, особенно кислорода и воды. Этот вариант осуществления является особенно применимым для весьма длительного действия композиции изобретения, для которой требуется нерегулярное введение животному, например 1 раз через каждые 3-6 месяцев или т.п. Некоторые растворители, такие как простые эфиры (в том числе ДМЭИ, Transcutol® и т.п.), способны образовывать пероксиды, которые затем дают кетоны и альдегиды, которые в дальнейшем могут разлагаться до кислот. Присутствие кислот может способствовать расщеплению молекул, чувствительных к кислотному гидролизу, в том числе изоксазолиновых активных соединений. Таким образом, стабильность композиции является особенно важной для многоразового контейнера, в котором на композицию могут воздействовать кислород и вода во время многократных циклов открывания и закрывания. Было установлено, что существенное применение определенных антиоксидантов, описанных в изобретении, включая БГТ и БГА, эффективно ингибирует расщепление активного компонента в эфирных растворителях. Например, при исследовании 12% (мас./об.) раствора соединения А в ДМЭИ не наблюдаются значительные изменения в течение 11-недельного ускоренного испытания стабильности при 50°C в прозрачных стеклянных контейнерах. В других вариантах осуществления в топические композиции могут быть добавлены антиоксиданты, такие как витамин Е, альфа-токоферол, аскорбиновая кислота, аскорбил-пальмитат, лимонная кислота, fumarовая кислота, яблочная кислота, аскорбат натрия, метабисульфат натрия, метабисульфит натрия, n-пропилгаллат, БГА (бутилированный гидроксианизол), БГТ (бутилированный гидрокситолуол), БГА и лимонная кислота, монотиоглицерин и т.п., чтобы ингибировать образование окисленных частиц. Обычно антиоксиданты добавляют в композицию в количествах приблизительно от 0,01 до приблизительно 2,0% в расчете на суммарную массу композиции, причем особенно предпочтительными являются добавки приблизительно от 0,05 до 1,0%.

### Примеры

Настоящее изобретение в дальнейшем описывается следующими неограничивающими примерами, которые дополнительно иллюстрируют изобретение, причем не подразумевается и не следует истолковывать примеры для ограничения объема изобретения.

#### Примеры рецептов.

Исследованы жидкостные носители, подходящие для топических рецептов, содержащих изоксазолины, которые подавляют паразитов. В качестве неограничивающего примера исследовано изоксазолиновое соединение, 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 А), для топической подачи животным, включая кошек, собак и животных домашнего скота, таких как крупный рогатый скот. Кроме того, были приготовлены и испытаны рецепты, содержащие изоксазолиновое соединение в комбинации с одним или несколькими дополнительными активными веществами, включая (S)-метопрен,

пирипроксифен и нитенпирам.

Были приготовлены рецептуры с многочисленными жидкостными носителями и проведена оценка их эффективности для подавления наружных паразитов, особенно блох и иксодовых клещей у кошек и собак, и иксодовых клещей, клещей и вшей у крупного рогатого скота. В состав изобретения входят растворяющие системы, содержащие или один растворитель, в том числе диэфиры дикарбоновой кислоты и/или простой эфир, такой как диметиловый эфир изосорбита, или комбинации растворителей, включая диэфиры дикарбоновой кислоты, конкретно диэтилсебацат, и по меньшей мере, второй растворитель (растворители). В различных вариантах были исследованы рецептуры, содержащие единственный растворитель, такой как ДЭС или ДМЭИ или комбинации растворителей. Растворители, комбинируемые с диэфиром дикарбоновой кислоты, включают (но не ограничиваются указанным):

- 1) сложный или простой эфир пропиленгликоля, включая ПГ монокаприлат, ПГ каприлат, ПГ монолаурат, ПГ дикаприлат/дикапрат, ПГ глицериды каприловой/каприновой кислоты (LABRASOL®) или их комбинации;
- 2) простой эфир (например, диметиловый эфир изосорбита);
- 3) второй сложный эфир (триацетин, лаурил-лактат
- 4) эфир жирной кислоты, включая (но без ограничения указанным) изопропилпальмитат, изостеарил-лактат, дибутиладипинат, дибутилсебацат, октилпальмитат, полиэтиленгликольстеарат и цетеарилоктаноат;
- 5) простые эфиры гликоля или полигликоля, таких как Transcutol®, ПЭГ 400 и т.п.;
- 6) масло, такое как минеральное масло, диглицериды, триглицериды, масло жожоба, лецитин и кастровое масло;
- 7) алифатический спирт с длинной цепью, такой как изостеариловый спирт; и
- 8) смешанные сложные эфиры сахарозы и карбоновых кислот, включая изобутиратацетат сахарозы (ИБАС) и т.п.

В других вариантах осуществления топические композиции изобретения содержат Transcutol®, формаль глицерина, триацетин, пропиленкарбонат, бензиловый спирт или ДМЭИ.

Ниже приведены не ограничивающие рецептуры, содержащие изоксазолиновое соединение (соединение А) индивидуально или в комбинации с не ограничивающими дополнительными активными веществами (S)-метопрен, пирипроксифен и нитенпирам.

Рецептура 1 - добавка моноэтилового эфира диэтиленгликоля (Transcutol®) (50% от требуемого объема); добавляют Полисорбат 80 и этанол; затем добавляют БГА, БГТ, Повидон 17, и соединение А и перемешивают до растворения, и смесь разбавляют эфиром Transcutol® (сколько потребуется).

Компоненты	Функция	Концентрация, %
Соединение А	Активное вещество	3,7, 6,0 масс./объем
(S)-метопрен	Активное вещество	9,0 масс./объем
Полисорбат 80	Поверхностно-активное вещество	5,0 масс./объем
Этанол	Распространяющий агент	10,0 по объему
Бутилированный гидроксианизол	Антиоксидант	0,02 масс./объем
Бутилированный гидрокситолуол	Антиоксидант	0,01 масс./объем
Повидон К-17	Загуститель	5,0 масс./объем
Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля	Растворитель	сколько потребуется

Рецептура 2 - добавка формаль глицерина (ФГ, 50% от требуемого объема), добавляют соединение А, растворяют; добавляют ДМЭИ; добавляют (s)-метопрен; сколько потребуется ФГ.

Компоненты	Функция	%
Соединение А	Активное вещество	3,7, 6,0 масс./объем
(S)-метопрен	Активное вещество	9,0 масс./объем
Диметиловый эфир изосорбита	Усилитель проникновения	25 масс./объем
Формаль глицерина (ФГ)	Распространяющий агент	сколько потребуется

Рецептура 3 - добавка диизопропиладипината (ДИПА, 50% от требуемого объема), добавляют соединение А, растворяют; добавляют (s)-метопрен; сколько потребуется ДИПА.

Компоненты	Функция	%
Соединение А	Активное вещество	3,7, 6,0 масс./объем
(S)-метопрен	Активное вещество	9,0 масс./объем
Диизопропиладипинат (ДИПА)	Распространяющий агент	сколько потребуется

Рецептура 4 - добавка диэтилсебацата (ДЭС 50% от требуемого объема); добавляют ПГ монолаурат; добавляют соединение А, растворяют; добавляют (S)-метопрен; сколько потребуется ДЭС.

Компоненты	Функция	%
Соединение А	Активное вещество	6,0 масс./объем
(S)-метопрен	Активное вещество	9,0 масс./объем
Пропиленгликоль монолаурат	Усилитель проникновения	25,0 по объему
ДЭС	Распространяющий агент	сколько потребуется

Рецептура 5 - добавка ДЭС (50% от требуемого объема); добавляют ПГ монокаприлат; добавляют соединение А, растворяют; добавляют (S)-метопрен; сколько потребуется ДЭС.

Компоненты	Функция	%
Соединение А	Активное вещество	6,0 по объему
(S)-метопрен	Активное вещество	9,0 по объему
Пропиленгликоль монокаприлат (Capuol 90)	Усилитель проникновения	25,0 по объему
ДЭС	Распространяющий агент	Сколько потребуется

Рецептура 6 - добавка ДИПА (50% от требуемого объема); добавляют этилгексил пеларгонат; добавляют соединение А, растворяют; добавляют (S)-метопрен; сколько потребуется ДИПА.

Компоненты	Функция	%
Соединение А	Активное вещество	6,0 по объему
(S)-метопрен	Активное вещество	9,0 по объему
Этилгексил пеларгонат	Усилитель проникновения	25,0 по объему
ДИПА	Распространяющий агент	сколько потребуется

Рецептура 7 - добавка ДИПА (50% от требуемого объема); добавляют диизопропил себацинат; добавляют силиконовые флюиды; добавляют соединение А, растворяют; добавляют (S)-метопрен; сколько потребуется ДИПА.

Компоненты	Функция	%
Соединение А	Активное вещество	6,0 масс./объем
(S)-метопрен	Активное вещество	9,0 масс./объем
Диизопропил себацинат	Усилитель проникновения	25,0 по объему
Силиконовый флюид	Распространяющий агент	3 по объему
ДИПА	Распространяющий агент	сколько потребуется

Рецептура 8 - добавка Miglyol 840 (50% от требуемого объема); добавляют лаурил-лактат; добавляют соединение А, растворяют; добавляют (S)-метопрен; сколько потребуется Miglyol 840.

Компоненты	Функция	%
Соединение А	Активное вещество	6,0 масс./объем
(S)-метопрен	Активное вещество	9,0 масс./объем
Лаурил-лактат	Усилитель проникновения	25,0 по объему
Miglyol 840	Распространяющий агент/ усилитель проникновения	сколько потребуется

Рецептура 9 - добавка Miglyol 840 (50% от требуемого объема); добавляют триацетин; добавляют соединение А, растворяют; добавляют (S)-метопрен; сколько потребуется Miglyol 840.

Компоненты	Функция	%
Соединение А	Активное вещество	6,0 масс./объем
(S)-метопрен	Активное вещество	9,0 масс./объем
Триацетин	Усилитель проникновения	25,0 по объему
Miglyol 840	Распространяющий агент/ Усилитель проникновения	Сколько потребуется

Рецептура 10 - добавка Miglyol 840 (50% от требуемого объема); добавляют соединение А, растворяют; добавляют (S)-метопрен; сколько потребуется Miglyol 840.

Компоненты	Функция	%
Соединение А	Активное вещество	6,0 масс./объем
(S)-метопрен	Активное вещество	9,0 масс./объем
Miglyol 840	Распространяющий агент/ усилитель проникновения	сколько потребуется

Рецептура 11 - добавка ДЭС (50% от требуемого объема); добавляют соединение А, растворяют; добавляют (S)-метопрен; сколько потребуется ДЭС.

Компоненты	Функция	%
Соединение А	Активное вещество	3,0, 4,5, 6,0 масс./объем
(S)-метопрен	Активное вещество	9,0 масс./объем
ДЭС	Распространяющий агент/ усилитель проникновения	сколько потребуется

Рецептура 12 - добавка ДЭС (50% от требуемого объема); добавляют соединение А, растворяют; сколько потребуется ДЭС.

Компоненты	Функция	%
Соединение А	Активное вещество	6,0 масс./объем
ДЭС	Распространяющий агент/ усилитель проникновения	Сколько потребуется

Рецептура 13 - добавка ДЭС (50% от требуемого объема); добавляют ПГ монокаприлат; добавляют

соединение А, растворяют; сколько потребуется ДЭС.

Компоненты	Функция	%
Соединение А	Активное вещество	6,0 масс./объем
Пропиленгликоль монокаприлат (Саргуол 90)	Усилитель проникновения	30,0 по объему
ДЭС	Распространяющий агент	сколько потребуется

Рецептура 14 - добавка ДЭС (30% от требуемого объема); добавляют ПГ дикаприлат/дикапрат и ПГ монокаприлат; добавляют соединение А, растворяют; добавляют (S)-метопрен сколько потребуется ДЭС.

Компоненты	Функция	%
Соединение А	Активное вещество	12,0 масс./объем
(S)-метопрен	Активное вещество	9,0% масс./объем
Пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат (Саргуол ПГМС)	Усилитель проникновения	25,0 по объему
Пропиленгликоль монокаприлат (Саргуол 90)	Усилитель проникновения	25,0 по объему
ДЭС	Распространяющий агент	сколько потребуется

Рецептура 15 - добавка ДЭС (50% от требуемого объема); добавляют, при перемешивании, лаурил лактат; добавляют соединение А, растворяют; сколько потребуется ДЭС.

Компоненты	Функция	%
Соединение А	Активное вещество	6,0 масс./объем
Лаурил Лактат	Усилитель проникновения	25,0 по объему
ДЭС	Распространяющий агент	сколько потребуется

Рецептура 16 - добавка ДИПА (50% от требуемого объема); добавляют ДМЭИ; добавляют соединение А, растворяют; сколько потребуется ДИПА.

Компоненты	Функция	%
Соединение А	Активное вещество	6,0 масс./объем
Диметилловый эфир изосорбита	Усилитель проникновения	25 по объему
Диизопропиладипинат	Распространяющий агент	сколько потребуется до 100%

Рецептура 17 - добавка ДЭС (50% от требуемого объема); добавляют ДМЭИ; добавляют соединение А, растворяют; сколько потребуется ДЭС.

Компоненты	Функция	%
Соединение А	Активное вещество	12,0 масс./объем
Диметилловый эфир изосорбита (ДМЭИ)	Усилитель проникновения	25 по объему
ДЭС	Распространяющий агент	сколько потребуется до 100%

Рецептура 18 - добавка ДЭС (40% от требуемого объема); добавляют ДМЭИ; добавляют соединение А, растворяют; сколько потребуется ДЭС.

Компоненты	Функция	%
Соединение А	Активное вещество	12,0 масс./объем
ДЭС	Распространяющий агент	40% масс./объем
Диметилловый эфир изосорбита (ДМЭИ)	Усилитель проникновения	сколько потребуется до 100% по объему

Рецептура 19 - добавка ДИПА (50% от требуемого объема); добавляют триацетин; добавляют соединение А, растворяют; сколько потребуется ДИПА.

Компоненты	Функция	%
Соединение А	Активное вещество	6,0 масс./объем
Триацетин	Усилитель проникновения	25 по объему
Диизопропиладипинат	Распространяющий агент	сколько потребуется до 100%

Рецептура 20 - добавка ДЭС (60% от требуемого объема); добавляют среднее минеральное масло; добавляют соединение А, растворяют; сколько потребуется ДЭС.

Компоненты	Функция	%
Соединение А	Активное вещество	6,0 масс./объем
Среднее минеральное масло	Основной компонент	25 по объему
ДЭС	Распространяющий агент	сколько потребуется до 100%

Рецептура 21 - добавка ДЭС (60% от требуемого объема); добавляют легкое минеральное масло; добавляют соединение А, растворяют; сколько потребуется ДЭС.

Компоненты	Функция	%
Соединение А	Активное вещество	6,0 масс./объем
Легкое минеральное масло	Основной компонент	25 по объему
ДЭС	Распространяющий агент	сколько потребуется до 100%

Рецептура 22 - добавка ДЭС (60% от требуемого объема); добавляют, при перемешивании, Transcutol®; добавляют соединение А, перемешивают до растворения; добавляют ИБАС; сколько потребуется ДЭС.

Компоненты	Функция	%
Соединение А	Активное вещество	6,0 масс./объем
Transcutol®	Растворитель	20 масс./объем
Изобутират ацетат сахарозы (ИБАС)	Агент регулируемого выделения	5 масс./объем
ДЭС	Распространяющий агент	сколько потребуется до 100%

Рецептура 23 - добавка ДЭС (60% от требуемого объема); добавляют, при перемешивании, Transcutol®; добавляют, при перемешивании, ПЭГ 400; добавляют соединение А, перемешивают до растворения; сколько потребуется ДЭС.

Компоненты	Функция	%
Соединение А	Активное вещество	6,0 масс./объем
Transcutol®	Растворитель	20 масс./объем
ПЭГ 400	Агент регулируемого выделения	10 масс./объем
ДЭС	Распространяющий агент	сколько потребуется до 100%

Рецептура 24 - добавка Transcutol® (60% от требуемого объема); добавляют, при перемешивании, ПЭГ 400; добавляют соединения А, перемешивают до растворения; сколько потребуется Transcutol®.

Компоненты	Функция	%
Соединение А	Активное вещество	6,0 масс./объем
ПЭГ 400	Агент регулируемого выделения	5 масс./объем
Transcutol®	Растворитель и распространяющий агент	сколько потребуется

Рецептура 25 - добавка ДЭС (60% от требуемого объема); добавляют, при перемешивании, Transcutol®; добавляют, при перемешивании, ПЭГ 400; добавляют соединения А, перемешивают до растворения; сколько потребуется ДЭС.

Компоненты	Функция	%
ML Соединение А	Активное вещество	6,0 масс./объем
Transcutol®	Растворитель	20 масс./объем
ПЭГ 400	Агент регулируемого выделения	10 масс./объем
ДЭС	Распространяющий агент	сколько потребуется

Рецептура 26 - добавка ДЭС (60% от требуемого объема); добавляют, при перемешивании, ПЭГ 400; добавляют соединения А, перемешивают до растворения; сколько потребуется ДЭС.

Компоненты	Функция	%
Соединение А	Активное вещество	6,0 масс./объем
ПЭГ 400	Растворитель и агент регулируемого выделения	20 масс./объем
ДЭС	Распространяющий агент	Сколько потребуется

Рецептура 27 - добавка ФГ (50% от требуемого объема), добавляют соединения А, растворяют; добавляют нитенпирам, растворяют; добавляют ДМЭИ; сколько потребуется ФГ.

Компоненты	Функция	%
Соединение А	Активное вещество	0,8 масс./объем
Нитенпирам	Активное вещество	1,0 масс./объем
Диметиловый эфир изосорбита	Усилитель проникновения	25 масс./объем
Формаль глицерина	Распространяющий агент	Сколько потребуется

Рецептура 28 - добавка ДМЭИ (50% от требуемого объема), добавляют соединения А, растворяют; добавляют нитенпирам, растворяют; добавляют (S)-метопрен и растворяют; сколько потребуется ДМЭИ.

Компоненты	Функция	%
Соединение А	Активное вещество	0,5-2 масс./объем
Нитенпирам	Активное вещество	2-8 масс./объем
(S)-метопрен	Активное вещество	7-10 масс./объем
Диметиловый эфир изосорбита	Растворитель	сколько потребуется

Рецептура 29 - добавка ДМЭИ (50% от требуемого объема), добавляют соединения А, растворяют; добавляют нитенпирам, растворяют; добавляют пирипроксифен и растворяют; сколько потребуется ДМЭИ.

Компоненты	Функция	%
Соединение А	Активное вещество	0,5-2 масс./объем
Нитенпирам	Активное вещество	2-8 масс./объем
Пирипроксифен	Активное вещество	3-6 масс./объем
Диметиловый эфир изосорбита	Растворитель	сколько потребуется

Рецептура 30 - добавка Transcutol® (50% от требуемого объема), добавляют соединения А, раство-

ряют; добавляют нитенпирам, растворяют; добавляют пирипроксифен и растворяют; сколько потребуется Transcutol®.

Компоненты	Функция	%
Соединение А	Активное вещество	0,5-2 масс./объем
Нитенпирам	Активное вещество	2-8 масс./объем
Пирипроксифен	Активное вещество	3-6 масс./объем
Transcutol®	Растворитель	сколько потребуется

Рецептура 31 - добавка ФГ (50% от требуемого объема), добавляют соединение А, растворяют; добавляют нитенпирам, растворяют; добавляют пирипроксифен и растворяют; сколько потребуется ФГ.

Компоненты	Функция	%
Соединение А	Активное вещество	0,5-2 масс./объем
Нитенпирам	Активное вещество	2-8 масс./объем
Пирипроксифен	Активное вещество	3-6 масс./объем
Формаль глицирина	Растворитель	сколько потребуется

Рецептура 32 - добавка триацетина (50% от требуемого объема), добавляют соединение А, растворяют; добавляют нитенпирам, растворяют; добавляют пирипроксифен и растворяют; сколько потребуется триацетина.

Компоненты	Функция	%
Соединение А	Активное вещество	0,5-2 масс./объем
Нитенпирам	Активное вещество	2-8 масс./объем
Пирипроксифен	Активное вещество	3-6 масс./объем
Триацетин	Растворитель	сколько потребуется

Рецептура 33 - добавка пропиленкарбоната (50% от требуемого объема), добавляют соединение А, растворяют; добавляют нитенпирам, растворяют; добавляют пирипроксифен и растворяют; сколько потребуется пропиленкарбоната.

Компоненты	Функция	%
Соединение А	Активное вещество	0,5-2 масс./объем
Нитенпирам	Активное вещество	2-8 масс./объем
Пирипроксифен	Активное вещество	3-6 масс./объем
Пропиленкарбонат	Растворитель	сколько потребуется

Было установлено, что соединение А является стабильным по меньшей мере в ДЭС, ДИПА, ДМЭИ, триацетине, ФГ и пропиленкарбонате (при 50°C, в стеклянных склянках).

#### Примеры биологической эффективности

Пример 1. Эффективность композиции для точечного применения, содержащей комбинацию соединения А и (S)-метопрена, против иксодовых клещей *Dermacentor variabilis* и блох *Stenocephalides felis* у собак.

Проведено исследование на 28 гончих собаках с целью определения эффективности комбинации соединения А и (S)-метопрена, при однократном введении в виде топического раствора, против индуцированного заражения паразитами *Dermacentor variabilis* и *Stenocephalides felis*.

Были организованы четыре группы обработки, в каждой содержалось по семь собак. Собак в группе 1 не обрабатывали (контроль). Собак в группах 2, 3 и 4 обрабатывали топическими композициями для точечного применения, содержащими 3,7% (мас./об.) соединения А и 9% (мас./об.) (S)-метопрена, введенными, чтобы подавать 2,5 мг/кг соединения А и 6 мг/кг (S)-метопрена (группа 2: Transcutol 10% (мас./об.) этанола, 5% (мас./об.) TWEEN 80 (ПАВ) и 5% (мас./об.) поливинилпирролидона; группа 3: ДМЭИ и формаль глицирина (ФГ) и группа 4: ДИПА. Всех собак обрабатывали однократно в день 0.

Всех собак заражали приблизительно сотней блох *C. felis* в дни: -1, 8, 15, 22, 29, 35, 43 и 57, и для всех групп, кроме 5, на 71-й день. Кроме того, всех собак заражали приблизительно 50 паразитами *D. variabilis* в дни: -1, 7, 14, 21, 28, 34 и 42. Блох подсчитывали после удаления на 6-й день. Иксодовых клещей и блох подсчитывали после удаления в дни: 2, 9, 16, 23, 30, 36 и 44. Подсчитывали только блох после удаления из всех групп обработки на 58-й день и для всех групп обработки, кроме 5-й, на 72-й день. Эффективность относительно блох указана в табл. 1 и эффективность относительно иксодовых клещей приведена в табл. 2.

Пробы крови отбирали у всех исследуемых собак в следующие дни: -6, 0 (в 4 и 12 ч), 1, 2, 9, 16, 23, 30, 36, 44, 51, 58, 64, 72, 79 и 86. В образцах плазмы определяли концентрацию соединения А с использованием анализа методом ЖХ/МС/МС, который апробирован GLP (Надлежащая лабораторная практика) для этой цели.

Процент подавления (также называется эффективностью) блох составляет 100% в течение 30 дней испытания включительно, для всех групп обработки (см. табл. 1). Процент подавления блох для группы 3 составляет выше 95% в течение 58 дней.

Процент подавления иксодовых клещей составляет более 94% в течение 23 дней включительно

(48 ч заражения паразитами, см. табл. 2). Процент подавления составляет более 92% для групп 6 и 7 на 30-й день.

Данные этого исследования демонстрируют, что топические рецептуры, содержащие соединение А и (S)-метопрен в трех различных носителях, обеспечивают 100% подавление блох в течение 30 дней во всех группах обработки. Эффективность против иксодовых клещей составляет 100% на 9- и 16-й дни и для двух групп обработки (6 и 7) составляет  $\geq 92\%$  на 30-й день.

Таблица 1

Эффективность композиции для точечного применения, содержащей комбинацию соединения А и (S)-метопрен, для *Ctenocephalides felis*.

Ошибка! Закладка не определена

Группа обработки	Процент подавления блох								
	День 2	День 9	День 16	День 23	День 30	День 36	День 44	День 58	День 72
Группа 2 Подавление, %	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	86,5	33,2	--
Группа 3 Подавление, %	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,6	98,5	89,0
Группа 4 Подавление, %	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,8	95,2	89,3	68,9

Таблица 2

Эффективность композиции для точечного применения, содержащей комбинацию соединения А и (S)-метопрена, против иксодовых клещей *Dermacentor variabilis*

Группа обработки	Процент подавления иксодовых клещей							
	День 2	День 9	День 16	День 23	День 30	День 36	День 44	
Группа 2 Подавление, %	89,0	100,0	100,0	94,8	65,0	23,3	20,7	
Группа 3 Подавление, %	88,5	100,0	100,0	99,2	94,6	88,3	77,6	
Группа 4 Подавление, %	84,3	100,0	100,0	97,2	92,0	52,2	57,0	

Пример 2. Эффективность композиции для точечного применения, содержащей соединение А и (S)-метопрен, против *Ctenocephalides felis*.

После начального исследования, описанного в примере 1, были изучены дополнительные топические рецептуры, содержащие соединение А в комбинации с регулятором роста насекомых, (S)-метопреном, в носителях, содержащих распространяющий растворитель, а также растворитель для проникновения. Таким образом, определена эффективность пяти различных топических рецептур, содержащих соединение А и (S)-метопрен, против кошачьих вшей (*Ctenocephalides felis*) у собак с использованием протокола, подобного изложенному в примере 1.

Оценивали семь групп обработки, по четыре собаки в каждой. Собак в первой группе не обрабатывали, они служили в качестве контрольной группы. Собак в группах 2-6 обрабатывали топическими композициями, содержащими соединение А и (S)-метопрен в различных носителях, введенная доза соединения А - 4,0 мг/кг + введенная доза (S)-метопрена - 6 мг/кг (группа 2: Miglyol 840; группа 3: ДИПА/25% триацетина; группа 4: ДИПА/25% ДМЭИ; группа 5 ДИПА/25% этилгексилпеларгоната; и группа 6: ДИПА + 25% диизопропилсебагината + 3% силиконового флюида). Собак в группе 7 обрабатывали дозой на уровне 7,0 мг/кг соединения А + 6 мг/кг (S)-метопрена в рецептуре, содержащей ДИПА + 25% диизопропилсебагината + 3% силиконового флюида. Концентрация соединения А и (S)-метопрена в рецептуре для групп 2-5 составляла 6,0 и 9,0% (мас./об.) соответственно, и концентрация соединения А и (S)-метопрена в рецептуре для групп 6 и 7 составляла 10,5 и 9% (мас./об.) соответственно.

Собак заражали приблизительно сотней блох *C. felis* в день -1. Собак обрабатывали соответствующими топическими рецептурами в день 0. Блох удаляли и подсчитывали на 2-й день. Кроме того, заражение паразитами (приблизительно 100 блох) проводили в дни: 8, 15, 22, 29, 36 и 43. Блох вычесывали и подсчитывали через 24 ч после заражения паразитами в дни: 9, 16, 23, 30, 37 и 44.

В табл. 3 приведены значения % эффективности для каждой из топических рецептур. Как демонстрируют указанные данные, каждая рецептура обладает высокой эффективностью против кошачьих блох по меньшей мере в течение 44 дней.

Таблица 3

Эффективность композиции для точечного применения против *Ctenocephalides felis*

Группа обработки	Среднее геометрическое число блох/ Подавление, %						
	День 2	День 9	День 16	День 23	День 30	День 37	День 44
Группа 2, Подавление, %	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	98,6
Группа 3 Подавление, %	100,0	99,6	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Группа 4 Подавление, %	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Группа 5 Подавление, %	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Группа 6 Подавление, %	99,6	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Группа 7 Подавление, %	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Пример 3. Эффективность рецептуры для точечного применения, содержащей соединение А и (S)-Метопрен, против *Rhipicephalus Sanguineus*.

В другом исследовании определяли эффективность против иксодовых клещей дополнительных топических рецептур, содержащих изоксазолиновое соединение А в комбинации с (S)-метопреном в дополнительных носителях, содержащих распространяющий растворитель, а также растворитель, усиливающий проникновение.

Таким образом, была испытана эффективность 6 топических рецептур, содержащих соединение А и (S)-метопрен, против иксодовых клещей *Rhipicephalus Sanguineus* у гончих собак с использованием протокола, подобного изложенному в примере 1.

Оценивали семь групп обработки, по четыре собаки в каждой. Собак в первой группе не обрабатывали, они служили в качестве контрольной группы. Собак в группах 2-6 обрабатывали топическими композициями, содержащими соединение А и (S)-метопрен в различных носителях, введенная доза соединения А - 4,0 мг/кг + введенная доза (S)-метопрена - 6 мг/кг (группа 2: Miglyol 840/25% лаурил-лактата; группа 3: ДИПА/25% триацетина; группа 4: ДИПА/25% ДМЭИ; группа 5: ДИПА/25% Carpyol 90/25% Carpyol ПГМС; и группа 6: ДЭС/25% пропиленгликоль-монолаурата). Собак в группе 7 обрабатывали дозой на уровне 7,0 мг/кг соединения А + 6 мг/кг (S)-метопрена в рецептуре, содержащей ДЭС/25% пропиленгликоль-монолаурата. Концентрация соединения А и (S)-метопрена в рецептуре, использованной для групп 2-6, составляла 6,0 и 9,0% (мас./об.) соответственно. Концентрация соединения А и (S)-метопрена в рецептуре, использованной в группе 7, составляла 10,5 и 9% (мас./об.) соответственно.

Всех собак заражали приблизительно 50 паразитами *R. sanguineus* в дни: -1, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56 и 63. Кроме того, собак в группах обработки 1, 5, 6 и 7 заражали только на 70-, 77- и 84-й день и группы обработки 1, 6 и 7 - только на 91-й день. Иксодовых клещей подсчитывали после удаления в дни: 2, 9, 16, 23, 30, 37, 44, 51, 58 и 65. Количество иксодовых клещей для групп обработки 1, 5, 6 и 7 подсчитывали только на 72-, 79- и 86-й день и в группах обработки 1, 6 и 7 - только на 93-й день.

В табл. 4А и 4В приведены данные эффективности рецептур для точечного применения, введенных животным в группах 2-7 против *R. sanguineus*.

Таблица 4А

Эффективность против *Rhipicephalus Sanguineus* у собак

Группа обработки	Подавление иксодовых клещей, %						
	День 2	День 9	День 16	День 23	День 30	День 37	День 44
Группа 2 Подавление, %	96,9	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	98,6
Группа 3 Подавление, %	94,5	100,0	100,0	100,0	94,5	97,9	97,7
Группа 4 Подавление, %	98,2	100,0	100,0	100,0	97,5	94,5	98,6
Группа 5 Подавление, %	98,2	100,0	100,0	98,1	100,0	97,9	100,0
Группа 6 Подавление, %	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Группа 7 Подавление, %	96,9	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Таблица 4В

Эффективность против *Rhipicephalus Sanguineus* у собак (продолжение)

Группа обработки	Подавление иксодовых клещей, %						
	День 51	День 58	День 65	День 72	День 79	День 86	День 93
Группа 2 Подавление, %	100,0	91,3	80,3	НД <sup>1</sup>	НД	НД	НД
Группа 3 Подавление, %	95,5	89,9	65,2	НД	НД	НД	НД
Группа 4 Подавление, %	96,4	82,2	77,1	НД	НД	НД	НД
Группа 5 Подавление, %	96,7	94,7	87,6	89,1	86,9	67,2	НД
Группа 6 Подавление, %	96,7	100,0	100,0	94,7	90,1	56,0	42,1
Группа 7 Подавление, %	98,3	97,7	95,5	94,7	100,0	84,5	75,1

<sup>1</sup>НД = нет данных.

Как видно из табл. 4А и 4В, в группах 3 и 4 сохраняется по меньшей мере 90% подавление иксодовых клещей (по количеству) в течение 51 дня, в группах 2 и 5 - в течение 58 дней и в группах 6 и 7 - в течение 79 дней. В группах обработки 6 и 7 продемонстрирована особенно высокая эффективность в течение длительного периода времени. Таким образом, установлено, что рецептуры, содержащие комбинацию изоксазолинового соединения и регулятора роста насекомых в носителе, содержащем комбинацию распространяющего растворителя и усилителя проникновения, обеспечивают неожиданную эффективность длительного действия против *R. sanguineus*.

Пример 4. Характеристика величины дозы соединения А в рецептуре для точечного применения против иксодовых клещей *Amblyomma americanum* у собак.

Исследована эффективность композиции изобретения для точечного применения, содержащей изоксазолиновое соединение (соединение А) в носителе, содержащем или индивидуальный ДЭС, или ДЭС + лаурил-лактат (ЛЛ), против иксодовых клещей (*Amblyomma americanum*) у собак. Эти композиции содержали 3,0, 4,5 или 6,0% соединения А или в индивидуальном ДЭС, или в смеси ДЭС + лаурил-лактат, которые подавали дозы соединения А, равные 4,0, 3,0 и 2 мг/кг соответственно, собакам, зараженным иксодовыми клещами *A. americanum*.

Оценивали семь групп обработки. Собакам в группе обработки 1 была введена рецептура плацебо, они служили в качестве контроля. Собакам в группах обработки 2, 3 и 4 была введена топическая рецептура, содержащая соответственно 6,0, 4,5 и 3,0% (мас./об.) соединения А в ДЭС, что соответствовало дозам 4,0, 3,0 и 2,0 мг/кг. В группах обработки 5, 6 и 7 вводили топическую рецептуру, содержащую соответственно 6,0, 4,5 и 3,0% (мас./об.) соединения А в ДЭС + 9% лаурил-лактата, что соответствовало дозам соединения А, равным 4,0, 3,0, 2,0 мг/кг массы тела, соответственно.

Всех собак топически обрабатывали однократно в день 0 путем расчесывания шерсти и нанесения раствора из шприца непосредственно на кожу одиночным пятном на срединной линии шеи, между основанием черепа и лопатками.

Всех собак заражали приблизительно 50 паразитами *A. americanum* в дни: -1, 7, 14, 21, 28, 35 и 42. Иксодовых клещей подсчитывали после удаления в дни: 2, 9, 16, 23, 30, 37 и 44. Подавление иксодовых клещей (в %) для каждой группы показано в табл. 5.

Пробы крови отбирали у всех собак на следующие дни: -5, 0 (в 4 и 12 ч), 1, 2, 9, 16, 23, 30, 37 и 44. В образцах плазмы определяли концентрацию соединения А с использованием анализа методом ЖХ/МС/МС, который апробирован GLP (Надлежащая лабораторная практика) для анализа этого соединения.

В группах обработки 5 и 6 (4,0 и 3,0 мг/кг соединения А в ДЭС + ЛЛ соответственно) сохранялась по меньшей мере 90% эффективность в течение пяти недель, и в группе обработки 2 (4,0 мг/кг в индивидуальном ДЭС) сохранялась по меньшей мере 90% эффективность в течение 3 недель.

Таблица 5

Эффективность против *Amblyomma americanum* у собак

Группа обработки	Подавление иксодовых клещей, %						
	День 2	День 9	День 16	День 23	День 30	День 37	День 44
Группа 2 Подавление, %	97,4	100,0	100,0	100,0	82,5	97,9	84,2
Группа 3 Подавление, %	90,0	100,0	97,6	82,0	70,0	80,4	56,0
Группа 4 Подавление, %	95,4	100,0	100,0	79,5	90,3	57,1	38,8
Группа 5 Подавление, %	100,0	100,0	100,0	94,3	100,0	89,0	84,8
Группа 6 Подавление, %	98,4	100,0	100,0	93,1	92,1	89,0	53,6
Группа 7 Подавление, %	98,4	100,0	100,0	80,6	88,9	74,6	42,4

Пример 5. Характеристика величины дозы соединения А и определение скорости уничтожения блох *Stenoccephalides felis* и иксодовых клещей *Rhipicephalus sanguinea* у собак, обработанных единственной рецептурой для точечного применения.

Исследована эффективность рецептуры, содержащей изоксазолиновое соединение (соединение А) в носителе, содержащем 40% ДЭС/ДМЭИ, против блох *Stenoccephalides felis* и иксодовых клещей *Rhipicephalus sanguineus* у собак. Как было указано ранее, ДЭС представляет собой растворитель с хорошими распространяющими свойствами и ДМЭИ обладает хорошей проникающей способностью. Оценивали три группы обработки, содержащие по три собаки в каждой группе. Всех собак топически обрабатывали однократно в день 0 путем расчесывания шерсти и нанесения раствора из шприца непосредственно на кожу одиночным пятном на срединной линии шеи, между основанием черепа и лопатками.

Собакам в группе обработки 1 ввели плацебо (0,067 мл/кг массы тела), и они служили в качестве контроля. Собакам в группе обработки 2 была введена топическая рецептура для точечного применения, содержащая 6,0% (мас./об.) соединения А в смеси 40% ДЭС/ДМЭИ, чтобы подавать дозу 4,0 мг/кг массы тела. В группе обработки 3 вводили топическую рецептуру для точечного применения, содержащую 12% (мас./об.) соединения А в смеси 40% ДЭС/ДМЭИ, чтобы подавать дозу 4,0 мг/кг массы тела.

Всех собак заражали приблизительно сотней блох *S. felis* в дни: -1, 7, 14, 21, 28, 35 и 42. Блох подсчитывали после удаления из собак приблизительно через 24 ч после заражения паразитами в дни: 1, 8, 15, 22, 29, 36 и 43. Процент подавления (эффективность) в каждой группе обработки в течение испытания указан в табл. 6А, 6В и 7 соответственно.

Таблица 6А

Эффективность против *Stenoccephalides felis* у собак - дни от 0 до 22

Группа обработки	День 1	День 8	День 15	День 22
Группа 2 Подавление, %	100,0	100,0	100,0	100,0
Группа 3 Подавление, %	100,0	100,0	100,0	100,0

Таблица 6В

Эффективность против *Stenoccephalides felis* у собак - дни от 28 до 43

Группа обработки	День 29	День 36	День 43
Группа 2 Подавление, %	100,0	100,0	99,2
Группа 3 Подавление, %	100,0	100,0	100,0

Процент эффективности против иксодовых клещей представлен в табл. 7. В обеих группах обработки продемонстрирована хорошая эффективность по меньшей мере в течение 31 дня.

Таблица 7

Эффективность против иксодовых клещей *Rhipicephalus sanguineus*

Группа обработки	День 2	День 30	День 31	День 38
Контроль				
Группа 2 Подавление, %	100,0	91,5	100,0	85,2
Группа 3 Подавление, %	100,0	72,6	100,0	51,3

Пример 6. Эффективность композиции для точечного применения, содержащей различные дозы соединения А, против иксодовых клещей *Rhipicephalus sanguineus* у собак.

Было проведено дополнительное исследование для оценки эффективности топических рецептур, включающих соединение А в трех различных рецептурах, содержащих ДЭС, против иксодовых клещей у собак. Исследованы 24 гончие собаки с целью определения эффективности против индуцированного заражения паразитами *Rhipicephalus sanguineus* для рецептур точечного применения, содержащих соединение А в различных носителях, введенное собакам дозой 4,0 мг/кг.

Собакам в группе обработки 1 наносили раствор плацебо. Группу 2 обрабатывали рецептурой, содержащей 6% (мас./об.) соединения А в ДЭС; группу 3 обрабатывали композицией, содержащей 6% (мас./об.) соединения А в смеси 40% ДЭС/ДМЭИ; и группу 4 обрабатывали рецептурой, содержащей 6% (мас./об.) соединения А в ДЭС с добавкой 30% Carpyol 90. Всех собак топически обрабатывали однократно в день 0. Топические растворы наносили путем расчесывания шерсти и нанесения раствора из шприца непосредственно на кожу одиночным пятном на срединной линии шеи, между основанием черепа и лопатками.

Всех собак заражали приблизительно 50 паразитами *R. sanguineus* в дни: -1, 7, 14, 21, 28, 35 и 42. Иксодовых клещей подсчитывали после удаления из собак в дни: 2, 9, 16, 23, 30, 37 и 44. Всех иксодовых клещей подсчитывали после удаления через  $48 \pm 3$  ч после обработки или заражения паразитами.

Процент эффективности для обработанных групп по сравнению с необработанной контрольной группой определяли путем подсчета в течение 48 ч после лечения/заражения паразитами. Проценты эффективности для каждого времени подсчета, через 48 ч после обработки или заражения паразитами, приведены в табл. 8. Для группы обработки 3 сохраняется >90% эффективности через 48 ч после заражения паразитами при каждом времени отбора пробы от 9- до 44-го дня. В группе обработки 2 может быть сохранена по меньшей мере 90% эффективность через 48 ч после заражения паразитами в течение 6-недельного испытания.

Таблица 8

Эффективность против *Rhipicephalus Sanguineus* у собак

Группа обработки	День 2	День 9	День 16	День 23	День 30	День 37	День 44
Группа 2 Подавление, %	93,2	100,0	100,0	100,0	97,8	95,3	97,5
Группа 3 Подавление, %	72,8	100,0	100,0	100,0	100,0	93,5	82,9
Группа 4 Подавление, %	97,2	100,0	100,0	100,0	98,4	96,1	78,1

Пример 7. Эффективность композиции для точечного применения, содержащей изоксазолиновое соединение А (1 мг/кг) в различных носителях, против блох *Stenocephalides felis* у кошек.

Исследована эффективность нескольких рецептур для точечного применения, содержащих соединение А, дозируемое в количестве 1 мг/кг массы тела, в различных носителях против блох у кошек. Кошки были распределены в 6 группах обработки по 5 животных в каждой группе. Шесть кошек в исследуемой группе подвергались еженедельному заражению паразитами с последующим подсчетом блох через 24 ч в течение 5-8 недель согласно следующему распределению групп: 1 - не обработанная контрольная группа; 2 - группа с 1,0% (мас./об.) соединения А в ДМЭИ; группа 3 - 1,0% (мас./об.) соединения А в диэтилсебацinate (ДЭС); группа 4 - 1,0% (мас./об.) соединения А в 9% лаурил-лактата + ДЭС; группа 5 - 1% (мас./об.) соединения А в смеси 8% этилолеата + ДЭС и групп 6-1% (мас./об.) соединения А в носителе, содержащем Transcutol® + 10% (мас./об.) этанола + 5% поливинилпирролидона + 5% TWEEN 80. Кошки заражаются приблизительно 100 блохами *S. felis* в день -1, и в день 0 их обрабатывают соответствующей рецептурой для точечного применения путем нанесения рецептуры непосредственно на кожу одиночным пятном на срединной линии шеи, между основанием черепа и лопатками, с использованием шприца на 1 мл. Спустя 12 ч после обработки блох удаляют и подсчитывают. Кошек немедленно повторно заражают приблизительно сотней блох. Блох удаляют и подсчитывают в первый день приблизительно через 24 ч после обработки. Кроме того, кошек заражают блохами в дни: 7, 21, 38, 35, 42 и 49. Блох удаляют и подсчитывают приблизительно через 24 ч после заражения паразитами в дни: 8, 22, 29, 36, 43 и 50. Эффективность каждой рецептуры показана в табл. 9.

Таблица 9

Эффективность различных рецептур композиции для точечного применения против блох *Stenoccephalides felis* у кошек при дозе 1 мг/кг

Группа обработки	Подавление, %							
	День 0 (12 ч)	День 1	День 8	День 22	День 29	День 36	День 43	День 50
Группа 2 Подавление, %	22,3	28,0	99,3	99,5	98,5	94,2	94,3	87,7
Группа 3 Подавление, %	9,6	72,7	99,7	97,4	95,1	79,3	72,2	44,8
Группа 4 Подавление, %	9,2	36,5	99,7	98,5	98,1	89,3	92,7	79,2
Группа 5 Подавление, %	65,9	77,2	98,4	96,9	95,0	85,5	79,7	64,0
Группа 6 Подавление, %	17,7	75,6	100,0	99,3	97,5	93,8	93,9	79,6

Как демонстрирует табл. 9, все рецептуры для точечного применения, содержащие соединение А, обладают высокой эффективностью против блох по меньшей мере в течение 29 дней. Рецептúra, введенная группе 2, обладает более длительной эффективностью (выше 90%) по меньшей мере в течение 43 дней и сохраняет эффективность выше 85% в течение 50 дней. Рецептúra группы 5 (8% этилолеата в ДЭС) проявляется значительную эффективность спустя 12 ч.

Пример 8. Эффективность рецептуры для точечного применения, содержащей изоксазолиновое соединение А (1 мг/кг) в различных носителях, против блох *Stenoccephalides felis* у кошек, защищенных от чистки.

В другом исследовании изучена эффективность четырех рецептур для точечного применения, содержащих соединение А (доза 1 мг/кг массы тела) в различных носителях, против блох у кошек. Кошек распределяли в 5 группах обработки (по пять в каждой): 1 - не обработанная группа; 2 - группа с 0,833% (мас./об.) соединения А в диметилсульфоксиде (ДМСО); группа 3 - 0,833% (мас./об.) соединения А в ДМЭИ; группа 4 - 0,833% (мас./об.) соединения А в Transcutol® и группа 5 - 0,833% (мас./об.) соединения А в ДЭС. Каждую кошку в указанном испытании снабжали защитным ошейником в день -1 до обработки, чтобы защитить животное от орального поглощения нанесенной рецептуры при чистке. Кошек заражают вшами *S. felis* (приблизительно 100) в день -1 и обрабатывают в день 0 соответствующей рецептурой для точечного применения путем нанесения рецептуры непосредственно на кожу одиночным пятном на срединной линии шеи, между основанием черепа и лопатками, с использованием шприца на 1 мл. Заражение паразитами (приблизительно 100 вшей *S. felis*) проводят каждую неделю в дни: 7, 14, 21, 28 и 35. Блох удаляют и подсчитывают приблизительно через 24±3 ч после обработки в первый день и затем в дни: 8, 15, 22, 29 и 36. Эффективность каждой рецептуры приведена в табл. 10.

Таблица 10

Эффективность рецептуры для точечного применения против блох *Stenoccephalides felis* у кошек

Группа обработки	Подавление, %						
	День 1	День 2	День 8	День 15	День 22	День 29	День 36
Группа 2 Подавление, %	43,16	60,54	98,48	95,91	97,90	90,10	74,49
Группа 3 Подавление, %	37,90	88,97	99,62	99,32	98,80	92,66	79,54
Группа 4 Подавление, %	76,32	83,12	98,95	99,01	96,19	95,41	86,61
Группа 5 Подавление, %	54,40	82,77	98,82	99,26	99,82	92,43	88,11

Пример 9. Длительно сохраняемая эффективность композиций для точечного применения против блох *Stenoccephalides felis* у кошек.

Исследована эффективность композиции для точечного применения, содержащей соединение А в ДМЭИ при различных дозах, против блох *Stenoccephalides felis* у кошек. Сформированы 4 группы обработки по 5 кошек в каждой группе обработки: группа 1 - не обработанная контрольная группа; группа 2 - соединение А с концентрацией 5,0% (мас./об.) в ДМЭИ, чтобы подавать дозу 5 мг/кг; группа 3 - соединение А с концентрацией 10,0% (мас./об.) в ДМЭИ, чтобы подавать дозу 10 мг/кг; и группа 4 - соединение А с концентрацией 15,0% (мас./об.) в ДМЭИ, чтобы подавать дозу 15 мг/кг. Обработку проводили однократно в день 0. Каждую кошку заражали блохами *S. felis* (приблизительно 100 блох) в каждый момент оценки.

Во всех группах обработки кошек заражают в дни: -1, 0 (приблизительно через 12 ч после обработки), 7, 28, 49, 70, 91, 105, 119 и 133. Кроме того, кошек заражают в дни: 126 и 140 (группы обработки 1 и 2); в дни: 147, 154, 155, 161, 168 и 175 (группы обработки 1, 3 и 4); в дни: 182, 189 и 197 (группы обра-

ботки 1 и 4). После каждого заражения блох удаляют и подсчитывают приблизительно в течение  $48 \pm 3$  ч в большинстве моментов времени.

Результаты исследования показаны в табл. 11А-11С и на фиг. 1. В этом исследовании продемонстрировано неожиданно длительное сохранение эффективности рецептуры для точечного применения. Эти результаты показывают, что рецептуры, содержащие различные концентрации соединения А, являются эффективными по сравнению с группой 1 (не обработанная контрольная группа) в течение продолжительного времени. Например, для группы 2 наблюдается 90% эффективности в течение 121 дня; группа 3 демонстрирует 90% эффективности в течение 163 дней и для группы 4 наблюдается 90% эффективности в течение 191 дня. Указанная очень длительно сохраняемая защита, более 90%, от одного топического применения является непредсказуемой и замечательной.

Таблица 11А

Эффективность против блох *Stenoccephalides felis* у кошек

Группа обработки	Процент подавления блох						
	День 0 (12 ч)	День 2	День 9	День 30	День 51	День 72	День 93
Группа 2							
Подавление, %	61,1	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Группа 3							
Подавление, %	95,4	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Группа 4							
Подавление, %	85,3	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Таблица 11В

Эффективность против блох *Stenoccephalides felis* у кошек (продолжение)

Группа обработки	Процент подавления блох						
	День 107	День 121	День 128	День 135	День 142	День 149	День 155
Группа 2							
Подавление, %	100,0	92,3	89,1	88,3	80,0	НД	НД
Группа 3							
Подавление, %	100,0	100,0	НД	99,8	НД	99,5	50,0
Группа 4							
Подавление, %	100,0	100,0	НД	100,0	НД	100,0	78,0

Таблица 11С

## Среднее число блох/подавление, % (продолжение)

Группа обработки	Процент подавления блох						
	День 157	День 163	День 170	День 177	День 184	День 191	День 199
Группа 2							
Подавление, %	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД
Группа 3							
Подавление, %	98,1	94,5	87,8	70,8	НД	НД	НД
Группа 4							
Подавление, %	100,0	100,0	96,2	94,8	95,7	90,6	79,2

Пример 10. Эффективность рецептур для точечного применения против иксодовых клещей *Ixodes ricinus* у кошек.

Исследована эффективность рецептур для точечного применения, содержащих соединение А, против индуцированного заражения иксодовыми клещами *Ixodes ricinus* у кошек. Случайно распределяют три группы обработки по 6 кошек в группе: группа 1 - не обработанная контрольная группа; группа 2 - соединение А (2,5% мас./об. в ДМЭИ) в дозе 0,1 мл/кг массы тела (2,5 мг/кг) и группа 3 - соединение А (5,0% мас./об. в ДМЭИ) в дозе 0,1 мл/кг массы тела (5 мг/кг). Обработка проводится однократно в день 0, и эффективность оценивается по числу иксодовых клещей (*I. ricinus*) за 48 ч после еженедельного экспериментального заражения на 7-й день. Как показано в табл. 12А и 12В, доза соединения А 2,5 мг/кг массы тела (2,5% мас./об. в ДМЭИ), топически введенная однократно, полностью предупреждает заражение клещами *I. ricinus* в течение 56 дней и обеспечивает >90% защиты по меньшей мере на 77 дней. Фактически, топическая рецептура для точечного применения обеспечивает существенную защиту против иксодовых клещей *I. ricinus* до последнего 93-го дня испытаний. Из-за ограниченной доступности иксодовых клещей дозу 5 мг/кг испытывали только в течение 44 дней со 100% эффективностью. Отличная продолжительная эффективность рецептуры изобретения против иксодовых клещей *I. ricinus* у кошек является весьма неожиданной и непредвиденной.

Таблица 12А

Группа обработки	Подавление иксодовых клещей, %					
	День 2	День 9	День 23	День 30	День 37	День 44
Группа 2 Подавление, %	23,71	100,00	99,60	100,00	99,58	100,00
Группа 3 Подавление, %	70,27	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Таблица 12В

Эффективность против иксодовых клещей *Ixodes ricinus* у кошек  
(продолжение)

Группа обработки	Подавление иксодовых клещей, %						
	День 51	День 58	День 65	День 72	День 79	День 86	День 93
Группа 2 Подавление, %	100,00	100,00	99,02	99,21	95,54	84,92	76,65
Группа 3 Подавление, %	НД <sup>1</sup>	НД	НД	НД	НД	НД	НД

<sup>1</sup>НД = нет данных.

Пример 11. Эффективность рецептуры для точечного применения, содержащей комбинацию соединения А, пирипроксифена и нитенпирама против блох *Stenoccephalides felis* у кошек.

Исследована эффективность трех композиций для точечного применения, содержащих комбинации соединения А, пирипроксифена и нитенпирама против блох *Stenoccephalides felis* у кошек, и сопоставлена с не обработанной контрольной группой и с композицией для точечного применения, содержащей индивидуальный нитенпирам. Кошки были распределены в 5 группах обработки по 5 животных в каждой группе группа 1 - не обработанная контрольная группа; группа 2 - кошек обрабатывали раствором для точечного применения, содержащим 0,83% (мас./об.) соединения А, 2,08% (мас./об.) нитенпирама и 4,17% (мас./об.) пирипроксифена в Transcutol®, чтобы подавать дозы: 1,0 мг/кг соединения А, 2,5 мг/кг нитенпирама и 5,0 мг/кг пирипроксифена; группа 3 - кошек обрабатывали раствором для точечного применения, содержащим 0,83% (мас./об.) соединения А, 4,7% (мас./об.) нитенпирама, и 4,17% (мас./об.) пирипроксифена в Transcutol®, чтобы подавать дозы: 1,0 мг/кг соединения А, 5,0 мг/кг нитенпирама и 5,0 мг/кг пирипроксифена; группа 4 - кошек обрабатывали композицией для точечного применения, содержащей 0,83% (мас./об.) соединения А, 8,33% (мас./об.) нитенпирама и 4,17% (мас./об.) пирипроксифена в Transcutol®, чтобы подавать дозы: 1,0 мг/кг соединения А, 10,0 мг/кг нитенпирама и 5,0 мг/кг пирипроксифена; группа 5 - кошек обрабатывали композицией для точечного применения, содержащей 2,08% (мас./об.) индивидуального нитенпирама в Transcutol®, чтобы подавать дозу 5,0 мг/кг массы тела.

Обработка проводится однократно в день 0. Кошек заражают сотней блох *S. felis* в дни: -1, 0 (приблизительно через 12 ч после обработки) и затем заражают в первый день (приблизительно через 24 ч после обработки) и во 2, 7, 14, 21, 28 и 35 дни. После каждого заражения блох удаляют и подсчитывают приблизительно 12±3 ч в день 0 и затем в дни: 1, 2, 8, 15, 22, 29 и 36 (24±3 ч после заражения паразитами).

Результаты исследования показаны в табл. 13. Эти результаты показывают, что композиции для точечного применения, содержащие комбинацию изоксазолинового соединения (соединение А), неоникотиноид (нитенпирам) и регулятор роста насекомых (пирипроксифен), обладают очень быстрым действием и продолжительной эффективностью.

Таблица 13

Эффективность рецептуры для точечного применения, содержащей три активных препарата, против блох *Stenoccephalides felis* у кошек

Группа обработки	Подавление, %					
	День 0 (12 ч)	День 1 (24 ч)	День 2 (24 ч)	День 8 (24 ч)	День 15 (24 ч)	День 22 (24 ч)
Группа 2 Подавление, %	99,17	100,00	100,00	100,00	100,00	98,76
Группа 3 Подавление, %	99,59	99,22	99,78	100,00	99,51	97,71
Группа 4 Подавление, %	97,69	100,00	100,00	100,00	100,00	98,08
Группа 5 Подавление, %	99,44	99,79	100,00	100,00	96,76	93,63

Пример 12. Эффективность композиции для точечного применения, содержащей соединение А, против *Otodectes cynotis* (ушной клещ) у кошек.

Эффективность двух композиций для точечного применения, содержащих соединение А в дозах 5 и 10 мг/кг, против *Otodectes cynotis* у кошек оценивали по сравнению с не обработанной контрольной группой. Здоровых кошек (18) распределяют в три группы исследования, содержащих 6 кошек в группе.

Кошки в группах обработки заражаются клещами *Otodectes cynotis*, полученными от естественно зараженной кошки-донора, до адаптации в день -7. Первая группа является не обработанной контрольной группой. Кошек в группах 2 и 3 обрабатывают 1 раз в день 0 композицией для точечного применения, содержащей соединение А в двух различных концентрациях и дозах путем нанесения рецептуры непосредственно на кожу в срединную линию шеи, между основанием черепа и лопатками, с использованием одноразового шприца на 1 мл. Кошек в группе 2 обрабатывают композицией для точечного применения, содержащей 5,0% (мас./об.) соединения А в носителе, содержащем 40% (по объему) диэтилсебагината (ДЭС) в диметилисорбите (ДМЭИ) с дозой 5 мг/кг массы тела; и кошек в группе 2 обрабатывают композицией для точечного применения, содержащей 10,0% (мас./об.) соединения А в носителе, содержащем 40% (по объему) ДЭС в ДМЭИ с дозой 10 мг/кг массы тела. Оценка заражения ушным клещом с помощью отоскопического обследования проводили для всех кошек в дни: -7, 3, 7 и 14. Видимых живых особей (взрослых или недоразвившихся) подсчитывали и оценивали уровень остатков ушной серы в обоих ушных каналах. Количественную оценку ушных клещей путем промывания ушных каналов, сбор клещей и подсчет живых клещей проводили на 14-й день. По сравнению с не обработанной контрольной группой, заражение ушными клещами в группе 2 снижалось на 99,0% (найден только один клещ) и в группе 3 заражение ушными клещами снижалось на 100,0% (у всех кошек отсутствовали живые клещи).

Пример 13. Эффективная концентрация в плазме для топических композиций.

Концентрацию соединения А в плазме собак, исследованных в примерах 1 и 4, определяют согласно описанию в примере 1, причем зависимость концентрации в плазме от эффективности (в %) против *A. americanum* и *D. variabilis* соответствует сигмоидной модели Emax. Установлено, что величина EC<sub>90</sub> (концентрация, необходимая для достижения 90%-ной эффективности) против иксодовых клещей *A. americanum* и *D. variabilis* составляет 92 и 70 нг/мл соответственно. С использованием аналогичного подхода, в отдельном исследовании была найдена величина EC<sub>90</sub> для иксодовых клещей *R. sanguineus*, равная 69 нг/мл. Для сравнения, найденные величины EC<sub>90</sub> при оральной форме дозировки против иксодовых клещей *A. americanum*, *D. variabilis* и *R. sanguineus* составляют 158, 110 и 101 нг/мл соответственно. Поскольку соединение А является соматически активным, пониженная концентрация соединения в плазме, необходимая для достижения 90% эффективности, для топических композиций изобретения является неожиданной и непредвиденной.

Пример 14. Эффективность рецептуры для обливаний против *Haematobia irritans* (жигалка коровья малая) для крупного рогатого скота.

Была испытана эффективность рецептуры для обливаний, содержащей изоксазолиновое соединение А, и сопоставлена с не обработанной контрольной группой. В каждой группе для исследования использовали двух здоровых телок Angus (гибридный крупный рогатый скот) возрастом 1 год с массой между 224 и 330 кг. Крупный рогатый скот в группе 1 не обрабатывали (контроль) и крупный рогатый скот в группе 2 обрабатывали рецептурой для обливаний, содержащей соединение А в концентрации 10% (мас./об.) в ДЭС при дозе 1 мл/10 кг, 1 раз в день 0. Рецептуру наносили путем дозировки необходимого количества раствора в маркированный одноразовый шприц с равномерным распределением материала вдоль срединной линии спины каждого животного от холки до верхушки хвоста. Каждое животное заражают приблизительно 200 особями коровьей жигалки, выпущенными в каждое стойло животных в первый день, приблизительно через 24 ч после обработки. Приблизительно 200 особей коровьей жигалки снова выпускают в дни: 7, 14, 21, 28 и 36. Количество особей коровьей жигалки подсчитывают на 5 часу и через 24 часа после каждого заражения паразитами. В табл. 14А и 14В показана эффективность поливаемой рецептуры изобретения.

Таблица 14А

Группа обработки <sup>1</sup>	Подавление, %					
	День 1 (5 ч)	День 2 (24 ч)	День 7 (5 ч)	День 8 (24 ч)	День 14 (5 ч)	День 15 (24 ч)
Группа 2 Подавление, %	81,2	99,6	84,2	99,7	89,5	99,2

Таблица 14В

Группа обработки <sup>1</sup>	Подавление, %					
	День 21 (5 ч)	День 22 (24 ч)	День 28 (5 ч)	День 29 (24 ч)	День 35 (5 ч)	День 36 (24 ч)
Группа 2 Подавление, %	67,6	97,4	11,7	90,4	42,6	90,4

Как показано в табл. 14А и 14В, значительная эффективность против малой коровьей жигалки наблюдается уже спустя 5 ч после заражения паразитами. Наблюдается эффективность по меньшей мере 90% через 24 ч после заражения паразитами и до конца исследования (день 36).

Пример 15. Эффективность рецептуры для обливаний против иксодовых клещей *Rhipicephalus*

(*Boophilus*) *microplus*.

Была исследована эффективность двух рецептур для обливаний, содержащих соединение А при дозах 2,5 и 10 мг/кг против заражения иксодовые клещами *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus* по сравнению с не обработанной контрольной группой. Пять здоровых голов крупного рогатого скота возрастом от 6 до 15 месяцев и массой от 100 до 200 кг использовали в каждой исследуемой группе. Крупный рогатый скот в группе 1 не обрабатывали (контроль). Крупный рогатый скот в группе 2 обрабатывали в день 0 рецептурой для обливаний, содержащей соединение А в концентрации 2,5% (мас./об.) в ДЭС при дозе 2,5 мг/кг; и крупный рогатый скот в групп 3 обрабатывали в день 0 рецептурой для обливаний, содержащей соединение А в концентрации 10% (мас./об.) в ДЭС при дозе 10 мг/кг. За несколько недель до обработки крупный рогатый скот заражали три раза в неделю приблизительно 2500 личинок *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus*, чтобы создать действующее заражение паразитами. Крупный рогатый скот в группах 2 и 3 обрабатывали соответствующими композициями в день 0, путем дозирования необходимого количества раствора в маркированный одноразовый шприц с равномерным распределением материала вдоль срединной линии спины каждого животного от холки до верхушки хвоста.

Каждое животное подвергается контрольному заражению приблизительно 5000 личинок *R. microplus* в дни: 7 и 21 и после этого каждый 14 день. Ежедневно собирают иксодовых клещей, падающих с каждого животного в предшествующие 24 ч и подсчитывают с первого дня до конца исследования. Поскольку жизненный цикл иксодовых клещей от начала заражения личинками до отваливающих наполненных кровью иксодовых клещей приблизительно составляет 21 день (в среднем), оценку эффективности для зараженных животных в дни: 7 и 21 и после этого каждый 14 день проводят в диапазоне 7 или 8 дня начиная приблизительно с 21 после контрольного заражения. Оценку эффективности в начале исследования проводят с первого до 21 дня.

Кроме того, массу собранных иксодовых клещей взвешивают, чтобы определить действие обработки на привес массы иксодовых клещей по сравнению с контролем, с целью оценки жизнеспособности и репродуктивной способности обработанных иксодовых клещей. В табл. 15А и 15В показана эффективность действия (в %) двух рецептур для обливаний против иксодовых клещей *R. microplus* (по общему числу) в течение 139 дней после обработки по сравнению с не обработанной контрольной группой. В табл. 16А и 16В продемонстрирована эффективность (в %) двух рецептур для обливаний на основе массы собранных иксодовых клещей.

На фиг. 2 и 3 показана эффективность (в %) двух рецептур в расчете по общему числу иксодовых клещей и их суммарной массе соответственно. Как демонстрируют данные таблиц и фигур, рецептуры для обливаний изобретения в дозах 2,5 мг/кг, а также 10 мг/кг обеспечивают отличную эффективность против иксодовых клещей *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus* в течение длительного периода времени. Эффективность композиций для обливаний (по числу иксодовых клещей) составляет более 90% по меньшей мере в течение 139 дней после введения композиции. Более того, как показано в табл. 16А и 16В, обе композиции для обливаний обладают очень высокой эффективностью против иксодовых клещей в расчете на массу собранных клещей. Эти данные демонстрируют, что композиции обладают очень высокой эффективностью при ингибировании репродуктивной способности иксодовых клещей в течение длительного периода времени. В высшей степени длительно сохраняемая эффективность более 90% для композиции для обливаний против иксодовых клещей *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus* является поразительной по сравнению с рецептурами для обливаний, известными из уровня техники.

Таблица 15А

Эффективность против *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus*  
по числу иксодовых клещей

Группа обработки	Средняя эффективность (в %, по числу иксодовых клещей)						
	День 1-21	День 28-34	День 41-48	День 55-62	День 69-76	День 83-90	День 97-104
День контрольного заражения		7	21	35	49	63	77
Группа 2, % Эффективности	58,8	75,6	77,0	91,2	88,3	90,7	79,8
Группа 3, % Эффективности	78,1	92,0	98,0	97,8	99,3	98,9	92,4

Таблица 15В

Эффективность против *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*  
по числу иксодовых клещей

Группа обработки	Средняя эффективность (в %, по числу иксодовых клещей)			
	Дни 111-118	Дни 132-139	Дни 146-153	Дни 160-167
День контрольного заражения	91	112	126	140
Группа 2, % Эффективности	79,0	86,2	30,3	74,0
Группа 3, % Эффективности	96,6	92,4	72,4	85,8

Таблица 16А

Эффективность против *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*  
по массе иксодовых клещей

Группа обработки	Средняя эффективность (в %, по массе клещей)						
	День 1-21	День 28-34	День 41-48	День 55-62	День 69-76	День 83-90	День 97-104
День контрольного заражения		7	21	35	49	63	77
Группа 2, % Эффективности	69,1	81,8	72,9	87,7	84,8	87,4	76,0
Группа 3, % Эффективности	85,4	95,2	98,3	96,6	99,2	98,6	90,2

Таблица 16В

Эффективность против *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*  
по массе иксодовых клещей

Группа обработки	Средняя эффективность (в %, по массе клещей)			
	Дни 111-118	Дни 132-139	Дни 146-153	Дни 160-167
День контрольного заражения	91	112	126	140
Группа 2, % Эффективности	74,0	83,2	20,6	63,4
Группа 3, % Эффективности	96,0	92,4	61,4	76,3

Пример 16. Эффективность рецептуры для обливаний против *Linognathus vituli* (сосущие вши) у крупного рогатого скота.

Испытывали эффективность двух рецептур для обливаний, содержащих изоксазолиновое соединение А в дозах 2,5 и 10 мг/кг, против естественного и индуцированного заражения сосущими вшами *Linognathus vituli* крупного рогатого скота по сравнению с не обработанной контрольной группой. В каждой исследуемой группе использовали четыре здоровые головы крупного рогатого скота массой от 100 до 300 кг. Крупный рогатый скот в группе 1 не обрабатывали (контроль). Крупный рогатый скот в группе 2 обрабатывали в день 0 рецептурой для обливаний, содержащей соединение А при концентрации 2,5% (мас./об.) в ДЭС при дозе 2,5 мг/кг; и крупный рогатый скот в группе 3 обрабатывали в день 0 рецептурой для обливаний, содержащей соединение А в концентрации 10% (мас./об.) в ДЭС при дозе 10 мг/кг. Указанную рецептуру наносили путем дозирования необходимого количества раствора в маркированный одноразовый шприц с равномерным распределением материала вдоль срединной линии спины каждого животного от холки до вертушки хвоста.

Живых вшей (взрослых + личинок) подсчитывали в дни: 2, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49 и 56 путем подсчета вшей в шести выбранных местах размером приблизительно 5×15 см на поверхности тела животного, при прямом осмотре. При отсутствии вшей на выбранных местах было проведено тщательное обследование тела. Общее число вшей на животном определяли путем суммирования количества живых вшей на поверхности тела каждого животного. В табл. 17А и 17В показана эффективность двух рецептур для обливаний против *Linognathus vituli* в течение 56 дней. Как показано в таблицах, обе рецептуры для обливаний обладали эффективностью по меньшей мере в течение 56 дней исследования при 100% эффективности, наблюдаемой начиная с 7-го дня. Эффективность во 2-й день исследования была больше 90% в каждой из исследуемых групп. Длительно сохраняемая эффективность против *Linognathus vituli* при одной топической обработке является неожиданной и непредвиденной.

Таблица 17А

Эффективность рецептуры для обливаний против *Linognathus vituli*

Группа обработки <sup>1</sup>	Подавление, %				
	День 2	День 7	День 14	День 21	День 28
Группа 2 Подавление, %	92	100	100	100	100
Группа 3 Подавление, %	98	100	100	100	100

Таблица 17В

Эффективность рецептуры для обливаний против *Linognathus vituli*  
(продолжение)

Группа обработки	Подавление, %			
	День 35	День 42	День 49	День 56
Группа 2 Подавление, %	92	100	100	100
Группа 3 Подавление, %	98	100	100	100

Пример 17. Эффективность рецептуры для обливаний против *Sarcoptes scabiei* var. *bovis* (чесоточный зудень) у крупного рогатого скота.

Испытывали эффективность двух рецептов для обливаний, содержащих изоксазолиновое соединение А в дозах 2,5 и 10 мг/кг, против естественного и индуцированного заражения *Sarcoptes scabiei* var. *bovis* (чесоточный зудень) крупного рогатого скота по сравнению с не обработанной контрольной группой. В каждой исследуемой группе использовали четыре здоровые головы крупного рогатого скота, массой от 100 до 300 кг. Крупный рогатый скот в группе 1 не обрабатывали (контроль). Крупный рогатый скот в группе 2 обрабатывали в день 0 рецептурой для обливаний, содержащей соединение А при концентрации 2,5% (мас./об.) в ДЭС при дозе 2,5 мг/кг; и крупный рогатый скот в группе 3 обрабатывали в день 0 рецептурой для обливаний, содержащей соединение А в концентрации 10% (мас./об.) в ДЭС при дозе 10 мг/кг. Указанную рецептуру наносили путем дозирования необходимого количества раствора в маркированный одноразовый шприц с равномерным распределением материала вдоль срединной линии спины каждого животного от холки до верхушки хвоста.

Живых (подвижных) паразитов *Sarcoptes scabiei* var. *bovis* (чесоточный зудень) подсчитывали в дни: 7, 14, 20, 27, 34, 41, 48 и 55 в соскобах, собранных на границах активных поражений или, если поражения сокращаются в ходе исследования, в областях, в которых находились активные поражения в начале исследования. Соскобы проводились в шести местах на площади тела по меньшей мере 3×3 см каждого животного. В табл. 18А и 18В показана эффективность двух рецептов для обливаний против *Sarcoptes scabiei* var. *bovis* в течение 56 дней. Как показано в таблицах, обе рецептуры для обливаний обладали эффективностью по меньшей мере в течение 56 дней исследования при эффективности выше 95%, наблюдаемой начиная с 7-го дня. Наблюдаемая эффективность рецептуры с 10% (мас./об.) составляет 100% с 14- до 55-го дня, наряду с тем, что эффективность рецептуры для обливаний с пониженной концентрацией (группа 2) составляет 100% с 27-го дня до конца исследования. Длительно сохраняемая эффективность против *Sarcoptes scabiei* var. *bovis* при одной топической обработке является неожиданной и непредвиденной.

Таблица 18А

Эффективность рецептуры для обливаний  
против *Sarcoptes scabiei* var. *bovis*

Группа обработки	Подавление, %			
	День 7	День 14	День 20	День 27
Группа 2 Подавление, %	96,7	98,2	99,6	100
Группа 2 Подавление, %	96,8	100	100	100

Таблица 18В

Эффективность рецептуры для обливаний против  
*Sarcoptes scabiei* var. *bovis* (продолжение)

Группа обработки	Подавление, %			
	День 34	День 41	День 48	День 55
Группа 2 Подавление, %	100	100	100	100
Группа 2 Подавление, %	100	100	100	100

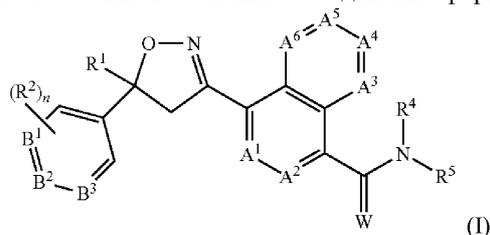
Как продемонстрировано выше в не ограничивающих примерах, композиции изобретения, содержащие по меньшей мере одно изоксазолиновое активное соединение, обладают более высокой длительно сохраняемой эффективностью против наружных паразитов у млекопитающих (например, собаки, кошки и крупный рогатый скот).

Таким образом, располагая подробно описанными различными вариантами осуществления настоящего изобретения, следует понимать, что изобретение, определенное в приведенной далее формуле изобретения, не ограничено конкретными деталями, изложенными выше в описании, поскольку возможны многие очевидные вариации описания, без отклонения от замысла или объема настоящего изобретения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Топическая ветеринарная композиция для лечения или предупреждения инфицирования паразитами или заражения паразитами у животного, содержащая:

а) по меньшей мере одно изоксазолиновое активное соединение формулы (I)



в которой  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $A^5$  и  $A^6$  означают  $\text{CH}$ ;  
 $B^1$ ,  $B^2$  и  $B^3$  независимо представляют собой  $\text{CR}^2$ ;  
 $W$  представляет собой  $\text{O}$ ;  
 $R^1$  означает  $\text{CF}_3$ ;  
каждый  $R^2$  независимо означает  $\text{H}$ , галоген или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -галоидалкил;  
 $R^4$  представляет собой  $\text{H}$  или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил;  
 $R^5$  означает  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ ;

каждый  $R^7$  независимо означает  $\text{C}_2$ - $\text{C}_7$ -алкилкарбонил,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_7$ -алкоксикарбонил,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_7$ -алкиламинокарбонил,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_9$ -диалкиламинокарбонил,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_7$ -галоидалкилкарбонил,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_7$ -галоидалкоксикарбонил,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_7$ -галоидалкиламинокарбонил или  $\text{C}_3$ - $\text{C}_9$ -дигалоидалкиламинокарбонил;

$n$  означает 0, 1 или 2,

или его фармацевтически приемлемую соль; и

б) фармацевтически приемлемый носитель, который подходит для применения на шкуре животного, где указанный носитель включает растворитель, который представляет собой моноэтиловый эфир диэтиленгликоля.

2. Топическая ветеринарная композиция по п. 1, в которой

$R^4$  означает  $\text{H}$ ;

$R^5$  означает  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CF}_3$ ;

$B^1$ ,  $B^2$  и  $B^3$  независимо представляют собой  $\text{CH}$ ,  $\text{C}$ -галоген или  $\text{C}$ - $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -галоидалкил.

3. Топическая ветеринарная композиция по п. 1, в которой

$R^1$  означает  $\text{CF}_3$ ;

$B^2$  означает  $\text{CH}$ ;

$B^1$  означает  $\text{C}-\text{Cl}$ ;

$B^3$  означает  $\text{C}-\text{CF}_3$ ;

$R^4$  означает  $\text{H}$ ;

$R^5$  означает  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CF}_3$ .

4. Топическая ветеринарная композиция по п. 1, в которой фармацевтически приемлемый носитель дополнительно содержит диэфир дикарбоновой кислоты, сложный эфир гликоля, эфир жирной кислоты или сложный эфир полиэтиленгликоля, масло, спирт, сложный эфир глицерина, простой эфир глицерина, пропиленгликоль, этиленгликоль, гликолькарбонат,  $\text{N}$ -метилпирролидон или их смесь.

5. Топическая ветеринарная композиция по п. 4, в которой диэфир дикарбоновой кислоты представляет собой диэфир  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{16}$ -дикарбоновой кислоты.

6. Топическая ветеринарная композиция по п. 5, в которой диэфир  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{16}$ -дикарбоновой кислоты представляет собой диэтилсебацинат или диизопропиладипинат.

7. Топическая ветеринарная композиция по п. 1, в которой фармацевтически приемлемый носитель дополнительно содержит смешанный сложный эфир сахарозы и уксусной и изомаляной кислоты, низкоплавкий воск, твердый жир или блочный сополимер этиленоксида и пропиленоксида или их комбинации.

8. Топическая ветеринарная композиция по п. 1, в которой фармацевтически приемлемый носитель дополнительно содержит формаль глицерина, пропиленкарбонат, триацетин или бензиловый спирт или

их смесь.

9. Топическая ветеринарная композиция по любому из пп.1-8, в которой изоксазолиновое активное соединение формулы (I) присутствует в концентрации от 1 до 25% (мас./об.).

10. Топическая ветеринарная композиция по любому из пп.1-9, в которой изоксазолиновое активное соединение формулы (I) присутствует в концентрации от 1 до 10% (мас./об.).

11. Топическая ветеринарная композиция по любому из пп.1-10, в которой изоксазолиновое активное соединение формулы (I) присутствует в концентрации от 1 до 5% (мас./об.).

12. Топическая ветеринарная композиция по любому из пп.1-11, в которой изоксазолиновое активное соединение формулы (I) присутствует в концентрации от 0,5 до 2,0% (мас./об.).

13. Топическая ветеринарная композиция по любому пп.1-12, которая дополнительно содержит по меньшей мере второй активный компонент, где по меньшей мере второй активный компонент представляет собой регулятор роста насекомых, неоникотиноид, фенилпиперазол, депсипептид, празиквантел, авермектин, милбемицин, тиабендазол, оксбендазол, мебендазол, фенбендазол, оксфендазол, албендазол, триклабендазол, фебантел, левамизол, пирантел, морантел, празиквантел, клозантел, клорзулон, аминоацетонитриловое активное соединение или арилоазол-2-иллицианоэтиламиноное активное соединение или их комбинацию.

14. Топическая ветеринарная композиция по п.13, в которой по меньшей мере второй активный компонент представляет собой регулятор роста насекомых.

15. Топическая ветеринарная композиция по п.14, в которой регулятор роста насекомых представляет собой (S)-метопрен, пирипроксифен, гидропрен, цирوماзин, флуазурон, люфенурон или новалурон.

16. Топическая ветеринарная композиция по п.13, в которой по меньшей мере второй активный компонент представляет собой авермектин, где авермектин представляет собой эприномектин, ивермектин или селамектин.

17. Топическая ветеринарная композиция по п.13, в которой по меньшей мере второй активный компонент представляет собой милбемицин, где милбемицин представляет собой милбемицин, милбемицин Д, милбемицин оксим или моксидектин.

18. Топическая ветеринарная композиция по любому из пп.1-17, которая является композицией для точечного применения.

19. Топическая ветеринарная композиция по любому из пп.1-17, которая является композицией для обливаний.

20. Топическая ветеринарная композиция по любому из пп.1-19, в которой изоксазолиновое соединение формулы (I) представляет собой 4-[5-[3-хлор-5-(трифторметил)фенил]-4,5-дигидро-5-(трифторметил)-3-изоксазоллил]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]этил]-1-нафталинкарбоксамид.

21. Топическая ветеринарная композиция по п.18, где объем композиции составляет от 0,1 до 10 мл.

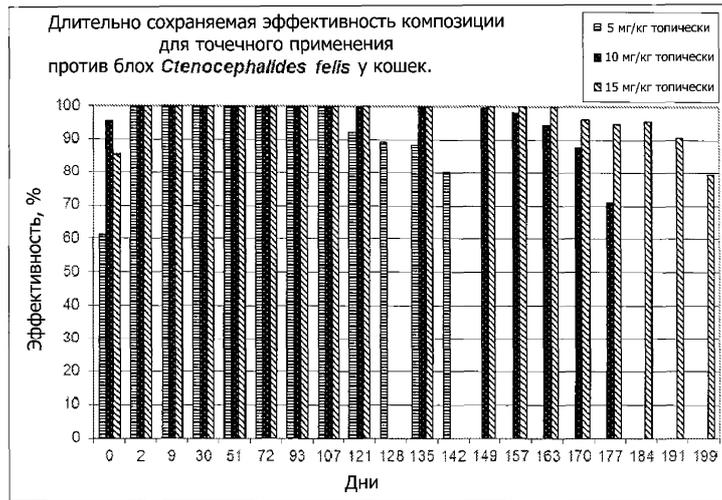
22. Топическая ветеринарная композиция по п.21, где объем композиции составляет от 0,1 до 5 мл.

23. Топическая ветеринарная композиция по п.22, где объем композиции составляет от 0,1 до 1 мл.

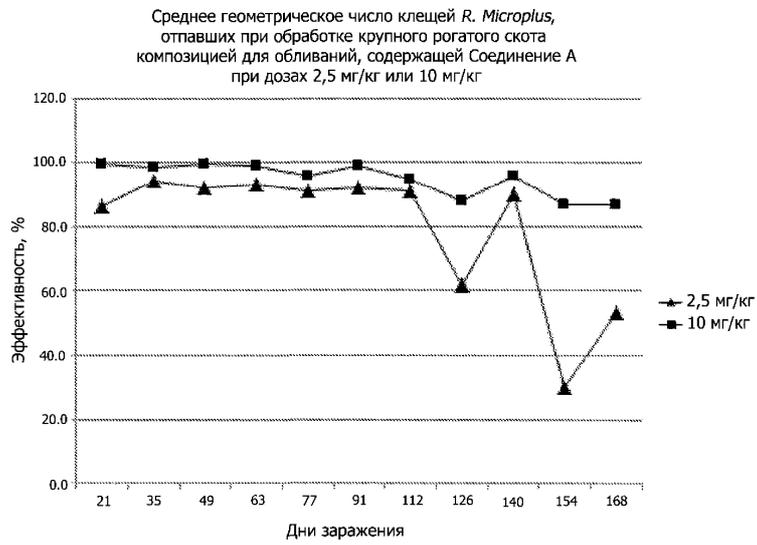
24. Топическая ветеринарная композиция по п.19, где объем композиции составляет от 10 до 100 мл.

25. Способ лечения или предупреждения заражения паразитами или инфекции у не являющегося человеком животного, который включает нанесение на животное эффективного количества топической ветеринарной композиции по п.1.

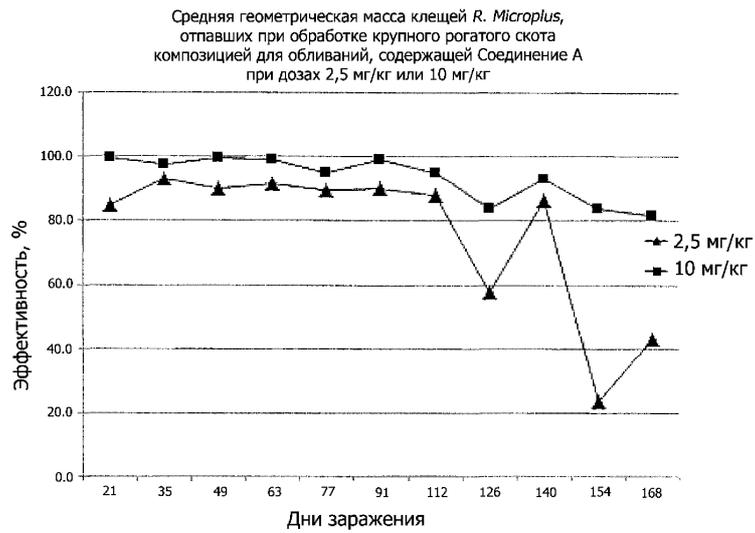
26. Применение изоксазолина формулы (I) по п.1 и носителя, состоящего из моноэтилового эфира диэтиленгликоля, для получения топической ветеринарной композиции для лечения или защиты не являющегося человеком млекопитающего от паразитов.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

